

# STYRÈNE

Dernière mise à jour : 27/09/2011

Contact : [michele.bisson@ineris.fr](mailto:michele.bisson@ineris.fr)

## EXPERTS AYANT PARTICIPÉ A LA RÉDACTION

A.TROISE, A.GOUZY, N.HOUEIX, EVEC

Historique des révisions et addendums

Version	Objet	Commentaires	Date
1	Rédaction de la fiche		2001
2	Révision partielle		2008
3	Mise à jour partielle		2009
4	Révision partielle	Sections 1, 3, 5 (sauf 5.4) et 6	2011

## DOCUMENTATION

### ETSC

Afin d'avoir une meilleure compréhension de cette fiche, les lecteurs sont invités à se référer à la méthodologie de renseignements.

Document révisé avec la collaboration de Messieurs les Docteurs Baert, Ghillebaert, Falcy, Monsieur le Professeur Haguenoer et Ferard.

# STYRÈNE

## SOMMAIRE

SOMMAIRE	2
RÉSUMÉ	5
1. GÉNÉRALITÉS	10
1.1 Identification/caractérisation	10
1.2 Principes de production	11
1.3 Utilisations	11
1.4 Principales sources d'exposition	11
2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION	12
2.1 Paramètres physico-chimiques	12
2.2 Comportement	14
2.2.1 Dans l'eau	14
2.2.2 Dans les sols	15
2.2.3 Dans l'air	15
2.3 Persistance	15
2.3.1 Dégradation abiotique	15
2.3.2 Biodégradation	15
2.4 Bio-accumulation et métabolisme	16
2.4.1 Organismes aquatiques	16
2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux	16
3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES	17
3.1 Devenir dans l'organisme	17
3.2 Toxicologie aiguë	23
3.3 Toxicologie chronique	26
3.3.1 Effets généraux (non cancérogènes - non reprotoxiques)	26
3.3.2 Effets cancérogènes	36

# STYRÈNE

3.3.3	Caractère génotoxique	38
3.3.4	Effets sur la reproduction et le développement	40
3.4	Valeurs toxicologiques de référence	44
3.4.1	Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'OEHHA, l'OMS, le RIVM, Santé Canada et l'US EPA :	44
3.4.2	Valeurs toxicologiques de référence élaborées par les institutions françaises	50
3.4.3	Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS	50
4.	DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES	53
4.1	Paramètres d'écotoxicité aiguë	53
4.1.1	Organismes aquatiques	53
4.1.2	Organismes terrestres	54
4.2	Paramètres d'écotoxicité chronique	54
4.2.1	Organismes aquatiques	54
4.2.2	Organismes terrestres	54
5.	VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES	55
5.1	Classification - Milieu de travail	55
5.2	Valeurs utilisées en milieu de travail	56
5.3	Valeurs utilisées pour la population générale	58
5.3.1	Qualité des eaux de consommation	58
5.3.2	Qualité de l'air	58
5.3.3	Valeurs moyennes dans les milieux biologiques	59
5.4	Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). Propositions de l'INERIS	59
5.4.1	Compartiment aquatique	59
5.4.2	Compartiment sédimentaire	60
5.4.3	Compartiment terrestre	60
6.	MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT	61
6.1	Famille de substances	61
6.2	Principes généraux	61

# STYRÈNE

6.2.1	Eau	61
6.2.2	Air	62
6.2.3	Sols	63
6.2.4	Autres compartiments	64
6.3	Principales méthodes	65
6.3.1	Eau	65
6.3.2	Air	69
6.3.3	Sols	73
6.3.4	Autres compartiments	75
6.3.5	Tableau de synthèse	76
7.	BIBLIOGRAPHIE	77

# STYRÈNE

## RÉSUMÉ

### Généralités - Principales Utilisations - Concentrations ubiquitaires

Le styrène est utilisé dans la fabrication de matières plastiques, de caoutchouc synthétique, de polystyrène, de résines polymères (ABS), de résines polyester (pour matériaux de construction et bateaux) et de résines échangeuses d'ions. Il sert également à renforcer les fibres de verre, à fabriquer des matériaux isolants et des revêtements de protection. Il est d'autre part utilisé en synthèse organique.

Outre les sources anthropiques, il existe également certaines sources naturelles : le styrène est présent dans la sève des arbres styracés, dans la houille ainsi que dans le goudron d'huile de schiste et constitue un sous-produit naturel du métabolisme fongique et microbien de quelques espèces.

### Classification

- directive 67/548/CEE : R10 - Xn; R20 - Xi; R36/38.
- règlement CLP 1272/2008 : Flam. Liq. 3 ; H226 - Acute Tox. 4 \* ; H332 - Eye Irrit. 2 ; H319 - Skin Irrit. 2 ; H315

### Données toxicologiques

#### ▪ Toxicocinétique

Chez l'homme, le styrène est rapidement absorbé par inhalation (60-88 %) et dans une moindre mesure par voie cutanée et orale. Après absorption, le styrène est rapidement distribué. Il s'accumule principalement dans les tissus adipeux et dans de plus faibles proportions dans le foie, les reins, le cœur, les poumons, le cerveau et la rate. La métabolisation du styrène a lieu essentiellement dans le foie par les cytochromes P450 et forme du styrène 7,8-oxyde. Les acides mandélique et phénylglyoxylique sont les deux principaux métabolites et représentent respectivement 85 % et 10 % du styrène absorbé. Ces métabolites sont éliminés dans les urines et seul 0,7-2,2 % du styrène inhalé est exhalé non métabolisé.

Chez l'animal, les voies majeures de métabolisation sont différentes de celles chez l'homme. Les acides mandélique et phénylglyoxylique ne représentent que 50 à 70 % du styrène absorbé. Une autre voie de métabolisation représente environ 40 % du styrène absorbé, avec formation d'acide mercapturique, excrété dans les urines sous la forme d'acide hydroxymcapturique. Comme chez l'homme, le styrène est majoritairement éliminé dans les urines (85 %), et dans de plus faibles proportions par exhalation (12 %) et dans les fèces (2 %).

# STYRÈNE

## ▪ Toxicité aiguë

Chez l'homme, l'exposition aiguë à des vapeurs de styrène provoque principalement des effets neurologiques (troubles de l'équilibre, malaises, vertiges, troubles vestibulo-oculomoteurs, diminution de l'acuité visuelle, modifications de l'EEG), une irritation des voies respiratoires supérieures, une irritation oculaire, des nausées, et des céphalées. Par ingestion, à fortes doses, le styrène provoque une irritation de la gorge, du nez, des yeux, de la peau ainsi que des douleurs abdominales. Par voie cutanée, le styrène est irritant pour la peau et les yeux en cas de projection.

Les données chez l'animal confirment les informations chez l'homme. Toutefois, chez l'animal, l'exposition à d'importantes concentrations par inhalation conduit à une nécrose hépatique centro-lobulaire, une perte d'audition, des convulsions, des tremblements, une perte de conscience, ainsi qu'une atteinte pulmonaire (œdème et signes hémorragiques).

## ▪ Toxicité chronique

### - Effets systémiques

Chez l'homme, l'exposition chronique au styrène par inhalation provoque principalement des effets neurologiques (altération de l'équilibre, augmentation des temps de réaction et des vitesses de conduction nerveuse, troubles de l'audition,...) mais également des effets pulmonaires (irritation des voies respiratoires supérieures), hématologiques, et hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques).

Chez l'animal, l'exposition chronique par inhalation induit essentiellement des effets neurologiques, ototoxiques, hépatiques, et pulmonaires. Par voie orale, le styrène peut provoquer des effets neurologiques, hématologiques et des effets irritants sur l'œsophage et l'estomac.

### - Effets cancérogènes et génotoxiques

Les informations disponibles ne sont pas suffisantes pour établir un lien de causalité entre l'exposition professionnelle au styrène et l'apparition de cancers. Le nombre de cas reste faible et les travailleurs sont exposés à d'autres polluants comme le butadiène ou le benzène. L'IARC est le seul organisme à avoir classé le styrène comme pouvant être cancérogène pour l'homme.

Chez l'animal, les études disponibles montrent une augmentation significative des adénomes broncho-alvéolaires chez la souris. Toutefois, comme le métabolisme du styrène n'est pas le même que chez l'homme, le mécanisme impliqué dans le développement de ces tumeurs ne peut pas être extrapolé à l'homme.

L'Union Européenne n'a pas classé le styrène comme cancérogène et le CIRC l'a classé dans le groupe 2B (cancérogène possible).

# STYRÈNE

Dans les études *in vitro*, le styrène est faiblement mutagène et clastogène après métabolisation. Dans les études *in vivo*, des adduits à l'ADN et des échanges entre chromatides sœurs ont été observés à forte concentration après plusieurs expositions. Le métabolite principal chez l'homme, le styrène 7,8-oxyde se fixe à l'ADN, il est clastogène et mutagène.

Le styrène a été examiné par l'Union Européenne mais n'a pas été classé mutagène.

## - Effets sur la reproduction et le développement

Chez l'homme, plusieurs études montrent des effets sur la reproduction (oligoménorrhées, anomalies et diminution des spermatozoïdes) suite à une exposition au styrène. Cependant, certaines études présentent des résultats discordants, et ne permettent pas de conclure sur la reprotoxicité du styrène.

D'anciennes études suggéraient un lien entre l'exposition au styrène et les effets sur le développement (malformations, avortements spontanés) mais d'autres plus récentes n'ont montré aucun effet sur le développement. Les données humaines ne sont pas suffisantes pour évaluer le potentiel de toxicité sur le développement.

Chez l'animal, l'exposition par voie orale au styrène entraîne une atteinte testiculaire et une diminution de la testostérone. Par inhalation, aucune altération de la capacité de reproduction, de la spermatogénèse ou du cycle œstral n'est observée.

L'exposition par inhalation au styrène entraîne une augmentation du taux de mortalité néonatale, des anomalies du squelette et des reins, un retard de développement post-natal, des anomalies neurocomportementales et neurochimiques ainsi qu'une diminution de la croissance pondérale maternelle. Cependant, une étude récente de reproduction sur deux générations ne montre aucun effet sur le développement. Par voie orale, il est uniquement observé une toxicité maternelle.

Le styrène a été examiné par l'Union Européenne mais n'a pas été classé pour ses effets reprotoxiques.

## ▪ Choix de VTR

Type d'effet	Substances chimiques (n° CAS)	Source	Voie d'exposition (durée)	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision de VTR	Date de choix
Effet à seuil	Styrène (100-42-5)	ATSDR	Orale (aiguë)	1 000	MRL = 0,1 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	2010	2011
		US EPA	Orale (chronique)	1 000	RfD = 0,2 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	1990	2011
		ATSDR	Inhalation (chronique)	30	MRL = 0,2 ppm (0,86 mg.m <sup>-3</sup> )	2010	2011

# STYRÈNE

## Devenir environnemental et données écotoxicologiques

### ▪ Devenir environnemental

- Persistance

Le styrène est peu persistant dans l'environnement. Il est facilement biodégradable dans l'eau en conditions aérobies ainsi que dans le sol.

- Comportement

La solubilité du styrène dans l'eau est de 300 mg.L<sup>-1</sup>. Il est faiblement soluble dans l'eau, volatile et moyennement mobile dans les sols.

- Bioaccumulation

Pour les organismes aquatiques, le BCF de 74, estimé à l'aide des équations présentées dans le TGD (CE, 1996) (estimation QSAR du BCF), est recommandé.

### ▪ Ecotoxicité pour les organismes aquatiques

#### ○ de la colonne d'eau

- Ecotoxicité aiguë

L'ensemble des résultats de toxicité aiguë répertoriés, indique peu de variabilité inter-espèce. La CL<sub>50</sub> (96h) observée la plus faible a été obtenue pour *Pimephales promelas* et est de 4,02 mg.L<sup>-1</sup>. Pour les invertébrés, la plus faible CE<sub>50</sub> (48h) observée est de 4,7 mg.L<sup>-1</sup>. Une étude sur la croissance des algues présente une CE<sub>50</sub> (72h) de 4,9 mg.L<sup>-1</sup>.

- Ecotoxicité chronique

Aucun résultat d'essai valide n'a pu être trouvé dans la littérature.

# STYRÈNE

## o benthiques

- Ecotoxicité aiguë

Aucun résultat d'essai valide n'a pu être trouvé dans la littérature.

- Ecotoxicité chronique

Aucun résultat d'essai valide n'a pu être trouvé dans la littérature.

## ▪ Ecotoxicité pour les organismes terrestres, y compris faune terrestre

- Ecotoxicité aiguë

Un essai réalisé sur *Eisenia foetida* donne une CL<sub>50</sub>(14j) de 120 mg.kg<sup>-1</sup> et une NOEC(14j) de 44 mg.kg<sup>-1</sup>.

- Ecotoxicité chronique

Aucun résultat d'essai valide n'a pu être trouvé dans la littérature.

## ▪ PNEC

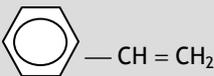
Substances chimiques	Compartiment	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
Styrène (100-42-5)	PNEC <sub>eau</sub>	100	40	µg.L <sup>-1</sup>	(INERIS, 2001)
	PNEC <sub>sed</sub>	Coefficient de partage	726,1 1 887,9	µg.kg <sup>-1</sup> de sédiment humide µg.kg <sup>-1</sup> de sédiment sec	(INERIS, 2001)
	PNEC <sub>sol</sub>	Coefficient de partage	255 288	µg.kg <sup>-1</sup> de sol humide µg.kg <sup>-1</sup> de sol sec	(INERIS, 2001)
	PNEC <sub>oral</sub> *	-	-	-	(INERIS 2001)

\*= Compte tenu des BCF, l'empoisonnement secondaire des niveaux trophiques supérieurs n'est pas attendu.

# STYRÈNE

## 1. GÉNÉRALITÉS

### 1.1 Identification/caractérisation

Substance chimique	N° CAS	N° EINECS	Synonymes	Forme physique (*)
<p>STYRENE C<sub>8</sub>H<sub>8</sub></p> 	100-42-5	202-851-5	<p>Phényléthylène Styrolène Vinylbenzène Cinnamène Ethénylbenzène Phénéthylène Phényléthène</p>	liquide visqueux

(\*) dans les conditions ambiantes habituelles

#### Impuretés<sup>(1)</sup>

- aldéhydes (benzaldéhyde) 200 ppm
- peroxydes (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ≤ 100 ppm
- éthyl-benzène ≤ 85 ppm
- chlorures ≤ 50 ppm
- ter-butylcatéchol 10 à 55 ppm
- soufre ≤ 25 ppm
- polymère ≤ 10 ppm
- benzène ≤ 1 ppm

(1) les différentes impuretés et leur concentration exprimée en ppm (poids) sont issues de l'HSDB (2000).

# STYRÈNE

## 1.2 Principes de production

Deux méthodes sont utilisées pour produire le styrène :

- la déshydrogénation d'éthyl-benzène (plus de 90 % de la production mondiale de styrène utilise cette méthode),
- l'oxydation d'éthyl-benzène en hydroperoxyde d'éthyl-benzène qui réagit avec le propylène pour donner de l'oxyde de propylène et de l'alpha-phényléthanol. Ce dernier est déshydraté pour obtenir le styrène (OMS IPCS, 1983).

Dans les deux méthodes, l'éthyl-benzène utilisé est produit par alkylation du benzène avec de l'éthylène.

## 1.3 Utilisations

Le styrène est utilisé dans la fabrication de matières plastiques, de caoutchouc synthétique (caoutchouc butadiène-styrène (SBR)), de polystyrène, de systèmes de copolymères (ABS, SAN, MBS), de résines pour les matériaux de construction et l'industrie navale (sous forme de polyester insaturé), et de résines échangeuses d'ions. Il sert également à renforcer les fibres de verre, à fabriquer des matériaux isolants et d'emballage, des revêtements de protection et dans l'industrie automobile.

Il est d'autre part utilisé en synthèse organique.

## 1.4 Principales sources d'exposition

Le styrène présent dans l'environnement est essentiellement anthropique.

Des quantités importantes peuvent être rejetées dans l'environnement au cours de la production et de l'utilisation, notamment lors de la fabrication de polymères.

Il est également présent dans les échappements de moteurs thermiques à allumage par bougies (en particulier échappements d'automobiles), dans les flammes oxyacétyléniques, la fumée de cigarette et les gaz émis par la pyrolyse des garnitures de freins. Le raffinage d'huile peut aussi induire la formation de styrène.

Secondairement, le styrène peut être formé naturellement en très faibles quantités : des traces ont été identifiées dans des exsudats gommeux provenant du tronc endommagé de certains arbres.

# STYRÈNE

## Concentrations ubiquitaires

Milieu	Concentration
Air	< 1 µg.m <sup>-3</sup> (1)
Eau -rivières, mers, eaux souterraines	(2)
Sols	(2)
Sédiments	(2)

(1) Estimé sur la base de données fournies par l'HSDB (2000).

(2) Pas de données disponibles.

Pour les autres milieux environnementaux, les informations sont inexistantes ou insuffisantes pour retenir une valeur.

## 2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

### 2.1 Paramètres physico-chimiques

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
<b>Facteur de conversion</b> (dans l'air à 20 °C)	1 ppm = 4,3 mg.m <sup>-3</sup> 1 mg.m <sup>-3</sup> = 0,23 ppm		
<b>Seuil olfactif (ppm)</b> - dans l'air	(1)	0,02 - 0,15	(Kirk-Othmer, 1983), (NIOSH-OSHA, 1978), (TNO, 1977)
- dans l'eau douce	(1)	0,04 - 0,73	(Prager, 1995), (TNO, 1977)
<b>Masse molaire</b> (g.mol <sup>-1</sup> )	104,15		(HSDB, 2000), (IUCLID, 1996), (Merck, 1996), (Weiss, 1986)
<b>Point d'ébullition (°C)</b> (à pression normale)	145,2(2)	145 - 146	(Guide de la chimie, 1999), (IARC, 1979), (INRS, 1997), (IUCLID, 1996), (Prager, 1995), (Verschuere, 1996), (Weiss, 1986)
<b>Pression de vapeur</b> (Pa)	620(3) à 20 °C	599,95 - 666,61	(Guide de la chimie, 1999), (HSDB, 2000), (INRS, 1997), (IUCLID, 1996), (Prager, 1995), (Verschuere, 1996)

# STYRÈNE

Densité -liquide	$D_4^{20}$ : 0,906		(Guide de la chimie, 1999), (HSDB, 2000), (IARC, 1979), (INRS, 1997), (IUCLID, 1996), (Kirk-Othmer, 1983), (Merck, 1996), (Prager, 1995), (Weiss, 1986)
		3,6 <sub>(4)</sub>	(HSDB, 2000)
Tension superficielle (N.m <sup>-3</sup> )	3,214.10 <sup>-2</sup> à 19 °C		(HSDB, 2000), (Prager, 1995), (Weiss, 1986)
	3,086.10 <sup>-2</sup> à 20 °C		(Kirk-Othmer, 1983)
Viscosité dynamique (Pa.s)	0,763.10 <sup>-3</sup> à 20 °C		(Guide de la chimie, 1999), (Kirk-Othmer, 1983)
Solubilité (mg.L <sup>-1</sup> ) dans l'eau	300 à 20 °C		(HSDB, 2000), (IUCLID, 1996), (Verschueren, 1996)
	320 à 25 °C		(Kirk-Othmer, 1983)
Point éclair en coupelle fermée (°C)	31 <sub>(2)</sub>	31-34,4	(Guide de la chimie, 1999), (INRS, 1997), (IUCLID, 1996), (Merck, 1996)
Limites d'explosivité dans l'air (%)	Inférieure : 1,1		(IUCLID, 1996)
	Supérieure : 6,1		(Guide de la chimie, 1999), (INRS, 1997), (IUCLID, 1996), (Kirk-Othmer, 1983), (Prager, 1995)
Log Kow	3,02 <sub>(5)</sub>	2,82-3,16	(HSDB, 2000), (IUCLID, 1996), (Prager, 1995), (US EPA, 1996)
Koc (l.kg <sup>-1</sup> )	912 <sub>(6)</sub>		(US EPA, 1996)
	352 <sub>(10)</sub>		(CE, 2002)
Coefficient de partage sol- eau : Kd (l.kg <sup>-1</sup> )	<sub>(7)</sub>	7,04 - 18,2 <sub>(7)</sub>	
Coefficient de partage sédiments-eau : Kd (l.kg <sup>-1</sup> )	<sub>(8)</sub>	17,6 - 45,6 <sub>(8)</sub>	

# STYRÈNE

Constante de Henry (Pa.m <sup>3</sup> .mol <sup>-1</sup> )	279 à 25 °C	(HSDB, 2000), (US EPA, 1996)
Coefficient de diffusion dans l'air (cm <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup> )	7,1.10 <sup>-2</sup> à 25 °C	(US EPA, 1996)
Coefficient de diffusion dans l'eau (cm <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup> )	8.10 <sup>-6</sup> à 25 °C	(US EPA, 1996)
Coefficient de diffusion à travers le PEHD(m <sup>2</sup> .j <sup>-1</sup> )	2.10 <sup>-6</sup> à 20 °C	(Veerkamp et Berge, 1994)
Perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm.h <sup>-1</sup> )	0,7 <sub>(9)</sub>	(US EPA, 1992)

Choix des valeurs :

(1) la dispersion des données ne permet pas de définir une valeur précise, seule l'étendue de la dispersion est indiquée.

(2) valeur la plus fréquemment citée par les différentes sources bibliographiques.

(3) moyenne arithmétique des valeurs provenant des différentes sources bibliographiques.

(4) par rapport à l'air.

(5) moyenne arithmétique des trois valeurs mesurées retrouvées (2,95 - 2,96 - 3,16).

(6) mesure expérimentale.

(7) La valeur pourra être calculée à partir de l'expression suivante :  $K_d = foc \times K_{oc}$  (suivant l'hypothèse d'une adsorption sur la seule fraction organique du sol, du sédiment ou des matières en suspension, ce qui revient à négliger l'adsorption sur la fraction minérale et qui conduit à majorer le transfert du sol vers l'eau ou l'air). La valeur de foc est issue de mesure de terrain ou par défaut une valeur issue de la littérature, par exemple celle du TGD (CE, 1996), de 0,02 pour foc\_sol, de 0,05 pour foc\_sed, de 0,1 pour foc\_mes. Les valeurs signalées : valeur calculée à partir de  $K_d = foc_{sol} \times K_{oc} = 0,02 \times 912$  (la valeur de foc\_sol est issue du TGD).

(8) La valeur pourra être calculée à partir de l'expression suivante :  $K_d = foc \times K_{oc}$  (suivant l'hypothèse d'une adsorption sur la seule fraction organique du sol, du sédiment ou des matières en suspension, ce qui revient à négliger l'adsorption sur la fraction minérale et qui conduit à majorer le transfert du sol vers l'eau ou l'air). La valeur de foc est issue de mesure de terrain ou par défaut une valeur issue de la littérature, par exemple celle du TGD (CE, 1996), de 0,02 pour foc\_sol, de 0,05 pour foc\_sed, de 0,1 pour foc\_mes. Les valeurs signalées : valeur calculée à partir de  $K_d = foc_{sed} \times K_{oc} = 0,05 \times 912$  (la valeur de foc\_sed est issue du TGD).

(9) valeur expérimentale obtenue in vivo chez l'homme.

(10) valeur calculée.

## 2.2 Comportement

### 2.2.1 Dans l'eau

La solubilité du styrène dans l'eau est de 300 mg.L<sup>-1</sup>. Il peut être adsorbé sur les solides en suspension ainsi que sur les sédiments sur la base du Koc.

# STYRÈNE

## 2.2.2 Dans les sols

Le styrène est moyennement mobile dans les sols. Il peut cependant gagner les eaux souterraines.

## 2.2.3 Dans l'air

Il est volatil, et particulièrement depuis la surface de l'eau compte tenu de sa faible solubilité dans l'eau.

Sa demi-vie de volatilisation, à partir d'une masse d'eau dont la profondeur est de 1 mètre, un courant de  $1 \text{ m.s}^{-1}$  et un vent de  $3 \text{ m.s}^{-1}$ , est estimée à 3 heures. Environnement Canada a estimé des demi-vies de 3 jours dans un étang et de 13 jours dans un lac oligotrophe (Environnement Canada, 1993).

## 2.3 Persistance

### 2.3.1 Dégradation abiotique

Le styrène se dégrade dans l'air par oxydation avec les radicaux OH et par réaction avec l'ozone. Des demi-vies de 7,2 heures lors de réaction avec des radicaux OH (Bignozzi *et al.*, 1981) et de 9,2 heures lors de réactions avec l'ozone (Bufalini et Altshuller, 1965) ont été mesurées. L'utilisation couplée des vitesses de dégradation de ces deux phénomènes donne une demi-vie de 4 heures (CE, 2000).

Le styrène est donc peu persistant dans l'environnement.

Le styrène est impliqué dans des réactions photochimiques indirectes et est générateur de smog photochimique (HSDB, 2000).

Les produits de dégradation majoritaires du styrène sont le formaldéhyde et le benzaldéhyde. Il a été estimé, lors d'une expérience mesurant le taux de décroissance d'ozone en excès de styrène, que 37 % (molaire) des produits de dégradation étaient du formaldéhyde et 41 % (molaire) du benzaldéhyde (Tuazon *et al.*, 1993).

L'hydrolyse ne peut être envisagée puisque le styrène ne contient pas de groupements hydrolysables (Howard *et al.*, 1991).

### 2.3.2 Biodégradation

#### Eaux de surface

Des tests ont montré que le styrène est facilement biodégradable en condition d'aérobie :

- 87 % sont dégradés après 20 jours en eau douce et 80 % en eau de mer reconstituée dans un test en flacon fermé (Price *et al.*, 1974),
- 68 % sont dégradés après 10 jours dans un test ISO DIS 9408 (respiration manométrique) ((BASF AG, 1988) : Ecological laboratory unpublished data, test n° 388576).

# STYRÈNE

Dans les eaux souterraines la dégradation du styrène est plus lente : une demi-vie de 4 à 30 semaines a été estimée (Howard *et al.*, 1991).

En résumé, dans l'eau douce la demi-vie est estimée à 15 jours. Pour l'environnement marin, à cause de populations microbiennes moins denses, une demi-vie de 45 jours peut être estimée.

## Sol

Le styrène est facilement biodégradable dans le sol, des tests ont montrés que 87 à 97 % du styrène (présent à des concentrations de 2 g.kg<sup>-1</sup>) a été dégradé après 20 jours (Sielicki *et al.*, 1978).

## Milieu anaérobie

En milieu anaérobie, le styrène est lentement dégradé par *Enterobacter cloacae*. Sa biodégradation entraîne la formation de 1-phényléthanol et d'un certain nombre de produits aromatiques et aliphatiques (Grbic-Galic, 1990).

## 2.4 Bio-accumulation et métabolisme

### 2.4.1 Organismes aquatiques

Un BCF de 13,5 a été observé sur poisson (Ogata *et al.*, 1984), ce qui est plus faible que la valeur attendue pour une substance ayant un log Kow de 3. Ce résultat expérimental ne peut pas être validé du fait du manque d'informations fournies par les auteurs. En conséquence, nous recommandons la valeur de 74 estimée à l'aide des équations présentées dans le TGD (CE, 1996) (estimation QSAR du BCF).

### 2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux

Aucun résultat d'essai valide n'a pu être trouvé dans la littérature.

# STYRÈNE

## 3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES

L'ensemble des informations et des données toxicologiques provient de diverses monographies publiées par des organismes reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents (ATSDR, 1992, 2010 ; IARC, 1979, 1987, 1994, 2002 ; OMS IPCS, 1983 ; US EPA, 1987 ; US EPA (IRIS), 1990, 1993). Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

### 3.1 Devenir dans l'organisme

#### Études chez l'homme

##### Absorption

La pénétration du styrène se produit aussi bien par inhalation que par voie cutanée. Cependant, l'inhalation est la voie d'exposition au styrène la plus fréquente.

La rétention du styrène inhalé est estimée entre 60 et 88 % pour des concentrations comprises entre 20 et 200 ppm (86 et 860 mg.m<sup>-3</sup>) (Bardodej et Bardodejova, 1970 ; Engström *et al.*, 1978a ; Engström *et al.*, 1978b ; Fernandez et Caperos, 1977 ; Fisevora-Bergerova et Teisinger, 1965 ; IARC, 1994, 2002 ; Johanson *et al.*, 2000 ; Kjellberg *et al.*, 1979 ; Löf *et al.*, 1986a ; Löf *et al.*, 1986b ; Norstrom *et al.*, 1992 ; Pezzagno *et al.*, 1985 ; Ramsey *et al.*, 1980 ; Stewart *et al.*, 1968 ; Wenker *et al.*, 2001a, 2001b ; Wieczorek et Piotrowski, 1985 ; Wigaeus *et al.*, 1983 ; Wigaeus *et al.*, 1984).

L'absorption cutanée de vapeurs de styrène chez des volontaires sains exposés à des concentrations de 600 ppm (2 580 mg.m<sup>-3</sup>) est faible. Elle représente 0,1-2 % de l'absorption par inhalation (Riihimaki et Pfaffli, 1978).

Lors de l'application de styrène sur les avant-bras de volontaires sains à des concentrations de 66-269 mg.L<sup>-1</sup>, l'absorption cutanée est estimée à 9-15 mg.cm<sup>-2</sup>.h<sup>-1</sup> (Dutkiewicz et Tyras, 1968). Lors de l'immersion d'une main de chaque volontaire pendant 10-30 minutes dans le styrène liquide, l'absorption cutanée est environ égale à 60 µg.cm<sup>-2</sup>.h<sup>-1</sup> (Berode *et al.*, 1985). Par conséquent, l'absorption cutanée du styrène est faible, et elle dépend essentiellement de la surface de contact.

##### Distribution

La distribution du styrène dans l'organisme a été étudiée chez l'homme pour une exposition par inhalation.

Une exposition continue au styrène entraîne une augmentation rapide de la concentration sanguine qui peut atteindre un plateau. Le styrène se distribue largement dans l'organisme. Les concentrations les plus importantes sont mesurées dans le tissu adipeux, mais le styrène ne s'y stocke pas à long terme (Engström *et al.*, 1978a ; Engström *et al.*, 1978b).

# STYRÈNE

Les concentrations en styrène dans les tissus adipeux de volontaires sains exposés par inhalation à des concentrations de 8 à 20 ppm (34 à 86 mg.m<sup>-3</sup>) sont de 2,8-8,1 mg.kg<sup>-1</sup> en début d'exposition et 4,7-11,6 mg.kg<sup>-1</sup> en fin d'exposition. La demi-vie du styrène dans le tissu adipeux est estimée à 2-5 jours (Chmielewski et Renke, 1976 ; Engström *et al.*, 1978a ; Engström *et al.*, 1978b). Des travailleurs exposés à des concentrations supérieures à 50 ppm (215 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 8 heures ont montré des concentrations sanguines de 120 à 684 µg.L<sup>-1</sup> en fin d'exposition. Chez l'homme exposé à des concentrations de 70 ppm (300 mg.m<sup>-3</sup>) de styrène pendant 2 heures et pratiquant un exercice physique léger, des concentrations sanguines de 2 000 µg.L<sup>-1</sup> sont obtenues après 75 minutes et des concentrations de 5 000 µg.kg<sup>-1</sup> dans les tissus adipeux après 30-90 minutes d'exposition (Wigaeus *et al.*, 1983).

Quelle que soit la voie d'exposition, le styrène se distribue dans le foie, les reins, le cœur, les graisses sous-cutanée, les poumons, le cerveau et la rate (Sumner et Fennell, 1994).

## Métabolisation

Après une exposition par inhalation, la métabolisation du styrène a lieu majoritairement dans le foie ; cependant, le styrène peut être métabolisé dans d'autres tissus, en particulier dans le poumon et la cavité nasale. Toutefois, ces sites de métabolisation restent très limités (Cruzan *et al.*, 2005b).

Plusieurs voies de métabolisation existent pour le styrène et sont récapitulées au niveau de la figure 1 ci après (ATSDR, 2010).

La principale voie métabolique du styrène est la transformation en 7,8-oxyde de styrène par les cytochromes P450 hépatiques, en particulier les CYP 2B6, 2E1 et 1A2 (Kim *et al.*, 1997 ; Nakajima *et al.*, 1993). L'isoforme 2E1 est la plus active pour une exposition à de faibles concentrations et l'isoforme 2B6 est la plus active pour une exposition à de fortes concentrations. L'activité des isoformes 1A2 et 2E1 est deux fois moindre que celle de l'isoforme 2B6. Le styrène peut également être métabolisé en 7,8-oxyde de styrène par les cytochromes P450 pulmonaires (essentiellement le 2F1). L'oxyde de styrène ainsi formé est ensuite métabolisé par l'époxyde hydrolase en phényléthylène glycol qui est transformé en acide mandélique via l'alcool/aldéhyde déshydrogénase. Cet acide est lui-même métabolisé en acide phénylglyoxylique, et acide hippurique (métabolites ultimes) par l'alcool déshydrogénase (Cruzan *et al.*, 2002 ; IARC, 2002 ; Sumner et Fennell, 1994). Ces composés sont éliminés dans les urines et 95 % des métabolites urinaires excrétés à la suite d'une exposition au styrène sont dérivés du styrène glycol (acide mandélique, acide phénylglyoxylique, acide hippurique). L'acide mandélique est le principal métabolite chez l'homme, il représente 85 % de la dose absorbée. L'époxyde est très réactif et forme des liaisons covalentes avec des protéines. C'est une molécule qui pourrait être responsable d'allergies (Sjöborg *et al.*, 1984). Le styrène serait ainsi un pro-haptène métabolisé en oxyde au niveau de la peau.

Le 7,8-oxyde de styrène peut également être conjugué au glutathion et former de l'acide phénylhydroxyéthylmercapturique. Une voie métabolique mineure entraîne la formation de phénylacétaldéhyde à partir de la métabolisation du styrène par les cytochromes P450 en

# STYRÈNE

phényléthanol et acide phénylacéturique. Une autre voie métabolique mineure est possible et induit la formation de vinylphénol (Cruzan *et al.*, 2002 ; IARC, 2002 ; Sumner et Fennell, 1994).

Le polymorphisme des cytochromes P450 est à l'origine de sous-populations qui sont plus sensibles à la toxicité du styrène (Rueff *et al.*, 2009).

Le métabolisme du styrène est concentration-dépendant. Chez l'homme, le métabolisme du styrène serait saturable dès 100 ppm (430 mg.m<sup>-3</sup>) (Löf et Johanson, 1993). Il est supposé qu'il pourrait être stocké.

## Elimination

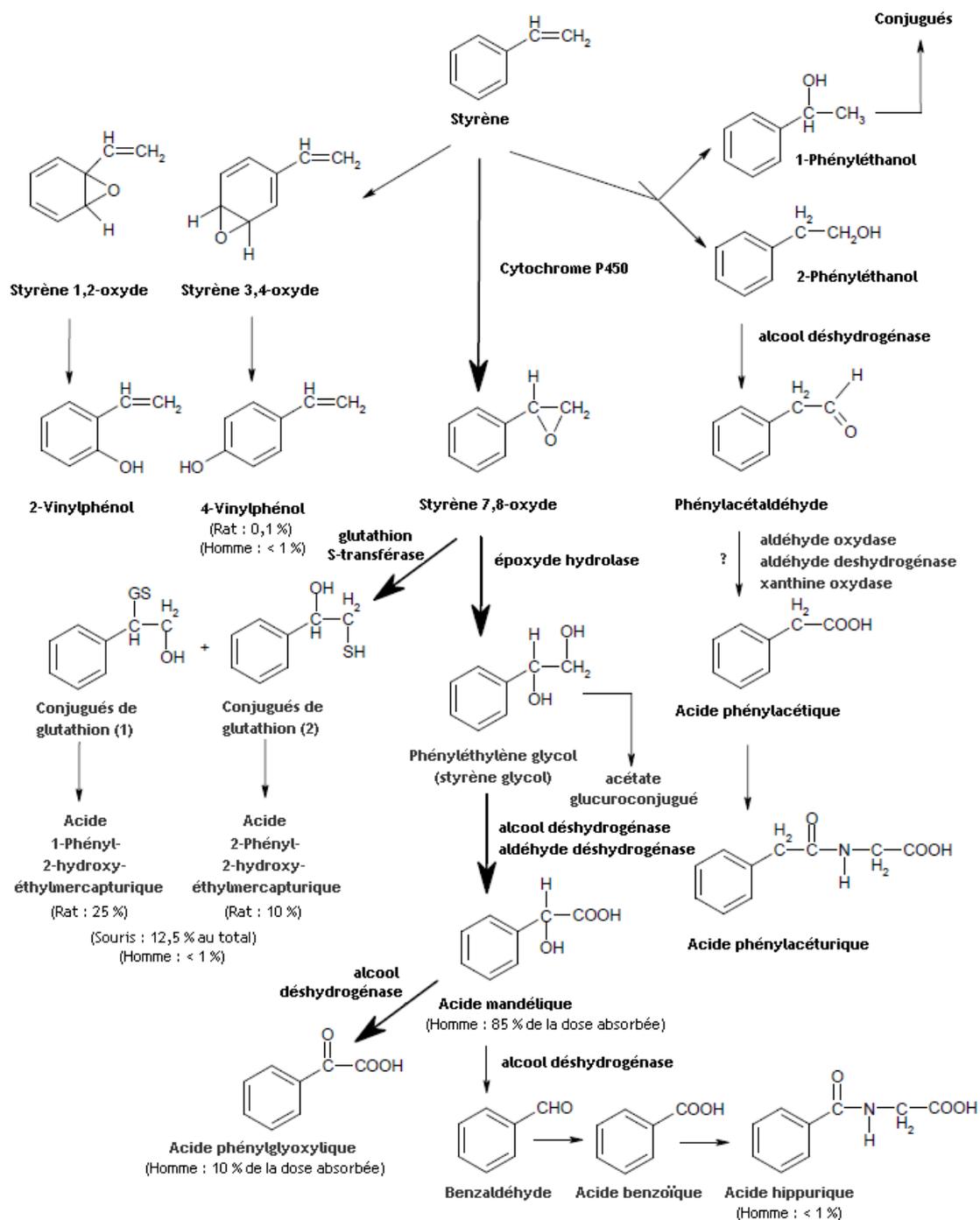
Le styrène est presque totalement excrété dans les urines sous forme de métabolites. Cependant à fortes doses, le métabolisme est saturable. L'acide mandélique et l'acide phénylglyoxylique sont les deux principaux métabolites urinaires, leur élimination est biphasique avec des demi-vies de 10 et 26 h pour l'acide phénylglyoxylique et 4-9 h et 17-26 h pour l'acide mandélique. (Bond, 1989 ; Sumner et Fennell, 1994).

Seuls 0,7 à 2,2 % du styrène inhalé sont exhalés sous forme inchangée chez 4 sujets exposés à 50 ppm (215 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 2 h (Johanson *et al.*, 2000). De faibles quantités de styrène non métabolisé sont également retrouvées au niveau des urines (Gobba *et al.*, 1993 ; Pezzagno *et al.*, 1985).

**Résumé :** Chez l'homme, le styrène est rapidement absorbé par inhalation (60-88 %) et dans une moindre mesure par voie cutanée et orale. Après absorption, le styrène est rapidement distribué. Il s'accumule principalement dans les tissus adipeux et dans de plus faibles proportions dans le foie, les reins, le cœur, les poumons, le cerveau et la rate. La métabolisation du styrène a lieu essentiellement dans le foie par les cytochromes P450 et forme du styrène 7,8-oxyde. Les acides mandélique et phénylglyoxylique sont les deux principaux métabolites et représentent respectivement 85 % et 10 % du styrène absorbé. Ces métabolites sont éliminés dans les urines et seul 0,7-2,2 % du styrène inhalé est exhalé non métabolisé.

# STYRÈNE

Figure 1 : schéma du métabolisme du styrène (ATSDR, 2010)



# STYRÈNE

## Études chez l'animal

### Absorption

L'absorption cutanée de vapeurs de styrène a été étudiée chez des rats mâles Fischer 344 par inhalation (McDougal *et al.*, 1990). Pour des expositions à des doses de 3 000 ppm (12 900 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 4 h la concentration sanguine maximale est environ 10 µg.mL<sup>-1</sup> et la constante de perméabilité de 1,753 cm.h<sup>-1</sup>. Lors d'une exposition mixte (inhalation et cutanée), l'absorption cutanée correspond à 9,4 % de l'absorption totale.

Lors d'exposition par inhalation à des concentrations de 50 à 2 000 ppm (215 à 8 600 mg.m<sup>-3</sup>) de styrène chez les rats, l'absorption est rapide et proportionnelle à la concentration en styrène dans l'air. Cependant, les concentrations sanguines de styrène atteignent un plateau après 6 à 8 heures lors d'exposition à des concentrations de 80 à 1 200 ppm (344 à 5 160 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 24 heures (Ramsey et Young, 1978 ; Withey et Collins, 1979).

L'absorption par le tractus gastro-intestinal est rapide et complète chez le rat. En quelques minutes, le pic plasmatique de 6 µg.mL<sup>-1</sup> est atteint après administration d'une solution aqueuse de styrène à des concentrations de 315 µg.mL<sup>-1</sup>. Cette absorption est réduite lorsque le styrène est administré dans les huiles végétales (Withey, 1976).

### Distribution

La distribution dans l'organisme du styrène chez les rats exposés par inhalation a essentiellement lieu dans les tissus riches en graisses. Selon les études, les concentrations les plus élevées sont mesurées dans les reins, le foie, le pancréas, le cerveau ainsi que dans les graisses périrénales où les concentrations sont 10 fois plus importantes que pour les autres tissus ou organes (Löf *et al.*, 1983 ; Löf *et al.*, 1984 ; Plotnick et Weigel, 1979 ; Teramoto et Horiguchi, 1979). Le styrène se distribue dans les fœtus de rattes gestantes exposées par inhalation à des concentrations beaucoup plus importantes que celles mesurées dans les tissus et organes maternels (Withey et Karpinski, 1985).

Lors de l'administration par voie orale de 20 mg.kg<sup>-1</sup>, chez les rats mâles et femelles, la concentration la plus importante est retrouvée dans les reins. Tous les tissus présentent des concentrations inférieures à 1 µg.g<sup>-1</sup> après 24 heures d'exposition et après 72 heures les concentrations sont inférieures aux limites de détection (Plotnick et Weigel, 1979).

L'exposition par voie cutanée a été étudiée chez les rats en immergeant leur queue dans une solution de styrène pendant 1 heure (Shugaev, 1969). Les concentrations dans le foie et le cerveau représentent 50 à 70 % des concentrations retrouvées dans ces mêmes organes après une exposition par inhalation à des concentrations de 11,8 mg.m<sup>-3</sup> pendant 4 heures.

### Métabolisation

Le styrène est essentiellement métabolisé en 7,8-oxyde de styrène par les cytochromes P450 hépatiques. Chez l'animal, les isoformes 1A1 et 2B1 sont les plus actives. Le styrène peut

# STYRÈNE

également être métabolisé en 7,8-oxyde de styrène par les cytochromes P450 pulmonaires (essentiellement le 2F2 et le 2E1). Le 7,8-oxyde de styrène est métabolisé en acide mercapturique, excrété dans les urines sous la forme d'acide hydroxymercapturique. Cette voie métabolique est mineure chez l'homme (environ 1 %) mais importante chez le rat (40 %). Il s'agit d'une différence majeure entre les mécanismes d'action observés chez l'homme et l'animal.

Le 7,8-oxyde de styrène peut être également métabolisé en styrène glycol puis en acide mandélique, acide phénylglyoxylique, et acide hippurique. Comme chez l'homme, cette voie est majeure chez le rat et la souris (50 à 70 %) (Cruzan *et al.*, 2002 ; IARC, 2002 ; Sumner et Fennell, 1994).

D'autres voies métaboliques mineures sont suspectées ou décrites (Pfäffli *et al.*, 1981 ; Sumner et Fennell, 1994). Comme chez l'homme, le métabolisme du styrène est saturable chez la souris et le rat au-dessus de 200 ppm (860 mg.m<sup>-3</sup>) (Ramsey et Andersen, 1984).

La métabolisation du styrène peut être diminuée par la présence d'autres composés chimiques tels que le toluène, le trichloroéthylène, l'éthyl-benzène et le 1,3-butadiène (Ikeda *et al.*, 1972 ; Ikeda et Hirayama, 1978 ; Leavens *et al.*, 1996).

## Elimination

Le styrène est majoritairement éliminé dans les urines sous forme de métabolites : chez le rat, après administration sous cutanée, 85 % sont retrouvés dans les urines, 2 % dans les fèces et 12 % sont exhalés (Sumner et Fennell, 1994).

**Résumé :** Chez l'animal, les voies majeures de métabolisation sont différentes de celles chez l'homme. Les acides mandélique et phénylglyoxylique ne représentent que 50 à 70 % du styrène absorbé. Une autre voie de métabolisation représente environ 40 % du styrène absorbé, avec formation d'acide mercapturique, excrété dans les urines sous la forme d'acide hydroxymercapturique. Comme chez l'homme, le styrène est majoritairement éliminé dans les urines (85 %) sous forme de métabolites, et dans de plus faibles proportions par exhalation (12 %) et dans les fèces (2 %).

# STYRÈNE

## 3.2 Toxicologie aiguë

### Études chez l'homme

Le système nerveux central est l'organe cible du styrène et des irritations sont observées au niveau des muqueuses exposées.

#### Par voie orale

Chez 84 résidents d'un immeuble exposés à des concentrations de 900  $\mu\text{g.L}^{-1}$  (0,026  $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) de styrène dans l'eau potable pendant 3 jours, les symptômes les plus fréquents étaient une irritation de la gorge, du nez, des yeux, de la peau, ainsi que des douleurs abdominales (Arnedo-Pena *et al.*, 2003).

#### Par inhalation

Chez 9 volontaires sains exposés au styrène pendant 1 heure à des concentrations variant de 50 à 375 ppm (215 à 1 612  $\text{mg.m}^{-3}$ ), aucun signe objectif n'est signalé pour des concentrations inférieures à 100 ppm (430  $\text{mg.m}^{-3}$ ). Après 20 minutes d'exposition à 216 ppm (930  $\text{mg.m}^{-3}$ ), un sujet relate une irritation nasale. Dans une même série d'études, 6 volontaires exposés 7 heures à 100 ppm (430  $\text{mg.m}^{-3}$ ) se sont plaints d'une légère et transitoire irritation des yeux et de la gorge, de nausées et de céphalées (Stewart *et al.*, 1968). Les cas de nausées observées sont probablement secondaires aux effets sur le système nerveux central.

Chez 2 sujets exposés pendant 4 heures à 800 ppm (3 440  $\text{mg.m}^{-3}$ ) une irritation oculaire et des muqueuses, des vertiges, un malaise ainsi que des troubles de l'équilibre ont été rapportés (Carpenter *et al.*, 1944).

Dans l'expérience de Hake *et al.* (1977), l'exposition jusqu'à 100 ppm (430  $\text{mg.m}^{-3}$ ) pendant 7 heures n'induit pas d'effet sur l'équilibre, le test de Romberg<sup>1</sup> et les fonctions cognitives (Hake *et al.*, 1977). Des modifications de l'électro-encéphalogramme (EEG), pouvant indiquer une dépression du système nerveux central sont observées ainsi que des modifications des potentiels évoqués visuels. Cependant, ces modifications de l'EEG étaient hétérogènes entre individus.

Une exposition à 350 ppm (1 505  $\text{mg.m}^{-3}$ ) pendant 2 heures n'entraîne que des effets mineurs sur les fonctions psychomotrices (Gamberale *et al.*, 1976).

Les troubles vestibulo-oculomoteurs (Odkvist *et al.*, 1982) ont été recherchés dans un groupe de 5 hommes et 5 femmes volontaires qui n'avaient présenté aucune pathologie de cet ordre. Les sujets ont été exposés au styrène pendant une heure à des concentrations variant entre

<sup>1</sup> Le test de Romberg consiste à réduire la base d'appui du corps en faisant joindre les pieds à l'individu. En fermant les yeux, on supprime toute information visuelle. L'équilibre dépend alors de l'intégrité fonctionnelle des labyrinthes et du système proprioceptif.

# STYRÈNE

87 et 139 ppm (374 et 597 mg.m<sup>-3</sup>). Aucune anomalie n'a été détectée avant l'exposition à l'examen électro-nystagmographique (enregistrement des mouvements oscillatoires et quelques fois rotatoires du globe oculaire). Pendant l'exposition, les sujets étaient soumis à un « léger » effort physique sur une bicyclette. Les seuls effets observés sont des troubles visuels (diminution de l'acuité visuelle et une accélération de la saccade de réaction de l'œil à la lumière). Ces résultats indiquent un léger effet sur le système nerveux central.

Globalement, il est difficile de tirer des conclusions des diverses expériences explorant la neurotoxicité aiguë du styrène en raison de la variété des tests utilisés et des modalités d'exposition. Les expositions jusqu'à 150 ppm (645 mg.m<sup>-3</sup>) (Rebert et Hall, 1994) peuvent être considérées comme sans effet.

## Par contact cutané

Le styrène a un effet irritant, asséchant et dégraissant. Après une exposition directe à des vapeurs ou du liquide, une irritation oculaire peut survenir. Une hyperhémie (congestion locale) conjonctivale modérée et une légère atteinte de l'épithélium cornéen après projection oculaire de styrène ont été observées (Grant, 1984).

**Résumé :** Chez l'homme, l'exposition aiguë à des vapeurs de styrène provoque principalement des effets neurologiques (troubles de l'équilibre, malaises, vertiges, troubles vestibulo-oculomoteurs, diminution de l'acuité visuelle, modifications de l'EEG), une irritation des voies respiratoires supérieures, une irritation oculaire, des nausées, et des céphalées. Par ingestion, à fortes doses, le styrène provoque une irritation de la gorge, du nez, des yeux, de la peau ainsi que des douleurs abdominales. Par voie cutanée, le styrène est irritant pour la peau et les yeux en cas de projection.

## Études chez l'animal

La toxicité aiguë du styrène, après exposition par inhalation ou voie orale, est généralement faible chez le rat, le cobaye et certaines souches de souris.

## Par inhalation

Des CL<sub>50</sub> de 2 770 ppm (11 911 mg.m<sup>-3</sup>) chez le rat (4 heures d'exposition) et de 4 930 ppm (21 200 mg.m<sup>-3</sup>) chez la souris (2 heures d'exposition) sont rapportées (Shugaev, 1969).

Dans une étude menée chez le cobaye, une mortalité de 10 % est observée après une exposition à 1 445 ppm (6 213 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 3 heures. La plus forte concentration provoque de sérieux troubles systémiques pour une exposition de 8 heures à 1 300 ppm (5 590 mg.m<sup>-3</sup>) (Spencer *et al.*, 1942). La perte de conscience survient à 2 500 ppm (10 750 mg.m<sup>-3</sup>) en 10 heures, à 5 000 ppm (21 500 mg.m<sup>-3</sup>) en 1 heure et à 10 000 ppm (43 000 mg.m<sup>-3</sup>) en quelques minutes. A l'autopsie, une congestion, un œdème et des signes hémorragiques sont notés au niveau des poumons.

# STYRÈNE

Une étude réalisée chez des rats exposés à des concentrations de 1 000 ppm (4 300 mg.m<sup>-3</sup>), 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 4 semaines, a montré une diminution significative des concentrations en métabolites extracellulaires acides (acide dihydroxyphénylacétique, acide homovanillique, acide 5-hydroxyindolacétique). Aucun effet n'a été observé pour des concentrations de 750 ppm (3 225 mg.m<sup>-3</sup>) (Gagnaire *et al.*, 2006).

Les signes de toxicité chez le rat et le cobaye sont une irritation marquée des muqueuses oculaires et nasales, un manque de coordination, des tremblements, des convulsions et une perte de conscience. Les décès observés chez ces animaux sont généralement la conséquence des effets sur le système nerveux central.

Morgan *et al.* (1993a) ont montré que certaines souches de souris (B6C3F1) sont plus sensibles que le rat. Chez les mâles, 8 souris sur 27 exposées par inhalation sont mortes à 500 ppm (2 150 mg.m<sup>-3</sup>) et 11 sur 25 à 250 ppm (107 à 1 075 mg.m<sup>-3</sup>) sont notés après 6 heures d'exposition. Peu de décès sont observés chez les femelles. A l'autopsie, une nécrose centrolobulaire du foie est observée. A 125 ppm (538 mg.m<sup>-3</sup>), aucun décès et aucun effet sur le foie n'est observé (Morgan *et al.*, 1993a). Une autre étude confirme ces données et montre que la souris est l'espèce la plus sensible aux effets toxiques du styrène. Une mortalité et une toxicité marquée sur le foie sont observées à partir de 250 ppm (1 075 mg.m<sup>-3</sup>), tandis que des changements mineurs sont observés à 60 ppm (260 mg.m<sup>-3</sup>) dans une étude de 14 jours. La NOAEC pour la souris est de 15 ppm (65 mg.m<sup>-3</sup>) (Kenny, 1992).

Il est intéressant de noter le niveau sanguin élevé en 7,8-oxyde de styrène pour des expositions à des concentrations supérieures à 200-300 ppm (860-1 290 mg.m<sup>-3</sup>), mais les concentrations de ce métabolite ne sont pas corrélées avec la toxicité sur les différentes souches de souris (Morgan *et al.*, 1993b).

Dans une étude de Niklasson *et al.* (1993), cherchant à évaluer chez le rat l'impact sur le système vestibulo-moteur après une exposition de 857 à 5 190 ppm (3 685 - 22 317 mg.m<sup>-3</sup>), un nystagmus est observé à toutes les doses (Niklasson *et al.*, 1993).

Une étude réalisée sur des rats exposés à des concentrations de 1 000 ppm (4 300 mg.m<sup>-3</sup>) de styrène, 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 4 semaines, a montré une perte d'audition ainsi qu'une perte de cellules ciliées dans l'organe de Corti (Campo *et al.*, 2001 ; Lataye *et al.*, 2003).

## Par voie orale

Des valeurs de DL<sub>50</sub> de 5 000 mg.kg<sup>-1</sup> sont rapportées chez le rat. Une exposition à 8 000 mg.kg<sup>-1</sup> entraîne la mort de tous les animaux (Spencer *et al.*, 1942 ; Wolf *et al.*, 1956).

Dans une étude réalisée chez les rats, exposés à 800 mg.kg<sup>-1</sup> de styrène par gavage, pendant 7 jours, une diminution du nombre de cellules ciliées cochléaires associée à une perte partielle d'audition est observée. Chez des rats exposés à des concentrations de 200 mg.kg<sup>-1</sup> pendant 3 semaines, 6 jours par semaine, seule une légère diminution d'audition est observée (Chen *et al.*, 2007).

# STYRÈNE

Une étude réalisée chez les rats mâles, exposés à 100 et 200 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> de styrène, pendant 14 jours, a montré des troubles de l'apprentissage pour chaque concentration. Les taux de sérotonine dans l'hippocampe, l'hypothalamus et le mésencéphale étaient significativement augmentés pour les rats exposés à 200 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> de styrène. Les taux élevés de sérotonine dans ces régions du cerveau pourraient expliquer les troubles d'apprentissage observés (Husain *et al.*, 1985).

## Par contact cutané

Aucune étude de toxicité aiguë par voie cutanée n'est rapportée.

**Résumé :** Les données chez l'animal confirment les informations chez l'homme. Toutefois, l'exposition à d'importantes concentrations par inhalation a également mis en évidence une nécrose hépatique centro-lobulaire, une perte d'audition, des convulsions, des tremblements, une perte de conscience, ainsi qu'une atteinte pulmonaire (œdème et signes hémorragiques).

## 3.3 Toxicologie chronique

### 3.3.1 Effets généraux (non cancérogènes - non reprotoxiques)

#### Études chez l'homme

##### Toxicité pulmonaire

L'inhalation chez les travailleurs exposés au styrène peut induire une irritation des voies respiratoires. Chez 4 travailleurs sur 21 exposés pendant 10 ans, un trouble obstructif des voies respiratoires a été constaté (Chmielewski et Renke, 1976). Trois cas d'asthme associés au styrène sont également rapportés.

##### Toxicité neurologique

Le styrène est décrit comme neurotoxique du système nerveux central, du système nerveux périphérique et du système nerveux autonome.

Les expositions professionnelles au styrène ont été associées à :

- des nausées, des vertiges, une ébriété, des céphalées, des pertes de l'équilibre et des troubles de la coordination (Harkonen, 1977 ; Lilis *et al.*, 1978)

- des troubles de l'EEG (Murata *et al.*, 1991 ; Rosen *et al.*, 1978 ; Seppalainen et Harkonen, 1976). Murata *et al.* (1991) a mis en évidence des altérations du système nerveux autonome en réalisant des ECG qui montrent une diminution de l'espace RR.

Une élévation significative de la prévalence des perturbations électroencéphalographiques est décelable quand l'excrétion urinaire de l'acide mandélique dépasse 1,2 g.L<sup>-1</sup> (ce qui correspondrait à une exposition de l'ordre de 55 ppm soit 236 mg.m<sup>-3</sup>).

# STYRÈNE

Certaines études, polonaises (Dolmierski *et al.*, 1976) et tchécoslovaques (Hruba *et al.*, 1975 ; Klimkova-Deutschova *et al.*, 1973), confirment ces observations tandis que d'autres études infirment ces résultats (Rosen *et al.*, 1978).

- un léger allongement de la vitesse de conduction nerveuse (Cherry et Gautrin, 1990 ; Lilis *et al.*, 1978 ; Murata *et al.*, 1991 ; Rosen *et al.*, 1978 ; Stetkarova *et al.*, 1993). Plusieurs auteurs ont décrit des neuropathies périphériques induites par le styrène (Behari *et al.*, 1986 ; Fung et Clark, 1999 ; Gobba *et al.*, 1991).

Les expositions sont données dans le tableau suivant :

Pays	Exposition			Auteurs
	Niveau moyen sur 8 h	Durée moyenne	Nombre de salariés	
USA	n.d.*	20 ans	488	(Lilis <i>et al.</i> , 1978)
Canada	> 50 ppm (215 mg.m <sup>-3</sup> )	Quelques semaines à 20 ans	70	(Cherry et Gautrin, 1990)
Japon	30 ppm (129 mg.m <sup>-3</sup> )	5 ans	11	(Murata <i>et al.</i> , 1991)
Tchécoslovaquie	33-136 ppm (142-585 mg.m <sup>-3</sup> )	11 ans	20	(Stetkarova <i>et al.</i> , 1993)
Suède	5-125 ppm (21-537 mg.m <sup>-3</sup> )	9 ans	33	(Rosen <i>et al.</i> , 1978)

\*n.d. = non déterminé

Ces effets n'ont pas été confirmés dans l'étude de Triebig *et al.* (1985) où 11 salariés ont été exposés en moyenne pendant 4 ans à une concentration de 92-114 ppm (395-490 mg.m<sup>-3</sup>) (moyenne sur 8 h) (Triebig *et al.*, 1985).

Différentes études finlandaises (Harkonen, 1977 ; Harkonen *et al.*, 1978 ; Seppalainen et Harkonen, 1976), dans lesquelles 98 salariés ont été exposés pendant 5 ans à au moins 50 ppm, (215 mg.m<sup>-3</sup>) ne confirment pas la réduction de la vitesse de conduction de l'influx nerveux.

- des troubles de la vision, en particulier une atteinte de la vision des couleurs. Gobba *et al.* (1991) ont mené une étude en Italie comparant 75 professionnels exposés au styrène à 60 sujets témoins. Ils observent une altération de la vision des couleurs chez les travailleurs (Gobba *et al.*, 1991). En France, Fallas *et al.* (1992) ont mené une étude chez 60 hommes de la construction navale comparés à 60 sujets témoins. La concentration moyenne atmosphérique de styrène durant l'étude a été de 24,3 ppm (105 mg.m<sup>-3</sup>), la concentration moyenne d'acide mandélique de 230 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine. Une différence statistiquement significative dans les erreurs pour les couleurs bleu-jaune et rouge-vert a été observée (Fallas

# STYRÈNE

*et al.*, 1992). Dans une étude menée au Canada chez 81 ouvriers travaillant avec du styrène, Campagna *et al.* (1995) trouvent une relation positive entre l'exposition au styrène et la diminution de la vision des couleurs après ajustement avec l'âge, la consommation d'alcool, et l'ancienneté. Trente pour cent des employés présentaient une vision anormale des couleurs, 22 portant sur les couleurs bleu-jaune, un sur les couleurs rouge-vert et deux sur ces deux groupes (Campagna *et al.*, 1995). Reprenant les données de Gobba et les leurs, Campagna *et al.* (1996) estiment que l'atteinte visuelle peut être mise en évidence au-dessus de 4 ppm (17 mg.m<sup>-3</sup>) de styrène (Campagna *et al.*, 1996). Dans une étude plus récente, une corrélation significative entre une atteinte de la vision des couleurs et la concentration urinaire en acide mandélique a été observée chez 105 ouvriers mâles exposés en moyenne pendant 6,2 ans au styrène. Les ouvriers présentant des concentrations urinaires en acide mandélique supérieures à 0,1 g.L<sup>-1</sup> (correspondant à une exposition à des concentrations de 4 ppm de styrène) ont montré une atteinte de la vision des couleurs (Kishi *et al.*, 2001). Deux études ont montré que l'atteinte de la vision des couleurs chez des travailleurs exposés au styrène était susceptible de régresser à la suite d'une diminution des concentrations en styrène (Castillo *et al.*, 2001 ; Triebig *et al.*, 2001).

Dans une méta-analyse regroupant plusieurs études épidémiologiques, Benignus *et al.* (2005) ont montré qu'il existait une relation statistiquement significative entre l'exposition au styrène et l'altération de la vision des couleurs. Chez les travailleurs exposés pendant huit années à 20 ppm de styrène, une augmentation significative de l'indice de confusion des couleurs est observée (Benignus *et al.*, 2005).

- des troubles de l'audition. Dans une étude chez 18 salariés exposés en moyenne 8 heures par jour à des concentrations de 12 à 24 ppm (52 à 103 mg.m<sup>-3</sup>) de styrène pendant 10,8 ans, il n'a pas été montré d'effets neurologiques cliniquement décelables, mais les tests auditifs ont indiqué une légère diminution de l'audition dans les hautes fréquences (Moller *et al.*, 1990).

La même observation pour une exposition de 33 ppm (142 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 8,6 ans a été faite dans une autre étude (Muijser *et al.*, 1988).

Dans une étude plus récente, des pertes d'audition ont été observées chez des travailleurs exposés à des concentrations moyennes de 16 ppm (69 mg.m<sup>-3</sup>) (Sliwinska-Kowalska *et al.*, 2003). Des pertes auditives pour des seuils de 2, 3, 4 et 6 kHz chez les travailleurs exposés à des concentrations moyennes de 4 ppm (0,05 à 22 ppm soit de 0,2 à 95 mg.m<sup>-3</sup>) ont également été observées (Morata *et al.*, 2002).

- des troubles neuro-comportementaux. Les effets neuro-comportementaux sont évalués par des tests définis par l'OMS ou préconisés par d'autres organismes. Ces tests portent généralement sur un ou plusieurs des aspects suivants : temps de réaction, dextérité manuelle, qualité de la mémoire, rapidité motrice, perception visuelle. Les études épidémiologiques ont été effectuées chez des salariés dans différents pays (France, USA, Suède, Allemagne, Italie, Canada, Japon).

# STYRÈNE

Les caractéristiques de ces études sont :

- le niveau moyen d'exposition sur 8 heures est inférieur à 50 ppm (215 mg.m<sup>-3</sup>),
- la durée d'exposition n'est pas toujours précisée ou déterminée. Elle varie de 1 à 25 ans et se situe en moyenne à 5 ans,
- le nombre de salariés exposés pour chaque étude varie de 7 à 105 personnes.

Les effets observés portent sur :

- un accroissement du temps de réaction,
- une diminution de la mémoire,
- une diminution de la rapidité motrice,
- une diminution de la perception visuelle.

Il convient de souligner que, dans plusieurs études, aucun effet n'est observé.

Le tableau, ci-après, résume les principales études.

Pays	Exposition			Effets critiques observés	Auteurs
	Niveau moyen sur 8 h	Durée moyenne	Nombre de salariés		
France	23 ppm (4-55 ppm)	> 5 ans	30	↑ temps de réaction ↓ test de mémoire	(Jegaden <i>et al.</i> , 1993)
	24 ppm (pic à 469 ppm)	6,5 ans	60	↑ temps de réaction > 10 ans : ↓ de mémoire	(Fallas <i>et al.</i> , 1992)
USA	13,5 ppm (pic > 100 ppm)	4,6 ans	105	↓ rapidité motrice relation dose-effet, performances plus faibles pour exposition > 50 ppm	(Letz <i>et al.</i> , 1990)
Italie	10-300 ppm	8,6 ans	50	Relation dose-réponse : mémoire visuelle, perception visuelle, temps de réaction	(Mutti <i>et al.</i> , 1984b)
Allemagne	18 ppm (3-25 ppm)	n.d.*	23	pas de différence avec groupe témoin	(Triebig <i>et al.</i> , 1989)
	20 ppm	n.d.*	40	pas de différence avec groupe témoin	(Seeber <i>et al.</i> , 2004)

# STYRÈNE

Pays	Exposition			Effets critiques observés	Auteurs
	Niveau moyen sur 8 h	Durée moyenne	Nombre de salariés		
Suède	8,6 ppm (0,04-50 ppm)	1 à 25 ans	20	pas de différence avec groupe témoin	(Edling <i>et al.</i> , 1993)
	12 ppm	n.d.*	21	tests normaux sauf : ↓ dextérité manuelle	(Flodin <i>et al.</i> , 1989)
	16-101 ppm (pic 280 ppm)	2,7 ans	106	↑ temps de réaction	(Gamberale <i>et al.</i> , 1976)
	3-14 ppm	n.d.*	7	légère ↑ temps de réaction	(Kjellberg <i>et al.</i> , 1979)
	10-13 ppm	2,5 ans	12	pas de différence	(Mackay et Kelman, 1986)
Japon	26 ± 24 ppm (1-77 ppm) co-exposition : acétone et MEK**	4 ans	12	tests normaux sauf : ↓ test perception	(Yokoyama <i>et al.</i> , 1992)
Canada	> 50 ppm	Quelques semaines à 20 ans	70	↑ temps de réaction	(Cherry et Gautrin, 1990)

\* n.d. = non déterminé

\*\* MEK = méthyl éthyl cétone

L'allongement du temps de réaction est corrélé à la concentration urinaire en acide mandélique (Cherry et Gautrin, 1990 ; Mutti *et al.*, 1984a). La diminution de la concentration en acide mandélique s'accompagne d'une diminution du temps de réaction.

Dans une méta-analyse regroupant plusieurs études épidémiologiques, il a été montré qu'il existait une relation statistiquement significative entre l'exposition au styrène et l'allongement du temps de réaction. Chez les travailleurs exposés pendant huit années à 20 ppm de styrène, une augmentation significative de 6,5 % du temps de réaction est observée (Benignus *et al.*, 2005).

- des troubles olfactifs. Dans une étude réalisée chez les travailleurs exposés à des concentrations de 25 ppm (108 mg.m<sup>-3</sup>) de styrène pendant au minimum 4 ans, aucune altération de la fonction olfactive n'a été observée (Dalton *et al.*, 2003).

# STYRÈNE

## Effets neuroendocriniens

Une augmentation des taux sériques en prolactine a été observée dans plusieurs études (Luderer *et al.*, 2004 ; Umemura *et al.*, 2005).

## Systèmes hématologique et immunitaire

Il n'est pas noté de modification du système hématopoïétique et du système immunitaire (Chmielewski et Renke, 1976 ; Lorimer *et al.*, 1976 ; OMS IPCS, 1983). Il a été constaté une diminution du nombre d'érythrocytes, mais les travailleurs étaient exposés à d'autres composés (Thiess et Friedheim, 1979).

Cependant, une étude a constaté une faible diminution des polynucléaires neutrophiles ou de la concentration moyenne en hémoglobine (CCMH) chez des sujets exposés au styrène à des concentrations supérieures à 90 ppm (387 mg.m<sup>-3</sup>) (Stengel *et al.*, 1990). Bien que les différences par rapport aux valeurs normales soient faibles, une relation dose-réponse entre la diminution de la CCMH et l'augmentation du métabolite urinaire a été observée.

## Effets hépatiques

Plusieurs études ont rapporté des augmentations de certaines enzymes hépatiques (Axelson et Gustavson, 1978 ; Hotz *et al.*, 1980 ; Thiess et Friedheim, 1979) au cours d'expositions professionnelles au styrène. Cependant, l'OMS-IPCS (1983) souligne que la causalité est incertaine. Plus récemment, il a été mis en évidence une augmentation des niveaux de bilirubine sanguine et des activités alanine et aspartate transaminases hépatiques lors d'exposition au styrène (Brodkin *et al.*, 2001).

## Effets rénaux

L'effet sur les enzymes rénales est mineur et discuté. Si, une étude montre une augmentation de taux d'alanine aminopeptidase et de N-acétyl- glucosaminidase dans l'urine de travailleurs exposés au styrène (Aliberti et Severini, 1987), d'autres ne retrouvent aucune anomalie (Lorimer *et al.*, 1976 ; Thiess et Friedheim, 1979 ; Viau *et al.*, 1987 ; Vyskocil *et al.*, 1989).

**Résumé :** Chez l'homme, l'exposition chronique au styrène provoque principalement des effets neurologiques (altération de l'équilibre, augmentation des temps de réaction et des vitesses de conduction nerveuse, troubles de l'audition,...) mais également des effets pulmonaires (irritation des voies respiratoires supérieures), hématologiques, et hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques).

# STYRÈNE

## Études chez l'animal

La plupart des données disponibles sont issues d'études expérimentales menées par inhalation, et quelques données par voie orale permettent de compléter ces informations.

### Par inhalation

Les principaux effets observés lors de l'exposition au styrène sont : une atteinte du système nerveux central, une ototoxicité, une toxicité du système respiratoire et une hépatotoxicité.

### Effets sur le système nerveux central

Des atteintes du système nerveux central sont observées (Vettori *et al.*, 2000). Elles correspondent à une perte cellulaire et à une déplétion en dopamine sur des rétines issues de rates Sprague Dawley exposées à 300 ppm (1 290 mg.m<sup>-3</sup>) de styrène, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 12 semaines. Dans une autre étude, une augmentation de la concentration des protéines des cellules gliales est mesurée au niveau des régions du cerveau : cortex moteur et hippocampe chez des rats Sprague Dawley exposés en continu à 320 ppm (1 376 mg.m<sup>-3</sup>) de styrène pendant 3 mois puis non exposés pendant 4 mois (Rosengren et Haglid, 1989). Enfin, une autre étude rapporte des effets neuro-comportementaux correspondant à une atteinte modérée chez des rats exposés à des concentrations de 1 400 ppm (6 020 mg.m<sup>-3</sup>) de styrène 16 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 18 semaines. Cette période d'exposition est suivie par une période de 6 semaines sans exposition qui a permis de montrer la réversibilité de ces effets (Kulig, 1989).

### Ototoxicité

Une ototoxicité est décrite chez le rat par plusieurs auteurs pour des durées expositions courtes (Albee *et al.*, 1992 ; Crofton *et al.*, 1994 ; Pryor *et al.*, 1987 ; Yano *et al.*, 1992). L'exposition de rats Long Evans mâles à des concentrations de 850 et 1 000 ppm (3 655 et 4 300 mg.m<sup>-3</sup>) de styrène 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 4 semaines induit une perte permanente d'audition pour des fréquences moyennes de 16 kHz.

### Effets sur le tractus respiratoire

Une toxicité pulmonaire est rapportée chez des rats exposés au styrène par inhalation (Ohashi *et al.*, 1985). Les effets observés correspondent à des altérations de l'épithélium nasal et trachéal chez des rats exposés à des concentrations de 800 ppm (3 440 mg.m<sup>-3</sup>) de styrène 4 heures par jour pendant 8 semaines. Ceci est suivi d'une période de 3 semaines sans exposition. Les altérations comprennent une vacuolisation des cellules épithéliales, une pycnocyte nucléaire (transformation du noyau caractérisée par une rétraction et une condensation de la chromatine) et une exfoliation des cellules épithéliales. A la concentration de 30 ppm (130 mg.m<sup>-3</sup>), les altérations observées sont moins sévères et se limitent à la muqueuse nasale. L'exposition de rats à des concentrations de 150 ppm (645 mg.m<sup>-3</sup>) de styrène pendant 4 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 3 semaines, a montré une diminution de l'activité de cellules ciliées nasales et trachéales (Ohashi *et al.*, 1986). Après

# STYRÈNE

une période de repos de 12 semaines, l'activité des cellules ciliées redevient similaire à celle observée chez les témoins.

Une hyperplasie de l'épithélium de la cavité nasale est observée dans une étude de 13 semaines chez des rats exposés à des concentrations de 1 000 ppm (4 300 mg.m<sup>-3</sup>) et aucune altération histologique n'est observée pour des concentrations de 500 ppm (2150 mg.m<sup>-3</sup>). Lors d'une exposition de longue durée (104 semaines) à des concentrations de 50 ppm (215 mg.m<sup>-3</sup>) chez les rats, une atrophie et/ou une dégénérescence de l'épithélium nasal olfactif ont été observées (Cruzan *et al.*, 1997 ; Cruzan *et al.*, 1998).

Les souris sont plus sensibles que les rats à la toxicité respiratoire du styrène. Une exposition à des concentrations de 50 ppm (215 mg.m<sup>-3</sup>) de styrène pendant 13 semaines chez les souris a entraîné une atrophie de l'épithélium nasal olfactif, une hypertrophie et une hyperplasie des glandes de Bowman (Cruzan *et al.*, 1997). Pour une concentration de 100 ppm (430 mg.m<sup>-3</sup>), il a été observé une atrophie des fibres du nerf olfactif. Une étude de plus longue durée effectuée chez des souris exposées à des concentrations de 20 ppm (86 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 2 ans, a montré une métaplasie de l'épithélium nasal olfactif, une dilatation, et une hyperplasie des glandes de Bowman. Pour des concentrations supérieures à 20 ppm, une diminution de l'éosinophilie des cellules épithéliales et une hyperplasie de l'épithélium bronchique ont été observées dans les poumons de souris exposées (Cruzan *et al.*, 2001).

Il y a de grandes différences de sensibilité entre les espèces. Les différences observées entre les rats et les souris sont principalement dues aux différences de métabolisme dans l'épithélium nasal. En effet, l'oxyde de styrène est plus efficacement métabolisé par l'époxyde hydrolase et la glutathion S-transférase chez les rats que les souris (Green *et al.*, 2001).

Des données suggèrent que les rongeurs ne sont pas de bons modèles pour la toxicité respiratoire chez l'homme. Dans des études *in vitro* réalisées sur des tissus humains de la cavité nasale, l'oxyde de styrène n'a pas été détecté et de fortes concentrations d'époxyde hydrolases suggèrent que les hommes possèdent des capacités limitées pour métaboliser le styrène dans la cavité nasale et un haut potentiel de détoxification de l'oxyde de styrène (Green *et al.*, 2001).

## Toxicité hépatique

Une légère atteinte hépatique est décelable à l'histopathologie, chez des rats exposés à 600 ppm (2 580 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 18 mois (Jersey *et al.*, 1978) et à 300 ppm (1 290 mg.m<sup>-3</sup>) pendant deux semaines et plus (Vainio *et al.*, 1976). Chez le rat, une déplétion en glutathion est rapportée. Il s'agirait à la fois d'un effet direct du styrène et d'un effet médié par la lipopéroxydation (Kato *et al.*, 1989).

## Toxicité gastro-intestinale

Aucune altération n'est observée dans l'estomac ou les intestins de rats exposés à des concentrations de 1 000 ppm (4 300 mg.m<sup>-3</sup>) (Cruzan *et al.*, 1998) et les souris exposées à des concentrations de 160 ppm (688 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 2 ans (Cruzan *et al.*, 2001).

# STYRÈNE

## Par voie orale

L'exposition chronique au styrène du rat et de la souris provoque respectivement la mortalité des animaux à  $1\,000\text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  et à  $215\text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ . Les signes de toxicité sont essentiellement liés à l'effet irritant du styrène sur l'œsophage et l'estomac. L'histopathologie ne montre aucun effet toxique du styrène sur le rein et le foie. Le NOAEL est de  $133\text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  (Wolf *et al.*, 1956).

Dans une étude réalisée chez les rats mâles exposés par gavage à 200 et 400  $\text{mg.kg}^{-1}$  de styrène, 6 jours par semaine, pendant 100 jours, une diminution de l'activité enzymatique au niveau du foie (glutathion-S-transférase, succinique déshydrogénase, beta-glucuronidase) a été observée dès  $200\text{ mg.kg}^{-1}$  (Srivastava *et al.*, 1982).

Par voie orale, le principal effet est l'atteinte du système nerveux central. Il a été administré des doses de 0,25 et 0,5  $\text{mg.kg}^{-1}$  de poids corporel par gavage à des rats Sprague Dawley mâles 7 jours par semaine pendant 13 semaines (Chakrabarti, 2000). Une diminution de la dopamine et de ses métabolites dans le corpus striatum, l'hypothalamus et les régions latérales du tractus olfactif sont observées chez le groupe exposé à la dose la plus élevée (0,5  $\text{mg.kg}^{-1}$  de poids corporel). Une perte de la fonction motrice accompagne ces altérations au cours du mois qui suit l'administration de la dernière dose.

Dans une étude réalisée chez des chiens beagle, exposés à 200, 400 et 600  $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ , pendant 19 mois, une augmentation du nombre de corps de Heinz dans les globules rouges a été observée pour les concentrations de 200 et 400  $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  (Quast *et al.*, 1979). Cette augmentation s'accompagne d'une diminution de l'hématocrite, de l'hémoglobine et du nombre d'hématies.

# STYRÈNE

## Effets systémiques

Substance Chimique (CAS)	Voies d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible	
		Homme	Animal	Principal	Secondaire
Styrène (100-42-5)	Inhalation	60 - 88 %	ND	SN	Foie, tractus respiratoire
	Ingestion	ND	ND	SN	œsophage, estomac
	Cutanée	1 - 60 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$	9,4 %		

SN : Système nerveux.

ND : non déterminé.

**Résumé :** Chez l'animal, l'exposition chronique par inhalation induit essentiellement des effets neurologiques, ototoxiques, hépatiques, et pulmonaires. Par voie orale, le styrène peut provoquer des effets neurologiques, hématologiques et des effets irritants sur l'œsophage et l'estomac.

# STYRÈNE

## 3.3.2 Effets cancérigènes

### Études principales

#### Études chez l'homme

La classification proposée par l'IARC (2002) est basée sur la survenue de cas de leucémies (16 cas) et de lymphomes (9 cas) qui ont été identifiés chez des travailleurs de la production de styrène, de polystyrène (Nicholson *et al.*, 1978) et de caoutchouc styrène-butadiène (Lemen et Young, 1976).

Coggon (1994) et Roe (1994) ont revu les données épidémiologiques et concluent que l'exposition professionnelle au styrène n'augmente pas le risque de cancer en général et le risque de cancer des voies respiratoires, digestives ou du sang en particulier. Si certaines études montrent une augmentation du risque des cancers rectaux, pancréatiques et du système nerveux central, le nombre de cas identifiés reste faible (Anttila *et al.*, 1998 ; Kolstad *et al.*, 1995).

Il est fortement suspecté que d'autres substances soient responsables des excès de leucémies et de lymphomes. En effet, les 11 études revues par Coggon (1994) montrent une différence entre les travailleurs de l'industrie chimique exposés au styrène et ceux de l'industrie des plastiques. Chez ces derniers, malgré une exposition au styrène souvent plus forte, il n'y a pas d'augmentation des leucémies et des lymphomes ou une augmentation minime (Coggon, 1994). On estime que l'augmentation chez les travailleurs de l'industrie chimique est liée à des co-expositions avec d'autres polluants comme le butadiène ou le benzène. Ces conclusions sont supportées par une méta-analyse qui a compilé 8 études représentant 50 000 sujets exposés en moyenne pendant 32 années (de 16 à 47 ans) (Roe, 1994). Plus récemment, d'autres études ont permis de confirmer ces résultats (Cheng *et al.*, 2007 ; Delzell *et al.*, 2001 ; Delzell *et al.*, 2006 ; Graff *et al.*, 2005 ; Ruder *et al.*, 2004 ; Sielken et Valdez-Flores, 2001).

Dans une analyse qui compile plusieurs études épidémiologiques (Boffetta *et al.*, 2009), les auteurs n'ont trouvé aucun risque accru de cancer chez les travailleurs exposés.

Une étude réalisée chez les travailleurs exposés au styrène a montré une augmentation des taux de cancer du poumon. Cependant, les auteurs ont conclu que le tabagisme était responsable au moins en partie de l'excédent observé de cancer du poumon (Sathiakumar *et al.*, 2009).

Une étude menée en Europe sur la mortalité par cancer des travailleurs exposés en moyenne pendant 13 ans au styrène (40 688 de l'industrie du plastique au Danemark, en Finlande, en Italie, en Norvège, en Suède et au Royaume Uni) ne retrouve pas d'excès de mortalité par cancer chez ces ouvriers (Kogevinas *et al.*, 1994). Mais, la mortalité par cancer lymphatique ou des tissus hématopoïétiques augmente avec le temps depuis la première exposition et selon le niveau moyen d'exposition. Cependant, cette augmentation n'est pas associée avec

# STYRÈNE

la durée d'exposition, ni à l'exposition cumulée en raison de nombreuses incertitudes dans les données sources.

**Résumé :** Les informations disponibles ne sont pas suffisantes pour établir un lien de causalité entre l'exposition professionnelle au styrène et l'apparition de cancers. Le nombre de cas reste faible et les travailleurs sont exposés à d'autres polluants comme le butadiène ou le benzène. L'IARC est le seul organisme à avoir classé le styrène comme pouvant être cancérigène pour l'homme.

## Études chez l'animal

Chez l'animal, plusieurs études ont été réalisées à la fois chez le rat et la souris par voie orale et par inhalation (Beliles *et al.*, 1985 ; Conti *et al.*, 1988 ; Cruzan *et al.*, 1998 ; Cruzan *et al.*, 2001 ; NCI, 1979a, 1979b ; Ponomarkov et Tomatis, 1978). Une seule étude rapporte une augmentation de tumeurs chez la souris.

Des souris CD-1 (50 mâles et 50 femelles) ont été exposées par inhalation (corps entier) à des concentrations de 0, 20, 40, 80 ou 160 ppm (0, 86, 172, 344 ou 688 mg.m<sup>-3</sup>) de vapeurs de styrène (> 99,5 % de pureté) 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 104 semaines pour les mâles et 98 semaines pour les femelles (Cruzan *et al.*, 2001). Une augmentation statistiquement significative de l'incidence des adénomes bronchiolo-alvéolaires est observée chez les mâles exposés à 40, 80 ou 160 ppm pendant 2 ans respectivement (35/50, 30/50 ou 33/50). Aucune relation dose-effet ni d'augmentation de l'incidence des carcinomes n'est rapportée. Chez les femelles, l'incidence des adénomes bronchiolo-alvéolaires pour les lots exposés à 20, 40 et 160 ppm est statistiquement augmentée et est respectivement de 16/50, 16/50, 24/50. Cette augmentation n'est pas retrouvée à 80 ppm. Chez les femelles, il a également été rapporté une légère augmentation des carcinomes bronchiolo-alvéolaires à 160 ppm (688 mg.m<sup>-3</sup>).

Chez les rats, aucun effet sur les bronchioles terminales n'a été observé (Cruzan *et al.*, 2002). Les effets cancérigènes observés chez la souris semblent dus à la formation *in situ* de 7,8-oxyde de styrène au niveau des poumons. Chez l'homme, le métabolisme du styrène dans les poumons est très limité et le mécanisme impliqué dans le développement de tumeurs chez la souris ne peut être applicable à l'homme (Cruzan *et al.*, 2002 ; Cruzan *et al.*, 2005b).

## Classification

### L'Union Européenne

Le styrène a été examiné par l'Union Européenne mais n'est pas classé (JOCE, 1993).

### CIRC - IARC

Groupe 2B : l'agent (ou le mélange) pourrait être cancérigène pour l'homme (IARC, 2002).

# STYRÈNE

## US EPA (IRIS)

L'agent n'a pas été étudié pour ses effets cancérogènes par l'US EPA.

**Résumé :** Chez l'animal, les études disponibles montrent une augmentation significative des adénomes broncho-alvéolaires chez la souris. Toutefois, comme le métabolisme du styrène n'est pas le même que chez l'homme, le mécanisme impliqué dans le développement de ces tumeurs ne peut pas être extrapolé à l'homme.

### 3.3.3 Caractère génotoxique

#### Études principales

Le styrène semble induire des aberrations chromosomiques, des échanges de chromatides sœurs et des lésions de l'ADN chez l'homme, le rat et la souris, mais les résultats sont très variables selon le type d'effet recherché. Les taux d'adduits d'hémoglobine et d'ADN des salariés exposés sont respectivement 4 à 5 fois plus élevés que ceux des salariés non exposés. Vingt cinq études ont porté sur l'observation d'aberrations chromosomiques et d'échanges de chromatides-sœurs chez des salariés exposés au styrène dans différents pays et différentes industries. Aucune relation dose-réponse claire n'a été observée, mais ces effets sont notés dans des industries où le niveau d'exposition est élevé.

De nombreux essais ont été réalisés dans des études *in vitro*, sur différentes cellules d'origine humaine et animale. Les principaux résultats issus des études *in vitro* et *in vivo* sont récapitulés dans le tableau suivant.

# STYRÈNE

Tableau I : Génotoxicité du styrène (INRS, 2006)

In Vitro		
Test	Résultats	Souche ou espèce
Mutation	± selon les souches Ames + sur TA1530 ou 1535 avec activateurs métaboliques	<i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Escherichia coli</i>
	- mutation reverse + conversion génique avec ou sans activateurs métaboliques + mutation avec une souche ayant la capacité de métabolisation	Saccharomyces
Mutation cellules de mammifère	- sans activateurs métaboliques + avec activateurs métaboliques	Cellules V79 de hamster chinois
Cassure simple brin de l'ADN	+	Hépatocytes de rat
Réparation non programmée de l'ADN	-	Fibroblastes humains avec activation métabolique
Échanges entre chromatides sœurs	+	Lymphocytes humains (sans activation métabolique) Sang total ou lymphocytes de rat (sans activation métabolique) Cellules ovariennes hamster chinois (avec activation)
Aberrations chromosomiques	+	Lymphocytes humains (sans activation métabolique) Lymphocytes de hamster chinois (avec activation métabolique)
	+ faiblement	Cellules pulmonaires de hamster chinois
Micronoyaux	+	Lymphocytes humains
Transformation morphologique	-	Cellules embryonnaires de hamster syrien Cellules C3H10T1/2

In Vivo		
Test	Résultats	Souche ou espèce
Mutation	+ mutation létale récessive liée au sexe - mutation somatique, aneuploïdie	Drosophile
Adduits à l'ADN	+	Souris: poumons, foie, rate, sang (voie intrapéritonéale et inhalation) Rat : poumon et foie (inhalation)

# STYRÈNE

In Vivo		
Test	Résultats	Souche ou espèce
Cassures de l'ADN	-	Rat : lymphocytes périphériques (inhalation)
	+	Souris : cellules rénales ou hépatiques, lymphocytes, moelle osseuse (inhalation ou ip)
Aberrations chromosomiques	-	Rat, hamster et souris : lymphocytes périphériques, moelle osseuse (inhalation, voie orale ou ip) Souris : rate et poumon (inhalation ou ip)
	+	Souris : lymphocytes, rate, moelle osseuse, macrophages alvéolaires, foie, poumon (inhalation ou ip) Rat : rate (inhalation)
Échanges entre chromatides sœurs	-	Rat : lymphocytes (inhalation)
	-	Rat, hamster : moelle osseuse (inhalation ou ip) Souris : rate, érythrocytes (inhalation) Souris : moelle osseuse (ip)

## Classification par l'Union Européenne

Le styrène a été examiné par l'Union Européenne et n'a pas été classé (JOCE, 1993).

**Résumé :** Dans les études *in vitro*, le styrène est faiblement mutagène et clastogène après métabolisation. Dans les études *in vivo*, des adduits à l'ADN et des échanges entre chromatides sœurs ont été observés à forte concentration après plusieurs expositions. Le métabolite principal, le styrène 7,8-oxyde se fixe à l'ADN, il est clastogène et mutagène.

### 3.3.4 Effets sur la reproduction et le développement

#### Effets sur la reproduction

##### Études chez l'homme

Les données relatives aux effets du styrène sur le cycle menstruel sont discordantes. Une étude américaine (Lemasters *et al.*, 1985) et plusieurs études russes (Bondarevskaya, 1957 ; Zlobina *et al.*, 1975) n'ont pas permis de mettre en évidence des troubles menstruels chez des femmes exposées au styrène alors qu'une étude récente montre qu'une exposition aux solvants organiques, dont le styrène, induirait une augmentation de la fréquence des oligoménorrhées (Cho *et al.*, 2001).

Une étude a comparé le sperme de 25 travailleurs exposés au styrène avec celui de 46 témoins appariés (Jelnes, 1988). Il a été constaté chez les travailleurs exposés au styrène

# STYRÈNE

et à l'acétone, une augmentation du pourcentage d'anomalies des têtes des spermatozoïdes. Dans une autre étude, il a été étudié le sperme de 23 employés récemment recrutés et exposés au styrène (Kolstad *et al.*, 1999). Il a été constaté, après 6 mois, une diminution de la densité du sperme et de la proportion de sperme morphologiquement normal. De plus, le nombre total de spermatozoïdes a diminué de moitié. Les modifications n'étaient pas associées à la mesure de la concentration urinaire de fin de poste en acide mandélique. Dans une autre étude, les relations entre exposition de l'homme au styrène et la fertilité ont été étudiées. Ils n'observent pas d'influence de cette exposition (Kolstad *et al.*, 2000).

## Études chez l'animal

Une étude sur trois générations, couplée avec une étude sur 2 ans, a été réalisée chez le rat exposé par voie orale au styrène présent dans l'eau de boisson à des concentrations de 0, 125, 250 mg.L<sup>-1</sup> (0, 7,7, 14 mg.kg<sup>-1</sup> pour les mâles et 0, 12, 21 mg.kg<sup>-1</sup> pour les femelles) (Beliles *et al.*, 1985). Aucun effet sur la reproduction liée au traitement n'a été observé, à l'exception d'une légère diminution du nombre de femelles de la deuxième génération gestantes pour des expositions à 250 mg.L<sup>-1</sup>.

L'exposition à 400 mg.kg<sup>-1</sup> de poids corporel par jour de styrène pendant 60 jours par voie orale induit chez le rat albinos une atteinte testiculaire : diminution du nombre de spermatozoïdes (environ 20 %) et de la morphologie des testicules (Srivastava *et al.*, 1989). Une diminution du nombre de spermatozoïdes et des enzymes testiculaires est également rapportée chez des rats exposés par gavage à la dose de 200 mg.kg<sup>-1</sup> de poids corporel par jour au cours des 60 premiers jours de la vie (Srivastava *et al.*, 1992). De plus, des souris (C57BL/6) mâles pré-pubères présentent une forte diminution des concentrations plasmatiques en testostérone libre après 4 semaines d'exposition au styrène présent dans l'eau de boisson à la concentration de 50 mg.L<sup>-1</sup>, ce qui correspond à une dose journalière de 12 mg.kg<sup>-1</sup> de poids corporel (Takao *et al.*, 2000).

Par inhalation, aucun effet n'est observé sur la morphologie ou le développement du sperme chez les souris mâles exposées à 300 ppm (1 290 mg.m<sup>-3</sup>) de styrène 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 5 semaines (Salomaa *et al.*, 1985). Dans une étude de reproduction sur deux générations chez les rats exposés par inhalation à des concentrations de 0 à 500 ppm (0 à 2 150 mg.m<sup>-3</sup>), 6 heures par jour, aucune altération significative des capacités de reproduction, de la spermatogénèse, du cycle œstral n'a été observé (Cruzan *et al.*, 2005c).

**Résumé :** Chez l'homme, plusieurs études montrent des effets sur la reproduction (oligoménorrhées, anomalies et diminution des spermatozoïdes) suite à une exposition au styrène. Cependant, certaines études présentent des résultats discordants, et ne permettent pas de conclure sur la reprotoxicité du styrène. Chez l'animal, l'exposition par voie orale au styrène entraîne une atteinte testiculaire et une diminution de la testostérone. Par inhalation, aucune altération de la capacité de reproduction, de la spermatogénèse ou du cycle œstral n'est observée.

# STYRÈNE

## Effets sur le développement

### Études chez l'homme

Les résultats des études les plus anciennes suggéraient un lien entre l'exposition au styrène, la survenue de malformations congénitales du système nerveux central (Harkonen *et al.*, 1984 ; Holmberg, 1977, 1979) et l'augmentation de la fréquence des avortements spontanés (Hemminki *et al.*, 1980). Toutefois, les analyses plus récentes ne confirment pas ces premiers résultats (Brown *et al.*, 2000 ; Lindbohm *et al.*, 1985 ; Taskinen *et al.*, 1989). Une étude américaine a montré que seule une exposition à 50 ppm (215 mg.m<sup>-3</sup>) de styrène induisait une diminution non statistiquement significative du poids de naissance des enfants de 4 %. Aucune relation dose-effet n'est observée (Lemasters *et al.*, 1989).

Les données humaines ne sont pas suffisantes pour évaluer le potentiel de toxicité sur le développement chez les hommes (NTP, 2006).

### Études chez l'animal

Le styrène passe la barrière placentaire chez le rat et la souris (Withey et Karpinski, 1985).

Chez le rat, la souris, le lapin et le hamster, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de l'incidence des malformations alors que des augmentations de la mort des embryons, des fœtus et des nouveau-nés sont identifiées ainsi que de possibles anomalies du squelette et des reins pour des expositions par inhalation à des concentrations dès 250 ppm (1 075 mg.m<sup>-3</sup>). A ces doses, des atteintes maternelles comme une diminution de la croissance pondérale sont également rapportées (Brown *et al.*, 2000 ; IARC, 2002 ; Kankaanpaa *et al.*, 1980 ; Murray *et al.*, 1978).

En revanche, une diminution du poids des nouveau-nés, un retard de développement post-natal et des anomalies neuro-comportementales et neuro-chimiques sont rapportées chez des rats exposés par inhalation au styrène avant et/ou après la parturition (Brown *et al.*, 2000 ; Kishi *et al.*, 1992). Une étude a été réalisée chez le rat (JCL : Wistar) exposé à des concentrations de 0, 50 ou 300 ppm (0, 215 ou 1 290 mg.m<sup>-3</sup>) de styrène 6 heures par jour du 6 au 20<sup>ème</sup> jour de gestation (Katakura *et al.*, 2001). Il n'y a pas de diminution de la croissance pondérale maternelle. Une augmentation du taux de mortalité néonatal est rapportée à 300 ppm (1 290 mg.m<sup>-3</sup>), la taille de la portée et le poids de naissance ne sont pas altérés. Un retard de développement postnatal (retard de la poussée dentaire et d'ouverture des yeux) et des altérations neuro-chimiques, révélées par une diminution du renouvellement de la 5-hydroxytryptamine chez les jeunes 21 jours après la naissance sont observés. Dans une étude de reproduction sur deux générations, aucun effet sur le développement n'a été observé chez des rats exposés par inhalation à des concentrations de 500 ppm (2 150 mg.m<sup>-3</sup>) de styrène, 6 heures par jour (Cruzan *et al.*, 2005a).

Par la voie orale, Murray *et al.* (1978) n'ont observé aucun effet néfaste sur le développement du fœtus de rats exposés aux doses de 0, 90, 150 mg.kg<sup>-1</sup>, deux fois par jour, du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de gestation (Murray *et al.*, 1978). Seule, une toxicité maternelle (perte

# STYRÈNE

de poids) est observée aux deux doses. Ces observations sont confirmées dans une étude chez des rats exposés à  $1\ 147\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de gestation (Chernoff *et al.*, 1990), et dans une autre étude chez des rats exposés à  $300\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$  (Daston *et al.*, 1991).

## Classification par l'Union Européenne

Le styrène a été examiné par l'Union Européenne mais n'a pas été classé pour ses effets reprotoxiques (JOCE, 1993).

**Résumé :** Chez l'homme, d'anciennes études suggéraient un lien entre l'exposition au styrène et les effets sur le développement (malformations, avortements spontanés) mais d'autres plus récentes n'ont montré aucun effet sur le développement. Les données humaines ne sont pas suffisantes pour évaluer le potentiel de toxicité sur le développement. Chez l'animal, l'exposition par inhalation au styrène entraîne une augmentation du taux de mortalité néonatale, des anomalies du squelette et des reins, un retard de développement post-natal, des anomalies neurocomportementales et neurochimiques ainsi qu'une diminution de la croissance pondérale maternelle. Cependant, une étude récente de reproduction sur deux générations ne montre aucun effet sur le développement. Par voie orale, il est uniquement observé une toxicité maternelle.

# STYRÈNE

## 3.4 Valeurs toxicologiques de référence

Une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) est un indice qui est établi à partir de la relation entre une dose externe d'exposition à une substance dangereuse et la survenue d'un effet néfaste. Les valeurs toxicologiques de référence proviennent de différents organismes dont la notoriété internationale est variable.

Pour accéder à une information actualisée, nous conseillons au lecteur de se reporter - soit au document "Point sur les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) - mars 2009" disponible sur le site internet de l'INERIS

[http://www.ineris.fr/index.php?module=doc&action=getDoc&id\\_doc\\_object=2813](http://www.ineris.fr/index.php?module=doc&action=getDoc&id_doc_object=2813)

- soit en se reportant directement sur les sites internet des organismes qui les élaborent.

### 3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'OEHHA, l'OMS, le RIVM, Santé Canada et l'US EPA :

#### Effets à seuil

Substances chimiques (n° CAS)	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Styrène (100-42-5)	ATSDR	Inhalation (aiguë)	10	MRL = 21,5 mg.m <sup>-3</sup> (5 ppm)	2010
		Inhalation (chronique)	100	MRL = 0,86 mg.m <sup>-3</sup> (0,2 ppm)	2010
		Orale (aiguë)	1 000	MRL = 0,1 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	2010
	US EPA	Inhalation (chronique)	30	RfC = 1 mg.m <sup>-3</sup> (0,2 ppm)	1993
		Orale (chronique)	1 000	RfD = 0,2 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	1990
	OMS	Orale (chronique)	1 000	DJT= 7,7 µg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	2008
	Santé Canada	Inhalation (chronique)	500	CA = 9,2.10 <sup>-2</sup> mg.m <sup>-3</sup>	1993
		Orale (chronique)	100	DJA = 0,12 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	1993
	RIVM	Inhalation (chronique)	30	TCA = 0,9 mg.m <sup>-3</sup>	2001
		Orale (chronique)	100	TDI = 0,12 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	2001
	OEHHA	Inhalation (aiguë, 1h)	10	REL = 21 mg.m <sup>-3</sup>	2008
		Inhalation (chronique)	3	REL = 0,9 mg.m <sup>-3</sup>	2003

# STYRÈNE

## Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

### Inhalation

#### *Exposition aiguë*

**L'ATSDR a établi un MRL de 5 ppm (21,5 mg.m<sup>-3</sup>) pour une exposition aiguë par inhalation (ATSDR, 2010).**

Cette valeur est basée sur une étude menée chez vingt-quatre volontaires exposés par inhalation au styrène dans une chambre dans laquelle les concentrations en styrène sont contrôlées toutes les 2 à 5 minutes par chromatographie gazeuse et un détecteur à ionisation de flamme (Ska *et al.*, 2003). Les différents scénarios d'exposition sont les suivants : 1 ppm (4,3 mg.m<sup>-3</sup>) à concentration constante, 24 ppm (103,2 mg.m<sup>-3</sup>) à concentration constante, 24 ppm (103,2 mg.m<sup>-3</sup>) avec 4 pics de 15 minutes à 49 ppm (210,7 mg.m<sup>-3</sup>), 49 ppm (210,7 mg.m<sup>-3</sup>) à concentration constante, 49 ppm (210,7 mg.m<sup>-3</sup>) avec 4 pics de 15 minutes à 98 ppm (421,4 mg.m<sup>-3</sup>), pendant 6 heures. Les sujets sont exposés à chaque concentration avec une période de 2 semaines entre chaque exposition. Avant et après exposition, les individus sont soumis à une batterie de tests visuels (couleur, contraste), olfactifs, neuropsychologiques (temps de réaction, attention, mémoire, fonction psychomotrice) et à un questionnaire d'auto-évaluation (humeur et symptômes). Les différents scénarios d'exposition n'influencent ni la performance des tests, ni les signes subjectifs et symptômes, un NOAEL de 49 ppm (210,7 mg.m<sup>-3</sup>) a été déterminé.

**Facteurs d'incertitude** : un facteur de 10 est appliqué pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de la population humaine.

Calcul : 49 ppm x 1/10 = 4,9 ppm arrondi à 5 ppm (21,5 mg.m<sup>-3</sup>)

**L'OEHA a établi un REL de 21 mg.m<sup>-3</sup> pour une exposition aiguë de 1 heure par inhalation (OEHA, 2008).**

Cette valeur est basée sur une étude menée chez trois volontaires exposés par inhalation au styrène (Stewart *et al.*, 1968). Une concentration de 376 ppm (1 617 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 25 minutes induit une diminution de la coordination et de la dextérité manuelle. Ces effets ne sont pas retrouvés chez les sujets lors d'une exposition à 216 ppm (930 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 1 heure. Pour une exposition à 99 ppm (426 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 20 minutes une irritation des yeux et de la gorge est rapportée. De cette étude, une NOAEC de 51 ppm (220 mg.m<sup>-3</sup>) est déterminée pour une exposition de 20 minutes, pour des irritations oculaires et de la gorge observées à 99 ppm.

**Facteurs d'incertitude** : un facteur 10 est appliqué, pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de la population humaine.

Calcul : 51 ppm x 1/10 = 5,1 ppm (21 mg.m<sup>-3</sup>)

# STYRÈNE

## Exposition chronique

L'ATSDR a établi un MRL de 0,2 ppm (0,86 mg.m<sup>-3</sup>) pour une exposition chronique par inhalation (ATSDR, 2010).

Cette valeur est basée sur une méta-analyse qui compile les données épidémiologiques de plusieurs études réalisées pour des expositions professionnelles d'une durée moyenne de 8 ans (Benignus *et al.*, 2005). Les concentrations en styrène sont évaluées à partir des concentrations urinaires en acide mandélique. Dans cette étude, les troubles de la vision des couleurs et le temps de réaction sont observés. Il a été constaté une diminution du temps de réaction et une altération de la perception des couleurs. Une LOAEC de 20 ppm (86 mg.m<sup>-3</sup>) a été établie et retenue pour définir le MRL. L'exposition cumulée au styrène a été estimée en multipliant le niveau d'exposition par la durée de travail (8h/24h, 5j/7j) : 20 ppm x 5 j/7 x 8 h/24 h = 4,8 ppm.

**Facteurs d'incertitude** : un facteur de 30 est appliqué (10 pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de la population humaine et 3 pour l'utilisation d'un LOAEC au lieu d'un NOAEL).

Calcul : 4,8 ppm x 1/30 = 0,16 ppm arrondi à 0,2 ppm (0,86 mg.m<sup>-3</sup>)

L'US EPA propose une RfC par inhalation de 1 mg.m<sup>-3</sup> (0,2 ppm) (US EPA (IRIS), 1993).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude épidémiologique réalisée chez des travailleurs exposés de 10 à 300 ppm (43 à 1 290 mg.m<sup>-3</sup>) de styrène, pendant 8,6 ans en moyenne (Mutti *et al.*, 1984b). Les effets sur le système nerveux central sont retenus comme effet critique. La NOAEC est calculée à partir d'une extrapolation de la concentration urinaire en métabolites du styrène chez les travailleurs. La valeur retenue est de 25 ppm (107 mg.m<sup>-3</sup>). Un ajustement du temps d'exposition est nécessaire pour prendre en compte une exposition continue (8h/24h, 5j/7j) : 25 ppm x 5 j/7 x 8 h/24 h = 6 ppm

**Facteurs d'incertitude** : un facteur d'incertitude de 30 est retenu. Un premier facteur de 3 est appliqué pour l'insuffisance des données sur l'appareil respiratoire. Un second facteur de 3 est appliqué pour la variabilité au sein de population humaine. Ce dernier est habituellement égal à 10 mais ici, l'utilisation d'un index biologique d'exposition permet de prendre en compte les différences physiologiques/pharmacocinétiques tel que le taux de ventilation alvéolaire. Enfin un troisième facteur de 3 est appliqué pour la durée de l'exposition, qui n'est pas considérée comme étant assez longue pour rendre compte d'un effet chronique.

Calcul : 6 ppm x 1/30 = 0,2 ppm (1 mg.m<sup>-3</sup>)

# STYRÈNE

Santé Canada a établi une CA de  $9,2 \cdot 10^{-2} \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  pour une exposition chronique par inhalation (Santé Canada, 1993).

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale chez le rat, au cours de laquelle des femelles gestantes ont été exposées à des vapeurs de styrène entre les jours 7 et 21 (6 heures par jour) (Kishi *et al.*, 1992). Aux deux concentrations testées (60 ppm soit  $260 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  et 293 ppm soit  $1260 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ ), les nouveaux nés présentaient une diminution du poids corporel et des troubles nerveux (effets plus marqués à 293 ppm par rapport à 60 ppm). La CA a été calculée sur la base d'une LOAEC de  $260 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ . Un ajustement de durée d'exposition par rapport au protocole de l'étude a été utilisé.

**Facteurs d'incertitude** : un facteur de 500 est appliqué (10 pour la variation inter-espèces, 10 pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de la population humaine et 5 pour l'utilisation d'une LOAEC au lieu d'une NOAEC).

Calcul :  $260 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3} \times 6 \text{ h}/24 \times [(0,11 \text{ m}^3 \cdot \text{j}^{-1}) / 0,35 \text{ kg}]^* / [(12 \text{ m}^3 \cdot \text{j}^{-1})/27 \text{ kg}]^{**} \times 1/500 = 9,2 \cdot 10^{-2} \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$

\* rapport du volume inhalatoire par le poids corporel moyen du rat.

\*\* rapport du volume inhalatoire par le poids corporel moyen des enfants de 5 à 11 ans.

Le RIVM a établi une TCA de  $0,9 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  pour une exposition chronique par inhalation (Baars *et al.*, 2001).

Cette valeur est basée sur la même étude épidémiologique que celle utilisée par l'US EPA pour élaborer sa valeur toxicologique de référence (Mutti *et al.*, 1984b). Une LOAEC de 25 ppm ( $108 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ ) a été établie pour des effets mineurs sur le système nerveux central de travailleurs exposés au styrène pendant plusieurs années.

Un ajustement pour une durée d'exposition continue (5j/7j et 8h/24h) est réalisé :

$108 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3} \times 5\text{j}/7\text{j} \times 8\text{h}/24\text{h} = 26 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$

**Facteurs d'incertitude** : un facteur de 30 est appliqué (10 pour tenir compte des différences de sensibilité de la population humaine et 3 pour l'utilisation de la LOAEC au lieu d'une NOAEC).

Calcul :  $26 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3} \times 1/30 = 0,9 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$

Selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est élevée.

L'OEHHA a établi un REL de  $0,9 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  pour une exposition chronique par inhalation (OEHHA, 2003).

Cette valeur est basée sur la même étude épidémiologique chez des salariés que celle utilisée par l'ATSDR et l'US EPA pour leurs valeurs de référence (Mutti *et al.*, 1984b). Une LOAEC de 25 ppm ( $108 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ ) a été établie pour des effets mineurs sur le système nerveux central de travailleurs exposés au styrène pendant plusieurs années. A partir des données de l'étude,

# STYRÈNE

une "benchmark dose" de 1,7 ppm (7,3 mg.m<sup>-3</sup>) a été calculée. Un ajustement pour une durée d'exposition continue (5j/7j) est réalisée : 1,7 ppm x 5j/7j = 1,2 ppm

**Facteurs d'incertitude** : un facteur 3 est appliqué, pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de la population.

Calcul : 1,2 ppm x 10 m<sup>3</sup>/20 x 1/3 = 0,2 ppm (0,9 mg.m<sup>-3</sup>).

## Voie orale

### Exposition aiguë

L'ATSDR a établi un MRL de 0,1 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour une exposition aiguë par voie orale (ATSDR, 2010).

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale chez le rat Wistar exposé au styrène durant 14 jours par gavage à des concentrations de 0, 100 ou 200 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (Husain *et al.*, 1985). L'activité motrice spontanée pendant une période de 10 minutes a été mesurée 24 heures après l'exposition à la dernière dose. Ensuite, une dose de 2,5 mg.kg<sup>-1</sup> d'amphétamine a ensuite été administrée par injection intrapéritonéale et l'activité motrice induite par l'amphétamine a été mesurée. Des tests d'apprentissage ont été réalisés deux jours après la fin de l'exposition. Les concentrations de noradrénaline, la dopamine, et les niveaux de sérotonine ont été mesurés dans sept régions du cerveau. Les effets observés (troubles d'apprentissage) ont permis d'établir un LOAEL de 100 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

**Facteurs d'incertitude** : un facteur de 1 000 est appliqué ce qui correspond à un facteur 100 pour tenir compte des différences de sensibilité inter-espèces et au sein de la population humaine et un facteur 10 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL.

Calcul : 100 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> x 1/1000 = 0,1 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>

### Exposition chronique

L'US EPA propose une RfD par voie orale de 0,2 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (US EPA (IRIS), 1990).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale chez le chien beagle exposé à 200, 400, et 600 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> de styrène durant 19 mois par gavage (Quast *et al.*, 1979). Les effets observés (impact sur les globules rouges et sur le foie) ont permis d'établir un NOAEL de 200 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

**Facteurs d'incertitude** : un facteur de 1 000 est appliqué pour tenir compte de la variabilité inter-espèces et au sein de la population humaine (facteur 100) et de l'extrapolation des effets sub-chroniques aux effets chroniques (facteur de 10).

Calcul : 200 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> x 1/1000 = 0,2 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>

# STYRÈNE

**L'OMS a établi une DJT de  $7,7 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$  par voie orale (OMS, 2008).**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez le rat sur 3 générations, exposé au styrène via l'eau de boisson à 125 ou 250  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  (Beliles *et al.*, 1985). Un NOAEL de  $7,7 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$  a été retenu chez les mâles (correspondant à la dose de  $125 \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ). L'effet critique retenu est une diminution du poids corporel.

**Facteurs d'incertitude :** un facteur d'incertitude de 1 000 est appliqué au NOAEL (100 pour la variation inter-espèces et au sein de la population humaine et 10 pour la cancérogénicité et la génotoxicité du métabolite qui est l'oxyde de 7,8-styrène).

Calcul :  $7,7 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1} \times 1/1000 = 7,7 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$

**Santé Canada a établi une DJA de  $0,12 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$  pour une exposition chronique par voie orale (Santé Canada, 1993).**

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale chez le rat, au cours de laquelle l'impact du styrène sur les fonctions de reproduction a été étudié (Beliles *et al.*, 1985). Le système reproducteur des rats mâles n'a pas été affecté par une exposition chronique à  $14 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$  de styrène dans l'eau de boisson. Sur trois générations exposées à  $250 \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  de styrène dans l'eau de boisson durant toute la vie, le taux de survie des embryons ou leur poids corporel étaient légèrement réduits par rapport aux groupes témoins. Le NOAEL pour cette étude était de  $125 \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  soit  $12 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$  pour les rats femelles.

**Facteurs d'incertitude :** un facteur de 100 est appliqué (10 pour la variation inter-espèces et 10 pour tenir compte des différences de sensibilité de la population humaine).

Calcul :  $12 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1} \times 1/100 = 0,12 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$

**Le RIVM a établi une TDI de  $0,12 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$  pour une exposition chronique par voie orale (Baars *et al.*, 2001).**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez le rat sur 3 générations, exposé au styrène via l'eau de boisson à 125 ou 250  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  (Beliles *et al.*, 1985). Le poids des femelles a été affecté à la dose de  $250 \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  mais aucun effet n'a été noté à cette dose sur les organes reproducteurs et les fonctions de reproduction des deux sexes. Le NOAEL pour les femelles est donc de  $125 \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  ( $12 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ ) et de  $250 \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  ( $14 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ ) chez les mâles.

**Facteurs d'incertitude :** un facteur de 100 est appliqué (10 pour la variation inter-espèces et 10 pour tenir compte des différences de sensibilité de la population humaine).

Calcul :  $12 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1} \times 1/100 = 0,12 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$

Selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est élevée.

# STYRÈNE

## Effets sans seuil

Non disponibles.

### 3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence élaborées par les institutions françaises

Non concerné.

### 3.4.3 Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS

Type d'effet	Substances chimiques (CAS)	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Effet à seuil	Styrène (100-42-5)	ATSDR	Orale (aiguë)	1 000	MRL = 0,1 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	2010
		US EPA	Orale (chronique)	1 000	RfD = 0,2 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	1990
		ATSDR	Inhalation (chronique)	30	MRL = 0,2 ppm (0,86 mg.m <sup>-3</sup> )	2010

## Justification scientifique du choix des valeurs toxicologiques de référence

### Voie d'exposition orale - effet à seuil

#### Exposition aiguë

L'INERIS propose de retenir la valeur de 0,1 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour des expositions aiguës par voie orale au styrène.

L'ATSDR a établie une MRL à partir d'une étude chez le rat exposé pendant 14 jours au styrène par gavage. Les effets critiques retenus sont des troubles d'apprentissage et un LOAEL de 100 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> a été déterminé. Un facteur d'incertitudes de 1 000 a été appliqué afin de prendre compte les différences de sensibilité inter-espèces et au sein de la population ainsi que l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL.

Cette valeur est la seule disponible pour une exposition aiguë et sa construction est satisfaisante, elle est donc retenue.

# STYRÈNE

## Exposition chronique

L'INERIS propose de retenir la valeur de  $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour des expositions chronique par voie orale au styrène.

Quatre VTR sont proposées par les organismes : l'US EPA, l'OMS, Santé Canada et le RIVM.

L'OMS, le RIVM et Santé Canada se basent sur une même étude réalisée chez le rat sur trois générations (Beliles *et al.*, 1985). Pour l'OMS et le RIVM, l'effet critique retenu est la diminution du poids corporel et pour Santé Canada, il s'agit de la diminution de poids corporel ainsi que de la diminution du taux de survie des embryons. La dose critique retenue est la NOAEL, cependant la valeur déterminée par l'OMS est différente des deux organismes. Les rats ont été pesés les semaines 1, 13, 29, 52, 78, et 102. Une diminution significative du poids corporel des rats mâles est effectivement observée à la dose de  $250 \text{ mg.L}^{-1}$ , mais uniquement à la semaine 52. Alors que lors de la pesée des rats avant sacrifice, il est observé une diminution significative du poids corporel des rats femelles à la dose de  $250 \text{ mg.L}^{-1}$  mais pas chez les mâles. Il est donc jugé plus pertinent de retenir comme effet critique la diminution de poids corporel à la fin de l'étude. D'autre part, l'OMS ajoute un facteur d'incertitude supplémentaire afin de prendre en compte la cancérogénicité et la génotoxicité de l'oxyde de 7,8-styrène. Cependant, l'ajout de ce facteur est jugé inadapté car il prend en compte les effets cancérogènes alors qu'il s'agit d'une VTR à seuil.

Le RIVM et Santé Canada ont donc retenu un NOAEL de  $125 \text{ mg.L}^{-1}$  soit  $12 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  chez les rates. La construction de cette VTR est identique pour les deux organismes cependant la valeur de Santé Canada est plus pertinente car elle prend également en compte dans les effets critiques la diminution du taux de survie des embryons.

L'US EPA se base sur une étude expérimentale réalisée chez le chien exposé 19 mois (Quast *et al.*, 1979). L'effet critique retenu est une diminution de l'hématocrite associée à l'augmentation des dépôts de fer et un nombre élevé de corps de Heinz dans le foie. La VTR établie a été déterminée à partir d'un NOAEL. Cette étude est retenue car contrairement à celle de Santé Canada, l'effet critique est plus pertinent et la valeur établie est plus sécuritaire : il est appliqué un facteur d'incertitude supplémentaire de 10 afin de permettre l'extrapolation à une durée d'exposition chronique.

## Voie d'exposition inhalation - effet à seuil

### Exposition aiguë

Deux VTR sont proposées par les organismes : l'OEHHA et l'ATSDR.

De manière générale, les REL de l'OEHHA pour des expositions de 1 à 8 heures correspondent à des seuils accidentels et ne sont pas retenus par l'INERIS dans ses choix de VTR.

L'ATSDR établie une MRL à partir d'une exposition aiguë de 6 heures, elle n'est donc également pas retenue par l'INERIS.

# STYRÈNE

## Exposition chronique

L'INERIS propose de retenir la valeur de 0,2 ppm (0,86 mg.m<sup>-3</sup>) pour des expositions chroniques par inhalation au styrène.

Cinq VTR sont proposées par les organismes : l'ATSDR, l'US EPA, Santé Canada, le RIVM et l'OEHHA.

Santé Canada se base sur une étude expérimentale réalisée chez des rattes gestantes exposées du jour 7 au jour 21 (Kishi *et al.*, 1992). L'effet critique retenu correspond à une hypertrophie et des troubles nerveux des fœtus à la naissance. La VTR établie a été déterminée à partir d'une LOEC et la durée d'exposition est très réduite pour rendre compte d'une exposition chronique. De plus, les VTR des autres organismes étant établies à partir d'études chez l'homme, cette valeur n'est pas retenue.

L'US EPA, le RIVM, et l'OEHHA se basent sur une même étude épidémiologique réalisée pour des expositions professionnelles (Mutti *et al.*, 1984b). Pour ces trois organismes, les effets critiques retenus sont les effets neurologiques. Toutefois, ces VTR sont établies à partir d'une seule étude épidémiologique relativement ancienne.

L'ATSDR se base sur une méta-analyse qui synthétise les données épidémiologiques de plusieurs études réalisées pour des expositions professionnelles (Benignus *et al.*, 2005). Une diminution du temps de réaction et une altération de la perception des couleurs ont été définies comme étant les effets critiques permettant d'établir une LOAEC. La VTR est établie à partir d'une étude sur une vingtaine d'études épidémiologiques (dont la moitié est récente), ce qui permet d'accroître la pertinence des observations. La construction de la VTR est bien menée.

Par conséquent, l'INERIS préconise de retenir la valeur de l'ATSDR.

# STYRÈNE

## 4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES

L'objectif de ce chapitre étant d'estimer les effets à long terme sur la faune et la flore, les résultats nécessaires à cette évaluation seront présentés. Lorsqu'un nombre suffisant de résultats d'écotoxicité chronique sera disponible les résultats d'écotoxicité aigus ne seront pas fournis. Lorsque l'écotoxicité chronique ne sera pas suffisamment bien connue, les résultats d'écotoxicité aigus seront présentés et pourront servir de base pour l'extrapolation des effets à long terme.

### 4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

#### 4.1.1 Organismes aquatiques

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (mg.L <sup>-1</sup> )	Référence
Algues	<i>Scenedesmus capricornutum</i>	CEb <sub>50</sub> (72 h)	1,4	(Cushman <i>et al.</i> , 1997)
		CEc <sub>50</sub> (72 h)	4,9	
Micro-crustacés	<i>Daphnia magna</i>	CE <sub>50</sub> (48 h)	4,7	(Cushman <i>et al.</i> , 1997)
	<i>Hyalella azteca</i>	CL <sub>50</sub> (96 h)	9,5	(Cushman <i>et al.</i> , 1997)
Poissons	<i>Pimephales promelas</i>	CL <sub>50</sub> (96 h)	10	(Cushman <i>et al.</i> , 1997)
	<i>Pimephales promelas</i>	CL <sub>50</sub> (96 h)	4,02	(Geiger <i>et al.</i> , 1990)
Protozoaires	<i>Uronema parduzci</i>	NOEC (20 h)	185	(Bringmann et Kühn, 1980)

#### Algues :

En ce qui concerne les effets sur les algues, un essai prenant en compte les concentrations mesurées de la substance a été réalisé par Cushman *et al.* (1997). La différence importante entre la CE<sub>50</sub>b (biomasse) et la CE<sub>50</sub>c (taux de croissance) peut s'expliquer par un retard de croissance des algues en début d'essai.

Il est maintenant admis que les résultats des essais d'inhibition de la croissance des algues doivent être exprimés sous forme d'inhibition du taux de croissance des algues et non de biomasse. C'est donc la CE<sub>50</sub> basée sur les taux de croissance qui est retenue.

#### Invertébrés :

Sur invertébrés, nous ne présentons ici que les essais pour lesquels la volatilité de la substance a été pleinement prise en compte et pour lesquels les résultats sont basés sur les concentrations mesurées.

# STYRÈNE

## Poissons :

Sur poissons, il existe peu d'essais valides compte tenu de la volatilité de la substance. Les essais rapportés par Cushman *et al.* (1997) et Geiger *et al.* (1990) ont été réalisés en systèmes dynamiques et les résultats sont basés sur des concentrations mesurées.

Il n'existe pas d'essai valide sur les organismes benthiques.

### 4.1.2 Organismes terrestres

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (mg.kg <sup>-1</sup> )	Référence
Annélides	<i>Eisenia foetida</i>	CL <sub>50</sub> (14 j)	120	(Cushman <i>et al.</i> , 1997)
		NOEC (14j)	44	

Pour cet essai, les vers ont été placés dans des bacs qui n'étaient pas complètement hermétiques (nécessaire pour permettre l'oxygénation du milieu) conduisant à une perte de la substance testée. Un renouvellement du sol a été effectué au bout de 7 jours ainsi que des mesures de la concentration de la substance tout au long de l'essai. Les auteurs se sont basés sur les concentrations mesurées dans les sols pour interpréter les résultats.

## 4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

### 4.2.1 Organismes aquatiques

Aucun résultat d'essai valide n'a pu être trouvé dans la littérature.

### 4.2.2 Organismes terrestres

Aucun résultat d'essai valide n'a pu être trouvé dans la littérature.

# STYRÈNE

## 5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES

### 5.1 Classification - Milieu de travail

**France :** Arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances chimiques complété jusqu'à la directive européenne 2004/73/CE de la Commission du 16 janvier 2009 portant la 31<sup>e</sup> adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE.

**Styrène (n° CAS : 100-42-5)**

Classification : R10 - Xn ; R20 - Xi ; R36/38

Indication(s) de danger : Xn

Phrase(s) de risque : R 10 - 20 - 36/38

Conseil(s) de prudence : S 2 - 23

Limite de concentration :

C ≥ 12,5 % Xn; R20-36/38

**Europe :** Règlement (CE) N° 1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006.

**Styrène (n° CAS : 100-42-5)**

Classification :

Code(s) des classes, catégories de danger et mentions de danger :

Codes des classes et catégories de danger	Mentions de danger	Codes des pictogrammes et mentions d'avertissement
Flam. Liq. 3	H226	GHS02 GHS07 Attention
Acute Tox. 4	H332	
Eye Irrit. 2	H319	
Skin Irrit. 2	H315	

# STYRÈNE

## 5.2 Valeurs utilisées en milieu de travail

**France** : Note documentaire INRS ED 984 (2008) "Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France" (INRS, 2008)

- Air : VME : 50 ppm (215 mg.m<sup>-3</sup>)

En 2010, l'ANSES présente ses nouvelles recommandations de valeurs limites d'exposition en milieu professionnel (VLEP) pour le styrène (ANSES, 2010) :

VLEP (8h) : 23 ppm (100 mg.m<sup>-3</sup>)

VLCT (15 min) : 46 ppm (200 mg.m<sup>-3</sup>)

**France** : Note documentaire ND 2245-202-06 "Indices biologiques d'exposition" (INRS, 2006) et base de données BIOTOX (INRS).

# STYRÈNE

- Indices biologiques d'exposition :

Les Indices Biologique d'Exposition (IBE) propre au styrène sont récapitulés dans le tableau ci-après (Biotox, 2009).

	Acide mandélique urinaire	Acide phénylglyoxylique urinaire	Styrène sanguin	Styrène urinaire
Valeur de référence dans la population générale	ND	ND	ND	ND
Valeur guide française	800 mg.g <sup>-1</sup> de créatinine <sup>(1)</sup> 300 mg.g <sup>-1</sup> de créatinine <sup>(3)</sup>	240 mg.g <sup>-1</sup> de créatinine <sup>(1)</sup> 100 mg.g <sup>-1</sup> de créatinine <sup>(3)</sup>	0,55 mg.L <sup>-1</sup> <sup>(1)</sup> 20 µg.L <sup>-1</sup> <sup>(3)</sup>	ND
Valeur allemande (BAT)	Acide mandélique + acide phénylglyoxylique urinaires = 600 mg.g <sup>-1</sup> de créatinine <sup>(2)</sup>		ND	ND
Valeur américaine de l'ACGIH (BEI)	Acide mandélique + acide phénylglyoxylique urinaires = 400 mg.g <sup>-1</sup> de créatinine <sup>(1)</sup>		0,2 mg.L <sup>-1</sup> <sup>(1)</sup>	ND
Autres valeurs	Finlande (BAL) : Acide mandélique + acide phénylglyoxylique urinaires = 180 mg.L <sup>-1</sup> <sup>(4)</sup>		ND	ND
	Suisse (VBT) : Acide mandélique + acide phénylglyoxylique urinaires = 500 mg.g <sup>-1</sup> de créatinine <sup>(2)</sup>  Acide mandélique urinaire = 400 mg.g <sup>-1</sup> de créatinine <sup>(2)</sup>	Suisse (VBT) : Acide mandélique + acide phénylglyoxylique urinaires = 500 mg.g <sup>-1</sup> de créatinine <sup>(2)</sup>		
	Québec : 800 mg.g <sup>-1</sup> de créatinine <sup>(1)</sup> 300 mg.g <sup>-1</sup> de créatinine <sup>(3)</sup>			

ND : non déterminé

<sup>(1)</sup> En fin de poste

<sup>(2)</sup> En fin de poste, après plusieurs postes

<sup>(3)</sup> Avant le début du poste

<sup>(4)</sup> En début de poste et fin de semaine

L'exposition de la population générale au styrène dans l'air et la nourriture a respectivement été estimée à 18-55 µg.j<sup>-1</sup> et 3.10<sup>-4</sup> - 8.10<sup>-4</sup> µg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> par personne (ATSDR, 2010).

# STYRÈNE

## 5.3 Valeurs utilisées pour la population générale

### 5.3.1 Qualité des eaux de consommation

**France** : Décret n° 2001 - 1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles.

Non concerné.

**UE** : Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (CE, 1998).

Non concerné.

**OMS** : Directives de qualité pour l'eau de boisson (OMS, 2008)

20 µg.L<sup>-1</sup>.

### 5.3.2 Qualité de l'air

**France** :

- Décret n° 2002-213 du 15 février 2002 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

Non concerné.

- Décret n° 2003-1085 du 12 novembre 2003 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

Non concerné.

- Valeurs guide air intérieur (AFSSET, 2007)

Non concerné.

**UE** :

- Directive 2008/50/CE du parlement européen et du conseil du 21 mai 2008 concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe (CE, 2008).

Non concerné.

- Directive 2004/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004 concernant l'arsenic, le mercure, le nickel et les hydrocarbures aromatiques dans l'air ambiant (CE, 2004).

Non concerné.

# STYRÈNE

**OMS** : Directives de qualité pour l'air (OMS, 2000)

Une concentration de 0,260 mg.m<sup>-3</sup> (0,06 ppm) pour une durée d'exposition d'une semaine est reconnue comme ne provoquant pas d'effet néfaste et est recommandée comme ligne directrice. Mais, compte tenu du seuil olfactif, la concentration devra être maintenue inférieure à 0,070 mg.m<sup>-3</sup> (0,016 ppm) (durée de 30 minutes).

### 5.3.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques

Milieux Biologiques	Valeurs de référence
Sang	Non disponible
Urine	Non disponible
Cheveux	Non disponible
Placenta	Non disponible

## 5.4 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). Propositions de l'INERIS

### 5.4.1 Compartiment aquatique

Il existe des données de toxicité aiguë pour les algues, les daphnies et les poissons. Il apparaît qu'il n'existe pas de différence de sensibilité entre ces trois espèces. Le styrène agit de façon non spécifique par narcotisme non polaire. Cette affirmation peut être confirmée par les résultats issus de relations de type structure activité quantitative (QSAR) (Commission Européenne, 1996, section 4.1.2.1, equations for non-polar narcosis) qui sont en bonne concordance avec la toxicité observée à court terme pour les poissons, les daphnies et les algues. Compte tenu du fait que les différences de sensibilité entre les espèces sont faibles, et en accord avec le rapport de la commission européenne (C.E., 2000) il est possible pour calculer la PNEC de diminuer le facteur d'incertitude d'une valeur de 1 000 habituellement prévu lorsqu'aucune donnée long terme n'est disponible à une valeur de 100 afin de prendre en compte le mode d'action non-spécifique du styrène.

Ce facteur d'incertitude est appliqué à la plus faible valeur observée (CL<sub>50</sub> poisson = 4,02 mg.L<sup>-1</sup>).

D'où :

$$PNEC_{EAU} = 40 \mu\text{g.L}^{-1}$$

# STYRÈNE

## 5.4.2 Compartiment sédimentaire

Il est possible d'estimer une PNEC pour les organismes benthiques en utilisant la méthode du coefficient de partage à partir de la  $PNEC_{EAU}$ .

$$PNEC_{SED} = (K_{SED-EAU} / RHO_{SED}) \times PNEC_{EAU} \times 1\,000$$

$RHO_{SED}$  : densité des sédiments (humides) (valeur par défaut : 1 300 kg.m<sup>-3</sup>)

$K_{SED-EAU}$  : coefficient de partage entre les sédiments et l'eau (23,6 m<sup>3</sup>.m<sup>-3</sup>)

D'où:

$$PNEC_{SED} = 726,1 \mu\text{g.kg}^{-1} \text{ sédiment humide} = 1\,887,9 \mu\text{g.kg}^{-1} \text{ sédiment sec}$$

Note : la Commission Européenne (CE, 2000) obtient une  $PNEC_{SED}$  égale à 340  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  de sédiment humide. Cet écart est dû à une différence dans l'application de la méthode du coefficient de partage : dans l'évaluation européenne des risques, on utilise le coefficient de partage entre les matières en suspension et l'eau ; par contre, dans ce document on utilise le coefficient de partage entre l'eau et les sédiments dans leur totalité.

## 5.4.3 Compartiment terrestre

Il n'existe qu'une donnée vis à vis des organismes terrestres ce qui n'est pas suffisant pour dériver une PNEC.

Il est possible d'estimer une PNEC pour les organismes du sol en utilisant la méthode du coefficient de partage selon le TGD à partir de la  $PNEC_{EAU}$ .

$$PNEC_{SOL} = K_{SOL-EAU} / RHO_{SOL} \times PNEC_{EAU} \times 1\,000$$

$RHO_{SOL}$  = Densité du sol (humide) (valeur par défaut : 1 700 kg.m<sup>-3</sup>)

$K_{SOL-EAU}$  = Coefficient de partage sol eau (10,8 m<sup>3</sup>.m<sup>-3</sup>)

D'où :

$$PNEC_{SOL} = 255 \mu\text{g.kg}^{-1} \text{ sol humide} = 288 \mu\text{g.kg}^{-1} \text{ sol sec}$$

# STYRÈNE

## 6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT

### 6.1 Famille de substances

Composés Organiques Volatils (COV) dont les aromatiques monocycliques (famille des BTEX ou benzène, toluène, éthyl-benzène et xylènes).

### 6.2 Principes généraux

#### 6.2.1 Eau

##### Prélèvement

Prélèvement en flacon de verre serti : au moment du prélèvement, le flacon doit être bien rincé avec l'eau à analyser et deux échantillons doivent être au moins prélevés. L'emploi de flacon en verre serti et ambré est fortement conseillé. Lors du transport, les brusques variations de température doivent être évitées. L'analyse doit être effectuée dans les meilleurs délais : certaines méthodes normalisées préconisent 48 heures maximum. Les échantillons doivent être maintenus à l'obscurité, dans une enceinte froide ( $3 \pm 2^\circ\text{C}$ ) jusqu'à l'analyse.

##### Extraction

L'extraction courante des composés peut être réalisée par quatre méthodes :

- par dégazage statique de l'espace de tête (headspace) : l'échantillon est chauffé en flacon hermétiquement clos (serti) à une température constante pendant environ une heure. Il se crée un équilibre thermodynamique entre la composition de la phase aqueuse et celle de la phase vapeur.
- par purge and trap : l'échantillon d'eau est chauffé et balayé par un flux connu de gaz inerte, puis les vapeurs sont entraînées à travers un piège adsorbant solide, servant à collecter les composés organiques. Le piège est ensuite chauffé sous balayage d'un flux connu de gaz inerte, afin d'entraîner une désorption des composés visés.
- par extraction liquide/liquide : l'échantillon d'eau est extrait par un solvant organique, en général le pentane.
- par SPME (Micro extraction sur phase solide) : cette méthode offre une sensibilité intermédiaire entre la méthode par « espace de tête » et la méthode « purge and trap ». Le principe consiste à introduire une fibre de silice (de diamètre 0,5 mm) dans la phase gazeuse de l'échantillon mis à chauffer en flacon serti. La fibre va ainsi concentrer par un transfert de matière (dû à la polarité de la fibre) les polluants présents en phase gazeuse vers la phase solide. Puis, la fibre est désorbée

# STYRÈNE

thermiquement dans l'injecteur du chromatographe. Le processus analytique est ensuite identique à celui de la méthode par espace de tête (GC/FID, GC/MS). Les cinétiques d'absorption/désorption étant délicates à maîtriser, il y a lieu à chaque changement de matrice de l'échantillon de bien optimiser ces paramètres. C'est une méthode qui commence à être couramment utilisée dans les laboratoires. Elle est intéressante car elle permet de faire un balayage rapide des échantillons à analyser.

## Dosage

Le dosage se fait par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme (FID), ou avec détection par photoionisation (PID), ou par détection avec un spectromètre de masse (MS). Pour le système de chromatographie, différents types de colonnes peuvent être utilisés en fonction de la matrice présente.

### 6.2.2 Air

#### Prélèvement

**Prélèvement dynamique par pompage :** chaque pompe de prélèvement est étalonnée avec en ligne un tube de charbon actif issu du lot utilisé pour le prélèvement. Avant l'échantillonnage, le tube de charbon actif est fixé à la pompe de prélèvement avec un flexible.

**Prélèvement statique :** Le support de prélèvement est un tube de charbon actif, partiellement isolé de l'air ambiant par différents obstacles, généralement la taille de l'ouverture du tube. Les composés volatils migrent par diffusion vers le support de prélèvement. La durée du prélèvement conseillée est de 8 heures.

Le rendement d'adsorption est déterminé par étalonnage dans une atmosphère de référence.

#### Extraction

**Prélèvement dynamique par pompage :** Les deux zones du tube de charbon actif sont récupérées séparément. Le styrène est désorbé par voie chimique au moyen de disulfure de carbone pour chaque zone et un étalon interne (o-xylène ou 1,2,4 triméthylbenzène) peut être utilisé. Le mélange est agité pendant environ 30 minutes.

**Prélèvement statique :** 2 possibilités :

- **Désorption au solvant :** le charbon actif est récupéré dans un flacon, le styrène est désorbé par un solvant. Le mélange obtenu est agité pendant environ 30 minutes.
- **Désorption thermique :** la vapeur récupérée est désorbée par la chaleur et transférée par un gaz vecteur vers l'appareil de chromatographie en phase gazeuse.

# STYRÈNE

## Dosage

Le dosage se fait par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme (FID), ou avec détection par photoionisation (PID), ou avec détection par spectrométrie de masse (MS). Pour le système de chromatographie, différents types de colonnes peuvent être utilisés en fonction de la matrice présente.

### 6.2.3 Sols

#### Prélèvement

**Prélèvement *in situ* des gaz :** Le prélèvement de gaz est direct, statique ou dynamique. L'analyse de gaz est réalisée sur le site avec un appareil portable.

Le prélèvement de gaz direct et dynamique est réalisé par aspiration à partir d'une canne enfoncée dans le sol pour être analysé sur le site ou au laboratoire. Le débit ne doit pas être trop élevé pour éviter l'aspiration de l'air atmosphérique.

Le prélèvement de gaz direct et statique peut être réalisé dans une cloche posée sur le sol après mise à l'équilibre des phases gazeuses. Mais cette technique peut introduire des interférences avec la pollution atmosphérique et les dépôts sur le sol.

**Prélèvement d'un échantillon de sol :** Le remaniement des échantillons doit être évité au maximum. Il est impossible d'obtenir des échantillons composites sans pertes sévères en produits volatils. Les échantillons de sols prélevés sont bruts sans prétraitement préalable avec une extraction au méthanol effectuée au laboratoire, ou avec un traitement au méthanol réalisé sur le terrain. Ils doivent être transportés et conservés en bocaux hermétiques en verre, à l'obscurité et au froid à  $3 \pm 2^\circ\text{C}$ . L'analyse de l'échantillon doit se faire dans les plus brefs délais (48 h max) et la conservation maximale de l'échantillon est de 4 jours.

#### Extraction

Deux extractions sont possibles :

L'échantillon de sol est extrait au méthanol sur le terrain ou en laboratoire. Puis l'extrait méthanolique peut être extrait de quatre méthodes différentes :

- **Par « espace de tête » :** l'extrait est chauffé à une température constante pendant environ une heure. Il se crée un équilibre entre la phase aqueuse et la phase vapeur.
- **Par »purge and trap » :** l'extrait est chauffé et balayé par un flux continu de gaz inerte, puis les vapeurs sont entraînées à travers un piège adsorbant solide, servant à collecter les vapeurs organiques. Le piège est ensuite transféré vers la chaîne analytique, chauffé sous balayage d'un flux connu de gaz inerte, pour obtenir une désorption des composés visés.
- **Par extraction liquide/liquide :** l'échantillon est extrait par un solvant organique.

# STYRÈNE

- Par SPME (Micro-extraction sur phase solide) :** Cette méthode offre une sensibilité intermédiaire entre la méthode « espace de tête » et la méthode « purge and trap ». Le principe consiste à introduire une fibre de silice fonctionnalisée (de diamètre 0,5 mm) dans la phase gazeuse de l'échantillon équilibré thermiquement en flacon serti. La différence de polarité entre la fibre et la phase vapeur en équilibre avec le milieu de prélèvement va ainsi favoriser le transfert des polluants présents de la phase gazeuse vers la phase solide. Dans un deuxième temps, la fibre est désorbée thermiquement dans l'injecteur du chromatographe. Le processus analytique est ensuite identique à celui de la méthode par espace de tête (GC/FID, GC/MS). Les cinétiques d'absorption/désorption, gouvernées par le coefficient de partage milieu hydrophobe/milieu hydrophyle, étant délicates à maîtriser, il y a lieu à chaque modification des conditions de mise en œuvre (changement de matrice de l'échantillon, par exemple) de bien optimiser ces paramètres. C'est une méthode récemment utilisée dans les laboratoires et intéressante car elle permet un d'avoir un ordre de grandeur des substances contenues dans l'échantillon (c'est une méthode d'extraction sans solvant qui ne présente pas les inconvénients des techniques habituelles) Ce procédé ne correspond pas à une extraction totale du composé mais à son équilibre entre la matrice et le polymère de la fibre)

Concentrations inférieures à 1 mg.kg<sup>-1</sup> : l'échantillon de sol est mis en solution dans de l'eau contenant des étalons internes ; l'ensemble est chauffé. Un balayage de gaz inerte au sein de la solution entraîne les composés volatils qui sont ensuite piégés sur un adsorbant solide (par exemple TENAX<sup>®</sup>, ou CARBOTRAP<sup>®</sup> à base de carbone graphitisé). Les COV (dont le styrène) sont ensuite désorbés thermiquement du tube et entraînés par un flux connu de gaz inerte vers la colonne chromatographique.

## Dosage

Le dosage se fait par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme (FID), ou avec détection par photoionisation (PID) ou avec détection par spectrométrie de masse (MS). Pour le système de chromatographie, différents types de colonnes peuvent être utilisés en fonction de la matrice présente.

### 6.2.4 Autres compartiments

Les matrices eau, air, sol contiennent un nombre suffisant de méthodes. Les recherches n'ont donc pas été menées dans d'autres compartiments.

# STYRÈNE

## 6.3 Principales méthodes

### 6.3.1 Eau

- A. NF EN ISO 5667-3 : Qualité de l'eau - Échantillonnage - Partie 3 : lignes directrices pour la conservation et la manipulation des échantillons d'eau (juin 2004)

#### Domaine d'application

Cette méthode donne les principes généraux sur les précautions à prendre pour la conservation et le transport des échantillons d'eau ponctuels et composites, vers un laboratoire d'analyse

#### Principe

Cette méthode indique le meilleur flaconnage et stabilisant préconisé pour chaque paramètre. Les matériels ne doivent pas comporter de parties susceptibles d'introduire de contaminant

#### Interférences

Se méfier de tout contaminant pouvant gêner l'analyse du paramètre

- B. NF ISO 11423-1 : Qualité de l'eau - Détermination du benzène et de certains dérivés benzéniques - Partie 1 : Méthode par chromatographie en phase gazeuse de l'espace de tête (1997)

#### Domaine d'application

Cette méthode s'adresse aux laboratoires ayant à doser certains dérivés benzéniques, dont le styrène, dans la plupart des types d'eaux ; elle est susceptible de servir de référence dans la réglementation française relative à la qualité des eaux. Elle est applicable à la détermination des dérivés benzéniques dans des échantillons homogènes d'eau et d'eau résiduaire à des concentrations supérieures à 2  $\mu\text{g.L}^{-1}$ .

#### Principe

Un volume déterminé d'échantillon d'eau non filtrée est chauffé dans un flacon à septum étanche au gaz. Lorsque l'équilibre entre les phases gazeuse et liquide est atteint, une aliquote de la phase gazeuse est transférée dans un chromatographe en phase gazeuse. Le styrène et les dérivés benzéniques en général doivent être identifiés avec certitude. Dans le cas de détection de type photoionisation (PID) ou de type ionisation de flamme (FID), il est nécessaire d'avoir recours à deux colonnes de polarité différente. Un autre moyen de confirmation est le couplage la chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse (GC/MS).

# STYRÈNE

## Interférences

Des pertes en aromatiques monocycliques peuvent se produire pendant l'échantillonnage, le transport, le stockage et la préparation des échantillons en raison de l'évaporation et de l'entraînement gazeux. Des composés organiques volatils de l'air ambiant peuvent contaminer les échantillons d'eau et l'eau utilisée pour les essais à blanc, ce qui entraîne respectivement des limites de détection élevées et des valeurs de blancs élevées.

Il convient que les échantillons ne soient pas en contact avec des matières plastiques pour éviter les erreurs dues à l'adsorption ou la désorption de constituants.

La méthode d'espace de tête (ou headspace) permet de limiter les interférences dues aux matières en suspension ou aux émulsifiants. Cependant, la présence de solvant peut modifier l'équilibre normal avec la phase gazeuse, et la présence d'une seconde phase liquide empêche l'utilisation de la méthode.

- C. ISO 11423-2 (juin 1997) - Qualité de l'eau - Détermination du benzène et de certains dérivés benzéniques. Partie 2 : Méthode par chromatographie en phase gazeuse après extraction.

## Domaine d'application

Cette méthode s'adresse aux laboratoires ayant à doser certains dérivés benzéniques, dont le styrène, dans la plupart des types d'eaux ; elle est susceptible de servir de référence dans la réglementation française relative à la qualité des eaux. Elle est applicable à la détermination du styrène dans des échantillons homogènes d'eau et d'eau résiduaire à des concentrations supérieures à 5  $\mu\text{g.L}^{-1}$ .

## Principe

S'adressant à tout type d'eau, cette méthode est mise en œuvre sur l'échantillon non filtré. Un volume déterminé d'échantillon d'eau non filtrée est extrait à l'aide d'un solvant apolaire, puis une fraction aliquote de la phase organique est analysée à l'aide d'un chromatographe en phase gazeuse. Le styrène, parmi les dérivés benzéniques, doit être identifié avec certitude. Dans le cas de détection de type PID ou FID, il est nécessaire d'avoir recours à deux colonnes de polarité différentes. Un autre moyen de confirmation est le couplage chromatographie en phase gazeuse/spectromètre de masse (GC/MS).

## Interférences

Des pertes de BTEX peuvent se produire pendant l'échantillonnage, le transport, le stockage et la préparation des échantillons en raison de l'évaporation et de l'entraînement gazeux. Des composés organiques volatils de l'air ambiant peuvent contaminer les échantillons d'eau

# STYRÈNE

et l'eau utilisée pour les essais à blanc, ce qui entraîne respectivement des limites de détection élevées et des valeurs de blancs élevées.

Il convient que les échantillons ne soient pas en contact avec des matières plastiques pour éviter les erreurs dues à la sorption ou la désorption de constituants.

La présence de composés émulsifiants peut affecter l'extraction.

La présence d'autres hydrocarbures peut entraver la quantification.

## D. NF ISO 15680 : Qualité de l'eau - Dosage par chromatographie en phase gazeuse d'un certain nombre d'hydrocarbures aromatiques monocycliques, du naphthalène et de divers composés chlorés par dégazage, piégeage et désorption thermique (2004)

### Domaine d'application

Cette norme internationale décrit une méthode générale de dosage des composés organiques volatils (COV) dans l'eau potable, l'eau souterraine, l'eau de surface, l'eau de mer et les eaux résiduaires (diluées). En fonction du type de détecteur utilisé, le domaine d'application se situe entre  $10 \text{ ng.L}^{-1}$  et  $100 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$

### Principe

L'analyse est réalisée par chromatographie en phase gazeuse, après un dégazage dynamique et un piégeage. Un volume fixe d'échantillon est dégazé avec un volume fixe de gaz inerte pour extraire les composés volatils qui sont ensuite adsorbés. Le piégeage peut se faire, soit sur un piège garni de substances adsorbantes (couplé ou non avec un système de cryofocalisation), soit directement sur un piège capillaire froid. Une fois le dégazage terminé, le piège est chauffé pour désorber les composés volatils qui sont ensuite quantifiés par chromatographie en phase gazeuse. La détection est réalisée de préférence par spectrométrie de masse en mode impact électronique (EI) mais d'autres détecteurs sont envisageables après vérification. La quantification est effectuée à l'aide des fragments caractéristiques choisis pour chaque analyte.

### Interférences

L'utilisation d'une détection par spectrométrie de masse rend peu probable l'interférence non maîtrisée de pics coélus.

Une contamination des échantillons peut être introduite à toutes les étapes du mode opératoire d'analyse :

- au cours du processus d'échantillonnage, les composés organiques volatils peuvent subir une évaporation ou un dégazage pendant le processus d'échantillonnage, le transport, le stockage ou la préparation des échantillons,

# STYRÈNE

- au cours du processus de dégazage et de piégeage, principalement due à une pureté insuffisante du gaz pour dégazage, ou à une contamination de la verrerie. Tous les matériels doivent être en acier inoxydable ou en verre. Il est recommandé d'éviter les matériaux plastiques,
- au cours du processus de désorption thermique, durant lequel l'absence de points froids doit être surveillée. La réalisation de blancs permet de maîtriser la probabilité de telles interférences.

## E. EPA 5030B : « Purge and Trap » pour solutions aqueuses (décembre 1996).

### Domaine d'application

La méthode permet de déterminer les composés organiques volatils dans une variété de matrices. Elle est applicable aux échantillons d'eau, d'eau de surface, aux déchets, aux solvants usés, aux huiles usées, aux sols, aux sédiments. La méthode EPA 5030B peut être utilisée pour la plupart des composés organo-volatils qui ont un point d'ébullition au-dessous de 200°C et sont insolubles ou légèrement solubles dans l'eau. Les composés volatils solubles dans l'eau peuvent être inclus dans cette technique analytique, toutefois, les limites de quantification (par GC ou GC/MS) sont approximativement 10 fois plus élevées.

La méthode décrit la préparation de l'échantillon (matrice liquide ou solide) et l'extraction pour l'analyse des organo-halogénés volatils par purge and trap. La détection peut être effectuée selon les diverses méthodes EPA suivantes : EPA 8021B (1996) « Volatils aromatiques et halogénés par chromatographie utilisant la détection par photoionisation et/ou la détection par capture d'électrons », EPA 8260B (1996) « Composés organiques volatils par chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse (GC/MS) ».

La méthode de dosage EPA 8021B permet de doser les composés volatils halogénés à des concentrations de l'ordre de 0,1 µg.L<sup>-1</sup> à 200 µg.L<sup>-1</sup>. La limite de quantification est de 1 µg.L<sup>-1</sup> dans les échantillons d'eau de surface.

La limite estimée de quantification par la méthode EPA 8260B est de 5 µg.L<sup>-1</sup> dans les échantillons d'eau de surface, de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> de produit sec pour les déchets et de 5 µg.kg<sup>-1</sup> de produit sec pour les sols et les sédiments

### Principe

Échantillon d'eau : un gaz inerte balaye le flacon contenant l'échantillon d'eau à température ambiante : il se crée un équilibre entre la phase liquide et la phase gazeuse. On

# STYRÈNE

procède ensuite à une cryofocalisation de la phase gazeuse en tête de colonne et suivi d'une désorption thermique.

## Échantillon de sol ou de sédiments :

### 1. Concentrations inférieures à 1 mg.kg<sup>-1</sup>:

L'échantillon de sol est dispersé dans de l'eau contenant des standards internes ; l'ensemble est chauffé à 40°C. Un gaz inerte balaye la dispersion et entraîne les composés volatils qui sont ensuite piégés par un support adsorbant solide. Les COV sont ensuite désorbés thermiquement sous flux gazeux et entraînés vers le chromatographe.

### 2. Concentrations supérieures à 1 mg.kg<sup>-1</sup>:

L'échantillon de sol est extrait par du méthanol. Une fraction de l'extrait est ajoutée à une solution aqueuse saline, cette fraction dépendant de la concentration de COV attendue. La suite du protocole est exactement la même que ci-dessus.

## **Interférences**

.Les échantillons peuvent être contaminés par la diffusion de composés organiques volatils. Il est utile de réaliser un blanc qui suit le protocole de préparation des échantillons.

.Des contaminations croisées entre les échantillons avec de fortes concentrations de composés à analyser et avec de faibles concentrations de composés à analyser peuvent produire. Les échantillons avec de fortes concentrations peuvent être suivis d'échantillons blancs pour décontaminer le système d'analyse.

.Les laboratoires où des analyses de composés volatils ont lieu, doivent être exempts de solvants qui pourraient polluer l'atmosphère et engendrer des contaminations. Le stockage de réactifs et des échantillons doivent se faire dans un autre local que celui de l'analyse.

Les impuretés dans le gaz de purge peuvent être la source de contaminations. Le système analytique doit être exempt d'impuretés et il peut être nécessaire de passer des blancs de réactifs avant l'analyse.

## **6.3.2 Air**

### **F. NF X 43-267 : Air des lieux de travail - Prélèvement et analyse de gaz et vapeurs organiques - Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant (juillet 2004)**

#### **Domaine d'application**

Cette méthode peut être utilisée pour la vérification du respect des VLE et VME recommandées par le ministère chargé du travail. Établie pour des substances de pureté

# STYRÈNE

analytique usuelle pour chromatographie, la méthode devra faire l'objet de vérifications et d'adaptation pour l'étude d'expositions réelles, en particulier dans les cas d'atmosphères complexes, de niveaux très faibles de concentration, de substances particulièrement volatiles, d'hygrométrie élevée ou de la mise en œuvre de quantité réduite de charbon.

La méthode ne convient pas au suivi en temps réel de l'évolution d'une pollution, elle fournit quand elle est applicable, une valeur moyenne de concentration sur le temps de prélèvement.

## Principe

Un volume mesuré d'air est aspiré à travers un (ou plusieurs) tube(s) à adsorption en série, l'adsorbant approprié étant sélectionné pour le composé à prélever. Les composés organiques volatils sont retenus dans le tube à adsorption. Ils sont désorbés avec un solvant, puis la solution est analysée, en chromatographie en phase gazeuse ou en chromatographie en phase liquide.

La quantité fixée sur un tube correspondant à un volume d'air déterminé permet de calculer la concentration moyenne des vapeurs de la substance dans l'air prélevé.

## Interférences

La capacité globale de fixation du charbon actif décroît avec la concentration du polluant et la présence d'autres composés.

En présence de plusieurs substances organiques il faut veiller aux interférences chromatographiques dues à des temps de rétention trop voisins : les interférences peuvent être réduites en sélectionnant correctement les colonnes et les conditions de chromatographie.

# STYRÈNE

## G. NF EN ISO 16017-1 : Air intérieur, air ambiant et air des lieux de travail - Échantillonnage et analyse des composés organiques volatils par tube à adsorption/désorption thermique/chromatographie en phase gazeuse sur capillaire - Partie 1 : échantillonnage par pompage (mars 2001)

### Domaine d'application

Cette norme permet l'échantillonnage et l'analyse de composés organiques volatils dans l'air (hydrocarbures, hydrocarbures halogénés, esters, éthers de glycol, cétones, alcools). Elle est applicable au mesurage des vapeurs de COV en suspension dans l'air ambiant, l'air intérieur ou l'air des lieux de travail. L'étendue de concentrations en COV individuel est comprise entre  $0,5 \mu\text{g.m}^{-3}$  et  $100 \text{mg.m}^{-3}$ . Cette méthode est applicable aux pompes d'échantillonnage individuelles à faible débit, et conduit à une moyenne pondérée par rapport au temps.

### Principe

Un volume d'air échantillonné est aspiré à travers un ou plusieurs tubes à adsorption montés en série, un ou plusieurs adsorbants appropriés sélectionnés pour le composé ou le mélange à échantillonner. La vapeur récupérée est désorbée par la chaleur et transférée par un gaz vecteur dans un chromatographe en phase gazeuse avec un détecteur à ionisation de flamme ou un autre détecteur adapté. L'étalonnage est effectué par dopage au liquide ou à la vapeur du tube à adsorption.

### Interférences

Les adsorbants présentent une capacité de rétention d'eau. Si l'humidité relative lors de l'échantillonnage est élevée, il faut réduire les volumes d'échantillonnage de sécurité par un facteur 10.

Certains adsorbants sont hydrophiles et ne doivent pas être utilisés dans des atmosphères à forte humidité à moins de prendre des précautions particulières.

## H. NF EN ISO 16017-2 : Air intérieur, air ambiant et air des lieux de travail - Échantillonnage et analyse des composés organiques volatils par tube à adsorption/désorption thermique/chromatographie en phase gazeuse sur capillaire - Partie 2 : échantillonnage par diffusion (octobre 2003)

### Domaine d'application

Cette norme permet l'échantillonnage et l'analyse de composés organiques volatils dans l'air (hydrocarbures, hydrocarbures halogénés, esters, éthers de glycol, cétones, alcools). Elle est applicable au mesurage des vapeurs de COV en suspension dans l'air ambiant, l'air intérieur ou l'air des lieux de travail. L'étendue de concentration en masse des COV individuel est

# STYRÈNE

comprise entre  $0,002 \text{ mg.m}^{-3}$  et  $100 \text{ mg.m}^{-3}$  pour une durée d'exposition de 8 H, ou une étendue de concentration en masse des COV individuels comprise entre  $0,3 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$  et  $300 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$  pour une durée d'exposition de quatre semaines.

## Principe

L'échantillonneur par diffusion est exposé à l'air pendant une durée définie. Le débit de prélèvement est déterminé par un préétalonnage dans une atmosphère étalon. La vapeur organique est piégée sur l'adsorbant, puis elle est désorbée par la chaleur et transférée dans un chromatographe en phase gazeuse avec un détecteur à ionisation de flamme ou un autre détecteur adapté. L'étalonnage est effectué par dopage au liquide ou à la vapeur du tube à adsorption.

## Interférences

Plusieurs paramètres environnementaux peuvent affecter les performances de l'échantillonneur :

- La température et la pression : si un faible adsorbant est utilisé, la température peut affecter la capacité d'adsorption car elle diminue le temps de prélèvement. Elle peut également modifier le comportement à l'adsorption de la paroi interne exposée des échantillonneurs de type tube, en particulier en cas de présence de condensation
- L'humidité : elle peut affecter la capacité d'adsorption des adsorbants hydrophiles
- Les transitoires : pour être sûr qu'un échantillonneur donne une réponse intégrée et n'ignore pas les transitoires de courte durée avant qu'ils n'aient pu être piégés par l'adsorbant, il est important que le temps de prélèvement total soit largement supérieur à la constante temps de l'échantillonneur par diffusion.
- La vitesse de l'air : les effets des vitesses de vents faibles et élevées et les conséquences des différentes géométries d'échantillonneur peuvent modifier le prélèvement.

Les conditions de transport des échantillonneurs entre le site d'échantillonnage et le laboratoire d'analyse sont également très importantes.

# STYRÈNE

## 6.3.3 Sols

- I. FDX 31-611-1 : Qualité du sol - Méthodes de détection et de caractérisation des pollutions - Partie 1 : guide général pour les analyses des gaz des sols in situ employées en criblage de terrain (juillet 1997)

### Domaine d'application

Cette norme s'applique aux analyses des gaz du sol, réalisées in situ, avec du matériel portable. Le but est d'obtenir une analyse de la phase interstitielle de la partie non saturée du sol pour avoir une indication sur les substances contenues dans le sol. Les composés recherchés sont volatils ou sont des substances volatiles issues de la dégradation des composés organiques lourds.

### Principe

Le prélèvement de gaz est direct, statique ou dynamique. L'analyse de gaz est réalisée sur le site avec un appareil portable.

Le prélèvement de gaz direct et dynamique est réalisé par aspiration à partir d'une canne enfoncée dans le sol pour être analysé sur le site ou au laboratoire. Le débit ne doit pas être trop élevé pour éviter l'aspiration de l'air atmosphérique.

Le prélèvement de gaz direct et statique peut être réalisé dans une cloche posée sur le sol après mise à l'équilibre des phases gazeuses. Mais cette technique peut introduire des interférences avec la pollution atmosphérique et les dépôts sur le sol.

L'analyse des gaz du sol n'est pas quantitative. C'est un indicateur rapide de la présence éventuelle de composés dans le sol. Ces informations demandent à être confirmées par des analyses complémentaires.

### Interférences

Les prescriptions données par le constructeur pour les appareils de terrain doivent être respectées.

Plus la teneur en poussières augmente, plus la sensibilité de l'appareil diminue. Il est utile de mettre un filtre pour ne pas diminuer la durée de vie du capteur.

La vapeur d'eau provoque des interférences. Le traitement de l'échantillon sur une capsule desséchante est nécessaire, mais il faut contrôler que les composés à analyser ne soient pas adsorbés par celle-ci.

Les composés organiques lourds peuvent également créer des interférences.

# STYRÈNE

## J. NF ISO 14507 : Qualité du sol - Prétraitement des échantillons pour la détermination des contaminants organiques (septembre 2003)

### Domaine d'application

La norme définit une méthode de pré traitement des échantillons de sol en laboratoire avant détermination des contaminants organiques. Le pré traitement décrit dans la norme a pour but de préparer un échantillon pour essai dans lequel la concentration de contaminant est aussi proche que possible de celle du sol d'origine

### Principe

Pour la détermination des composés volatils (composés ayant un point d'ébullition inférieur à 300°C, pour une pression de 101 kPa), les sous-échantillons pour essai sont prélevés sur l'échantillon initial et extraits selon la procédure analytique spécifique. S'il faut des échantillons composites, des extraits d'échantillons individuels sont mélangés.

### Interférences

Les échantillons pour essai peuvent être prélevés et extraits in situ à condition de disposer des dispositifs adéquats. Il convient de prendre des précautions pour éviter toute contamination du liquide d'extraction. Ce contrôle peut être effectué par des essais à blanc soumis aux mêmes procédures que les échantillons.

## K. NF ISO 15009 : Qualité du sol - Détermination par chromatographie en phase gazeuse des teneurs en hydrocarbures aromatiques volatils, en naphthalène et en hydrocarbures halogénés volatils - Méthode par purge et piégeage avec désorption thermique (février 2003)

### Domaine d'application

La présente norme internationale s'applique à tous les types de sols. La limite inférieure de détermination dépend du matériel utilisé et de la qualité du méthanol utilisé pour l'extraction de l'échantillon de sol. Dans les conditions spécifiées de la norme, la limite inférieure de détermination du styrène est de 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> (Détection par GC/FID).

### Principe

Les échantillons pour essai sont prélevés sur un échantillon de sol brut provenant du terrain, sans traitement préalable.

L'échantillon pour essai est extrait par du méthanol, une partie de l'extrait méthanolique est placé dans un récipient de purge rempli d'eau. Les composés volatils sont entraînés avec de l'azote ou de l'hélium et adsorbés par un agent d'adsorption approprié (TENAX® par exemple). Les composés adsorbés sont désorbés thermiquement puis dirigés vers le chromatographe en phase gazeuse par le gaz vecteur. Les différents composés sont ensuite

# STYRÈNE

séparés à l'aide d'une colonne capillaire de faible polarité. Le styrène sera dosé par un détecteur à ionisation de flamme (FID).

## Interférences

Une contamination par l'atmosphère du laboratoire peut se produire, il est donc préférable d'effectuer la détermination dans un local en légère surpression et de ne pas utiliser de solutés contenant du styrène dans ce local.

## L. NF ISO 22155 : Qualité du sol - Dosage des hydrocarbures aromatiques et halogénés volatils et de certains éthers par chromatographie en phase gazeuse - Méthode par espace de tête statique (janvier 2006)

### Domaine d'application

Cette norme décrit une méthode statique avec espace de tête pour le dosage quantitatif par chromatographie en phase gazeuse des hydrocarbures aromatiques et halogénés volatils et de certains éthers aliphatiques dans le sol. Deux détecteurs peuvent être utilisés en fonction du seuil souhaité : le détecteur à ionisation de flamme et le détecteur à capture d'électrons

### Principe

L'échantillon de sol prélevé est brut et traité immédiatement au méthanol sur le terrain. L'échantillon est ensuite extrait au méthanol. Une partie de l'extrait au méthanol est ajouté dans un flacon à espace de tête avec une quantité définie d'eau et le flacon est fermé hermétiquement. La température des flacons est stabilisée entre 50 et 80°C et l'analyse des composés volatils en phase gazeuse en équilibre avec l'eau est effectuée en utilisant l'injection de l'espace de tête et une colonne capillaire en chromatographie phase gazeuse. La détection a lieu avec des détecteurs appropriés : spectromètre de masse (MS), détecteur à ionisation de flamme (FID), détecteur à capture d'électrons (ECD), détecteur à photoionisation (PID) ou détecteur à conductivité électrolytique (ELCD)

### Interférences

Si on utilise des détecteurs non spécifiques comme FID ou ECD, il convient de confirmer l'identité des composés détectés en répétant l'analyse chromatographique sur une colonne de polarité différente. Si la chromatographie gazeuse est couplée et associée à un spectromètre de masse, la confirmation d'identité et la quantification peuvent être réalisées en une seule étape.

### 6.3.4 Autres compartiments

Les matrices eau, air, sol contiennent un nombre suffisant de méthodes. Les recherches n'ont donc pas été menées dans d'autres compartiments.

# STYRÈNE

## 6.3.5 Tableau de synthèse

	Eau	Air	Sol	Autres compartiments
<b>Prélèvement et pré-traitement</b>	NF EN ISO 5667-3	NF X 43-267 NF EN ISO 16017-1 NF EN ISO 16017-2	NF ISO 14507	-
	NF ISO 11423-1 ISO 11423-2	NF X 43-267	NF ISO 15009	-
<b>Extraction</b>	NF ISO 15680 EPA 5030B	NF EN ISO 16017-1 NF EN ISO 16017-2	NF ISO 22155	-
	NF ISO 11423-1 ISO 11423-2	NF X 43-267	NF ISO 15009	-
<b>Dosage</b>	NF ISO 15680 EPA 5030B	NF EN ISO 16017-1 NF EN ISO 16017-2	NF ISO 22155	-

# STYRÈNE

## 7. BIBLIOGRAPHIE

**AFSSET** (2007) - Air Intérieur : valeurs guides.

**Albee R. and et al.** (1992) - Ototoxicologic and neurotoxicologic evaluation of rats exposed to styrene for 13 weeks. The Dow Chemical Company. HET K-000874-036B.

**Aliberti L.M. and Severini G.** (1987) - Urinary enzyme excretion in subjects exposed to styrene. *Ann Clin Biochem*, **24**, 114.

**ANSES** (2010) - Rapport d'expertise collective - Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel - Le styrène. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Maisons-Alfort, France.

**Anttila A., Pukkala E., Riala R., Sallmen M. and Hemminki K.** (1998) - Cancer incidence among Finnish workers exposed to aromatic hydrocarbons. *Int Arch Occup Environ Health*, **71**, 187-193.

**Arnedo-Pena A., Bellido-Blasco J., Villamarin-Vazquez J.L., Aranda-Mares J.L., Font-Cardona N., Gobba F. and Kogevinas M.** (2003) - Acute health effects after accidental exposure to styrene from drinking water in Spain. *Environ Health*, **2**, 1, 6.

**ATSDR** (1992) - Toxicological Profiles for Styrene - MRL. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

**ATSDR** (2010) - Toxicological Profiles for Styrene - MRL. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

**Axelson O. and Gustavson J.** (1978) - Some hygienic and clinical observations on styrene exposure. *Scand J Work Environ Health*, **4**, 215-219.

**Baars A.J., Theelen R.M.C., Janssen P.J.C.M., Hesse J.M., Van Apeldoorn M.E., Meijerink M.C.M., Verdam L. and Zeilmaker M.J.** (2001) - Re-evaluation of human-toxicological Maximum Permissible Risk levels. National Institute of Public Health and the Environment. Bilthoven, The Netherlands. RIVM report 711701025.

**Bardodej Z. and Bardodejova E.** (1970) - Biotransformation of ethyl benzene, styrene and alpha-methylstyrene in man. *Am Ind Hyg Assoc J*, **31**, 206-209.

**BASF AG** (1988) - Ecological laboratory - unpublished data. Ber.v.07.07.88.

**Behari M., Choudhary C. and Maheshwari R.M.C.** (1986) - Styrene-induced peripheral neuropathy. *Eur Neurol*, **25**, 424.

**Beliles R.P., Butala J.H., Stack C.R. and Makris S.** (1985) - Chronic toxicity and three-generation reproduction study of styrene monomer in the drinking water of rats. *Fund Appl Toxicol*, **5**, 855-868.

**Benignus V.A., Geller A.M., Boyes W.K. and Bushnell P.J.** (2005) - Human neurobehavioral effects of long-term exposure to styrene: a meta-analysis. *Environ Health Perspect*, **113**, 5, 532-538.

# STYRÈNE

- Berode M., Droz P.O. and Guilleman M.** (1985) - Human exposure to styrene. IV Percutaneous absorption in human volunteers. *Int Arch Occup Environ Health*, **55**, 331-336.
- Bignozzi C.A., Maldotti A., Chiorboli C., Bartocci C. and Carassiti V.** (1981) - Kinetics and mechanism of reactions between aromatic olefins and hydroxyl radicals. *Int J Chem Kinetics*, **13**, 1235-1242.
- Biotox** (2009) - Biotox - Substances et Dosages. INRS.
- Boffetta P., Adami H.O., Cole P., Trichopoulos D. and Mandel J.S.** (2009) - Epidemiologic studies of styrene and cancer: a review of the literature. *J Occup Environ Med*, **51**, 11, 1275-1287.
- Bond J.A.** (1989) - Review of the toxicology of styrene. *Crit Rev Toxicol*, **19**, 227-249.
- Bondarevskaya E.P.** (1957) - Effect of styrene on female genitals in the conditions of production and experiment. *Voronezhskovo Med Institut*, **29**, 11-13.
- Bringmann G. and Kühn R.** (1980) - Comparison of the toxicity thresholds of water pollutants to bacteria, algae and protozoa in the cell multiplication test. *Water Res.*, **14**, 231-241.
- Brodkin C.A., Moon J.-D., Camp J., Echeverria D., Redlich C.A., Willson R.A. and Checkoway H.** (2001) - Serum hepatic biochemical activity in two populations of workers exposed to styrene. *Occup Environ Med*, **58**, 95-102.
- Brown N.A., Lamb J.C., Brown S.M. and Neal B.H.** (2000) - A review of the developmental and reproductive toxicity of styrene. *Regul Toxicol Pharmacol*, **32**, 228-247.
- Bufalini J.J. and Altshuller A.P.** (1965) - Kinetics of vapour-phase hydrocarbon-ozone reactions. *Can J Chem*, **43**, 2243-2250.
- Campagna D., Mergler D., Huel G., Bélanger S., Truchon G., Ostiguy C. and Drolet D.** (1995) - Visual dysfunction among styrene-exposed workers. *Scand J Work Environ Health*, **21**, 382-390.
- Campagna D., Gobba F., Mergler D., Moreau T., Galassi C., Cavalleri A. and Huel G.** (1996) - Color vision loss among styrene-exposed workers neurological threshold assessment. *Neurotoxicology*, **17**, 367-373.
- Campo P., Lataye R., Loquet G. and Bonnet P.** (2001) - Styrene-induced hearing loss: a membrane insult. *Hear Res*, **154**, 1-2, 170-180.
- Carpenter C.P., Shaffer C.B., Weil C.S. and Smyth H.F.** (1944) - The inhalation of 1,3-butadiene; a comparison of its narcotic effect with that of benzene, toluene and styrene, and a note on the elimination of styrene by the human subject. *J Ind Hyg*, **26**, 3, 69-78.
- Castillo L., Baldwin M., Sassine M.P. and Mergler D.** (2001) - Cumulative exposure to styrene and visual functions. *Am J Ind Med*, **39**, 4, 351-360.
- CE** (1996) - Technical guidance document in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and Commission Regulation (EC) No 1488/94 on risk assessment for existing substances. Office for Official Publications of the European Communities. Luxemburg.
- CE** (1998) - Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998. Communauté Européenne. Bruxelles, Belgique.

# STYRÈNE

- CE** (2000) - Risk Assessment of Styrene in support of Regulation (CEE) 793/93 on existing substances- Final Draft January 2000. U. K. Environment Agency.
- CE** (2002) - European Union Risk Assessment Report for Styrene. Office for Official Publications of the European Communities. Luxembourg. 88
- CE** (2004) - Directive 04/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004. Communauté européenne. Bruxelles, Belgique.
- CE** (2008) - Directive 2008/50/CE du parlement européen et du conseil du 21 mai 2008 concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe. *Journal Officiel des Communauté Européenne*.
- Chakrabarti S.K.** (2000) - Altered regulation of dopaminergic activity and impairment in motor function in rats after subchronic exposure to styrene. *Pharmacol Biochem Behav*, **66**, 523-532.
- Chen G.D., Chi L.H., Kostyniak P.J. and Henderson D.** (2007) - Styrene induced alterations in biomarkers of exposure and effects in the cochlea: mechanisms of hearing loss. *Toxicol Sci*, **98**, 1, 167-177.
- Cheng H., Sathiakumar N., Graff J., Matthews R. and Delzell E.** (2007) - 1,3-Butadiene and leukemia among synthetic rubber industry workers: exposure-response relationships. *Chem Biol Interact*, **166**, 1-3, 15-24.
- Chernoff N., Setzer R.W., Miller D.B., Rosen M.B. and Rogers J.M.** (1990) - Effects of chemically induced maternal toxicity on prenatal development in the rat. *Teratology*, **42**, 651-658.
- Cherry N. and Gautrin D.** (1990) - Neurotoxic effects of styrene: further evidence. *Brit J Indust Med*, **47**, 29-37.
- Chmielewski J. and Renke W.** (1976) - Clinical and experimental research into the pathogenesis of toxic effects of styrene. III. Morphology, coagulation and fibrinolysis systems of the blood in persons exposed to the action of styrene during their work. *Bull Inst Marit Trop Med Gdansk*, **27**, 63-68.
- Cho S.I., Damokosh A.I., Ryan L.M., Chen D., Hu Y.A., Smith T.J., Christiani D.C. and Xu X.** (2001) - Effects of exposure to organic solvents on menstrual cycle length. *J Occup Environ Med*, **43**, 567-575.
- Coggon D.** (1994) - Epidemiological studies of styrene-exposed populations. *Crit Rev Toxicol*, **24**, S1, S107-S115.
- Conti B., Maltoni C., Perino G. and Ciliberti A.** (1988) - Long-term carcinogenicity bioassays on styrene administered by inhalation, ingestion and injection and styrene oxide administered by ingestion in Sprague Dawley rats and para-methylstyrene administered by ingestion in Sprague Dawley rats and Swiss mice. *Ann NY Acad Sci*, **534**, 203-234.
- Crofton K.M., Lassiter T.L. and Rebert C.S.** (1994) - Solvent-induced ototoxicity in rats: an atypical selective mid-frequency hearing deficit. *Hear Res*, **80**, 25-30.
- Cruzan G., Cushman J.R., Andrews L.S., Granville G.C., Miller R.R., Hardy C.J., Coombs D.W. and Mullins P.A.** (1997) - Subchronic inhalation studies of styrene in CD rats and CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol*, **35**, 2, 152-165.

# STYRÈNE

- Cruzan G., Cushman J.R., Andrews L.S., Granville G.C., Johnson K.A., Hardy C.J., Coombs D.W., Mullins P.A. and Brown W.R.** (1998) - Chronic toxicity/oncogenicity study of styrene in CD rats by inhalation exposure for 104 weeks. *Toxicol Sci*, **46**, 266-281.
- Cruzan G., Cushman J.R., Andrews L.S., Granville G.C., Johnson K.A., Bevan C., Hardy C.J., Coombs D.W., Mullins P.A. and Brown W.R.** (2001) - Chronic toxicity/oncogenicity study of styrene in CD-1 mice by inhalation exposure for 104 weeks. *J Appl Toxicol*, **21**, 185-198.
- Cruzan G., Carlson G.P., Johnson K.A., Andrews L.S., Banton M.I., Bevan C. and Cushman J.R.** (2002) - Styrene respiratory tract toxicity and mouse lung tumors are mediated by CYP2F-generated metabolites. *Regul Toxicol Pharmacol*, **35**, 3, 308-319.
- Cruzan G., Faber W.D., Johnson K.A., Roberts L.S., Hellwig J., Maurissen J., Beck M.J., Radovsky A. and Stump D.G.** (2005a) - Developmental neurotoxicity study of styrene by inhalation in Crl-CD rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, **74**, 3, 221-232.
- Cruzan G., Carlson G.P., Turner M. and Mellert W.** (2005b) - Ring-oxidized metabolites of styrene contribute to styrene-induced Clara-cell toxicity in mice. *J Toxicol Environ Health A*, **68**, 3, 229-237.
- Cruzan G., Faber W.D., Johnson K.A., Roberts L.S., Hellwig J., Carney E., Yarrington J.T. and Stump D.G.** (2005c) - Two generation reproduction study of styrene by inhalation in Crl-CD rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, **74**, 3, 211-220.
- Cushman J.R., Rausina G.A., Cruzan G., Gilbert J., Williams E., Harrass M.C., Sousa J.V. and Putt A.E.** (1997) - Ecotoxicity Hazard Assessment of Styrene. *Ecotoxicol Environ Saf*, **37**, 173-180.
- Dalton P., Cowart B., Dilks D., Gould M., Lees P.S., Stefaniak A. and Emmett E.** (2003) - Olfactory function in workers exposed to styrene in the reinforced-plastics industry. *Am J Ind Med*, **44**, 1, 1-11.
- Daston G.P., Overmann G.J., Taubeneck M.W., Lehman-McKeeman L.D., Rogers J.M. and Keen C.L.** (1991) - The role of metallothionein induction and altered zinc status in maternally mediated developmental toxicity: comparison of the effects of urethane and styrene in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **110**, 3, 450-463.
- Delzell E., Macaluso M., Sathiakumar N. and Matthews R.** (2001) - Leukemia and exposure to 1,3-butadiene, styrene and dimethyldithiocarbamate among workers in the synthetic rubber industry. *Chem Biol Interac*, **135-136**, 515-534.
- Delzell E., Sathiakumar N., Graff J., Macaluso M., Maldonado G. and Matthews R.** (2006) - An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers. *Res Rep Health Eff Inst*, **132**, 1-63; discussion 65-74.
- Dolmierski R., Kwiatkowski S.R. and Nitka J.** (1976) - Clinical and experimental research into the pathogenesis of toxic effect of styrene. VII. Appraisal of the nervous system in the workers exposed to styrene. *Bull Inst Marit Trop Med Gdynia*, **27**, 2, 193-196.
- Dutkiewicz T. and Tyras H.** (1968) - Skin absorption of toluene, styrene, and xylene by man. *Br J Ind Med*, **25**, 3, 243.
- Edling C., Anundi H., Johanson G. and Nilsson K.-.** (1993) - Increase in neuropsychiatric symptoms after occupational exposure to low levels of styrene. *Br J Ind Med*, **50**, 843-850.

# STYRÈNE

- Engström J., Astrand I. and Wigaeus E.** (1978a) - Exposure to styrene in a polymerization plant. Uptake in the organism and concentration in subcutaneous adipose tissue. *Scand J Work Environ Health*, **4**, 324-329.
- Engström J., Bjurström R., Astrand I. and Övrum P.** (1978b) - Uptake, distribution and elimination of styrene in man - Concentration in subcutaneous adipose tissue. *Scand J Work Environ Health*, **4**, 315-323.
- Environment Canada** (1993) - Styrene. Priority substances list assessment report. Canadian Environmental Protection Act. Canada Communication Group Publishing. Minister of Supply and Services. Ottawa.
- Fallas C., Fallas J., Maslard P. and S. D.** (1992) - Subclinical impairment of colour vision among workers exposed to styrene [see comments]. *Br J Ind Med*, **49**, 10, 679-682.
- Fernandez J.G. and Caperos J.R.** (1977) - Styrene exposure. 1. An experimental study of pulmonary absorption and excretion in humans. *Int Arch Occup Environ Health*, **40**, 679-682.
- Fisevora-Bergerova V. and Teisinger J.** (1965) - Pulmonary styrene vapour retention. *Ind Med Surg*, **34**, 620-622.
- Flodin U., Ekberg K. and Andersson L.** (1989) - Neuropsychiatric effects of low exposure to styrene. *Br J Ind Med*, **46**, 11, 805-808.
- Fung F. and Clark R.F.** (1999) - Styrene-induced peripheral neuropathy. *Clin Toxicol*, **37**, 1, 91-97.
- Gagnaire F., Chalansonnet M., Carabin N. and Micillino J.C.** (2006) - Effects of subchronic exposure to styrene on the extracellular and tissue levels of dopamine, serotonin and their metabolites in rat brain. *Arch Toxicol*, **80**, 10, 703-712.
- Gamberale F., Lisper H.O. and Olson B.A.** (1976) - The effect of styrene vapour on the reaction time of workers in the plastic boat industry. In Adverse effects of environmental chemicals and psychotropic drugs. Amsterdam, Elsevier Scientific Publications, pp. 135-148.
- Geiger D.L., Brooke L.T. and Call D.J.** (1990) - Acute toxicities of organic chemicals to feathred minnows (*Pimephales promelas*). Center for Lake Superior environmental studies, University of Wisconsin Superior - USA. 332
- Gobba F., Galassi C., Imbriani M., Ghittori S., Candela S. and Cavalleri A.** (1991) - Acquired dyschromatopsia among styrene-exposed workers. *J Occup Med*, **33**, 7, 761-765.
- Gobba F., Galassi C., Ghittori S., Imbrani M., Pugliese F. and Cavalleri A.** (1993) - Urinary styrene in the biological monitoring of styrene exposure. *Scand J Work Environ Health*, **19**, 175-182.
- Graff J.J., Sathiakumar N., Macaluso M., Maldonado G., Matthews R. and Delzell E.** (2005) - Chemical exposures in the synthetic rubber industry and lymphohematopoietic cancer mortality. *J Occup Environ Med*, **47**, 9, 916-932.
- Grant W.M.** (1984) - Toxicology of the eye, Springfield.
- Grbic-Galic D.** (1990) - Methanogenic transformation of aromatic hydrocarbons and phenols in groundwater aquifers. *Geomicrobiol J*, **8**, 3 & 4, 167-200.

# STYRÈNE

**Green T., Lee R., Toghil A., Meadowcroft S., Lund V. and Foster J.** (2001) - The toxicity of styrene to the nasal epithelium of mice and rats: studies on the mode of action and relevance to humans. *Chem Biol Interact*, **137**, 2, 185-202.

**Guide de la chimie** (1999) - Styrene. Paris, CHIMEDIT.

**Hake C.L., Stewart R.D., Wu A., Graff S.A., Forster H.V., Keeler W.H., Lebrun A.J., Newton P.E. and Soto R.J.** (1977) - Styrene- development of a biologic standard for the industrial worker by breath analysis. NIOSH, medical college of Wisconsin. Milwaukee. NIOSH-MCOW-ENVM-STY-77-2.

**Harkonen H.** (1977) - Relationship of symptoms to occupational styrene exposure and to the findings of electroencephalographic and psychological examinations. *Int Arch Occup Environ Health*, **40**, 4, 231-239.

**Harkonen H., Lindstrom K., Seppalainen A.M., Asp S. and Hernberg S.** (1978) - Exposure-response relationship between styrene exposure and central nervous functions. *Scand J Work Environ Health*, **4**, 1, 53-59.

**Harkonen H., Tola S., Korkala M.L. and Hernberg S.** (1984) - Congenital malformations, mortality and styrene exposure. *Ann Acad Med Singapore*, **13**, 2 - Suppl, 404-407.

**Hemminki K., Franssila E. and Vainio H.** (1980) - Spontaneous abortions among female chemical workers in Finland. *Int Arch Occup Environ Health*, **45**, 123-126.

**Holmberg P.C.** (1977) - Central nervous defects in two children of mothers exposed to chemicals in the reinforced plastics industry. Chance or a causal relation? *Scand J Work Environ Health*, **3**, 4, 212-214.

**Holmberg P.C.** (1979) - Central-nervous-system defects in children born to mothers exposed to organic solvents during pregnancy. *Lancet*, **II**, 177-179.

**Hotz P., Guillemin M.P. and Lob M.** (1980) - Study of some hepatic effects (induction and toxicity) caused by occupational exposure to styrene in the polyester industry. *Scand J Work Environ Health*, **6**, 206-215.

**Howard P.H., Boethling R.S., Jarvis W.F., Meylan W.M. and Michalenko E.M.** (1991) - Handbook of Environmental Degradation Rates. Michigan.

**Hruba E., Salcmanova Z. and Schwartzova K.** (1975) - Long-term follow-up of workers exposed to the hazards of styrene. *Cesk Neurol Neurochir*, **38**, 2, 116-122.

**HSDB** (2000) - Styrene. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.

**Husain R., Srivastava S.P. and Seth P.K.** (1985) - Some behavioral effects of early styrene intoxication in experimental animals. *Arch Toxicol*, **57**, 1, 53-55.

**IARC** (1979) - IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemical to humans - Styrene, IARC, vol 19, pp. 231-283.

**IARC** (1987) - IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemical to humans, IARC, vol suppl 7, pp. 345-347.

**IARC** (1994) - IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemical to humans - Styrene, IARC, vol 60, pp. 233-346.

# STYRÈNE

**IARC** (2002) - IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemical to humans - Styrene, IARC, vol 82, pp. 437-550.

**Ikeda M., Otsuji H. and Imamura T.** (1972) - In vivo suppression of benzene and styrene oxidation by co-administered toluene in rats and effects of phenobarbital. *Xenobiotica*, **2**, 2, 101-106.

**Ikeda M. and Hirayama T.** (1978) - Possible metabolic interaction of styrene with organic solvents. *Scand J Work Environ Health*, **4 Suppl 2**, 41-46.

**INERIS** (2001) - Fiche de données toxicologiques et environnementales du styrène. [www.ineris.fr](http://www.ineris.fr).

**INRS** (1997) - Fiche toxicologique n° 2 - Styrene. Institut National de Recherche et de Sécurité. [http://www.inrs.fr/index\\_fla.html](http://www.inrs.fr/index_fla.html).

**INRS** (2006) - Note documentaire n° 2245-202-06 - Indices biologiques d'exposition. Institut National de Recherche et de Sécurité. <http://www.inrs.fr>

**INRS** (2008) - Aide-mémoire technique ED 984 - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. Institut National de Recherche et de Sécurité. <http://www.inrs.fr>

**IUCLID** (1996) - Styrene. International Uniform Chemical Information Database, European Commission ISPRA. CD-ROM.

**Jegaden D., Amann D., Simon J.F., Habault M., Legoux, B. and Galopin P.** (1993) - Study of the neurobehavioural toxicity of styrene at low levels of exposure. *Int Arch Occup Environ Health*, **64**, 7, 527-531.

**Jelnes J.E.** (1988) - Semen quality in workers producing reinforced plastic. *Reprod Toxicol*, **2**, 209-212.

**Jersey G.C., Balmer M.F., Quast J.F. and et al** (1978) - Two-year chronic inhalation toxicity and carcinogenicity study on monomeric styrene in rats. Toxicology Research Laboratory Dow Chemical Co, USA.

**JOCE** (1993) - Commission Directive 93/101/EC, 20<sup>th</sup> time Council directive 67/548EEC. *Official Journal of the European Communities*.

**Johanson G., Ernstgard I., Gullstrand E., Löf A., Osterman-Golkar S., Williams C.C. and Sumner S.C.J.** (2000) - Styrene oxide in blood, hemoglobin adducts, and urinary metabolites in human volunteers exposed to <sup>13</sup>C<sub>8</sub>-styrene vapors. *Toxicol Appl Pharmacol*, **168**, 39-49.

**Kankaanpaa J.T., Elovaara E., Hemmink i.K. and Vainio H.** (1980) - The effect of maternally inhaled styrene on embryonal and foetal development in mice and Chinese hamsters. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, **47**, 2, 127-129.

**Katakura Y., Kishi R., Ikeda T. and Miyake H.** (2001) - Effects of prenatal styrene exposure on postnatal development and brain serotonin and catecholamine levels in rats. *Environ Res*, **85**, 41-47.

**Katoh T., Higashi K. and Inoue N.** (1989) - Sub-chronic effects of styrene and styrene oxide on lipid peroxidation and the metabolism of glutathione in rat liver and brain. *J Toxicol Sci*, **14**, 1-9.

**Kenny T.J.** (1992) - Styrene monomer, 2-week repeat dose inhalation toxicity study in mice. HRC study report. SY11/920282.

# STYRÈNE

- Kim H., Wang R.S., Elovaara E., Raunio H., Pelkonen O., Aoyama T., Vaino H. and Nakajima T.** (1997) - Cytochrome P450 isoenzymes responsible for the metabolism of toluene and styrene in human liver microsomes. *Xenobiotica*, **27**, 657-665.
- Kirk-Othmer** (1983) - Styrene. New-York, John Wiley and Sons. 3rd, vol 21.
- Kishi R., Katakura Y., Ikeda T., Chen B.Q. and Miyake H.** (1992) - Neurochemical effects in rats following gestational exposure to styrene. *Toxicology Letters*, **63**, 2, 141-146.
- Kishi R., Eguchi T., Yuasa J., Katakura Y., Arata Y., Harabuchi I., Kawai T. and Masuchi A.** (2001) - Effects of low-level occupational exposure to styrene on color vision: dose relation with a urinary metabolite. *Environ Res*, **85**, 1, 25-30.
- Kjellberg A., Wigaeus E., J. E., Cstrand I. and Ljungquist E.** (1979) - Long-term effects of styrene exposure in plastic industry. *Arbete och Hälsa*, **18**, 1-25.
- Klimkova-Deutschova E., Jandova D., Salcmanova Z., Schwartzova K. and Titman O.** (1973) - New findings in the neurological picture of persons working with styrene. *Cesk Neurol Neurochir*, **36**, 1, 20-25.
- Kogevinas M., Ferro G., Andersen A., Bellander T., Biocca M., Coggon D., Gennaro V., Hutchings S., Kolstad H., Lundberg I., Lynge E., Partanen T. and Saracci R.** (1994) - Cancer mortality in a historical cohort study of workers exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health*, **20**, 249-259.
- Kolstad H.A., Juel K., Olsen J. and Lynge E.** (1995) - Exposure to styrene and chronic health effects: mortality incidence of solid cancers in the Danish reinforced plastics industry. *Occup Environ Med*, **52**, 320-327.
- Kolstad H.A., Bonde J.P., Spano M., Giwercman A., Zschesche W., Kaae D., Larsen S.B. and Roeleveld N.** (1999) - Change in semen quality and sperm chromatin structure following occupational styrene exposure. *Int Arch Occup Environ Health*, **72**, 135-141.
- Kolstad H.A., Bisanti L., Roeleveld N., Baldi R., Bonde J.P. and Joffe M.** (2000) - Time to pregnancy among male workers of the reinforced plastic industry in Denmark, Italy and The Netherlands. *Scand J Work Environ Health*, **26**, 353-358.
- Kulig B.M.** (1989) - The neurobehavioral effects of chronic styrene exposure in the rat. *Neurotoxicol Teratol*, **10**, 511-517.
- Lataye R., Campo P., Pouyatos B., Cossec B., Blachere V. and Morel G.** (2003) - Solvent ototoxicity in the rat and guinea pig. *Neurotoxicol Teratol*, **25**, 1, 39-50.
- Leavens T.L., Moss O.R., Turner M.J., Janszen D.B. and Bond J.A.** (1996) - Metabolic interactions of 1,3-butadiene and styrene in male B6C3F1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, **141**, 2, 628-636.
- Lemasters G.K., Hagen A. and Samuels S.J.** (1985) - Reproductive outcomes in women exposed to solvents in 36 reinforced plastics companies. I. Menstrual dysfunction. *J Occup Med*, **27**, 7, 490-494.
- Lemasters G.K., Samuels S.J., Morrison J.A. and Brooks S.M.** (1989) - Reproductive outcomes of pregnant workers employed at 36 reinforced plastics companies. II. Lowered birth weight. *J Occup Med*, **31**, 2, 115-120.

# STYRÈNE

- Lemen R.A. and Young R.** (1976) Investigation of health hazards in styrene-butadiene rubber facilities. vol. *In: Proceedings of NIOSH styrene-butadiene rubber briefing, Covington, Kentucky, L. Ede Eds*, 3-8.
- Letz R., Mahoney F.C., Hershman D.L., Woskie S. and Smit T.J.** (1990) - Neurobehavioral effects of acute styrene exposure in fiberglass boatbuilders. *Neurotoxicol Teratol*, **12**, 6, 665-668.
- Lilis R., Lorimer W.V., Diamond S. and Selikoff I.J.** (1978) - Neurotoxicity of styrene in production and polymerization workers. *Environ Res*, **15**, 1, 133-138.
- Lindbohm M.L., Hemminki K. and Kyyronen P.** (1985) - Spontaneous abortions among women employed in the plastics industry. *Am J Ind Med*, **8**, 579-596.
- Löf A., Gullstrand E. and Byfält Nordqvist M.** (1983) - Tissue distribution of styrene, styrene glycol and more polar styrene metabolites in the mouse. *Scand J Work Environ Health*, **9**, 419-430.
- Löf A., Gullstrand E., Lundgren E. and Byfält Nordqvist M.** (1984) - Occurrence of styrene-7,8-oxide and styrene glycol in mouse after the administration of styrene. *Scand J Work Environ Health*, **10**, 179-187.
- Löf A., Lundgren E. and Byfält Nordqvist M.** (1986a) - Kinetics of styrene in workers from a plastics industry after controlled exposure: A comparison with subjects not previously exposed. *Br J Ind Med*, **43**, 537-543.
- Löf A., Lundgren E., Nydahl E.-M. and Byfält Nordqvist M.** (1986b) - Biological monitoring of styrene metabolites in blood. *Scand J Work Environ Health*, **12**, 70-74.
- Löf A. and Johanson G.** (1993) - Dose-dependent kinetics of inhaled styrene in man, IARC Sci Publ, vol 127, pp. 89-99.
- Lorimer W.V., Lilis R., Nicholson W.J., Anderson H., Fischbein A., Daum S., Rom W., Rice C. and Selikoff I.J.** (1976) - Clinical studies of styrene workers: initial findings. *Environ Health Perspect*, **17**, 171-181.
- Luderer U., Tornero-Velez R., Shay T., Rappaport S., Heyer N. and Echeverria D.** (2004) - Temporal association between serum prolactin concentration and exposure to styrene. *Occup Environ Med*, **61**, 4, 325-333.
- Mackay C.J. and Kelman G.R.** (1986) - Choice reaction time in workers exposed to styrene vapour. *Hum Exp Toxicol*, **5**, 2, 85-89.
- McDougal J.N., Jepson G.W., Clewell III H.J., Gargas M.L. and Andersen M.E.** (1990) - Dermal absorption of organic chemical vapors in rats and humans. *Fundam Appl Toxicol*, **14**, 299-308.
- Merck** (1996) - The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, Merck and co., Inc. 12th.
- Moller C., Odkvist L., Larsby B., Tham R., Ledin T. and Bergholtz L.** (1990) - Otoneurological findings in workers exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health*, **16**, 3, 189-194.
- Morata T.C., Johnson A.C., Nylén P., Svensson E.B., Cheng J., Krieg E.F., Lindblad A.C., Ernstgard L. and Franks J.** (2002) - Audiometric findings in workers exposed to low levels of styrene and noise. *J Occup Environ Med*, **44**, 9, 806-814.

# STYRÈNE

- Morgan D.L., Mahler J.F., Dill J.A., Price H.C., Jr., O'Connor R.W. and Adkins B., Jr.** (1993a) - Styrene inhalation toxicity studies in mice. II. Sex differences in susceptibility of B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol*, **21**, 3, 326-333.
- Morgan D.L., Mahler J.F., Dill J.A., Price H.C., Jr., O'Connor R.W. and Adkins B., Jr.** (1993b) - Styrene inhalation toxicity studies in mice. III. Strain differences in susceptibility. *Fundam Appl Toxicol*, **21**, 3, 326-333.
- Muijser H., Hoogendijk E.M. and Hooisma J.** (1988) - The effects of occupational exposure to styrene on high-frequency hearing thresholds. *Toxicology*, **49**, 2-3, 331-340.
- Murata K., Araki S. and Yokoyama K.** (1991) - Assessment of the peripheral, central, and autonomic nervous system function in styrene workers. *Am J Ind Med*, **20**, 6, 775-784.
- Murray F.J., John J.A., Balmer M.F. and Schwetz B.A.** (1978) - Teratologic evaluation of styrene given to rats and rabbits by inhalation or by gavage. *Toxicology*, **11**, 335-343.
- Mutti A., Vescovi P.P., Falzoi M., Arfini G., Valenti G. and Franchini I.** (1984a) - Neuroendocrine effects of styrene on occupationally exposed workers. *Scand J Work Environ Health*, **10**, 4, 225-228.
- Mutti A., Mazzucchi A., Rustichelli P., Frigeri G., Arfini G. and Franchini I.** (1984b) - Exposure-effect and exposure-response relationships between occupational exposure to styrene and neuropsychological functions. *Am J Ind Med*, **5**, 4, 275-286.
- Nakajima T., Elovaara E., Gonzales F.J., Gelboin F.J., Vaino H. and Ayoama T.** (1993) Characterization of the human cytochrome P450 isoenzymes responsible for styrene metabolism. vol 127, *In: Butadiene and styrene: assessment of health hazards*, M. Sorsa, Peltonen, K., Vaino, H., Hemminki, K. Eds, 101-108.
- NCI** (1979a) - Bioassay of styrene for possible carcinogenicity. National Cancer Institute. Washington DC. NIH 79-1741.
- NCI** (1979b) - Bioassay of solution of beta-nitrostyrene and styrene for possible carcinogenicity. National Cancer Institute. Washington DC. NIH 79-1726.
- Nicholson W.J., Selikoff I.J. and Seidman H.** (1978) - Mortality experience of styrene-polystyrene polymerization workers. Initial findings. *Scand J Work Environ Health*, **4**, 2247-2252.
- Niklasson M., Tham R., Larsby B. and Eriksson B.** (1993) - Effects of toluene, styrene, trichloroethylene, and trichloroethane on the vestibulo-and opto-oculo motor system in rats. *Neurotoxicol Teratol*, **15**, 5, 327-334.
- NIOSH-OSHA** (1978) - Occupational Health Guideline for Styrene.
- Norstrom A., Löf A., Aringer L., Samuelsson S.J., Anderson B., Levin J.O. and Naslund P.** (1992) - Determination of N-acetyl-S-(2-phenyl-2-hydroxyethyl) cysteine in human urine after experimental exposure to styrene. *Chemosphere*, **24**, 11, 1553-1561.
- NTP** (2006) - NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of styrene. National Toxicology Program. NIH Publication No. 06-4475.
- Odkvist L.M., Larsby B., Tham R., Ahlfeldt H., Andersson B., Eriksson B. and Liedgren S.R.** (1982) - Vestibulo-oculomotor disturbances in humans exposed to styrene. *Acta Otolaryngol*, **94**, 5-6, 487-493.

# STYRÈNE

**OEHHA** (2003) - Reference Exposure Levels. Office of Environmental Health Hazard Assessment. <http://www.oehha.ca.gov/air/allrels.html>.

**OEHHA** (2008) - Reference Exposure Levels. Office of Environmental Health Hazard Assessment. <http://www.oehha.ca.gov/air/allrels.html>.

**Ogata M., Fujisawa K., Ogino Y. and Mano E.** (1984) - Partition coefficient as a measure of bioconcentration potential of crude oil compounds in fish and shellfish. *Bull Environ Contam Toxicol*, **33**, 561-567.

**Ohashi Y., Nakai Y., Ikeoka H., Koshima H., Esaki Y., Horiguchi S. and Teramoto K.** (1985) - Electron microscopic study of the respiratory toxicity of styrene. *Osaka City Med*, **31**, 11-21.

**Ohashi Y., Nakai Y., Ikeoka H., Koshimo H., Nakata J., Esaki Y., Horiguchi S. and Teramoto K.** (1986) - Degeneration and regeneration of respiratory mucosa of rats after exposure to styrene. *J Appl Toxicol*, **6**, 6, 405-412.

**OMS** (2000) - Air Quality Guidelines for Europe. Copenhagen. 2nd.

**OMS** (2008) - Guidelines for drinking-water quality. Geneva. 3rd.

**OMS IPCS** (1983) - Environmental Health Criteria n°26 : Styrene. World Health Organisation, International Programme on chemical Safety. <http://www.inchem.org/fullist.htm>.

**Pezzagno G., Ghittori S., Imbriani M. and Capodaglio E.** (1985) - Urinary elimination of styrene in experimental and occupational exposure. *Scand J Work Environ Health*, **11**, 371-379.

**Pfäffli P., Hesso A., Vainio H. and Hyvönen M.** (1981) - 4-Vinylphenol excretion suggestive of arene oxide formation in workers occupationally exposed to styrene. *Toxicol Appl Pharmacol*, **60**, 85-90.

**Plotnick H.B. and Weigel W.W.** (1979) - Tissue distribution and excretion of <sup>14</sup>C-styrene in male and female rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, **24**, 515-524.

**Ponomarkov V. and Tomatis L.** (1978) - Effects of long-term oral administration of styrene to mice and rats. *Scand J Work Environ Health*, **4**, 127-135.

**Prager J.C.** (1995) - Environmental contaminant Reference Databook, Van Nostrand Reinhold.

**Price K.S., Waggy G.T. and Conway R.A.** (1974) - Brine shrimp bioassay and seawater BPD of petrochemicals. *J Water Poll Cont Fed*, **46**, 1, 63-67.

**Pryor G.T., Rebert C.S. and Howd R.A.** (1987) - Hearing loss in rats caused by inhalation of mixed xylenes and styrene. *J Appl Toxicol*, **7**, 55-61.

**Quast J.F., Humiston R.Y. and Kalnins R.Y.** (1979) - Results of a toxicity study of monomeric styrene administered to beagle dogs by oral intubation for 19 months. Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences, DOW Chemical Co. midland.

**Ramsey J.C. and Young J.D.** (1978) - Pharmacokinetics of inhaled styrene in rats and humans. *Scand J Work Environ Health*, **4 Suppl 2**, 84-91.

**Ramsey J.C., Young J.D., Karbowski R.J., Chenoweth M.B., McCarty L.P. and Braun W.H.** (1980) - Pharmacokinetics of inhaled styrene in human volunteers. *Toxicol Appl Pharmacol*, **53**, 1, 54-63.

# STYRÈNE

- Ramsey J.C. and Andersen M.E.** (1984) - A Physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol*, **73**, 159-175.
- Rebert C.S. and Hall T.A.** (1994) - The neuroepidemiology of styrene: a critical review of representative literature. *Crit Rev Toxicol*, **24(S1)**, S57-S106.
- Riihimaki V. and Pfaffli P.** (1978) - Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scand J Work Environ Health*, **4**, 1, 73-85.
- Roe F.J.C.** (1994) - Styrene: Toxicity studies - What do they show? *Crit Rev Toxicol*, **S117-S125**, S1.
- Rosen I., Haeger-Aronsen B., Rehnstrom S. and Welinder H.** (1978) - Neurophysiological observations after chronic styrene exposure. *Scand J Work Environ Health*, **4**, Suppl 2, 184-194.
- Rosengren L.E. and Haglid K.G.** (1989) - Long term neurotoxicity of styrene. A quantitative study of glial fibrillary acidic protein (GFA) and S-100. *Br J Ind Med*, **46**, 316-320.
- Ruder A.M., Ward E.M., Dong M., Okun A.H. and Davis-King K.** (2004) - Mortality patterns among workers exposed to styrene in the reinforced plastic boatbuilding industry: an update. *Am J Ind Med*, **45**, 2, 165-176.
- Rueff J., Teixeira J.P., Santos L.S. and Gaspar J.F.** (2009) - Genetic effects and biotoxicity monitoring of occupational styrene exposure. *Clin Chim Acta*, **399**, 1-2, 8-23.
- Salomaa S., Donner M. and Norppa H.** (1985) - Inactivity of styrene in the mouse sperm morphology test. *Toxicol Lett*, **24**, 151-155.
- Santé Canada** (1993) - Styrene. [http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt\\_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contamsite/part-partie\\_ii/part-partie\\_ii-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contamsite/part-partie_ii/part-partie_ii-fra.pdf).
- Sathiakumar N., Brill I. and Delzell E.** (2009) - 1,3-butadiene, styrene and lung cancer among synthetic rubber industry workers. *J Occup Environ Med*, **51**, 11, 1326-1332.
- Seeber A., Blaszkewicz M., Golka K., Hallier E., Kiesswetter E., Schaper M. and Van Thriel C.** (2004) - Neurobehavioral effects of experimental exposures to low levels of styrene. *Toxicol Lett*, **151**, 1, 183-192.
- Seppalainen A.M. and Harkonen H.** (1976) - Neurophysiological findings among workers occupationally exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health*, **2**, 3, 140-146.
- Shugaev B.B.** (1969) - Concentrations of hydrocarbons in tissues as a measure of toxicity. *Arch Environ Health*, **18**, 6, 878-882.
- Sielicki M., Focht D.D. and Martin J.P.** (1978) - Microbial transformations of styrene and [<sup>14</sup>C] styrene in soil and enrichment cultures. *Appl Environ Microbiol*, **35**, 1, 124-128.
- Sielken R.L. and Valdez-Flores C.** (2001) - Dose-response implications of the University of Alabama study of lymphohematopoietic cancer among workers exposed to 1,3-butadiene et styrene in the synthetic rubber industry. *Chem Biol Interac*, **135-136**, 637-651.
- Sjöborg S., Fregert S. and Trulsson L.** (1984) - Contact allergy to styrene and related chemicals. *Contact Dermatitis*, **10**, 94-96.
- Ska B., Vyskocil A., Tardif R., Carrier G., Thuot R., Muray K. and Viau C.** (2003) - Effects of peak concentrations on the neurotoxicity of styrene in volunteers. *Hum Exp Toxicol*, **22**, 8, 407-415.

# STYRÈNE

- Sliwinska-Kowalska M., Zamyslowska-Szmytko E., Szymczak W., Kotylo P., Fiszer M., Wesolowski W. and Pawlaczyk-Luszczynska M.** (2003) - Ototoxic effects of occupational exposure to styrene and co-exposure to styrene and noise. *J Occup Environ Med*, **45**, 1, 15-24.
- Spencer H.C., Irish D.D., Adams E.M. and Rowe V.K.** (1942) - The response of laboratory animals to monomeric styrene. *J Ind Hyg Toxicol*, **24**, 295-301.
- Srivastava S., Das M., Mushtaq M., Chandra S.V. and Seth P.K.** (1982) - Hepatic effects of orally administered styrene in rats. *J Appl Toxicol*, **2**, 4, 219-222.
- Srivastava S., Seth P.K. and Srivastava S.P.** (1989) - Effect of styrene administration on rat testis. *Arch Toxicol*, **63**, 1, 43-46.
- Srivastava S., Seth P.K. and Srivastava S.P.** (1992) - Effect of styrene on testicular enzymes of growing rat. *Indian Journal of Experimental Biology*, **30**, 5, 399-401.
- Stengel B., Touranchet A., Boiteau H.L., Harousseau H., Mandereau L. and Hémon D.** (1990) - Hematological findings among styrene-exposed workers in the reinforced plastics industry. *Int Arch Occup Environ Health*, **62**, 11-18.
- Stetkarova I., Urban P., Prochazka B. and Lukas E.** (1993) - Somatosensory evoked potentials in workers exposed to toluene and styrene. *Br J Ind Med*, **50**, 6, 520-527.
- Stewart R.D., Hugh C., Dodd A.B., Baretta E.D., Schaffer A.W. and Milwaukee B.S.** (1968) - Human exposure to styrene vapour. *Arch Environ Health*, **16**, 656-662.
- Sumner S.J. and Fennell T.R.** (1994) - Review of the metabolic fate of styrene. *Crit Rev Toxicol*, **24**, S11-S33.
- Takao T., Nanamiya W., Nazarloo H.P., Asaba K. and Hashimoto K.** (2000) - Possible reproductive toxicity of styrene in peripubertal male mice. *Endocr J*, **47**, 343-347.
- Taskinen H. and al. e.** (1989) - Spontaneous abortions and congenital malformations among wives of men occupationally exposed to organic solvents. *Scand J Work Environ Health*, **15**, 345-352.
- Teramoto K. and Horiguchi S.** (1979) - Absorption, distribution and elimination of styrene in man and experimental animals. *Arh Hig Rada Toksikol*, **30**, 431-437.
- Thiess A.M. and Friedheim M.** (1979) - Morbidity study in co-workers of the polyester laboratory and of the technical service, exposed to styrene. *Zbl Arbeitsmed*, **9**, 238.
- TNO** (1977) - Compilation of odor threshold values in air and water. TNO.
- Triebig G., Schaller K.H. and Valentin H.** (1985) - Investigations on neurotoxicity of chemical substances at the workplace. VII. Longitudinal study with determination of nerve conduction velocities in persons occupationally exposed to styrene. *Int Arch Occup Environ Health*, **56**, 3, 239-247.
- Triebig G., Lehl S., Weltle D., Schaller K.H. and Valentin H.** (1989) - Clinical and neurobehavioural study of the acute and chronic neurotoxicity of styrene. *Br J Ind Med*, **46**, 11, 799-804.
- Triebig G., Stark T., Ihrig A. and Dietz M.C.** (2001) - Intervention study on acquired color vision deficiencies in styrene-exposed workers. *J Occup Environ Med*, **43**, 5, 494-500.

# STYRÈNE

- Tuazon E.C., Aray J., Atkinson R. and Aschmann S.M.** (1993) - Gas-phase reactions of 2-vinylpyridine and styrene with OH and NO<sub>3</sub> radicals and O<sub>3</sub>. *Environ Sci Technol*, **27**, 1832-1841.
- Umemura T., Kurahashi N., Kondo T., Katakura Y., Sata F., Kawai T. and Kishi R.** (2005) - Acute effects of styrene inhalation on the neuroendocrinological system of rats and the different effects in male and female rats. *Arch Toxicol*, **79**, 11, 653-659.
- US EPA** (1987) - Soil Screening Guidance: Technical Background Document. Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov>.
- US EPA** (1992) - Dermal exposure assessment principles and applications - EPA/600/8-91/011B. US Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov>.
- US EPA** (1996) - Soil Screening Guidance: Technical Background Document - Publication 9355.4-17A -EPA/540/R-95/128-PB96-963502. US Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov>.
- US EPA (IRIS)** (1990) - Styrene - Reference dose for chronic oral exposure (RfD). <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.
- US EPA (IRIS)** (1993) - Styrene - Inhalation RfC Assessment. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.
- Vainio H., Paakkonen R., Ronnholm K., Raunio V. and Pelkonen O.** (1976) - A study on the mutagenic activity of styrene and styrene oxide. *Scand J Work Environ Health*, **2**, 3, 147-151.
- Veerkamp W. and Berge T.** (1994) - The Concepts of HESP. Reference Manual. Human Exposure to Soil Pollutants. The Hague, THE NETHERLANDS, Shell International Petroleum Maatschappij. 2.10a.
- Verschueren K.** (1996) - Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals. New York, Van Nostrand Reinhold Co. 3rd.
- Vettori M.V., Corradi D., Coccini T., Carta A., Cavazzini S., Manzo L. and Mutti A.** (2000) - Styrene-induced changes in amacrine retinal cells: an experimental study in the rat. *Neurotoxicology*, **21**, 607-614.
- Viau C., Bernard A., De Russis R., Ouled A., Maldague P. and Lauwerys R.** (1987) - Evaluation of the nephrotoxic potential of styrene in man and in rat. *J Appl Toxicol*, **7**, 313-316.
- Vyskocil A., Emminger S., Malir F., Fiala Z., Tusl M., Ettlerova E. and Bernard A.** (1989) - Lack of nephrotoxicity of styrene at current TLV levels (50 ppm). *Int Arch Occup Environ Health*, **61**, 409-411.
- Weiss G.** (1986) - Hazardous Chemicals Data Book. Park Ridge New Jersey, Noyes Data Corporation. 2nd., Park Ridge New Jersey, Noyes Data Corporation. 2nd.
- Wenker M.A.M., Kezic S., Monster A.C. and de Wolff F.A.** (2001a) - Stereochemical metabolism of styrene in volunteers. *Int Arch Occup Environ Health*, **74**, 359-365.
- Wenker M.A.M., Kezic S., Monster A.C. and de Wolff F.A.** (2001b) - Metabolic capacity and interindividual variation in toxicokinetics of styrene in volunteers. *Hum Exp Toxicol*, **20**, 221-228.
- Wieczorek H. and Piotrowski J.K.** (1985) - Evaluation of low exposure to styrene. I. Absorption of styrene vapours by inhalation under experimental conditions. *Int Arch Occup Environ Health*, **57**, 57-69.

# STYRÈNE

- Wigaeus E., Löf A., Bjurström R. and Byfält Nordqvist M.** (1983) - Exposure to styrene- Uptake, distribution, metabolism and elimination in man. *Scand J Work Environ Health*, **9**, 479-488.
- Wigaeus E., Löf A. and Byfält Nordqvist M.** (1984) - Uptake, distribution, metabolism and elimination in man. A comparison between single exposure and co-exposure with acetone. *Br J Ind Med*, **41**, 539-546.
- Withey J.R.** (1976) - Quantitative analysis of styrene monomer in polystyrene and foods including some preliminary studies of the uptake and pharmacodynamics of the monomer in rats. *Environ Health Perspect*, **17**, 125-133.
- Withey J.R. and Collins P.G.** (1979) - The distribution and pharmacokinetics of styrene monomer in rats by the pulmonary route. *J Environ Pathol Toxicol*, **2**, 6, 1329-1342.
- Withey J.R. and Karpinski K.** (1985) - Fetal distribution of styrene in rats after vapor phase exposures. *Biol Res Pregnancy Perinatol*, **6**, 59-64.
- Wolf M.A., Rowe V.K., McCollister D.D. and Hollingsworth R.L.** (1956) - Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. *Arch Ind Health*, **14**, 387-398.
- Yano B.L., Dittenber D.A., Albee R.R. and Mattsson J.L.** (1992) - Abnormal auditory brainstem responses and cochlear pathology in rats induced by an exaggerated styrene exposure regimen. *Toxicol Pathol*, **20**, 1, 1-6.
- Yokoyama K., Araki S. and Murata K.-.** (1992) - Effects of low level styrene exposure on psychological performance in FRP boat laminating workers. *Neurotoxicology*, **13**, 3, 551-555.
- Zlobina N.S., Izyumova A.S. and Ragule N.Y.** (1975) - The effect of low styrene concentrations on the specific functions of the female organism. *Gig Tr Prof Zabol*, **12**, 21-25.