



**HAL**  
open science

# Évaluation des risques sanitaires chez les travailleurs exposés au styrène par la surveillance biologique de l'exposition professionnelle (SBEP)

Justine Richard

► **To cite this version:**

Justine Richard. Évaluation des risques sanitaires chez les travailleurs exposés au styrène par la surveillance biologique de l'exposition professionnelle (SBEP). Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01385669

**HAL Id: dumas-01385669**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01385669v1>**

Submitted on 21 Oct 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES  
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2016

N°

**Evaluation des risques sanitaires chez les travailleurs exposés au  
styrène par la surveillance biologique de l'exposition professionnelle**

**(SBEP)**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

SPECIALITE MEDECINE DU TRAVAIL

DIPLÔME D'ETAT

**JUSTINE RICHARD**

*[Données à caractère personnel]*

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE\*

**Le 14 Octobre 2016**

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Professeur Vincent BONNETERRE

Membres : Professeur Anne MAITRE

Professeur Bertrand TOUSSAINT

Docteur Renaud PERSOONS

Docteur Jean-Marc GRENIER

\*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Année : 2016

N°

**Evaluation des risques sanitaires chez les travailleurs exposés au  
styrène par la surveillance biologique de l'exposition professionnelle  
(SBEP)**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

SPECIALITE MEDECINE DU TRAVAIL

DIPLÔME D'ETAT

**JUSTINE RICHARD**

*[Données à caractère personnel]*

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE\*

**Le 14 Octobre 2016**

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Professeur Vincent BONNETERRE

Membres : Professeur Anne MAITRE

Professeur Bertrand TOUSSAINT

Docteur Renaud PERSOONS

Docteur Jean-Marc GRENIER

\*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2016-2017

**ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE**

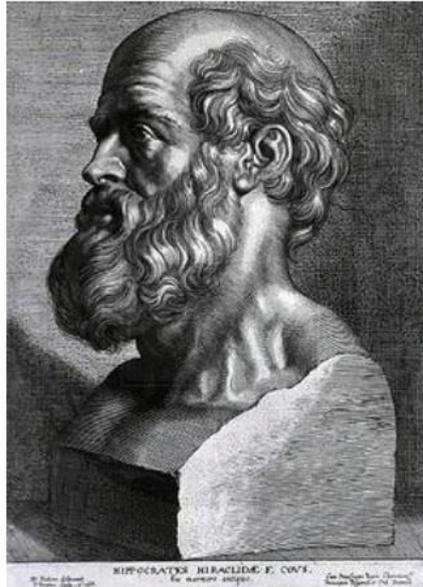
CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE GOUËLLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie

PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUÏ Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale  
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale



## SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## **REMERCIEMENTS**

En premier lieu, je tiens à remercier mon directeur de thèse, le Pr Anne MAITRE, pour la confiance qu'elle m'a accordée en acceptant d'encadrer ce travail doctoral, pour sa disponibilité et sa compréhension.

Merci au Professeur Vincent BONNETERRE d'avoir accepté d'être présent aujourd'hui en tant que Président du Jury, ainsi qu'à Christine BUISSON et aux équipes du Centre de Consultations de Pathologies Professionnelles et de Médecine du Travail du Personnel Hospitalier pour ces derniers jours de stage passés en leur compagnie.

Merci au Professeur Bertrand TOUSSAINT pour sa présence en tant que membre du jury.

Je remercie également toute l'équipe du Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, Institut de Biologie et de Pathologie du CHU de Grenoble. Je tiens tout particulièrement à remercier sincèrement le Dr Renaud PERSOONS de m'avoir épaulée, conseillée et soutenue tout au long de ce travail, et qui est présent au sein de ce jury. Un grand merci à Claire HERVE pour les nombreuses analyses. Merci à Damien BARBEAU, Sarah MONTLEVIER, Marie MARQUES et Aurélie AUGIER pour leurs sourires et leur soutien pendant ces mois passés au labo.

Merci au Dr Jean-Marc GRENIER pour ses conseils avisés lors de mon stage à ses côté et pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Merci à Sylvette LIAUDY, pour ses nombreuses relectures et son accueil si chaleureux.

Merci à toutes les équipes que j'ai eu la chance de rencontrer pendant mes stages, qui m'ont ouvert les portes de leur quotidien et qui ont eu la patience de m'apprendre. Merci aux médecins du travail, aux infirmières, aux assistantes et tout particulièrement à Nicole, à Aurélie, à Emmanuelle, à Marjorie, à Cendrine, à Angélique, à Clotilde et à tous les autres que j'oublie.

Je tiens également à remercier les personnes présentes à mes côtés tout au long de ces années d'études :

Sultan sans qui ce travail n'aurait été possible, merci de m'accompagner tous les jours malgré les kilomètres, de m'épauler et me reconforter, merci à toi d'avoir cru en moi depuis toujours.

Maman, merci d'avoir toujours été là pour moi, malgré la distance et les épreuves.

Papa, pour ton soutien, je sais que tu es fier de moi.

Papi et Mamie, merci pour ces vacances fabuleuses qui m'ont fait un bien fou.

Grand-père et Grand-mère, pour votre gentillesse et votre bienveillance à mon égard.

A tous je vous aime.

Merci Trina, Ehsan, Homaira, Stéphane et Leia de m'avoir accueillie si chaleureusement au sein de votre famille.

Merci à mes colocataires Shirley, Séverine, Pauline et Bérénice avec qui j'ai partagé pendant ces années d'Internat, mon quotidien, les moments joyeux comme les moins drôles.

Et un grand merci à mes chers co-internes, qu'ils aient déjà terminé ou pas encore. Bon courage pour la suite de votre parcours, et au plaisir de vous revoir un jour sur le terrain !

*Enfin, je dédie ce travail à Marine,  
Alexandre et Lana, mes frères et sœurs :  
N'oubliez-jamais que tout est possible  
et que je serai toujours à vos côtés.*

## ABREVIATIONS

ABS : Acrylonitrile Styrène Acrylate	PGH : Phénylglycine
ADH : Alcool déshydrogénase	RNV3P : Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles
ASA: Acrylonitrile Styrène Acrylate	RTM: Resine Transfer Molding
BMC: Buck Molding Compound	SAN: Styrène Acrylonitrile
CCPP : Centre de Consultations de Pathologies Professionnelles	SBC : Bloc Copolymère styrène
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire	SBL : Styrène Butadiène Latex
DSDP : Début de semaine - début de poste	SBR : Styrène Butadiène Rubber
EH : Epoxyde hydrolase	SIS : Styrène Isipropène Styrène
EPC : Equipement de Protection Collective	SMC: Sheet Molding Compound
EPI : Equipement de Protection Individuelle	SNC : Système nerveux central
FES: Faible Emission de Styrène	SO : Styrène-7,8-oxyde
FSFP : Fin de semaine - fin de poste	SQ : Seuil de quantification
FTS: Faible Teneur en Styrène	SST : Services de Santé au Travail
GM : Moyenne géométrique	TLV-TWA: Threshold Limite Value – Time-Weighed Average
GSD : Ecart-type géométrique	VLB: Valeur Limite Biologique
HPLC: Chromatographie Liquide à Haute Performance	VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle
IBE : Indicateur Biologique d'Exposition	VP : 4-vinylphenol
IC95 : Intervalle de confiance 95%	SMSTDS : Société de Médecine et Santé au Travail Dauphiné Savoie
M1 – M2 : Acides mercapturiques	
MA ou AM: Acide mandélique	
MBS: Méthacrylate Butadiène Styrène	
PGA ou APG: Acide phénylglyoxylique	

## **MOTS CLEFS**

Styrène

Acide mandélique

Acide phénylglyoxylique

Indicateurs biologiques d'exposition

Surveillance biologique des expositions

Plasturgie

Polyesters stratifiés

Copolymères

Mastics

# TABLE DES MATIERES

I.	LE STYRENE.....	13
I.1	Aspects techniques .....	13
I.1.1	Caractéristiques physico-chimiques.....	13
I.1.2	Sources et utilisations.....	14
I.2	Toxicologie.....	35
I.2.1	Métabolisme du styrène .....	35
I.2.2	Effets sur la santé .....	43
I.2.3	Données RNV3P .....	52
I.2.4	Evaluation des expositions professionnelles et Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle applicables .....	53
II.	ARTICLE.....	60
III.	RECOMMANDATIONS.....	89
III.1	Recommandations techniques .....	89
III.2	Recommandations médicales .....	91
IV.	CONCLUSION .....	93
V.	BIBLIOGRAPHIE .....	96
VI.	ANNEXES .....	104
VI.1	Requête RNV3P .....	104
VI.2	Questionnaires .....	109

# I. LE STYRENE

## I.1 ASPECTS TECHNIQUES

### I.1.1 Caractéristiques physico-chimiques

Le styrène est un composé organique de la famille des hydrocarbures aromatiques monocycliques.

*Tableau 1: Nomenclature du styrène*

<b>Numéro CAS</b>	100-42-5
<b>Nom de la structure chimique</b>	Ethényl benzène
<b>Formule</b>	$C_6H_5CH=CH_2$
<b>Nom courant (IUPAC)</b>	Styrène
<b>Conversions d'unités de concentration atmosphérique</b>	$1 \text{ ppm} = 4,3 \text{ mg.m}^{-3}$ à 20 °C $1 \text{ mg.m}^{-3} = 0,233 \text{ ppm}$

#### *I.1.1.1 Propriétés physiques*

Le styrène est un liquide visqueux et volatil, incolore ou légèrement jaunâtre, possédant une odeur douce florale [1] à faible concentration, détectable dans l'air dès 0,02-15 ppm (soit 0,09 à  $65 \text{ mg.m}^{-3}$ ) [2] [3], et devenant âcre et désagréable à plus forte concentration (100 ppm soit  $430 \text{ mg.m}^{-3}$  [3]) à cause de la présence d'autres molécules telles que les aldéhydes [4]. Sous forme de vapeur, il est dégradé dans l'atmosphère en présence de lumière par les radicaux hydroxyles et l'ozone [5].

Le styrène est lipophile, insoluble dans l'eau mais soluble dans de nombreux solvants organiques comme l'acétone, l'éthanol, le méthanol, le benzène, l'éther ou le toluène [6].

### ***1.1.1.2 Propriétés chimiques [2] [3]***

Le styrène est un hydrocarbure aromatique qui polymérise facilement à température ambiante. Sa polymérisation est accélérée par la chaleur ( $T > 65^{\circ}\text{C}$ ), la lumière et par certains agents chimiques tels que les peroxydes, les acides forts ou les sels métalliques. La polymérisation du styrène est une réaction fortement exothermique et peut occasionner une forte augmentation de la pression dans les récipients fermés (risque d'explosion).

A partir de  $40^{\circ}\text{C}$ , une oxydation brutale du styrène en contact avec l'air se produit : ses vapeurs peuvent former un mélange explosif avec l'oxygène par la formation de peroxydes et d'aldéhydes qui vont alors agir comme catalyseurs de polymérisation.

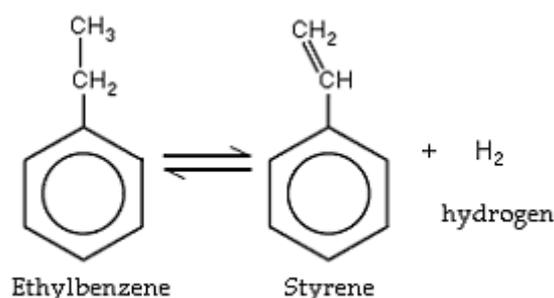
Le styrène est un liquide hautement inflammable (point éclair coupelle fermée :  $31^{\circ}\text{C}$ ) [2] [3].

A pression atmosphérique, sa température d'auto-inflammation est de  $490^{\circ}\text{C}$ .

## **1.1.2 Sources et utilisations**

### ***1.1.2.1 Production mondiale de styrène [6] [7]***

Le styrène est majoritairement produit (80% de la fabrication mondiale) par la déshydrogénation de l'éthylbenzène. Cette réaction endothermique est favorisée par des températures élevées et de faibles pressions, elle nécessite l'ajout d'un catalyseur tel que de l'oxyde de fer III. Ce procédé de fabrication est accompagné de diverses réactions parasites (formation de benzène, toluène, pyrènes, phénylacétylène...).



***Figure 1: Déshydrogénation de l'Ethylbenzène en Styrène [8]***

Un autre procédé nécessite l'oxydation de l'éthylbenzène en ses peroxydes, qui réagiront avec du propylène pour donner entre autre du carbinol. Le carbinol sera déshydraté pour donner du styrène [9]. Le styrène peut également être obtenu par coproduction lors de la synthèse de l'oxyde de propylène. Autrefois, le styrène était extrait du *Styrax benzoin*, arbuste indonésien et du *Liquidambar orientalis*, arbuste méditerranéen.

Pour son stockage, le styrène est stabilisé par un inhibiteur de polymérisation, le *ter-butylcatéchol* le plus souvent (efficace uniquement en présence d'oxygène) [8]. Les principales impuretés présentes après fabrication du styrène sont l'éthylbenzène (0,05 %), le méthylstyrène (0,04%) [8]. On peut également retrouver des traces de : aldéhydes, peroxydes, éthylbenzène, chlorures, *ter-butylcatéchol*, soufre, polymère, benzène [2].

En 2012, 26 400 milliers de tonne de styrène ont été produites dans le monde et en 2014, l'union européenne a produit 4 648 milliers de tonnes de styrène. En 2015, les capacités de production Française sont de 680 000 tonnes par an (Total – GONFREVILLE), et ont été exportées 199 886 tonnes de styrène en France pour 313 851 tonnes importées [10].

### ***1.1.2.2 Utilisation du styrène [3]***

Le styrène est un produit largement répandu, utilisé de façon abondante dans la plasturgie. Il est utilisé comme polymère dans la fabrication de polyesters insaturés avec ou sans renforts (polyesters stratifiés) ou le Polystyrène (PS). Il est utilisé également en tant que copolymère Styrène-butadiène dans la fabrication de caoutchoucs synthétiques (SBR Styrene Butadiene Rubber) et latex synthétiques (SBL Styrene Butadiene Latex). De multiples autres copolymères sont également utilisés : Styrène Acrylonitrile (SAN) ; Acrylonitrile Butadiène Styrène (ABS), Acrylonitrile Styrène Acrylate (ASA) ; Méthacrylate Butadiène Styrène (MBS). Le styrène est également rencontré en synthèse organique.

**Tableau 2: Secteurs d'utilisation du styrène dans le monde en 2014 [10]**

<b>Utilisation</b>	<b>Pourcentage</b>	<b>Utilisation</b>	<b>Pourcentage</b>
Polystyrène cristal et choc	37%	Copolymères styrène-butadiène	5%
Polystyrène expansé	22%	Résines de polyesters insaturés	4,6%
Résines ABS et SAN	17%	Caoutchoucs SBR	3,6%

#### *1.1.2.2.1 Polyesters stratifiés [11] [12] [13] [14]*

L'utilisation du styrène dans la fabrication de polyesters stratifiés se fait sous forme d'une résine thermodurcissable polyester (encore appelée matrice) à laquelle peuvent être ajoutés des renforts. Elle peut également être utilisée seule sous forme de Gelcoat.

La résine – dite de polyester insaturé – est constituée de polymères de polyesters et de monomères de styrène. Le styrène est le réactif de la résine lui permettant une mise en forme par réticulation et son durcissement. Par une réaction exothermique, le styrène va interagir avec le polymère polyester pour former un réseau 3D de macromolécules constituant un nouveau polymère. Le début de réaction de polymérisation est déclenché suivant le procédé, soit par l'ajout de catalyseur et d'accélérateur, soit par la chaleur.

Les fibres de verre sont le renfort le plus couramment utilisé dans le polyester stratifié (95%). Ce sont elles qui vont donner au matériau résistance et propriétés mécaniques. Ces fibres de verre peuvent être sous plusieurs formes : filaments de verre utilisés en tant que fil ou coupés en petits filaments, nappes de tissu tissé (*Figure 2*) ou non tissé. D'autres types de fibres peuvent être utilisés : fibres de carbone, fibres d'aramide ou fibre naturelle. Le renfort représente 30 à 60% du poids total du stratifié.

A la résine et au renfort, peuvent être ajoutés des additifs : un agent durcisseur ; un accélérateur de polymérisation (sels métalliques, généralement de cobalt) ; un catalyseur peroxyde, initiateur du durcissement.



*Figure 2 : Application manuelle de nappes de tissu*



*Figure 3 : Gelcoat avec adjonction d'antidérapant*

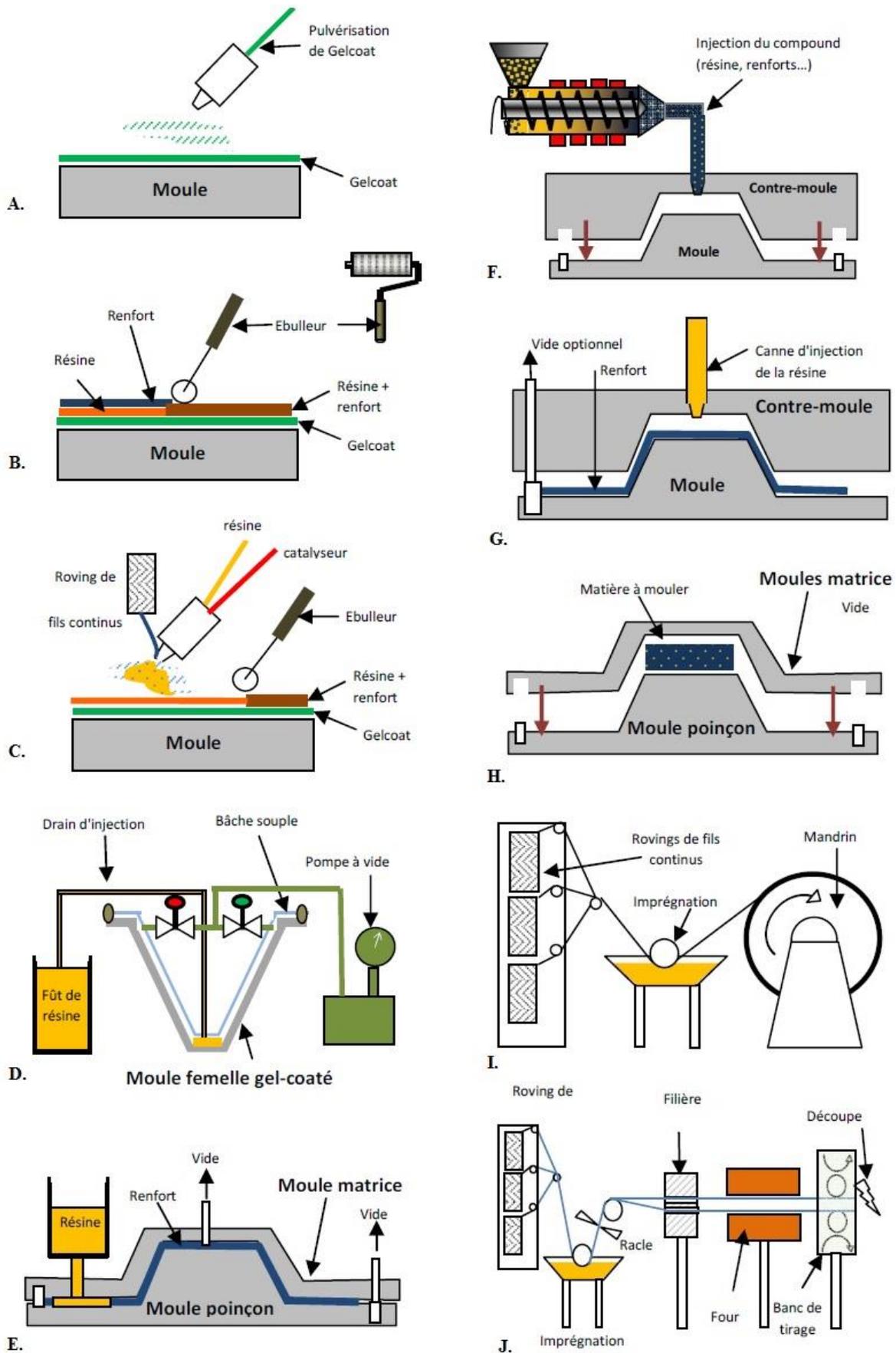


Figure 4 : Les différents procédés utilisés [14]

A : Pulvérisation de Gelcoat ; B : Moulage contact manuel ; C : Projection simultanée ; D : Infusion ; E : Moulage sous vide ; F : BMC ; G : RTM ; H : SMC ; I : Enroulement filamenteire ; J : Pultrusion.



*Figure 5 : Différents aspects de Gelcoat*



*Figure 6 : Différents aspects de Gelcoat*



*Figure 7 : Cabine de pulvérisation manuelle de Gelcoat*



*Figure 8 : Pulvérisation robotisée de Gelcoat*

La mise en forme des produits se fait soit avant la réaction de polymérisation, soit pendant. Enfin, une fois la réaction terminée, l'objet sera démoulé. Dans le cas des résines polyester, la structure finale de l'objet fabriqué sera rigide. Le Gelcoat (*Figures 3, 4A, 5, 6*) est une résine polyester à laquelle aucun renfort ne sera ajouté. Il est utilisé comme couche de surface de protection (résistance chimique, résistance aux UV) et pour embellir la pièce fabriquée (couleur, brillance, camouflage des structures). Il peut être appliqué manuellement, le plus souvent pulvérisé en cabine (*Figure 7*) ou appliqué automatiquement par robot (*Figure 8*).

Pour l'activité polyesters stratifiés (*Figure 9*), deux types d'utilisation se différencient par l'utilisation soit d'un procédé en moule ouvert, soit d'un procédé en moule fermé.

#### **LES PROCEDES MOULE OUVERT**

##### **- Moulage contact (*Figures 4B, 10*)**

Il s'agit de la plus ancienne méthode de fabrication, elle s'effectue à température ambiante. Le moule est au préalable recouvert d'un agent de démoulage, puis d'une couche facultative de Gelcoat. Des renforts sous forme de tissus de fibres de verre sont mis en place puis recouverts de résine liquide (phase manuelle ou automatisée, appliquée à la brosse/rouleau ou pulvérisée). Une phase d'ébullage manuel est généralement effectuée à l'aide de rouleaux. Plusieurs couches de tissus + résine sont appliquées jusqu'à l'obtention de l'épaisseur souhaitée. Après l'application de résine, la pièce peut être placée sous vide pour améliorer l'imprégnation des renforts. Un Gelcoat peut également être ajouté en fin de fabrication. La polymérisation de la résine se fait soit à température ambiante, soit par chauffage. Une fois la pièce durcie, elle est démoulée puis ébavurée.

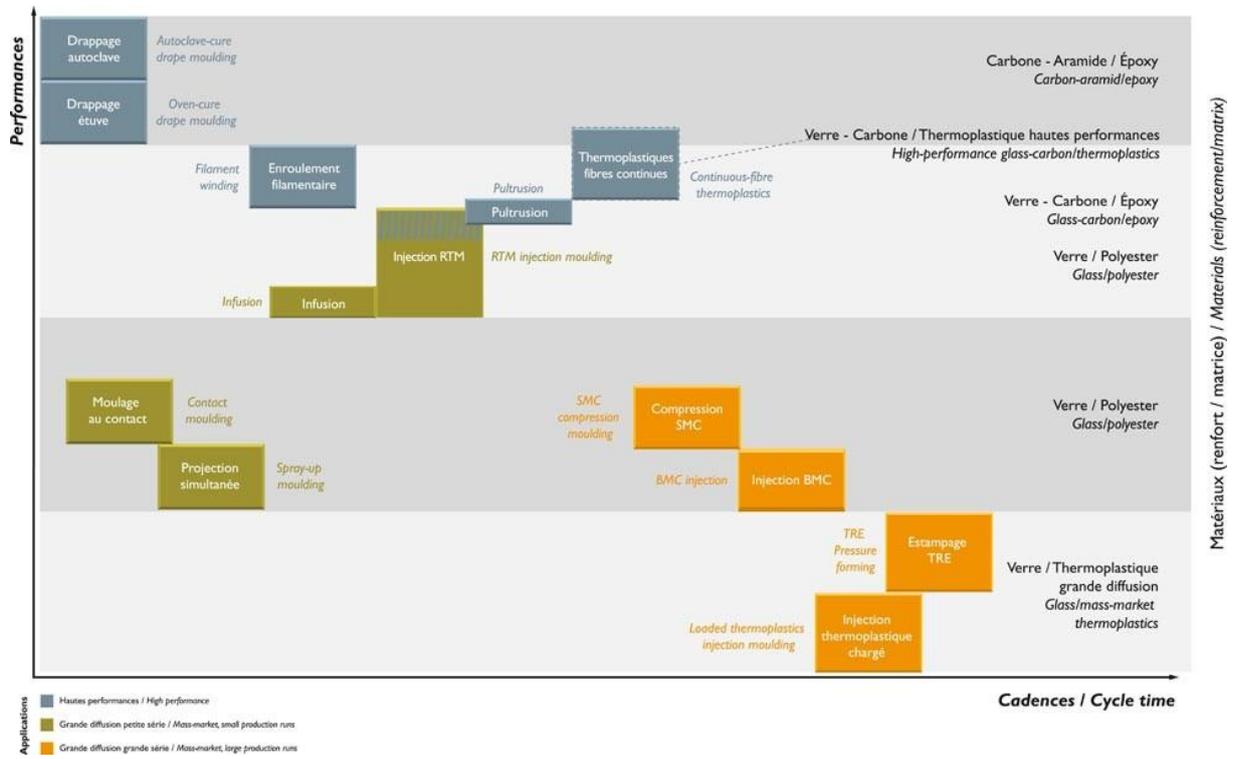


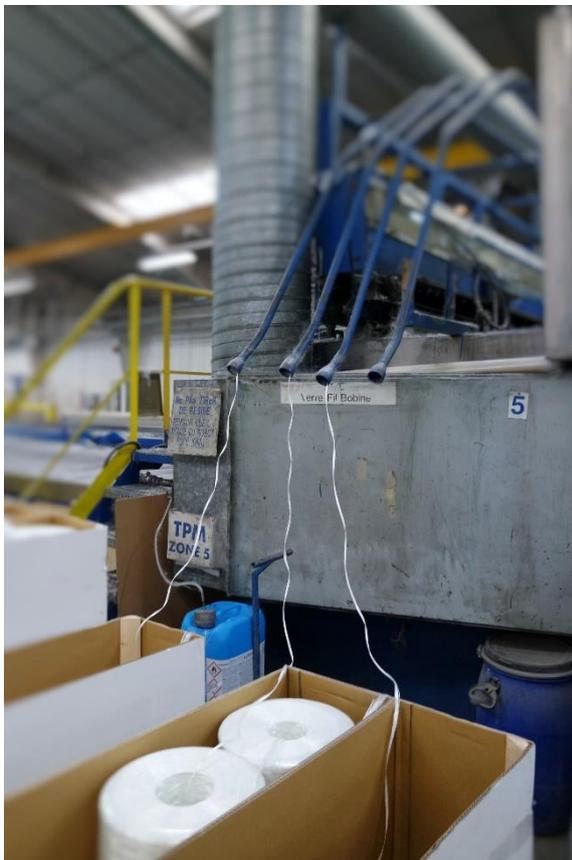
Figure 9 : Les différents procédés utilisés dans le polyester stratifié [11]



Figure 10 : Moulage contact en moule ouvert



*Figure 11 : Robot de projection simultanée*



*Figure 12 : Robot de projection simultanée*



*Figure 13 : Robot de projection simultanée*

- **Projection simultanée** (*Figures 4C, 11, 12, 13*)

Amélioration de la méthode moulage contact, celle-ci permet une plus grande cadence de production. Les premières étapes (agent de démoulage et Gelcoat) sont les même que dans le moulage contact. Cependant dans ce procédé la résine liquide est pulvérisée simultanément au renfort : le fil de verre est coupé au niveau de la buse de projection et entraîné dans le flux de résine. Ce procédé peut être manuel (utilisation d'un pistolet) ou mécanique (robot de projection simultanée). Généralement, des opérateurs viennent compacter le mélange résine + fibre à l'aide de rouleaux ébailleurs. La polymérisation de la résine se fait soit à température ambiante, soit par chauffage. Une fois la pièce durcie, elle sera également démoulée puis ébavurée.

- **Enroulement filamentaire** (*Figure 4I*)

Le renfort est constitué d'un fil qui sera trempé dans un bain de résine catalysée et enroulé autour d'un moule. Ce procédé est destiné à la fabrication de pièces creuses circulaires telles que des tubes, des cônes.

- **Pultrusion** (*Figure 4J*)

Le renfort est constitué d'un fil qui sera trempé dans un bain de résine catalysée par traction puis sera chauffé.

## **LES PROCEDES MOULE FERME**

- **Injection basse pression RTM (Resin Transfert Molding)** (*Figures 4G, 14, 15, 16*)

Ce procédé peut être réalisé manuellement ou automatisé. Une couche de Gelcoat peut être au préalable appliquée. Le renfort est placé entre un moule fixe (matrice) et son contre-moule mobile (poinçon). L'ensemble est alors fermé, puis la résine est injectée à l'intérieur sous faible pression. Le moule reste fermé le temps de la polymérisation, puis la pièce est enlevée, elle sera alors ébavurée.



*Figure 14 : Injection RTM*



*Figure 15 : Injection RTM*



*Figure 16 : Rendu final RTM*



*Figure 17 : SMC - Nappes de tissu pré-imprégné*

- **Injection compression BMC (Bulk Molding Compound)** (*Figure 4F*)

Pour ce procédé, une pâte souple est utilisée contenant la résine polyester insaturée catalysée mélangée au renfort (fibres de verre coupées). A l'ensemble est ajouté divers adjuvant et catalyseurs. Le tout est placé dans la vis d'injection d'une presse, et celle-ci va injecter la résine sous forte pression dans un moule fermé et chauffé (150-160°C).

- **Infusion** (*Figure 4D*)

Ce procédé s'apparente au moulage injection RTM à la différence que la résine n'est pas injectée mais est diffusée dans le renfort par aspiration (dépression). Ce procédé peut être réalisé manuellement ou automatisé. Le renfort est placé entre un moule et une bâche, et le tuyau d'alimentation en résine est placé au centre du moule. Aux extrémités du moule sont installés les tuyaux d'aspiration qui vont faire le vide à l'intérieur de celui-ci et permettre le transfert de la résine. La bâche est ensuite enlevée, la pièce polymérisée sera démoulée et ébavurée.

- **Moulage sous vide** (*Figure 4E*)

Le procédé est le même que l'infusion : la mise sous vide permet de répartir la résine et d'imprégner le renfort. En revanche, le moulage s'effectue entre un moule et un contre moule rigide, semi rigide ou souple.

- **Compression SMC (Sheet Molding Compound)** (*Figures 4H, 17, 18, 19*)

Pour ce procédé, la matière est constituée d'une nappe de tissus pré-imprégnée de résine. Celle-ci est découpée puis placée dans un moule et son contre-moule. L'ensemble va alors être solidement fermé sous presse puis chauffé (140-160°C) permettant le fluage de la matière à l'intérieur du moule et sa polymérisation.



*Figure 18 : SMC - Découpe de tissu*



*Figure 19 : SMC – Moulage*

Une grande variété de produits peut être fabriquée en polyester stratifié tels que: tuyaux en plastique renforcé, contenants et réservoirs divers, coffrets, portes et fenêtres, appareils sanitaires, panneaux architecturaux, pièces de véhicules, embarcations et pièces de navires, piscines [15].

#### *1.1.2.2.2 Polymères et Copolymères de styrène [10]*

Le polymère de styrène le plus connu est le polystyrène (PS). Il est obtenu par polymérisation des monomères de styrène et peut se présenter sous différentes formes : PS cristal, PS choc ou PS expansé.

Les copolymères de styrène font partie des caoutchoucs synthétiques et appartiennent aux élastomères. Ce sont des polymères présentant des propriétés élastiques après réticulation. Ils peuvent être classés en :

**Élastomères styréniques**, ce sont les principaux caoutchoucs synthétiques utilisés et comprennent :

- Le SBR (Styrene Butadiene Rubber) issu de la copolymérisation du butadiène et du styrène. 70 % du SBR produit sert à la production de pneumatiques. Il sert également à fabriquer semelles, matelas, joints ou colles.
- Le SBL (Styrene Butadiene Latex) dont 70 % est utilisé pour la fabrication du papier et 30 % en tant que liant (envers de tapis).
- Les SBC (blocs copolymères styréniques) comprenant le SBS (Styrène-Butadiène-Styrène), le SIS (Styrène-Isoprène-Styrène), les SEBS (blocs éthylènes-butylène) et les SEP (blocs éthylène-propylène). Les SBC sont des copolymères dans lesquels des blocs de polystyrène sont reliés entre eux par des tronçons élastomères. Ils sont souvent utilisés pour modifier les propriétés d'autres polymères.

**Résines styréniques** avec :

- Le SAN (Styrène-Acrylonitrile) issu de la copolymérisation de l'acrylonitrile et du styrène
- L'ABS (Acrylonitrile-Butadiène-Styrène) constitué d'une matrice SAN à laquelle est ajouté des nodules de polybutadiènes greffés de copolymères SAN. L'ABS est utilisé dans l'industrie automobile (en moyenne 9 à 10 kg d'ABS par automobile produite actuellement en Europe), la fabrication d'électroménager, d'électronique, d'articles de sport ou de jouets. Il est également utilisé dans l'impression 3D.

#### *1.1.2.2.3 Autres utilisations*

On peut retrouver du styrène dans d'autres produits et notamment dans :

- Du mastic tel que le mastic plasto-élastique contenant du SBR
- Des peintures à base des résines copolymères SAN

#### *1.1.2.3 Sources d'exposition professionnelle lors de l'utilisation de styrène*

La fabrication de polyester stratifié présente deux phases d'exposition : la phase dynamique et la phase statique (*Figure 20*). La phase dynamique est la phase la plus exposante, il s'agit de la période d'application de la résine en cours de polymérisation. Pendant son application manuelle ou par vaporisation, 10% du styrène s'évapore dans le milieu de travail [17]. La phase statique de travail du produit (activité d'ébullage par exemple), de séchage et de refroidissement dégage moins de styrène mais n'en reste pas moins source de pollution. L'exposition au styrène sera donc variable en fonction des postes de travail et des tâches effectuées (*Tableau 3*).

Un autre facteur déterminant pour l'exposition est la teneur en styrène dans les résines utilisées. Dans les formulations classiques, la proportion de styrène correspond à 30-45% du poids de la résine [12]. Il existe cependant deux autres types de résines visant à diminuer les expositions au styrène :

- Les résines à faible teneur en styrène (FTS) (*Figure 21*). Celles-ci sont d'une teneur en styrène inférieure à 30%. Grâce à l'utilisation de résine FTS, l'exposition au styrène va diminuer notamment lors de la phase dynamique.
- Les résines à faible émission de styrène (FES) (*Figure 22*). Un additif y a été ajouté afin de former une couche superficielle lors de la polymérisation, limitant l'évaporation du styrène. Les propriétés des résines FES sont surtout intéressantes lors de la phase statique.

Une même résine peut cumuler ces deux propriétés (FES +FTS). Il existe également des Gelcoat à FTS.

Le procédé de fabrication utilisé dans la mise en œuvre de polyester stratifié est un facteur important d'exposition au styrène. Si les procédés en moule ouvert (moulage contact, projection simultanée) sont historiquement les 1<sup>ers</sup> à être apparus, les procédés en moule fermé destinés à la fabrication en grandes séries permettent de diminuer les expositions professionnelles. Ainsi les niveaux d'exposition au styrène ont diminué d'un facteur 10 depuis les dernières décennies [19], notamment grâce aux techniques de fabrication utilisant moule/contre-moule ou bache d'infusion dans lesquels la résine se trouve confinée et l'exposition au styrène est diminuée.

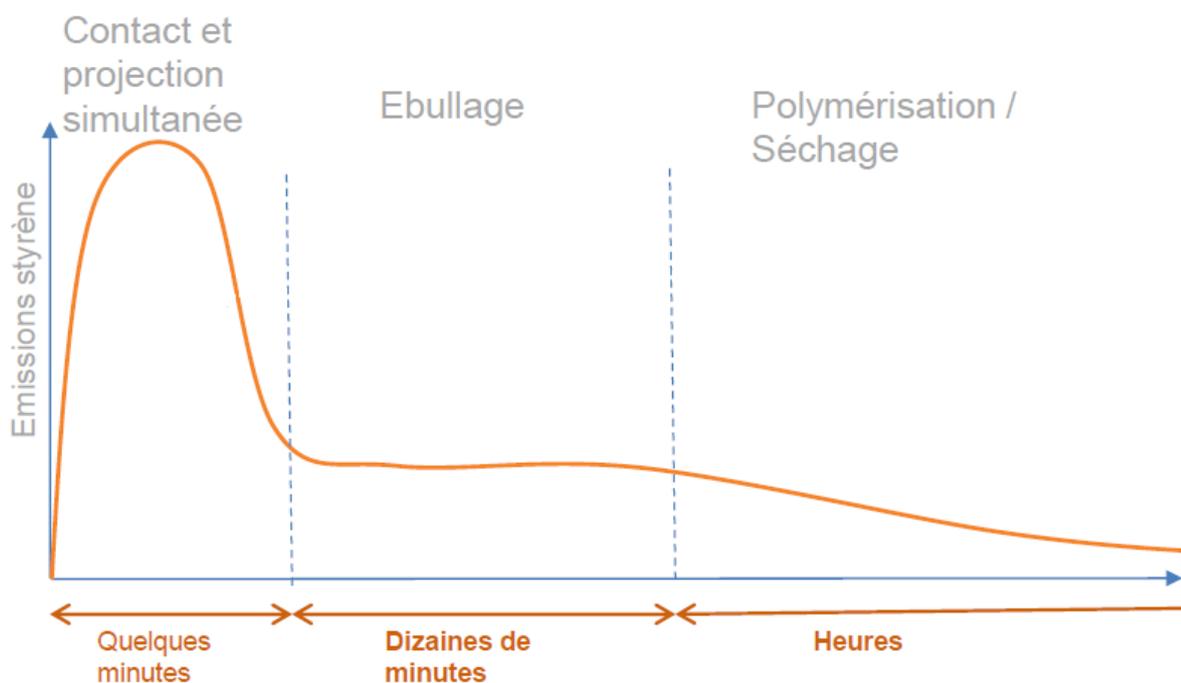
La fabrication de grandes pièces telles que les bateaux, les camions ou les piscines reste cependant source d'une exposition importante à cause des grandes surfaces d'application [6].

D'autres activités présentent également un risque d'exposition comme : la préparation des matières, le mélange, la découpe des tissus imprégnés, le nettoyage des outils ou en fin de fabrication lors des activités de finitions telles que le ponçage, le perçage ou la reprise des pièces (mastics, résine manuelle, application de peinture). Le stockage des produits peut également être une source d'exposition.

Une volatilisation du styrène est également retrouvée lors de la chauffe des caoutchoucs à base de copolymères de styrène.

**Tableau 3 : Perte de styrène en fonction de l'étape et de la technique utilisée [12]**

Procédé	Perte de styrène en %
Pulvérisation de Gelcoat	10 à 14
Pistolage de résine non FES	7 à 10
Application de Gelcoat à la brosse	6 à 8
Enroulement filamenteux	5 à 7
Superposition manuelle des couches, résine non FES	4 à 6
Pistolage de résine FES/FTS	4 à 6
Pulvérisation d'une couche de finition	4 à 5
Application d'une couche de finition à la brosse	3 à 4
Superposition manuelle des couches, résine FES/FTS	3 à 4
Pultrusion	1 à 3
Stratification en continu	1 à 2
Fabrication de SMC ou BMC	1 à 2
Moulage de SMC ou BMC	1 à 2
Procédé RTM ou infusion	< 1



**Figure 20 : Les différentes phases d'exposition en moule ouvert [16]**

#### ***1.1.2.4 Sources d'exposition domestique***

Bien que l'exposition au styrène soit majoritairement professionnelle, plusieurs sources d'exposition non professionnelle existent (*Tableau 4*). Du styrène atmosphérique est présent via les gaz d'échappements de moteurs thermiques automobiles et les gaz émis par la pyrolyse des garnitures de freins et par la pollution industrielle [2]. Une pollution à l'intérieur des logements peut également intervenir via un dégagement de styrène depuis les matériaux de construction, les photocopieurs et les imprimantes laser [4]. Les mesures ambiantes de styrène présentent généralement des concentrations d'environ 1 ppb [20]. La plus grande source d'exposition non professionnelle au styrène se fait par inhalation de fumée de tabac, avec des niveaux estimés à 10 µg de styrène par cigarette inhalée [21]. Une autre exposition non négligeable au styrène peut se faire par ingestion via les aliments emballés dans du polystyrène ou des copolymères de styrène [4], c'est en effet le 2<sup>ème</sup> monomère le plus utilisé dans la fabrication d'emballages alimentaires avec des niveaux journaliers estimés à 0.2–1.2 mg.kg<sup>-1</sup> par personne [21]. Le styrène peut également être naturellement présent dans l'environnement comme dans le Benjoin ou la cannelle. Les niveaux d'exposition domestique au styrène restent cependant largement inférieurs aux niveaux rencontrés en milieu professionnel et le tabagisme n'influence apparemment pas les expositions retrouvées en milieu professionnel [22].



Figure 21 : FTS et exposition au styrène [18]



Figure 22 : FES et exposition au styrène [18]

Tableau 4: Dose estimée de styrène à partir de différentes sources d'exposition [6]

Source	Concentration estimée	Apports journaliers*
Industrie du polyester stratifié	200 000 µg/m <sup>3</sup>	2 g
Polymérisation du styrène	10 000 µg/m <sup>3</sup>	100 mg
Distance ≤ 1 km d'une zone de production	30 µg/m <sup>3</sup>	600 µg
Atmosphère urbaine polluée	20 µg/m <sup>3</sup>	400 µg
Atmosphère urbaine	0.3 µg/m <sup>3</sup>	6 µg
Air intérieur	0.3–50 µg/m <sup>3</sup>	6–1000 µg
Eau de boisson polluée (2 L/jour)	1 µg/L	2 µg
Fumée de cigarette (20 cigarettes/jour)	20–48 µg/cigarette	400–960 µg

\* Calculés sur la base d'une inhalation de 10 m<sup>3</sup> au travail ou 20 m<sup>3</sup> au domicile ou dans une atmosphère urbaine

## **I.2 TOXICOLOGIE**

### **I.2.1 Métabolisme du styrène**

Sa volatilité et sa forte liposolubilité sont les raisons de sa grande absorption dans l'organisme [23].

#### ***I.2.1.1 Voies d'absorption***

L'absorption du styrène intervient surtout par voie pulmonaire, et plus minoritairement par les voies cutanée et digestive [24].

##### ***I.2.1.1.1 Absorption pulmonaire***

L'inhalation du styrène est la voie d'exposition professionnelle majoritaire. La résorption pulmonaire de styrène est rapide, elle correspond approximativement aux 2/3 de la concentration pulmonaire de styrène inhalé [2] [4] [6] [7] [23] [24] [25] [26] [27].

L'absorption de styrène augmente avec la fréquence respiratoire [7] via l'augmentation de la ventilation alvéolaire. L'activité physique et la charge de travail doivent donc être prises en compte dans l'interprétation des résultats [24].

##### ***I.2.1.1.2 Pénétration cutanée***

L'absorption percutanée des vapeurs de styrène ambiant est faible en comparaison de son absorption pulmonaire. Elle serait de l'ordre de 0,1 à 5% de la dose absorbée par voie respiratoire [2] [7] [24]. Dans le cas de travaux de stratification, le port d'une combinaison hermétique avec masque ventilé (en comparaison du port du masque ventilé seul) ne serait pas associé à une moindre absorption percutanée du styrène [28].

La pénétration cutanée du styrène liquide est assez faible, et dépend essentiellement de la surface de contact. Cette pénétration est approximativement de  $1 \pm 0,5 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$  chez les sujets ayant plongé une main dans du styrène liquide pendant 10 à 30 min [29].

### *1.2.1.1.3 Ingestion*

Aucune étude n'a pour le moment été réalisée sur l'ingestion humaine de styrène [5] [24].

### *1.2.1.2 Distribution et accumulation [2] [4] [6]*

Des études expérimentales sur animaux ont montré que le styrène est distribué dans tous les tissus et organes et qu'il peut s'accumuler dans le tissu adipeux. Chez l'homme, ces études se sont limitées à l'analyse du sang, de l'air expiré et du tissu adipeux.

#### *1.2.1.2.1 Distribution*

Le styrène est très soluble dans le sang et les tissus mais également dans la graisse [23]. La distribution sanguine du styrène augmente rapidement après le début de l'exposition et diminue progressivement plusieurs heures après la fin de l'exposition [9]. Sa demi-vie ( $t_{1/2}$ ) sanguine est estimée à 3,9 heures selon une cinétique à deux compartiments [24]: une 1<sup>ère</sup> phase rapide ( $t_{1/2} = 0,6$  heures) suivie d'une 2<sup>ème</sup> phase plus lente liée à l'élimination des tissus riches en graisses ( $t_{1/2} = 13$  heures) [30].

Le styrène absorbé est largement distribué dans l'organisme : muscles, cœur, foie, reins, poumons, rate et cerveau. En raison de son caractère lipophile, le styrène peut se lier aux tissus riches en lipides tels que le cerveau, la myéline, et le tissu adipeux [32]. La concentration la plus élevée de styrène est retrouvée dans le tissu adipeux, avec des taux près de 10 fois supérieurs à ceux retrouvés dans les autres organes [6] [24], sa demi-vie y est estimée de 2 à 5 jours [25]. La concentration de styrène dans les tissus musculaires et les tissus cérébraux correspond à approximativement 70% de la valeur du styrène dans le sang artériel [24].

#### *1.2.1.2.2 Accumulation*

La distribution du styrène aux tissus graisseux et sa lente élimination indiquent un potentiel d'accumulation du styrène dans les situations d'exposition journalières répétées [7] [33], bien

que lors d'une exposition à 80 ppm (soit 345 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 6 heures sur 5 jours aucune évidence d'accumulation du styrène n'a été retrouvée [30]. Pour des concentrations de styrène importantes et saturant les voies métaboliques (à 200 ppm chez le rat soit 860 mg.m<sup>-3</sup>), une accumulation de styrène peut survenir [31].

### ***1.2.1.3 Métabolisation [2] [4] [5] [6] [9]***

Approximativement 95% de la dose absorbée de styrène est métabolisée et excrétée dans les urines sous forme de ses métabolites [23]. Seule une faible dose de styrène est éliminée sous forme inchangée dans l'air expiré et dans les urines. Le foie est le premier site de métabolisation du styrène et de production de styrène oxyde dans le sang [34]. Suite à une absorption pulmonaire, il peut également être oxydé dans d'autres tissus comme le poumon par les cellules de Clara et les fosses nasales [34] [35].

La voie majoritaire de métabolisation du styrène est l'oxydation du styrène par les enzymes microsomiques des cytochromes P450 pour former le styrène-7,8-oxyde (SO). Cette voie métabolique représente plus de 95% de la métabolisation du styrène chez l'homme [36]. Pour une exposition faible, l'isoforme CYP2E1 est la plus active tandis que pour une exposition forte il s'agit de l'isoforme CYP2B6 [2]. Cette réaction correspond à une activation du styrène par la formation du SO (métabolite génotoxique) en deux énantiomères : le R-styrène 7,8-oxyde, le plus toxique et le S-styrène 7,8-oxyde [36]. Une voie minoritaire de métabolisation est la conversion du styrène en 1- et 2-phenyléthanol qui seront transformés en acide phénylacétique, en acide phénylacéturique et en acide hippurique [6].

Le SO instable est rapidement transformé, les concentrations sanguines de styrène sont environ mille fois plus élevées que celles du SO [5]. Le SO est majoritairement hydrolysé en phényléthylène glycol (styrène glycol) par l'époxyde hydrolase (EH). Le styrène glycol peu stable est rapidement transformé en acide mandélique (AM ou MA) par l'aldéhyde et l'alcool déshydrogénases (ADH) puis en acide phénylglyoxylique (APG ou PGA) et acide hippurique

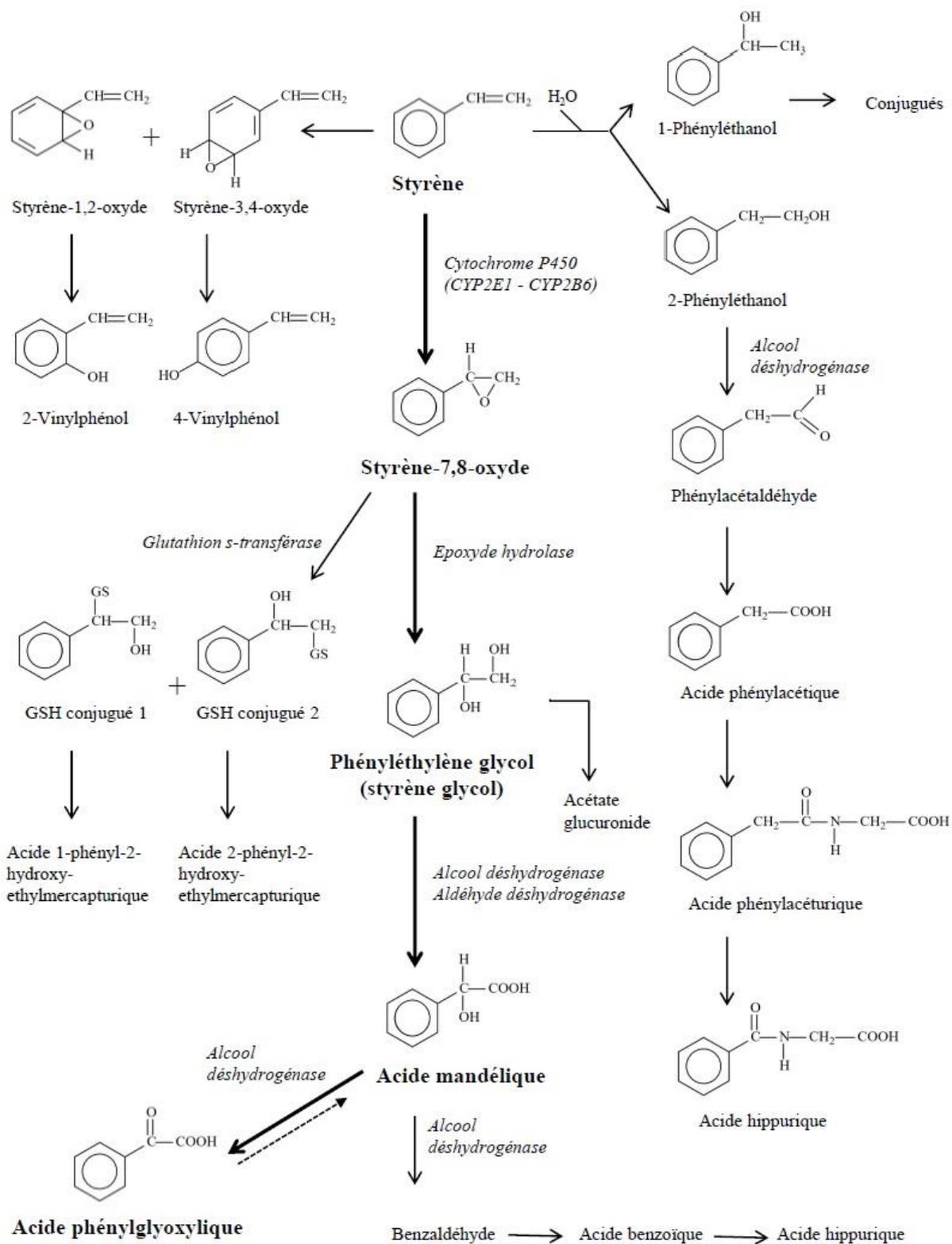


Figure 23 Métabolisme du styrène chez l'homme [24]

par l'alcool déshydrogénase [7]. L'AM et l'APG sont les deux principaux métabolites du styrène et représentent respectivement 85% et 10% du styrène absorbé [24] [37]. Une voie minoritaire est la conjugaison du SO avec le glutathion, réaction catalysée par les glutathion s-transférases [24]. Les acides mercapturiques qui en résultent constituent moins de 1% des métabolites du styrène [38].

Toutes les voies de métabolisation du styrène sont représentées sur la *Figure 28*. Pour des expositions de 50–386 ppm (215-1660 mg.m<sup>-3</sup>), la capacité métabolique chez l'homme est estimée être de 0.92 μmol.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup> de poids corporel [39]. Elle est dépendante de la concentration en styrène : une exposition répétée à des concentrations allant jusqu'à 80 ppm (345 mg.m<sup>-3</sup>) entraîne des concentrations maximales de styrène-7,8-oxide sanguin inférieures à 1 μg.L<sup>-1</sup> [30].

La pharmacocinétique du styrène chez l'homme et le rat semblent identiques pour une exposition à 80 ppm (soit 345 mg.m<sup>-3</sup>) mais la saturation retrouvée chez le rat pour des concentrations supérieures à 200 ppm (soit 860 mg.m<sup>-3</sup>) [31] suggère que l'élimination chez l'homme pourrait également devenir saturable pour des niveaux d'exposition élevés [30]. De plus chez le rat et la souris, le styrène est métabolisé in situ dans les cellules nasales par le cytochrome P450 et son absorption augmente pour les faibles concentrations (10% à 200 ppm contre 24% à 5 ppm). La prise d'un inhibiteur de cytochrome P450 (metyrapone) diminue l'absorption aux faibles concentrations (10-14% à 5-200 ppm), cette absorption concentration-dépendante est donc due à une saturation métabolique et / ou une limitation des capacités d'absorption à des concentrations inspirées élevées, estimés à 200 ppm chez le rat mais non documentés chez l'homme [40].

#### ***1.2.1.4 Facteurs modulant l'absorption ou la métabolisation du styrène***

L'absorption pulmonaire de styrène augmente avec la fréquence respiratoire [7]. L'interprétation des résultats de biométrie doit donc prendre en compte l'activité

physique et la charge de travail [24]. Par rapport au repos, un travail de 150 watts augmente l'absorption pulmonaire de styrène de 5 à 6 fois [23] tandis que les niveaux de styrène urinaires augmentent jusqu'à 1,7 fois et les niveaux de métabolites (MA + PGA) augmentent de 1,2 à 3,5 fois pour un travail musculaire allant jusqu'à 75 watts [33]. Certains facteurs comme l'âge et le genre, pouvant influencer sur la masse corporelle et sa composition, sont susceptibles d'affecter la distribution du styrène [41].

L'absorption d'alcool concomitante à une exposition au styrène inhibe la métabolisation du styrène glycol en acide mandélique et acide phénylglyoxylique à cause de la compétition avec l'alcool déshydrogénase et de l'aldéhyde déshydrogénase par l'éthanol [29] [36] [42]. Il est rapporté des concentrations d'acide mandélique pouvant n'atteindre que 50% de la valeur attendue en fin d'exposition en cas de consommation d'alcool [24]. C'est également le cas lors d'une co-exposition à d'autres substances entrant en compétition avec l'alcool ou l'aldéhyde déshydrogénases (méthanol, toluène). Cette compétition prolonge la  $\frac{1}{2}$  vie du styrène glycol et redirige la métabolisation vers la formation conjugués de glutathion au dépend de MA et PGA [7]. Les niveaux de métabolites urinaires de styrène peuvent être nettement diminués lors d'une co-exposition à des solvants organiques (1,3-butadiène, acrylonitrile) qui inhibent le métabolisme du styrène [4].

Les travailleurs impliqués dans la fabrication de polyesters stratifiés peuvent être exposés à d'autres substances, comme l'acétone très largement utilisée dans ce secteur pour le nettoyage et le dégraissage des outils et du matériel de fabrication. Bien qu'à ces niveaux d'exposition les effets toxiques de l'acétone peuvent être exclus (max 5 ppm (soit  $22 \text{ mg.m}^{-3}$ ) [43] ; médiane  $155 \text{ mg.m}^{-3}$  soit 13% VEMP en vigueur et max  $430 \text{ mg.m}^{-3}$  soit 36% VEMP [44]), de nombreuses études ont été conduites afin d'évaluer les effets d'une co-exposition à l'acétone sur les niveaux de métabolites en fin de travail. Les concentrations urinaires de MA, PGA et MA + PGA en fin de journée sont inversement corrélées à l'intensité de l'exposition en l'acétone [45] [46]. L'exposition simultanée à l'acétone ralentit l'excrétion urinaire des

métabolites du styrène sans en réduire la dose interne [47], il en résulte une tendance à l'accumulation de MA et de PGA dans l'organisme. Cet effet pourrait être lié à une inhibition métabolique compétitive ou non-compétitive, ces deux solvants étant en effet métabolisés par le CYP2E1 [44].

Une exposition chronique au styrène semble faciliter sa métabolisation ou son élimination : pour une même exposition, les taux sanguins de styrène sanguin et de styrène glycol sont retrouvés plus élevés chez les sujets non exposés chroniquement [48].

De plus, le polymorphisme des cytochromes P450 est à l'origine de sous-populations qui semblent être plus sensibles à la toxicité du styrène [2] [20]. De larges variabilités intra-individuelles des concentrations de MA et PGA ont été observées [4]. Les prélèvements de FS-FP montrent davantage de variabilité intra-individuelle que ceux de DS-DP [41]. La variabilité apparaît moindre pour le PGA que le MA [41]. Dans une population exposée professionnellement au styrène (polyesters stratifiés), une plus grande variance inter-individuelle qu'intra-individuelle des différents IBE a été retrouvée. L'expression des concentrations corrigées par la créatininurie a tendance à diminuer la variabilité intra-individuelle [49].

#### ***1.2.1.5 Excrétion***

L'excrétion urinaire est la principale voie d'élimination : 95% du styrène inhalé est excrété via les urines sous forme de ses principaux métabolites AM/APG [36] avec des demi-vies d'élimination bi-phasiques estimées respectivement à 4-9h et 17-26h pour l'acide mandélique, et 10 et 26h pour l'acide phénylglyoxylique [24]. L'acide mandélique apparaît avant l'acide phénylglyoxylique dans les urines [27], ainsi le ratio MA/PGA évolue en fonction du temps écoulé depuis la fin de l'exposition [7]. L'acide phénylglyoxylique est relativement instable dans les urines, et a tendance à se retransformer en acide mandélique [24].

La fraction de styrène éliminé inchangé dans les urines correspond à moins de 1% de la dose inhalée [24]. Seule une petite quantité de styrène inhalé (0,7 - 4,4%) est éliminée sous forme inchangée par l'expiration [17]. Cette élimination pulmonaire est bi-phasique avec une première demi-vie de 13 à 52 minutes puis de 4 à 20 heures [7].

**Tableau 5: Synthèse des données toxicocinétiques de l'excrétion du styrène et de ses métabolites [24]**

	Voie d'élimination	% d'élimination par cette voie	½ vie d'élimination
Styrène	Air expiré	0,7-4,4%	13-52 min et 4-20 heures
	Urines	<1%	
	Sueur	<1%	
Acide mandélique	Urines	85%	4-9 heures et 17-26 heures
Acide phénylglyoxylique	Urines	10%	8-10 heures et 26 heures
Acides mercapturiques	Urines	<1%	
2-Vinylphénol	Urines	<1%	
4-Vinylphénol	Urines	<1%	
Acide hippurique	Urines	<1%	

## I.2.2 Effets sur la santé

*Tableau 6: Tableau des maladies professionnelles [50]*

Numéro du tableau	Intitulé
RG 84	Affections engendrées par les solvants organiques liquides
RG 66	Rhinites et asthmes professionnels

### *I.2.2.1 Toxicité aigüe [3] [5] [51]*

Une exposition aigüe au styrène peut entraîner trois types d'effets sur l'homme : une atteinte du système nerveux central ou effets neurotoxiques, des irritations des voies aériennes supérieures et des irritations oculaires [51]. Une irritation cutanée suite au contact de styrène liquide a été rapportée [6]. Il ne semble pas y avoir de sensibilisation cutanée au styrène [5].

#### *I.2.2.1.1 Effets neurotoxiques*

L'atteinte du système nerveux central se manifeste par des céphalées, des vertiges, une somnolence, des troubles de la coordination ou une asthénie. De légères perturbations du système vestibulo-oculomoteur peuvent apparaître lors d'une exposition d'une heure à des concentrations entre 375 et 600 mg.m<sup>-3</sup> et des modifications à des tests de dextérité et de coordination pour une exposition supérieure à 1600 mg.m<sup>-3</sup> pendant 50 minutes [5]. Des nausées et des céphalées ont été rapportées lors d'une exposition d'1 à 7 heures à 1600 mg.m<sup>-3</sup> [51].

#### *I.2.2.1.2 Irritation des muqueuses nasales et irritation oculaire*

Des irritations oculaires sont rapportées pour une exposition de 7 heures à 420 mg.m<sup>-3</sup> [5]. La toxicité du styrène à 1600 mg.m<sup>-3</sup> pendant 1 heure se manifeste par des irritations nasales et oculaires, et une irritation du nez et de la gorge immédiate avec une augmentation des sécrétions nasales à 3500 mg.m<sup>-3</sup>, le styrène stimulant l'expression des médiateurs de l'inflammation [51].

### *1.2.2.2 Toxicité chronique*

Les effets suite à une exposition chronique au styrène sont majoritairement de type neurotoxique, avec une ototoxicité et une altération de la vision des couleurs (dyschromatopsie). Les informations concernant les autres effets sont plus éparses avec de faibles effets respiratoires, cardiovasculaires, digestifs, hématologiques, hépatiques, rénaux, endocriniens ou immunologiques [5], cependant des plaintes telles que l'impression de mauvaises odeurs et de mauvais goût ont été décrites [44].

#### *1.2.2.2.1 Effets neurotoxiques*

Les propriétés liposolubles du styrène favorisent son potentiel à exercer des effets toxiques au niveau du système nerveux central (SNC) [24]. Le styrène peut altérer les structures membranaires neuronales, interférant avec la propagation de l'influx nerveux. Les effets neurotoxiques de l'exposition au styrène peuvent provenir de son effet sur les neurotransmetteurs [32]. Les effets de la neuro-toxicité du styrène ont principalement été rapportés pour des expositions chroniques supérieures à  $350 \text{ mg.m}^{-3}$  [6]. Une exposition répétée engendre des symptômes d'atteinte du système nerveux central tels que : céphalées, nausées, vertiges, pertes d'équilibres ou incoordination et une diminution des performances aux tests neurocomportementaux [3].

Une méta-analyse a retrouvé une corrélation statistiquement significative entre l'exposition cumulée au styrène et une augmentation du temps de réaction avec choix : Les auteurs ont estimé que 8 années d'exposition professionnelle à  $86 \text{ mg.m}^{-3}$  (20 ppm) augmentent de 6,5% le temps de réaction. Il n'ont par contre pas retrouvé de corrélation entre exposition cumulée et temps de réaction simple [52].

#### *1.2.2.2.2 Dyschromatopsie*

Plusieurs études ont montré une altération de la vision de couleurs [6], et même pour des expositions plus faibles que 10 ppm (soit  $43 \text{ mg.m}^{-3}$ ) [32]. Une exposition à  $86 \text{ mg.m}^{-3}$  sur 8

années d'exposition professionnelle conduit à augmenter d'1,7 année l'indice de confusion des couleurs (qui augmente normalement de 10% tous les 13 ans) [52]. Cet effet pourrait être réversible après 4 semaines de non-exposition [51].

La diminution des performances aux tests neurocomportementaux et l'apparition d'une dyschromatopsie peuvent être une indication de l'exposition au styrène ; toutefois ces effets ne sont pas spécifiques au styrène et ont été observées après l'exposition à d'autres solvants comme que le toluène [4].

#### *1.2.2.2.3 Ototoxicité*

Des modifications des seuils auditifs pour les fréquences élevées ont été rapportées dans plusieurs études chez les travailleurs exposés au styrène à plus de  $150 \text{ mg.m}^{-3}$  [6].

Il existe une relation entre exposition au styrène et perte auditive aux fréquences 6 et 8 Hz (OR = 3.9 ; IC95 [2,4 – 6,2], et dans le cas d'une co-exposition styrène et bruit, ce ratio est deux à trois fois plus élevé que les valeurs respectives des expositions au styrène ou au bruit seuls. Ainsi l'exposition professionnelle au styrène est liée à un risque accru de perte auditive, et l'exposition combinée au bruit et au styrène semblent être plus ototoxique que l'exposition au bruit seul [53]. Une exposition chronique importante au styrène entraîne une augmentation du seuil auditif sans pour autant trouver de relation dose/effet. Cet effet pourrait être partiellement réversible après une période de non-exposition de quelques semaines [43]. Une récente étude a mis en évidence une corrélation entre distorsion acoustique, exposition au styrène et marqueurs de stress oxydatif [54]. Une altération des cellules ciliées cochléaires a été retrouvée pour des gammes de fréquences moyennes. Des troubles de l'équilibre associés à une exposition au styrène supérieure à  $100 \text{ mg.m}^{-3}$  ont également été mis en évidence [51].

Le **décret n° 2016-344 du 23 mars 2016** [55] relatif au styrène y a inclus une « *mention “ bruit ” accompagnant la limite d'exposition professionnelle* » et indiquant « *la possibilité*

*d'une atteinte auditive en cas de co-exposition au bruit* ». Ces dispositions entreront en vigueur au 1er janvier 2019.

#### *1.2.2.2.4 Toxicité pulmonaire*

Les effets pulmonaires d'une exposition professionnelle au styrène sont principalement : bronchites, asthme et pneumonie. Des bronchites chroniques ont été rapportées chez des travailleurs exposés à plus de 100 mg.m<sup>-3</sup> ainsi qu'une augmentation de la mortalité liée aux pneumonies [51]. Cependant, aucune relation n'a été retrouvée entre exposition au styrène et mortalité par pathologies pulmonaires non cancéreuses [6].

#### *1.2.2.2.5 Autres effets*

Des plaintes telles que qu'une fatigue et l'impression de mauvaises odeurs et de mauvais goût ont été décrites [44].

Une étude a mis en évidence une altération de la fonction hépatique avec cholestase suite à une exposition chronique au styrène supérieure à 25 ppm (soit environ 110 mg.m<sup>-3</sup>) (p<0,001) [56]. Les premières études qui ont examiné les effets de l'exposition au styrène sur les systèmes hématopoïétiques et immunitaires n'ont pas retrouvé de résultats significatifs [51].

Aucune étude n'a été réalisée sur la toxicité du styrène chez l'enfant. Les études humaines ne sont pas suffisantes pour évaluer la toxicité du styrène sur le développement mais le système nerveux a été évalué comme étant la cible la plus sensible de la toxicité du styrène [4]. Cependant un modèle toxicocinétique a prédit que le styrène peut être transféré dans le lait maternel [57] et du styrène a été retrouvé dans les fœtus de rates gestantes exposées par inhalation, mais à des concentrations bien inférieures à celles des autres organes et tissus des adultes [5].

Le règlement CLP (UE) n° 605/2014 de la Commission du 5 juin 2014 a classé le styrène toxique pour la reproduction de catégorie 2 et de toxicité spécifique pour certains organes

cibles - exposition unique – catégorie 1. Cette nouvelle classification est entrée en vigueur le 01.04.2015 [58].

Une autre conséquence de l'exposition au styrène serait une interaction entre les métabolites du styrène et le système dopaminergique [51], ayant pour conséquence une hyperprolactinémie. Une exposition à niveaux de styrène supérieurs à 20 ppm (soit 85 mg.m<sup>-3</sup>) entraînerait une hausse importante des taux de prolactine sérique [59]: augmentation de 2,06 fois de la prolactinémie (IC95 [1,11 à 3,84]) pour chaque augmentation de 10 fois du niveau de styrène sanguin.

### ***1.2.2.3 Cancérogénicité***

L'IARC a classé le styrène « agent peut-être cancérigène pour l'homme » (groupe 2B), basé sur des preuves limitées de sa cancérogénicité sur l'homme, sur des preuves limitées chez l'animal et sur des données du mécanisme cancérogène [9]. D'autres agents dérivés du styrène sont également classés par le CIRC, et notamment son 1<sup>er</sup> métabolite le styrène-7,8-oxyde classé probablement cancérogène :

***Tableau 7: Tableau CIRC [6]***

<b>Numéro CAS</b>	<b>Agent</b>	<b>Groupe</b>	<b>Année</b>
96-09-3	Styrène-7,8-oxyde	2A	1994
98-83-9	a-Méthylstyrène	2B	2013
100-42-5	Styrène	2B	2002
9003-53-6	Polystyrène	3	1987
9003-54-7	Copolymère Styrène-acrylonitrile	3	1987
9003-55-08	Copolymère styrène-butadiène	3	1987
9003-55-08	Copolymère Acrylonitrile-butadiène-styrène	3	1987

Groupe 2A : Agent probablement cancérogène pour l'Homme; Groupe 2B : Agent peut-être cancérogène pour l'Homme; Groupe 3 :Agent inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme

Les preuves de la cancérogénicité du styrène chez l'homme sont limitées et ont été basées sur des études réalisées sur des travailleurs exposés [9]. Ces études ont retrouvé :

- Une augmentation de la mortalité ou de l'incidence des cancers lympho-hématopoïétiques ;
- Une augmentation des adduits d'ADN et des altérations chromosomiques des lymphocytes.

#### *1.2.2.3.1 Cancers lympho-hématopoïétiques*

*« Les risques accrus pour les néoplasmes lymphatiques et hématopoïétiques observées dans certaines des études sont généralement faibles, statistiquement peu significatifs et souvent basés sur des analyses de sous-groupes. Ces résultats ne sont pas très robustes et la possibilité que les observations soient le résultat du hasard, de biais ou dues à d'autres expositions professionnelles ne peuvent pas être exclues » [6].*

La majorité des preuves de la cancérogénicité du styrène est fournie par des études réalisées dans l'industrie du polyester stratifié et dans l'industrie du caoutchouc styrène-butadiène, qui ont retrouvé une augmentation du risque de leucémie, de lymphome ou de cancers lympho-hématopoïétiques :

Par exemple, une augmentation du risque de cancer lympho-hématopoïétique a été retrouvée chez des travailleurs de l'industrie du polyester stratifié fortement exposés au styrène : par rapport aux travailleurs qui ont eu une exposition moyenne inférieure à 60 ppm, les risques relatifs de mortalité (mortality rate ratios - MRRs) chez ceux dont l'exposition moyenne est de 110-119 ppm , 120-199 ppm , et plus de 200 ppm sont respectivement de 3.11 [1.07 - 9.06] , 3,08 [1.04 - 9.08] et 3,59 [0.98 - 13.14] ; (p = 0,019). De plus, un délai de plus de 10 ans depuis l'embauche a été significativement associé à une hausse de la mortalité par cancers lympho-hématopoïétiques [60]. Un risque accru de leucémie a été trouvé pour les travailleurs

dans la phase précoce de l'industrie des plastiques renforcés au Danemark : SIR = 1.54 ; IC95 [1,04 - 2.19] pour les travailleurs embauchés dans les années 1960 [61].

Cependant, selon les types d'études, le type de cancer lympho-hématopoïétique retrouvé varie, et dans une autre étude [62] aucun risque spécifique lié à l'exposition au styrène n'a été retrouvé sur la survenue de cancers lympho-hématopoïétiques. Il est de plus difficile de comparer les risques spécifiques de survenue de chaque type de cancer lympho-hématopoïétique car les cancers peuvent être classés différemment selon les études, les certificats de décès peuvent être approximatifs sur la nature de l'hémopathie, et la classification de ce genre de cancer a évolué dans le temps [9].

#### *1.2.2.3.2 Autres cancers*

De nombreuses études ont été réalisées pour évaluer la survenue de cancers chez l'homme en lien avec une exposition au styrène (colon, rectum, poumon, système nerveux [6]), mais actuellement aucune preuve suffisante n'est disponible.

Par exemple, chez des travailleurs exposés au styrène dans l'industrie du plastique renforcé, une association significative a été trouvée entre l'exposition au styrène et la survenue de cancer du pancréas (IRR = 2,2 ; IC95 [1,1 – 4,5]), avec une incidence plus importante pour les expositions au long terme, les travailleurs des années 1960 (période la plus exposante) et après une période de latence de 10 ans [63]. Des augmentations de survenue du cancer de l'œsophage (RR = 5,82 ; IC95 [1,0 – 33,91]) et du cancer du pancréas (RR = 2,05 ; IC95 [0,58 - 7,29]) ont également été retrouvées pour des délais de 20 ans depuis la 1<sup>ère</sup> exposition, et qui ont légèrement augmenté avec l'exposition cumulative [60]. Cependant, ce lien entre cancer de l'œsophage et styrène n'est pas certain, aucune augmentation n'a été rapportée chez des travailleurs exposés aux plus hauts niveaux d'exposition cumulative (> 100 ppm-années) [62].

Les taux élevés de prolactine sont un facteur de risque de survenue du cancer du sein, mais aucun risque accru de cancer du sein n'a été observé chez les travailleurs exposés au styrène ;

toutefois deux études en population générale ont fait état d'une association entre cancer du sein et exposition au styrène [51].

#### *1.2.2.3.3 Chez l'animal*

L'homme et l'animal présentent du point de vue qualitatif un métabolisme du styrène similaire mais qui diffère du point de vue quantitatif :

- La formation du styrène-7,8-oxyde (SO) est beaucoup plus lente chez l'homme que chez le rat et plus lente chez le rat que chez la souris. Ainsi chez l'homme l'époxyde hydrolase est difficile à saturer : le SO est rapidement hydrolysé et présente un niveau de base très faible dans les cellules humaines alors qu'il est relativement stable et présent à des concentrations sanguines plus élevées chez le rat et la souris [4].
- Chez le rat 68–72% des métabolites du styrène sont générés par l'époxyde hydrolase et 26–35% par la glutathion s-transférase ; chez les souris ces niveaux sont respectivement de 48–59 et 20–35% [34]. Or une exposition à des niveaux élevés de styrène peut entraîner une saturation du glutathion, et donc potentiellement augmenter les niveaux de SO chez les rongeurs contrairement à l'homme [4]. De plus, le 4-vinylphénol considéré comme plus toxique pour le foie et les poumons que le styrène et le SO [35], est retrouvé à des niveaux plus élevés chez les rongeurs (4-8% chez la souris et <1% chez le rat) que chez l'homme [4].
- L'oxydation du styrène en SO se fait chez l'homme principalement dans le foie alors que chez les rongeurs, et plus particulièrement la souris, elle se fait également de manière non négligeable dans les fosses nasales et les poumons. Chez la souris, c'est également le (R)-oxyde de styrène, plus toxique et mutagène, qui est préférentiellement formé [4] [36].

De manière générale on considère donc que, en ce qui concerne au moins les effets cancérogènes, l'homme est moins vulnérable que les rongeurs et le rat moins vulnérable que la souris, qui est le seul rongeur ayant montré de manière significative des incidences augmentées de cancers du poumon suite à une exposition au styrène par inhalation [5].

#### *I.2.2.3.4 Potentiel génotoxique*

L'évaluation du potentiel génotoxique du styrène est compliquée du fait que le styrène en lui-même n'interagit pas directement avec l'ADN. La génotoxicité du styrène dépend de la balance entre activation métabolique et détoxification dans les tissus cibles ainsi que de la capacité de ses époxydes à interagir avec les protéines et l'ADN [9].

Beaucoup de cytochromes P450 sont exprimés dans des tissus non hépatiques, indiquant que le styrène peut être métabolisé dans de nombreux organes humains [64]. Le foie est le principal site de production de styrène-7,8-oxyde sanguin [35], cependant lors d'une exposition pulmonaire, d'autres tissus comme les cavités nasales et les poumons peuvent être le siège d'une métabolisation de styrène, cause de la toxicité et de l'effet cancérigène dans ces tissus [4].

Une relation de causalité entre exposition au styrène et cancers reste supportée par la découverte d'adduits à l'ADN et d'altérations chromosomiques des lymphocytes chez les travailleurs exposés professionnellement au styrène. Dans de nombreuses études portant sur les travailleurs exposés au styrène dans l'industrie du plastique renforcé, des adduits à l'ADN ont été retrouvés dans les globules blancs circulants. Dans la plupart des études, des cassures de monobrin d'ADN ont été retrouvées avec une augmentation de l'exposition au styrène. Une association positive a également été retrouvée entre aberrations chromosomiques et niveaux d'exposition au styrène [9].

### I.2.3 Données RNV3P

Le Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles dit «RNV3P» placé sous la coordination de l'Anses, est constitué d'un réseau d'experts médicaux de 32 Centres de Consultation de Pathologie Professionnelle (CCPP) français. Opérationnel depuis janvier 2001, il vise à rassembler les données de chaque consultation au sein d'une base de données nationale, accessible par interrogation multiple via une interface internet sécurisée.

L'étude des données des CCPP extraites en Août 2016 a permis d'identifier 150 problèmes de santé au travail (PST) étiquetés en lien avec une exposition au styrène. Après exclusion des scores d'imputabilité nulle, 95 enregistrements réalisés entre 2011 et le 22 Aout 2016 ont été analysés.

L'analyse globale des données est cohérente avec la littérature, avec 1/3 des pathologies enregistrées de nature respiratoire : atteinte des voies respiratoires supérieures (14% du total des observations), asthme (9,5%) et rhinites. Les pathologies tumorales représentent 19% des cas, dont plus de la moitié concernent les cancers lympho-hématopïétiques (Lymphome, Leucémie), contre respectivement 5% pour les tumeurs respiratoires et 3% pour les tumeurs de l'appareil urologique. On retrouve 8% de pathologies en lien avec un trouble hématologique et 6% décrivant des signes neurologiques. On peut cependant s'étonner de l'absence de troubles auditifs et de dyschromatopsie recensés, pouvant potentiellement être en lien avec une méconnaissance de ces effets du styrène sur la santé.

En ne conservant que les scores d'imputabilité forte, plus de la moitié des pathologies sont d'origine respiratoire ou ORL (58%) au 1<sup>er</sup> rang desquelles l'asthme représentant 32% des observations. 16% des observations concernent une atteinte neurologique : neuropathie progressive, polynévrite et céphalées. On remarque également que les pathologies tumorales ne sont plus représentées dans le score d'imputabilité forte, ce qui est cohérent avec les faibles niveaux de preuves actuellement retrouvés dans la littérature.

## **I.2.4 Evaluation des expositions professionnelles et Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle applicables**

Dans la démarche d'évaluation des risques sanitaires, l'évaluation des expositions professionnelles est l'étape permettant de caractériser les doses externes (métrologie atmosphérique) ou internes (surveillance biologique). Du fait de sa toxicité systémique chronique et de son mécanisme d'action toxique impliquant une activation métabolique, la surveillance biologique apparaît comme plus pertinente pour évaluer les risques sanitaires potentiels chez les travailleurs. De ce fait seuls les Indicateurs Biologiques d'Exposition sont décrits dans la suite de ce paragraphe.

### *I.2.4.1 Indicateurs Biologiques d'Exposition [24]*

Plusieurs Indicateurs Biologiques d'Exposition (IBE) sont actuellement disponibles pour évaluer l'exposition au styrène ; le choix de l'IBE se fait en fonction de ses qualités et de l'existence de valeurs permettant son interprétation [65] :

#### *I.2.4.1.1 Styrène urinaire*

Le dosage du styrène urinaire en fin de poste de travail est une méthode de prélèvement rapide et non invasive. Le styrène urinaire est un paramètre spécifique d'exposition au styrène et non influencé par l'exposition à d'autres solvants comme l'acétone [46]. Il existe cependant un risque de contamination du prélèvement et un risque de sous-estimation des concentrations du fait de la volatilité du styrène. Ceci nécessite donc de prendre des précautions lors du recueil : lavage soigneux des mains, recueil dans un local non pollué par le styrène atmosphérique, pot urinaire rempli au maximum et immédiatement réfrigéré, voire transfert de l'urine dans un tube en verre scellé.

Il existe une bonne corrélation entre les concentrations de styrène urinaire et atmosphérique ( $r = 0,88$ ), ainsi qu'entre les concentrations de styrène urinaire et sanguin ( $r = 0,86$ ,  $p < 0,01$ ).

[66]. Il existe également une meilleure corrélation entre le styrène urinaire en fin de poste (sur une journée de 4 heures d'exposition au styrène) et la concentration atmosphérique de styrène qu'avec la concentration urinaire de styrène du lendemain en début de poste (respectivement  $r = 0.788$  et  $r = 0.650$ ;  $p < 0.001$ ) [46].

Cependant, certains auteurs [37] considèrent cet IBE comme étant peu sensible aux faibles concentrations de styrène atmosphérique et ne le recommandent pas. Pour une exposition de 8 heures à des concentrations atmosphériques de styrène inférieures à 40 ppm (soit  $< 170 \text{ mg.m}^{-3}$ ), une faible corrélation est retrouvée entre styrène urinaire de fin de poste ( $G_M = 26,34$  [min 8 – max 83,2]  $\mu\text{g.L}^{-1}$ ) et concentration ambiante de styrène retrouvée ( $G_M = 10.36$  [min 0,2 – max 32,3] ppm) ( $r = 0,24$ ,  $p < 0,01$ ) [49]. Cet IBE est recommandé par l'ACGIH 2015 et l'ANSES 2014 pour le suivi des populations professionnellement exposées.

#### *1.2.4.1.2 Styrène sanguin*

Le styrène sanguin est un autre bon biomarqueur. Il est en effet très bien corrélé au styrène atmosphérique (8 heures), et est très sensible, détectable même pour de faibles concentrations ( $< 40$  ppm de styrène soit  $< 170 \text{ mg.m}^{-3}$ ) ( $r = 0,87$  ;  $p < 0,001$ ) [37]. Il existe de plus une bonne corrélation entre le styrène sanguin de fin de poste (sur une journée de 4 heures d'exposition au styrène) et la concentration atmosphérique de styrène ( $r = 0.698$  ;  $p < 0.001$ ), et le styrène sanguin n'est pas influencé par une co-exposition à l'acétone [46]. Néanmoins ce biomarqueur nécessite une prise de sang (prélèvement invasif) et une organisation contraignante pour sa réalisation.

#### *1.2.4.1.3 Styrène air expiré*

Le dosage du styrène dans l'air expiré, immédiatement en fin de poste de travail, a montré une bonne corrélation ( $r = 0,76$  ;  $p < 0,005$ ) avec les concentrations de styrène atmosphérique. Cette méthode présente des avantages puisqu'elle est non invasive et sensible aux très faibles concentrations de styrène (limite de détection environ 20 ppb soit  $0,9 \text{ mg.m}^{-3}$ ) [37]. Elle est

malgré tout pratiquement inutilisable sur le terrain en raison des difficultés de standardisation des prélèvements (explications claires à donner au travailleur pour être sûr de récupérer l'air de fin d'expiration) et du matériel spécifique (sacs Tedlar).

#### *1.2.4.1.4 Acide mandélique urinaire*

La mesure des niveaux d'acide mandélique urinaire (MA<sub>u</sub>) est actuellement largement utilisée pour la surveillance biologique d'exposition au styrène [24]. Il existe une bonne corrélation entre les niveaux de MA<sub>u</sub> de fin de poste et ceux de styrène atmosphérique, même de faibles niveaux, sur 8 heures d'exposition ( $r = 0,59$ ) ; cette corrélation est encore améliorée lorsque que le taux d'MA<sub>u</sub> est rapporté à la créatinine urinaire ( $r = 0,83$ ) [37]. Cette bonne corrélation de fin de poste est également confirmée dans la littérature :  $r = 0,82$  en FP (mg.L<sup>-1</sup>) [66] et  $r = 0,84$  en FP contre  $r = 0,68$  en DP (mg.g<sup>-1</sup> créat ;  $p < 0,001$ ) [46] et  $r = 0,48$  en DP (mg.g<sup>-1</sup> créat) [37].

#### *1.2.4.1.5 Acide phénylglyoxylique urinaire*

Il existe une bonne corrélation entre niveaux d'acide phénylglyoxylique urinaire (PGA<sub>u</sub>) en FP et styrène atmosphérique ( $r = 0,72$  pour 8 heures d'exposition), cette corrélation est améliorée lorsque que les niveaux de PGA<sub>u</sub> sont rapportés à la créatinine urinaire ( $r = 0,84$ ) [37]. Cette bonne corrélation de FP a également été retrouvée dans d'autres études :  $r = 0,78$  [66] et  $r = 0,84$  (mg.g<sup>-1</sup> créat ;  $p < 0,001$ ) [46] et celle-ci diminue en DP du lendemain ( $r = 0,61$  (mg.g<sup>-1</sup> créat) [37] et  $r = 0,81$  ( $p < 0,001$  ; mg.g<sup>-1</sup> créat) [46].

Les rapports de variance du PGA<sub>u</sub> retrouvés en fonction des postes ( $\lambda = 0,417$  pour les vernisseurs et  $\lambda = 0,229$  pour les opérateurs de plasturgie) sont plus élevés que ceux du MA<sub>u</sub>, ce qui pourrait être expliqué par le caractère relativement instable du PGA dans les urines [49]. En effet, le PGA est instable dans les milieux alcalins (pH 8) même pour des urines conservées à 4°C, alors qu'à ces températures le MA est stable pendant au moins deux

semaines. Il est recommandé d'effectuer le dosage le jour même de la prise d'échantillon ou alors de conserver les échantillons à -20°C jusqu'à l'analyse [67].

#### *1.2.4.1.6 Somme des acides mandélique et phénylglyoxylique urinaires*

La somme des acides mandélique et phénylglyoxylique ( $MA_u + PGA_u$ ) est un indicateur très utilisé dans le cadre de la surveillance biologique de l'exposition au styrène, elle permet de s'affranchir de l'instabilité du PGA qui se retransforme en MA. La principale limite de ces deux biomarqueurs est leur absence de spécificité dans la mesure où d'autres solvants sont également métabolisés en MA (éthylbenzène, phénylglycol, styrène glycol, styrène oxyde...), et de la possible inhibition compétitive des systèmes enzymatiques intervenant dans la métabolisation du styrène en cas de co-exposition à d'autres solvants (acétone, toluène, xylène).

Il existe une meilleure corrélation entre  $MA_u + PGA_u$  et styrène atmosphérique qu'avec les valeurs de MA ou de PGA seules, et ce d'autant plus que cette somme est rapportée à la créatinine urinaire ( $r = 0,86$  en FP) [37]. Cette bonne corrélation a également été retrouvée dans d'autres études en FP :  $r = 0.86$  ( $mg \cdot g^{-1}$  créat ;  $p < 0.001$ ) [46].

Les rapports de variance de  $MA_u + PGA_u$  retrouvés en fonction des postes sont faibles ( $\lambda = 0,188$  pour les vernisseurs et pour les opérateurs de plasturgie) indiquant qu'avec le MA, la somme MA + PGA était le marqueur d'exposition au styrène le plus utile [49]. Les recommandations actuelles en surveillance biologique sont d'utiliser la somme des concentrations urinaires de MA et PGA pour évaluer l'exposition professionnelle au styrène [24]. Il est par ailleurs recommandé d'exprimer les concentrations de la somme MA + PGA en référence à la créatininurie du fait de mécanismes d'excrétion rénale semblables à ceux de la créatinine [68].

**Tableau 8 : Principaux avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition identifiés [24]**

Analyte	Matrice	Avantages	Inconvénients
Styrène	Urines	Spécifique Peu influencé par des expositions à d'autres solvants Prélèvements non invasifs Bien corrélé avec les concentrations atmosphériques	Risque possible de contamination par l'air du local dans lequel a lieu le prélèvement Nécessité d'une bonne sensibilité analytique Pas de données de cinétique
	Sang	Spécifique Peu influencé par des expositions à d'autres solvants Bien corrélé avec les concentrations atmosphériques	Prélèvements invasifs Risque de contamination des prélèvements
	Air expiré	Spécifique Prélèvements non invasifs Bien corrélé avec les concentrations atmosphériques	Difficulté de conservation de l'échantillon d'air expiré
Acide mandélique (MA)	Urines	Prélèvements non invasifs Bien corrélé avec les concentrations atmosphériques Demi-vie permettant des prélèvements en fin de poste	Indirectement influencé par l'instabilité du PGA qui reforme du MA
Acide phénylglyoxylique (PGA)	Urines	Prélèvements non invasifs Bien corrélé avec les concentrations atmosphériques Demi-vie permettant des prélèvements en fin de poste	Instabilité du PGA dans des urines à température ambiante Nécessite une analyse immédiate ou une conservation de 2 jours maximum à 4°C ou -20°C
MA + PGA	Urines	Prélèvements non invasifs Bien corrélé avec les concentrations atmosphériques Prélèvements en fin de poste possible La somme deux acides permet de ne plus être dépendant de l'instabilité du PGA en MA	Dans le cas de ces acides dont les masses moléculaires sont très voisines, l'approximation même si elle n'est pas rigoureusement exacte est acceptable

#### 1.2.4.1.7 Autres Indicateurs Biologiques

La surveillance biologique de l'exposition au styrène par d'autres biomarqueurs a récemment été proposée tels que les acides mercapturiques (M1 et M2), le 4-vinylphenol (VP) et la phénylglycine (PHG) ou encore le styrène salivaire. Chez la souris le VP semble impliqué dans la toxicité pulmonaire du styrène [69] au même titre que le styrène-7,8-oxyde. Les niveaux urinaires de ces métabolites sont faibles :  $M_G$  de 0,11 à 0.3 mg.g<sup>-1</sup> créat pour M1 +

M<sub>2</sub>, M<sub>G</sub> de 0,99 à 2,85 mg.g<sup>-1</sup> créat pour PHG et M<sub>G</sub> de 1,49 à 3,98 mg.g<sup>-1</sup> créat pour le VP [49]. La mesure du styrène salivaire a également été proposée comme marqueur biologique (peu invasive, rapide et relativement simple à mettre en place). Les résultats montrent une bonne corrélation entre concentrations de styrène salivaire sanguin ( $r = 0,746$  ; de 1,6 à 63,1 ng.ml<sup>-1</sup>) mais ce marqueur est encore peu utilisé [47].

#### ***1.2.4.2 Valeurs de références en milieu professionnel***

##### *1.2.4.2.1 Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP)*

La France disposait depuis 1985 d'une VLEP-8h indicative pour le styrène de 215 mg.m<sup>-3</sup> (50 ppm) (Circulaire du 5 mars 1985). Suite au rapport d'expertise collective [70], l'ANSES a recommandé en 2010 [5] la fixation d'une VLEP-8h de 100 mg.m<sup>-3</sup> afin de protéger d'éventuels effets neurotoxiques sur les lieux de travail. Le décret n° 2016-344 du 23 mars 2016 fixe une valeur limite d'exposition professionnelle contraignante 8h à 100 mg.m<sup>-3</sup> (soit 23,3 ppm) pour le styrène qui entrera en vigueur au 1er janvier 2019.

Aux USA, l'ACGIH a défini une TLV-TWA (équivalent de la VLEP-8h) de 86 mg.m<sup>-3</sup> [7].

##### *1.2.4.2.2 Valeurs Limites Biologiques*

Se fondant son rapport de 2010 [5] fixant la VLEP-8h du styrène à 100 mg.m<sup>-3</sup>, l'ANSES dans son rapport d'expertise collective d'octobre 2014 [24] recommande, conformément aux conclusions de son Comité d'Experts Spécialisés, les valeurs limites biologiques (VLB) basées sur une exposition à la VLEP-8h suivantes :

- la fixation d'une VLB pour le styrène urinaire de 40 µg.L<sup>-1</sup> sur un prélèvement en fin de poste ;
- la fixation d'une VLB pour la somme AM + APG urinaires de 600 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine sur un prélèvement de fin de semaine et fin de poste (FS-FP).

- Valeur biologique de référence pour la somme AM + APG urinaires de 3 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine sur la base d'une étude Italienne [71].

En mars 2015, l'ANSES a rendu son rapport d'expertise collective [70] pour prévenir des effets de la co-exposition professionnelle au bruit et aux substances chimiques et recommande pour le styrène l'attribution de la mention « ototoxique ».

L'ACGIH a recommandé les indicateurs biologiques d'exposition (BEI) :

- BEI pour le styrène urinaire de 40 µg.L<sup>-1</sup> sur un prélèvement de fin de poste,
- BEI pour la somme AM + APG urinaires de 400 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine sur un prélèvement de fin de poste.

Ces valeurs sont basées sur une exposition au styrène ambiant à la TLV-TWA (Threshold Limit Values - Time-Weighted Average) de 20 ppm, établie pour prévenir la neurotoxicité et les effets sur le système nerveux central.

**Tableau 9 : Différentes valeurs limites recommandées [24]**

Biomarqueur	Organisme	VBI	T	Construction	Année
Styrène urinaire	France - ANSES (VLB)	40 µg.L <sup>-1</sup>	FP	VLEP-8h (100 mg.m <sup>-3</sup> )	2014
	USA - ACGIH (BEI)	40 µg.L <sup>-1</sup>	FP	TLV-TWA (20 ppm soit 85 mg.m <sup>-3</sup> )	2015
AM urinaire	Québec - IRSST (IBE)	800 mg.g <sup>-1</sup> créatinine	FP		2004
	Finlande - FIOH (BAL)	400 mg.g <sup>-1</sup> créatinine	FP		2009
	Suisse - SUVA (VBT)	400 mg.g <sup>-1</sup> créatinine	FP		2012
	Belgique - UCL-TOXI (VBA)	300 mg.g <sup>-1</sup> créatinine	FP		2007
100 mg.g <sup>-1</sup> créatinine		DP		2007	
APG urinaire	Québec - IRSST (IBE)	240 mg.g <sup>-1</sup> créatinine	FP		2004
	Belgique - UCL-TOXI (VBA)	100 mg.g <sup>-1</sup> créatinine	FP		2007
		50 mg.g <sup>-1</sup> créatinine	DP		2007
AM + APG urinaire	France - ANSES (VLB)	600 mg.g <sup>-1</sup> créatinine	FS-FP	VLEP-8h (100 mg.m <sup>-3</sup> )	2014
	USA - ACGIH (BEI)	400 mg.g <sup>-1</sup> créatinine	FP	TLV-TWA (20 ppm soit 85 mg.m <sup>-3</sup> )	2015
	Allemagne - DFG (BAT)	600 mg.g <sup>-1</sup> créatinine	FS-FP		2002
	Finlande - FIOH (BAL)	150 mg.L <sup>-1</sup>	FS-DP		2009
	Suisse - SUVA (VBT)	500 mg.g <sup>-1</sup> créatinine	FP		2012

Threshold Limit Values - Time-Weighted Average

## **II. ARTICLE**

# **SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU STYRENE DANS DIFFERENTS SECTEURS INDUSTRIELS : DETERMINANTS DE L'EXPOSITION ET RECOMMANDATIONS DE PREVENTION**

Justine RICHARD<sup>1,2</sup>, Anne MAITRE<sup>2,3</sup>, Claire HERVE<sup>2</sup>, Marie MARQUES<sup>3</sup>, Vincent BONNETERRE<sup>1,3</sup>, Damien BARBEAU<sup>2,3</sup>, Renaud PERSONS<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> *Centre de consultations de pathologies professionnelles (CCPP), Département de Médecine et Santé au Travail, CHU Grenoble Alpes*

<sup>2</sup> *Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, Département de Biochimie Toxicologie Pharmacologie (DBTP), Pôle de Biologie, Institut de Biologie et Pathologie, CHU Grenoble Alpes*

<sup>3</sup> *Equipe EPSP, Laboratoire TIMC, UMR CNRS 5525, Faculté de Médecine, Université Grenoble Alpes*

## RESUME

Introduction : Le styrène, produit largement utilisé dans de nombreux secteurs industriels dont la plasturgie, est suspecté neurotoxique et cancérigène. Le but de ce travail était d'évaluer l'exposition professionnelle au styrène dans différents secteurs d'activité et d'identifier les facteurs pouvant influencer ces niveaux d'exposition afin d'en dégager des recommandations de prévention.

Méthode : Une surveillance biologique de l'exposition a été réalisée de décembre 2015 à mai 2016 chez des travailleurs des secteurs de la plasturgie (polyesters), des copolymères et des garages de la région Rhône-Alpes. Deux prélèvements d'urine ont été réalisés en début de semaine début de poste (DS-DP) et fin de semaine fin de poste (FS-FP), parallèlement au recueil d'informations concernant le poste de travail à l'aide d'un questionnaire individuel. Les acides mandélique (MA) et phénylglyoxylique (PGA), métabolites urinaires majoritaires du styrène, ont été analysés par Chromatographie Liquide à Haute Performance couplée à un détecteur Ultra-Violet et exprimés en  $\text{mg.g}^{-1}$  de créatinine.

Résultats : 273 prélèvements urinaires ont été collectés chez 137 salariés de 16 entreprises, dont 87% travaillaient dans les polyesters. Les concentrations les plus élevées ont été observées dans le secteur des polyesters, que ce soit en DS-DP (moyenne géométrique ( $M_G$ ) = 18 et maximum (max) = 199  $\text{mg.g}^{-1}$  de créatinine) ou en FS-FP ( $M_G$  = 83 et max = 1106  $\text{mg.g}^{-1}$  de créatinine), avec des niveaux moyens 5 fois plus élevés en DS-DP et 20 à 40 fois plus élevés en FS-FP que pour les copolymères ou les garages. Les niveaux en FS-FP sont significativement plus élevés qu'en DS-DP dans les polyesters mais pas dans les autres secteurs, et 3,5% des sujets travaillant dans les polyesters avaient des niveaux supérieurs aux valeurs admissibles en milieu professionnel (somme de MA et PGA = 600  $\text{mg.g}^{-1}$  de créatinine). Dans les polyesters, les procédés en moule ouvert étaient associés à des expositions plus importantes qu'en moule fermé, et le procédé de projection simultanée générait les expositions les plus fortes. Les facteurs identifiés comme influençant les

concentrations de fin de semaine étaient les niveaux de base de début de semaine, la nature du procédé, la proximité de la source de pollution, l'utilisation de masques respiratoires, la proportion de styrène dans les résines et le type de moule utilisé.

Conclusion : Alors que les expositions au styrène dans la mise en œuvre des copolymères ou dans les garages sont faibles, elles restent élevées dans le secteur des polyesters. L'intervention sur le procédé (teneur en styrène, travail en moule fermé), les équipements de protection (aspirations à la source, masques respiratoires) et les pratiques individuelles (éloignement de la source, respect des règles de sécurité) devraient permettre de diminuer les expositions et donc les risques sanitaires des sujets exposés à cette substance.

## SUMMARY

Introduction: Styrene, widely used in several industrial sectors including plastics manufacturing, is a neurotoxic and a suspected carcinogen. The aim of this work was to assess professional exposure to styrene in different activity sectors and identifying the factors which could influence exposure levels in order to build out prevention recommendations.

Methods: Biological assessment of exposure was conducted between December 2015 and May 2016, in workers from sectors of plastic manufacturing (polyesters), copolymers and garages Rhône-Alpes region. Two samples of urine were collected at beginning of the shift - beginning of the week (BS-BW) and at end of shift - end of week (ES-EW), along with the collection of information concerning the work post using an individual information form. Mandelic (MA) and phenylglyoxylic acids (PGA), styrene urinary main metabolites, were quantified using High Performance Liquid Chromatography (HPLC) coupled with an ultraviolet (UV) detector, and results were expressed in  $\text{mg.g}^{-1}$  of creatinine.

Results: 273 urinary samples were collected from 137 workers in 16 companies, which 87 % worked in polyesters. Highest concentrations were observed in the sector of polyesters, whether at BS-BW (geometric mean (GM) = 18 and maximum (max) =199  $\text{mg.g}^{-1}$  of creatinine) or at ES-EW (G% = 83 and max=1106  $\text{mg.g}^{-1}$  of creatinine), with average levels 5 fold higher at BS-BW and 20 to 40 fold higher at ES-EW than copolymers or garages. ES-EW levels were significantly higher than BS-BW in polyesters but not in other sectors, and 3.5 % of those working in polyesters had levels above the thresholds acceptable in a professional setting (sum MA + PGA = 600  $\text{mg.g}^{-1}$  of creatinine).

In polyesters, open molding processes were associated with higher exposure than closed molding, and the spray-up molding was responsible for the highest exposure levels. The factors identified as influencing concentrations at the end of the week were base levels at beginning of week, nature of process, proximity to the emission source, use of respiratory protection, styrene proportion in resin, and type of mold.

Conclusion: While exposures to styrene in the implementation copolymers or in garages are low, they are still high in the polyester sector. Intervention on process (styrene proportion, closed molding), protective equipment (aspiration at source, respiratory protection) and individual practices (removal of the source, compliance with safety rules) are expected to decrease exposures and help managing health risks of workers.

## INTRODUCTION

Le styrène est un hydrocarbure aromatique monocyclique liquide, visqueux et volatil, incolore ou jaunâtre, possédant une odeur caractéristique désagréable à forte concentration. Il est lipophile, soluble dans de nombreux solvants organiques, et polymérise facilement à température ambiante et plus rapidement sous l'action de la chaleur en une réaction fortement exothermique avec risque d'explosion [1]. En 2012, 26 400 milliers de tonne de styrène ont été produites dans le monde [2] ; c'est un produit largement répandu, utilisé de façon abondante dans la plasturgie comme polymère dans la fabrication de polyesters stratifiés, de Polystyrène (PS) ou en tant que copolymère dans la fabrication de caoutchoucs et latex synthétiques [3]. Il est également présent dans des peintures ou des mastics utilisés notamment dans des garages pour les activités de carrosseries. L'exposition se produit principalement par inhalation des vapeurs lors de procédés en moule ouvert [4], notamment lors de la stratification et du durcissement où 10% du styrène peut s'évaporer dans l'air ambiant [5] et de façon plus anecdotique par contact cutané [6]. Les niveaux d'exposition professionnelle les plus élevés ont été mesurés dans l'industrie du polyester stratifié, lors de la fabrication de grandes pièces et lors des procédés nécessitant projection simultanée et moulage contact manuels en moules ouverts [7]. La littérature rapporte néanmoins une diminution des expositions professionnelles de 5,3% par an en moyenne sur la période de 1966 à 1990 [8]. Malgré cette tendance, les études récentes rapportent toujours ponctuellement des niveaux de métabolites du styrène dépassant les valeurs recommandées en milieu professionnel [9] [10].

La voie majoritaire de métabolisation du styrène est l'oxydation du styrène par les enzymes du cytochrome P450 pour former le styrène-7,8-oxyde (SO), ce qui représente plus de 95% de la métabolisation du styrène chez l'homme [11]. Le SO est majoritairement hydrolysé en styrène glycol qui est rapidement transformé en acide mandélique (AM) puis en acide phénylglyoxylique (APG) [10], lesquels représentent théoriquement respectivement 85% et

10% du styrène absorbé. De faibles quantités de styrène inhalé sont éliminées sous forme inchangée : moins de 1% dans les urines [9] et de 0,7 à 4,4% par expiration [12].

Plusieurs effets sanitaires du styrène ont été rapportés chez l'Homme: effets neurotoxiques centraux et périphériques tels que céphalées, vertiges, somnolence, troubles de la coordination ou dyschromatopsie [13] [14] [15]; irritations des voies aériennes supérieures et irritations oculaires [16] mais également effets cardiovasculaires, digestifs, hématologiques, hépatiques, rénaux, endocriniens et immunologiques [17]. Plusieurs études ont également retrouvé que l'exposition professionnelle au styrène est liée à un risque accru de perte auditive, notamment lors d'une exposition combinée au bruit et au styrène [18] [19]. Les preuves limitées de la cancérogénicité du styrène chez l'homme ont été basées sur des études épidémiologiques et ont montré [20] : une augmentation de l'incidence des cancers lympho-hématopoïétiques (SIR = 1.54 ; IC95 [1,04 - 2.19]) [21]. Il a également été montré que le styrène et SO étaient capables d'induire des adduits d'ADN et des cassures de brins chez les travailleurs exposés [5] [22] [23]. Le Centre International de Recherche sur le Cancer a classé le styrène comme possiblement cancérigène pour l'homme (groupe 2B) et le SO probablement cancérigène pour l'homme (groupe 2A) [1].

La surveillance de l'exposition professionnelle se fait classiquement par métrologie atmosphérique et par surveillance biologique. Les deux métabolites urinaires majoritaires (MA et PGA) du styrène sont classiquement analysés, mais d'autres auteurs proposent des méthodes alternatives comme la mesure du styrène salivaire [24].

Les travailleurs des secteurs du polyester peuvent être exposés à d'autres produits chimiques notamment à l'acétone, très fréquemment utilisé comme dégraissant et nettoyeur des outils. La littérature suggère que l'acétone peut interférer sur le métabolisme du styrène en retardant l'excrétion de ses métabolites et en diminuant les niveaux de MA et PGA de fin de poste [24] [25].

L'objectif de ce travail était par conséquent de mesurer les expositions professionnelles actuelles au styrène dans les principaux secteurs d'activité utilisateurs et d'identifier les facteurs influençant les concentrations des métabolites urinaires majoritaires du styrène.

## **MATERIELS ET METHODE**

**Population étudiée.** La population sollicitée concerne les travailleurs des principaux secteurs d'activité utilisateurs de styrène de la région Rhône-Alpes (Ain, Isère, Savoie, Haute-Savoie). Un courrier explicatif, présentant le projet et définissant la stratégie de mesure des expositions professionnelles a été transmis par le Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Grenoble aux médecins du travail des services de santé au travail (SST) qui ont sélectionné les entreprises volontaires. Le recrutement des sujets exposés au styrène s'est déroulé de décembre 2015 à mai 2016. La population étudiée était composée de salariés des secteurs de la plasturgie (polyesters), des entreprises fabriquant des matériaux à base de copolymères (Styrène Acrylonitrile : SAN, Acrylonitrile Butadiène Styrène : ABS...) et des garages. Pour certaines entreprises, des visites sur site ont également été faites pour évaluer avec plus de précision les tâches effectuées et la pertinence des facteurs étudiés.

**Surveillance biologique.** Une surveillance biologique de l'exposition professionnelle (Biométrie) a été réalisée pour chaque salarié recruté dans l'étude. Cette surveillance consistait en deux prélèvements d'urine respectivement prélevés en début de semaine - début de poste (DS-DP) et fin de semaine fin de poste (FS-FP). Ces prélèvements urinaires ont été collectés dans des locaux non pollués, après une douche ou un lavage des mains, en collaboration avec les médecins du travail des SST, les infirmières ou les responsables désignés. Une fiche de renseignements individuelle a été distribuée aux salariés afin d'interpréter les résultats biologiques, et une fiche d'entreprise a également systématiquement été communiquée au laboratoire. Ces fiches ont permis de collecter les informations sur le nombre de jours d'exposition durant la semaine de prélèvement, le poste de travail, les tâches

effectuées, les produits et matériels utilisés, le procédé de fabrication, les équipements de protection individuelle et collective utilisés, et les potentielles co-expositions. Les prélèvements ont été conservés au maximum 4 jours avant envoi (+2 à +8°C) puis transmis par Chronopost selon les mêmes précautions au laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale du CHU de Grenoble, où ils ont été congelés à -20°C avant analyse. Les indicateurs biologiques d'exposition analysés sur ces échantillons étaient l'acide mandélique (MA) et l'acide phénylglyoxylique (PGA). Les deux métabolites ont été analysés dans chaque prélèvement urinaire par Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) couplée à un détecteur UV ( $\lambda$  : 225 et 254 nm pour le MA et PGA). Les seuils de quantification analytique (SQ) de cette méthode étaient respectivement de 5 mg.L<sup>-1</sup> pour le MA et de 0,5 mg.L<sup>-1</sup> pour le PGA. La justesse des résultats a été vérifiée par la réussite aux programmes d'Evaluation Externe de la Qualité G-EQUAS (Germany). Les niveaux inférieurs aux SQ ont été remplacés par la moitié du SQ afin de réaliser les tests statistiques. Les concentrations ont été rapportées à la créatinine urinaire (mesurée par méthode enzymatique) afin de corriger les effets de la dilution et du fait de mécanismes d'excrétion rénale similaires à la créatinine [26], et ont été exprimés en mg.g<sup>-1</sup> de créatinine. Les résultats des analyses urinaires ont été interprétés en fonction des valeurs limites biologiques (VLB) applicables en milieu professionnel, respectivement celle recommandée par l'ANSES (600 mg.g<sup>-1</sup> créatinine de MA+PGA) et le BEI de l'ACGIH (400 mg.g<sup>-1</sup> créatinine). Les résultats individuels nominatifs ont été transmis aux médecins du travail, accompagnés d'un courrier d'interprétation en fonction du contexte professionnel et de recommandations de prévention et de suivi des travailleurs.

Les tests statistiques ont été réalisés par le logiciel SPSS version 17.0 (SPSS®). Les concentrations des biomarqueurs ont été log-transformées afin de normaliser les distributions, avec vérification de distribution Log-Normale par le test de Kolmogorov-Smirnov. La moyenne géométrique (G<sub>M</sub>) et l'écart-type géométrique (GSD) ont été utilisés pour décrire les distributions. Les comparaisons de moyennes ont été faites par des tests non paramétriques (Mann-Whitney) pour les échantillons d'effectif inférieur à 30, et par le test-T (Student) pour

les effectifs supérieurs ou égaux à 30. Pour l'ensemble des variables log-transformées, des tests de corrélation ont été réalisés (rho Spearman). Des modèles de régression linéaire multivariée ont été construits afin d'identifier les facteurs expliquant la variabilité des concentrations urinaires des métabolites du styrène.

## RESULTATS

273 prélèvements urinaires ont été collectés chez 137 travailleurs de 16 entreprises issues de 3 secteurs d'activité (*Tableau 1*) : 10 entreprises de production de matériaux en polyester (n = 120), 3 entreprises de fabrication à base de copolymères (n = 12) et 3 garages effectuant des travaux de carrosserie avec du mastic à base de styrène (n = 5). Pour un salarié du polyester le prélèvement de début de semaine début de poste n'a pas été réalisé. Les postes de travail concernés étaient essentiellement des postes de production à proximité du styrène (Near-Field workers) (n = 161), des tâches de pré ou post-production, finitions, contrôles (Far-Field workers) (n = 70) et quelques postes administratifs (n = 11). Chez tous les travailleurs, le prélèvement de début de semaine début de poste (DS-DP) a été réalisé en J1 et le prélèvement de fin de semaine fin de poste (FS-FP) a été réalisé après 3 à 5 jours d'exposition (79% à J5). Les caractéristiques démographiques de la population étudiée sont les suivantes : 120 hommes pour 17 femmes et un âge moyen de 41 ans. La proportion de styrène dans les produits utilisés était en moyenne de 27% dans les polyesters, 16% dans les copolymères et 19% dans les mastics, avec des teneurs atteignant jusqu'à 45% dans les polyesters mais seulement 25% dans les autres secteurs.

Les conditions de travail (équipements de protection collective (EPC) et individuelle (EPI)) et les co-expositions (bruit, tabagisme, acétone) sont présentées dans le *tableau 2*. L'utilisation d'EPC est très variable dans les entreprises : pour 30% des sujets une aspiration à la source est présente pendant tout le poste de travail, tandis que pour 42% les EPC ne sont utilisés que

partiellement. Enfin pour 28% des prélèvements aucun EPC n'est présent ou utilisé sur le poste de travail. Concernant les EPI, 34% des travailleurs portent un masque de protection respiratoire lors des tâches polluantes et 54% n'en portent jamais. Les informations saisies sur les fiches individuelles ne permettent pas de déterminer la nature des cartouches utilisées. 92% des travailleurs ayant répondu au questionnaire portent des gants de protection. Parmi les travailleurs, environ  $\frac{3}{4}$  sont exposés au bruit dont  $\frac{3}{4}$  portent des bouchons d'oreille ou casques anti-bruit.  $\frac{2}{3}$  des travailleurs suivis (polyesters et copolymères) sont également exposés à l'acétone, utilisé comme agent de dégraissage ou comme nettoyeur des machines et des outils. Le tabagisme est relativement fréquent dans la population étudiée, avec 48% des sujets fumeurs.

La distribution des concentrations urinaires des métabolites majoritaires du styrène (MA et PGA) est présentée dans le *tableau 3*. Respectivement 121 échantillons de DS-DP et 115 échantillons de FS-FP étaient exploitables après exclusion des créatinines extrêmes ( $<0,3 \text{ g.L}^{-1}$  ou  $>3 \text{ g.L}^{-1}$ ) et des moments de prélèvements inadaptés ( $>2$  heures après le début de poste en DS-DP ou  $>3$  heures avant la fin du poste en FS-FP). Respectivement 26% et 5% des prélèvements étaient inférieurs au SQ pour le MA et le PGA, majoritairement en DS-DP (17% et 4%). En DS-DP, 87% des niveaux dépassent les valeurs observables en population générale non exposée professionnellement soit  $3 \text{ mg.g}^{-1}$  de créatinine [9]. Les concentrations moyennes de MA+PGA en DS-DP et FS-FP sont respectivement de 18 et  $83 \text{ mg.g}^{-1}$  dans les polyesters (augmentation d'un facteur 5); 3,7 et  $5,0 \text{ mg.g}^{-1}$  dans les copolymères (facteur 1,4); 3,0 et  $1,8 \text{ mg.g}^{-1}$  dans les mastics (pas d'augmentation). Les niveaux sont significativement plus élevés en FS-FP qu'en DS-DP ( $p<0,001$ ) dans le secteur des polyesters, mais on n'observe pas de différences significatives dans les autres secteurs. Il existe une corrélation modérée à forte entre les taux DS-DP et FS-FP de chacun des métabolites, respectivement  $r = 0,57$  ( $p<0,01$ ) pour MA,  $r = 0,76$  ( $p<0,01$ ) pour le PGA et  $r = 0,67$  ( $p<0,01$ ) pour MA + PGA. On observe également une forte corrélation entre les concentrations de MA et PGA avec  $r = 0,78$  ( $p<0,01$ ). Les expositions apparaissent variables,

avec des GSD compris entre 2 et 3 dans tous les secteurs d'activité, correspondant à des concentrations s'échelonnant souvent sur 1 à 2 ordres de grandeur. Les concentrations les plus élevées sont retrouvées dans le secteur des polyesters, que ce soit en DS-DP (199,2 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine) ou FS-FP (1105,9 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine), avec des niveaux significativement supérieurs (p<0,001) à ceux observés dans les autres secteurs (copolymères et garages). En effet, les niveaux moyens dans les polyesters sont 5 fois plus élevés en DS-DP et 20 à 40 fois plus élevés en FS-FP.

Pour l'ensemble des prélèvements de FS-FP, les concentrations MA+PGA sont significativement plus élevées (p=0,006) lors d'une co-exposition à l'acétone laquelle intervient principalement dans le secteur polyester et notamment aux postes les plus exposés. 8,7% des prélèvements de FS-FP sont associés à des concentrations dépassant la BEI de l'ACGIH (400 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine), et 3,5% la VLB de L'ANSES (600 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine). Toutes les expositions dépassant ces valeurs admissibles en milieu professionnel sont observées dans le seul secteur des polyesters.

Le *graphique 1* présente la distribution du ratio MA/PGA. Les concentrations de MA sont fréquemment du même ordre de grandeur que celles de PGA (médiane du ratio MA/PGA : 1,3), même si ponctuellement certains échantillons présentent des concentrations plus hétérogènes (P<sub>5</sub> et P<sub>95</sub> du ratio respectivement de 0,2 et 11,4). 54% des prélèvements présentent un ratio MA/PGA compris entre 0,5 et 2.

Le *graphique 2* présente la distribution des concentrations MA+PGA dans le secteur polyester en fonction du type de moule (ouvert ou fermé). En DS-DP, les concentrations urinaires moyennes de MA+PGA chez les sujets travaillant sur moules ouverts sont de 21 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine (2 à 199 mg.g<sup>-1</sup>) et 12 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine (2 à 99 mg.g<sup>-1</sup>) en moules fermés. En FS-FP, les concentrations moyennes en moules ouverts sont de 89 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine (6 à 1106 mg.g<sup>-1</sup>) et 68 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine (27 à 458 mg.g<sup>-1</sup>) en moules fermés. L'ensemble des expositions dépassant la valeur VLB de l'ANSES est observé pour les travailleurs en moule

ouvert. Les niveaux de MA+PGA sont significativement plus élevés en moule ouvert qu'en moule fermé ( $p=0,028$ ).

La distribution des concentrations urinaires en fonction des procédés dans le secteur des polyesters est présentée dans le *tableau 4*. En DS-DP, les niveaux moyens de MA+PGA sont similaires pour le moulage contact (Hand Lay-up molding), la compression (Compression molding) et l'infusion (Vacuum infusion) (12 à 18,7  $\text{mg.g}^{-1}$  de créatinine) mais significativement plus élevés pour la projection simultanée (Spray-up molding) (43  $\text{mg.g}^{-1}$  de créatinine) ( $p=0,001$ ). On retrouve cette tendance en FS-FP avec des niveaux moyens plus élevés en Spray-up molding (277  $\text{mg.g}^{-1}$  de créatinine) que pour les autres procédés (de 66 à 77  $\text{mg.g}^{-1}$  de créatinine) ( $p<0,001$ ). L'augmentation des concentrations pendant la semaine est en moyenne d'un facteur de 3 à 6 selon les procédés. Des concentrations en FS-FP dépassant la BEI de l'ACGIH sont observées dans 3 des 4 procédés : Hand Lay-up molding, Spray-up molding et Compression molding.

Les modèles de régression linéaire multivariée construits sont présentés dans le *Tableau 5*. Ils permettent d'expliquer respectivement 44% de la variabilité des concentrations de MA, 63% de PGA et 49% pour la somme MA+PGA. Les facteurs influençant significativement les concentrations sont le niveau de DS-DP, le poste de travail proche de la source d'émission (Near-Field workers) et le procédé de projection simultanée (Spray-up). En excluant de ces modèles les concentrations de début de semaine, leur performance diminue (26% pour le MA, 42% pour le PGA et 36% pour MA+PGA) mais d'autres variables sont significatives : le port de masque respiratoire et la teneur en styrène pour le PGA, le travail en moule ouvert pour la somme MA+PGA. Sur les échantillons de DS-DP, seule la teneur en styrène du produit utilisé et le procédé de projection simultanée sont significatifs, ne permettant d'expliquer que 8% de la variabilité des concentrations pour le MA, 6% pour le PGA et 6% pour la somme MA+PGA.

## DISCUSSION

Cette étude a mis en évidence, à partir des concentrations de MA/PGA, des expositions professionnelles actuelles pouvant dépasser les VLB applicables dans le secteur des polyesters, tandis que les expositions dans la mise en œuvre des copolymères ou dans les garages sont nettement plus limitées. Il est néanmoins difficile de conclure à ce stade pour les copolymères et les garages du fait d'un effectif étudié faible. La forte variabilité des concentrations des deux métabolites est cohérente avec les données de la littérature et expliquée par les multiples sources de variabilité : non spécificité du MA et PGA, variabilité inter-individuelle de métabolisation, interférences de substances chimiques [5] [24] [25].

Que ce soit en début ou fin de semaine, les expositions les plus importantes sont retrouvées dans le secteur de mise en œuvre des polyesters qui intègre à la fois les niveaux les plus élevés (1106 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine) et les concentrations moyennes les plus importantes (83,1 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine), avec près de 4% / 10% des expositions de FS-FP supérieures à la VLB recommandée par l'ANSES / BEI ACGIH. Ces résultats sont expliqués à la fois par des teneurs en styrène plus importantes (jusqu'à 45% dans les résines) et des quantités manipulées plus élevées. Les concentrations de MA/PGA mesurées dans notre étude sont du même ordre de grandeur ou légèrement plus faibles que celles rapportées par la littérature dans le secteur des polyesters stratifiés [25] [27] [28].

Notre étude confirme également l'impact négatif du travail en moule ouvert sur les expositions professionnelles, comme indiqué par quelques auteurs [4,24], avec des concentrations moyennes des métabolites 30% plus élevées qu'en procédé moule fermé. Les procédés de fabrication en moule ouvert sont historiquement les premiers à être apparus, et des améliorations techniques notamment par la création de moules fermés ont depuis permis de diminuer les niveaux d'exposition professionnelle du fait d'un meilleur confinement [5] [29] [30]. Le procédé spray-up en moule ouvert où la résine, mélangée à des fibres de verre coupées est pulvérisée, est le type d'application associé aux taux les plus élevés (moyenne à

277 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine), ce qui est cohérent avec les données de la littérature [4] [24] [30] [31] [32]. Les deux autres secteurs étudiés – utilisation de copolymères de styrène et activités de carrosserie chez des garagistes – sont associés à des expositions relativement comparables et nettement plus faibles, ne dépassant que très ponctuellement le 1/10<sup>e</sup> de la recommandation de VLB de l'ANSES. Ceci s'explique par l'utilisation de techniques différentes, automatisées, nécessitant peu de matière, réalisées en général en cuve et à base de copolymères à faible teneur en styrène (25% au maximum). Pour l'activité de carrosserie dans les garages, cette activité est ponctuelle, ne nécessitant pas beaucoup de matière (mastic à base de styrène) et réalisée à froid.

L'exposition atmosphérique au styrène chez les travailleurs des polyester étudiés a été estimée en appliquant à nos données les équations de 3 droites de régression linéaire publiées dans la littérature basées sur les corrélations entre niveaux atmosphériques de styrène et niveaux urinaires de ses métabolites rapportés à la créatininurie [24] [33] [34]. Les *graphiques 3a et 3b* présentent les concentrations atmosphériques individuelles (8h) calculées à partir de ces droites de régression. En supposant que les valeurs limites biologiques proposées par l'ACGIH et l'ANSES (400 mg.g<sup>-1</sup> et 600 mg.g<sup>-1</sup>) résultent d'expositions atmosphériques de 86 mg.m<sup>-3</sup> (TLV-TWA) et 100 mg.m<sup>-3</sup> (VLEP8h), c'est l'équation de De Rosa (1988) qui s'adapte le mieux à nos données. En utilisant cette équation pour recalculer les expositions atmosphériques le jour du prélèvement d'urines de fin de semaine, on aboutit à une exposition moyenne (M<sub>G</sub>) dans les entreprises de polyester suivies de 16 mg.m<sup>-3</sup> et à un P<sub>95</sub> de 114 mg.m<sup>-3</sup>, avec seulement 6% des expositions dépassant potentiellement la VLEP8h. Ces extrapolations sont à utiliser avec prudence dans la mesure où l'ordonnée à l'origine de la droite utilisée est élevée.

L'augmentation des taux de métabolites pendant la semaine de travail et la présence de niveaux de base supérieurs à ceux de témoins sont cohérentes avec le stockage du styrène dans le tissu adipeux [35] [36] et avec les demi-vies des deux métabolites, respectivement de

4-9h / 17-26h pour le MA et 10 / 26h pour le PGA [37]. Dans le secteur des polyesters, les concentrations importantes de fin de semaine observées sont expliquées par l'exposition de la semaine et celle des semaines précédentes incomplètement éliminée, dans la mesure où quasiment aucun travailleur ne présente en début de semaine des niveaux de base similaires à ceux d'une population générale non exposée professionnellement [38].

La meilleure corrélation rapportée dans la littérature entre concentrations MA+PGA et styrène atmosphérique, plutôt qu'avec d'autres métabolites ou chaque métabolite isolément [25] [28], confirme l'intérêt d'interpréter les résultats biologiques de la somme des deux acides. Cette démarche permet également de s'affranchir des problèmes d'instabilité du PGA dans l'urine qui peut se recombinaison en MA [39]. De façon plus surprenante, la proportion des deux acides dans les urines des travailleurs, attendue avec un ratio MA/PGA proche de d'un ordre de grandeur (MA et PGA représentant théoriquement respectivement 85% et 10% de la dose absorbée), est dans ce travail beaucoup plus proche de l'unité ce qui est néanmoins cohérent avec les études de terrain [9]. La présence de concentrations similaires de MA et PGA peut être expliquée par le fait que le ratio indiqué est un ratio théorique [37] [40], par des métabolisations différentes selon les sujets, ou encore par des modalités de conservation pré-analytique des échantillons différentes selon les études. L'acidification des échantillons immédiatement après le recueil préconisée par certains auteurs [37] [41] n'a pas été réalisée dans la présente étude, ce qui peut par ailleurs avoir influencé le ratio MA/PGA.

Les modèles de régression linéaire construits indiquent l'influence sur les niveaux de fin de semaine du type de poste de travail, du type de procédé et du type de moule utilisé, comme rapporté par d'autres auteurs [8] [24], mais également des concentrations de début de semaine, de la proximité des travailleurs vis-à-vis de la source, de la teneur en styrène des produits utilisés et du port de masque respiratoire. Seule la co-exposition à l'acétone (absence / présence mais sans analyse quantitative des expositions atmosphériques) n'est pas associée dans notre étude à une diminution des concentrations de MA+PGA telle qu'indiquée dans la

littérature [24,25]. Ceci s'explique par le fait que l'acétone était utilisée dans notre étude par les travailleurs les plus exposés du polyester, à proximité de la source de pollution, et n'est donc pas incompatible avec l'interférence de l'acétone sur le métabolisme du styrène [25] [36]. Il est donc probable que les concentrations en MA+PGA de certains travailleurs co-exposés à l'acétone sous-estiment les expositions réelles au styrène du fait de cette interférence. D'autres biomarqueurs tels que le styrène sanguin ou urinaire ne semblent pas influencés par l'exposition à l'acétone et pourraient compléter utilement le MA et PGA, même s'ils présentent d'autres inconvénients (risque de contamination de l'échantillon, moins bonne corrélation avec les expositions atmosphériques).

Les EPC (aspiration à la source, robots aspirants ou tables aspirantes) n'influencent pas significativement les expositions dans notre étude. Cela résulte probablement de l'absence d'aspiration lors du séchage des pièces souvent réalisé à l'air libre au milieu des ateliers, de l'éloignement de l'aspiration par rapport à la source d'émission et de l'insuffisante efficacité de celle-ci. D'après les renseignements fournis par les fiches individuelles, moins de 1/3 des salariés sont protégés de façon satisfaisante. Plus problématique encore, pour 28% des travailleurs il n'y a aucune protection collective sur le poste de travail. Il paraît donc nécessaire de poursuivre la sensibilisation au sein des entreprises étudiées et de renforcer la protection des travailleurs par installation d'aspirations à la source au plus près de la source de pollution, en particulier lors du séchage des pièces. Le même constat peut être fait en ce qui concerne le port des équipements de protection individuelle (EPI) puisque plus de la moitié des travailleurs ne portent pas de masque. Des recommandations ont été faites pour mettre à disposition des EPI adaptés à chaque poste et concernant les règles d'hygiène (ne pas stocker le matériel près de sources d'exposition, changer fréquemment les cartouches). Le port de demi-masque avec apport d'air équipé de cartouches appropriées améliore diminue les expositions d'un facteur 10 [29].

Un enjeu particulier de cette étude concernait le caractère ototoxique du styrène, dans la mesure où la co-exposition au bruit était fréquente dans les usines suivies et le port de protections auditives rare. La littérature fait en effet état d'une association significative entre exposition au styrène et pertes auditives, notamment lorsque qu'il est associé au bruit [30]. Des recommandations ont été faites pour pouvoir disposer d'EPI et sensibiliser les populations à risque.

## **CONCLUSIONS**

L'évaluation de l'exposition professionnelle au styrène effectuée dans 16 entreprises de 3 secteurs d'activité montre que si les expositions dans les copolymères et garages semblent maîtrisées, ce n'est pas le cas dans la mise en œuvre des polyesters où les expositions dépassent encore les valeurs admissibles en milieu professionnel dans près d'un cas sur 10, imposant des actions correctives et un renouvellement régulier de la surveillance biologique. Il reste nécessaire de poursuivre la diminution des niveaux d'exposition, notamment dans le secteur du polyester stratifié où l'utilisation de moules ouverts et la réalisation de tâches de stratification exposent les travailleurs à des niveaux importants, ce d'autant plus qu'une co-exposition au bruit est souvent mise en évidence. L'intervention sur le procédé (teneur en styrène, travail en moule fermé), les équipements de protection (aspirations à la source, masques respiratoires) et les pratiques individuelles (éloignement de la source, respect des règles de sécurité) devraient permettre de diminuer les risques sanitaires liés à cette substance.

### **Remerciements :**

La Société de Médecine et Santé au Travail Dauphiné Savoie (SMSTDS) pour le financement de cette étude, les médecins du travail des entreprises concernées pour leur participation.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] IARC.  
Styrene. In: IARC. Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 82. Lyon: IARC; 2002. p. 437-550.
- [2] Société chimique de France.  
Données industrielles, économiques, géographiques sur les principaux produits chimiques, métaux et matériaux. 10ème édition. Fiche : Ethylbenzène et Styrène.  
Paris: SCF; 2015-2016.
- [3] INRS.  
Styrène. Fiche toxicologique n° 2.  
Paris: INRS; 2012.
- [4] Tranfo G, Gherardi M, Paci E, Gatto M, Gordiani A, Caporossi L, et al.  
Occupational exposure to styrene in the fibreglass reinforced plastic industry: comparison between two different manufacturing processes.  
Med Lav. 2012 Sep-Oct;103(5):402-12.
- [5] Rueff J, Teixeira JP, Santos LS, Gaspar JF.  
Genetic effects and biotoxicity monitoring of occupational styrene exposure.  
Clin Chim Acta. 2009 Jan;399(1-2):8-23.
- [6] Limasset JC, Simon P, Poirot P, Subra I, Grzebyk M.  
Estimation of the percutaneous absorption of styrene in an industrial situation.  
Int Arch Occup Environ Health. 1999;72:46-51.
- [7] Miller RR, Newhook R, Poole A.  
Styrene production, use, and human exposure.  
Crit Rev Toxicol. 1994;24 Suppl:S1-10.
- [8] Van Rooij JG, Kasper A, Triebig G, Werner P, Jongeneelen FJ, Kromhout H.  
Trends in occupational exposure to styrene in the European glass fibre-reinforced plastics industry.  
Ann Occup Hyg. 2008 Jul;52(5):337-49.
- [9] ANSES.  
Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition pour le styrène en vue de la construction de valeurs limites biologiques. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective.  
Maisons-Alfort: ANSES; octobre 2014.

- [10] ACGIH.  
Styrene (BEI)®. 7th Edition.  
Cincinnati: ACGIH; 2015.
- [11] Engstrom J, Bjurstrom R, Åstrand I, Ovrum P  
Uptake, distribution and elimination of styrene in man. Concentration in subcutaneous adipose tissue.  
Scand J Work Environ Health. 1978;4(4):315-323.
- [12] Vyskocil A, Viau C, Brodeur J, Gérin M.  
Relation entre l'exposition au styrène et les effets à la santé : analyse critique de la littérature.  
Montréal: IRSST; 1998.
- [13] Gong YY, Kishi R, Katakura Y, Tsukishima E, Fujiwara K, Kasai S, et al.  
Relation between colour vision loss and occupational styrene exposure level.  
Occup Environ Med. 2002 Dec;59(12):824-9.
- [14] Benignus VA, Geller AM, Boyes WK, Bushnell PJ.  
Human neurobehavioral effects of long-term exposure to styrene: a meta-analysis.  
Environ Health Perspect. 2005 May;113(5):532-8.
- [15] Dalton P, Lees PS, Gould M, Dilks D, Stefaniak A, Bader M, et al.  
Evaluation of long-term occupational exposure to styrene vapor on olfactory function.  
Chem Senses. 2007 Oct;32(8):739-47.
- [16] National Toxicology Program.  
Final Report on Carcinogens Background Document for Styrene.  
Rep Carcinog Backgr Doc. 2008 Sep;(8-5978):i-462.
- [17] ANSES.  
Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Le styrène. Avis de l'Anses. Expertise collective.  
Maisons-Alfort: Anses; 2010.
- [18] Sliwińska-Kowalska M, Zamysłowska-Szmytke E, Szymczak W, Kotyło P, Fiszer M, Wesolowski W, et al.  
Ototoxic effects of occupational exposure to styrene and co-exposure to styrene and noise.  
J Occup Environ Med. 2003 Jan;45(1):15-24.
- [19] Morata TC, Sliwinska-Kowalska M, Johnson AC, Starck J, Pawlas K, Zamysłowska-Szmytke E, et al.  
A multicenter study on the audiometric findings of styrene-exposed workers.  
Int J Audiol. 2011 Oct;50(10):652-60.

- [20] National Toxicology Program.  
Styrene. Report on Carcinogens. Thirteenth Edition.  
Research Triangle Park, (NC): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2014.
- [21] Kolstad HA, Lyng E, Olsen J, Breum N.  
Incidence of lymphohematopoietic malignancies among styrene-exposed workers of the reinforced plastics industry.  
Scand J Work Environ Health. 1994 Aug;20(4):272-8.
- [22] Rappaport SM, Yeowell-O'Connell K.  
Protein adducts as dosimeters of human exposure to styrene, styrene-7,8-oxide, and benzene.  
Toxicol Lett. 1999 Sep 5;108(2-3):117-26.
- [23] Vodicka P, Tuimala J, Stetina R, Kumar R, Manini P, Naccarati A, et al.  
Cytogenetic markers, DNA single-strand breaks, urinary metabolites, and DNA repair rates in styrene-exposed lamination workers.  
Environ Health Perspect. 2004 Jun;112(8):867-71.
- [24] Bonanni RC, Gatto MP, Paci E, Gordiani A, Gherardi M, Tranfo G.  
Biomonitoring for Exposure Assessment to Styrene in the Fibreglass Reinforced Plastic Industry: Determinants and Interferents.  
Ann Occup Hyg. 2015 Oct;59(8):1000-11.
- [25] Prieto MJ, Marhuenda D, Cardona A.  
Analysis of styrene and its metabolites in blood and urine of workers exposed to both styrene and acetone.  
J Anal Toxicol. 2002 Jan-Feb;26(1):23-8.
- [26] IRSST.  
Prévention des risques chimiques et biologiques. Études et recherches. Rapport R-821.  
Surveillance biologique de l'exposition professionnelle. Quel mode de correction urinaire choisir lors de prélèvements ponctuels.  
Montréal: IRSST; 2014.
- [27] Manini P, Buzio L, Andreoli R, Goldoni M, Bergamaschi E, Jakubowski M, et al.  
Assessment of biotransformation of the arene moiety of styrene in volunteers and occupationally exposed workers.  
Toxicol Appl Pharmacol. 2003 Jun 15;189(3):160-9.
- [28] Ong CN, Shi CY, Chia SE, Chua SC, Ong HY, Lee BL, et al.  
Biological monitoring of exposure to low concentrations of styrene.  
Am J Ind Med. 1994 May;25(5):719-30.

- [29] Hammond D, Garcia A, Feng HA.  
Occupational exposures to styrene vapor in a manufacturing plant for fiber-reinforced composite wind turbine blades.  
Ann Occup Hyg. 2011 Jul;55(6):591-600.
- [30] Triebig G, Bruckner T, Seeber A.  
Occupational styrene exposure and hearing loss: a cohort study with repeated measurements.  
Int Arch Occup Environ Health. 2009 Mar;82(4):463-80.
- [31] Fustinoni S, Manini P, Campo L, De Palma G, Andreoli R, Mutti A, et al.  
Assessing variability and comparing short-term biomarkers of styrene exposure using a repeated measurements approach.  
Toxicol Lett. 2010 Jan 15;192(1):40-4.
- [32] Carbonari D, Mansi A, Proietto AR, Paci E, Bonanni RC, Gherardi M, et al.  
Influence of genetic polymorphisms of styrene-metabolizing enzymes on the levels of urinary biomarkers of styrene exposure.  
Toxicol Lett. 2015 Mar 4;233(2):156-62.
- [33] De Rosa E, Cellini M, Sessa G, Saletti C, Rausa G, Marcuzzo G, Bartolucci GB.  
Biological monitoring of workers exposed to styrene and acetone.  
Int Arch Occup Environ Health. 1993;65(1 Suppl):S107-10.
- [34] De Rosa E, Bartolucci GB, Perbellini L, Brugnone R, Rausa G.  
Environmental and biological monitoring of exposure to toluene, styrene, and n-hexane.  
App Ind Hyg. 1988; 12(3): 332-337.
- [35] Ramsey JC, Young JD, Karbowski RJ, Chenoweth MB, McCarty LP, Braun WH.  
Pharmacokinetics of inhaled styrene in human volunteers.  
Toxicol Appl Pharmacol. 1980 Mar 30;53(1):54-63.
- [36] Marhuenda D, Prieto MJ, Periago JF, Marti J, Perbellini L, Cardona A.  
Biological monitoring of styrene exposure and possible interference of acetone co-exposure.  
Int Arch Occup Environ Health. 1997;69(6):455-60.
- [37] ACGIH.  
Styrene (BEI)®.  
Cincinnati: ACGIH; 2003.
- [38] Manini P, De Palma G, Andreoli R, Goldoni M, Mutti A.  
Determination of urinary styrene metabolites in the general Italian population by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.  
Int Arch Occup Environ Health. 2004 Aug;77(6):433-6.

[39] Eitaki Y, Kawai T, Kishi R, Sakurai H, Ikeda M.  
Stability in urine of authentic phenylglyoxylic and mandelic acids as urinary markers of occupational exposure to styrene.  
J Occup Health. 2008;50(3):221-8.

[40] INRS.  
Styrène. Fiche toxicologique n° 2.  
Paris: INRS; 2006.

[41] IRSST.  
Méthodes de laboratoire. Dosage de l'acide mandélique et de l'acide phénylglyoxylique urinaire. Méthode analytique 378.  
Montréal: IRSST; 2015.

**Tableau 1 : Répartition des effectifs**

	Production workers		Complementary tasks		Administrative workers		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Polyesters	77	83,7	37	94,9	6	100,0	120	87,6
Copolymers	10	10,9	2	5,1	0	0,0	12	8,8
Garages	5	5,4	0	0,0	0	0,0	5	3,6
Total	92	100,0	39	100,0	6	100,0	137	100,0

n: number of workers; %: percentage.

**Tableau 2 : Equipements de protection et co-expositions**

	CPE		Mask		Gloves		Noise		Earplugs		Acetone		Tobacco	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Yes	74	29,6	86	34,4	235	92,2	120	74,1	184	77,0	178	66,7	119	47,8
Partially	106	42,4	30	12,0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
No	70	28,0	134	53,6	20	7,8	42	25,9	55	23,0	89	33,3	130	52,2
Answered	250	100,0	250	100,0	255	100,0	162	100,0	239	100,0	267	100,0	249	100,0
No answer	23	8,4	23	8,4	18	6,6	111	40,7	34	12,5	6	2,2	24	8,8
Total	273	100,0	273	100,0	273	100,0	273	100,0	273	100,0	273	100,0	273	100,0

CPE: collective protective equipment; n: number of measurements; %: percentage; NA: not applicable.

**Tableau 3 : Niveaux de MA, PGA et MA + PGA en DS-DP et FS-FP pour les 3 secteurs étudiés**

	Pre-shift - Before week								Post-shift - End of week								> recommended values	
	MA		PGA		MA + PGA		n	MA		PGA		MA + PGA		BEI	ACGIH VLB ANSES			
	GM	GSD	GM	GSD	GM	GSD		GM	GSD	GM	GSD	GM	GSD			%	%	
n	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max				
Polyesters	106	8,1	3,4	6,3	3,7	17,8	2,3	101	42,7	3,9	32,2	3,4	83,1	3,1	9,90%	4,00%		
		0,9	156,9	0,2	58,2	2,3	199,2		1,3	784,8	0,5	321,1	5,9	1105,9				
Copolymers	10	2,4	2,6	0,9	2,1	3,7	2,2	10	3,8	3,2	0,8	2,6	5,0	2,9	0%	0%		
		1,0	13,7	0,3	2,7	1,7	14,0		1,1	40,7	0,1	2,3	1,2	41,4				
Garages	5	2,5	1,9	0,3	3,0	3,0	1,8	4	1,1	1,3	0,5	3,8	1,8	1,8	0%	0%		
		1,3	6,6	0,1	1,0	1,4	6,7		0,9	1,6	0,1	2,0	1,0	3,6				
Total*	121	7,0	3,5	4,7	4,4	14,5	3,0	115	30,5	5,0	20,2	5,7	57,0	4,5	8,7%	3,5%		
		0,9	156,9	0,1	58,2	1,4	199,2		0,9	784,8	0,1	321,1	1,0	1105,9				

MA: mandelic acid (mg/g creatinine); PGA: phenylglyoxylic acid (mg/g creatinine); MA+PGA: Sum of both metabolites (mg/g creatinine); n: number of measurements; GM: geometric mean; GSD: geometric standard deviation; min: minimum value; max: maximum value; \*: 8 urine samples collected n at BS-BW or at ES-EW either

**Tableau 4 : Niveaux de MA, PGA et MA + PGA en DS-DP et FS-FP dans le secteur polyester**

	Pre-shift - Before week								Post-shift - End of week								> recommended values	
	n	MA		PGA		MA + PGA		n	MA		PGA		MA + PGA		BEI	ACGIH VLB ANSES		
		GM	GSD	GM	GSD	GM	GSD		GM	GSD	GM	GSD	GM	GSD			%	%
Hand lay-up Molding	60	<b>8,4</b>	3,8	<b>6,3</b>	3,6	<b>18,7</b>	2,8	57	<b>34,1</b>	4,1	<b>23,5</b>	4,0	<b>66,3</b>	3,3	5,2%	5,2%		
		0,9	156,9	0,2	58,2	2,3	199,2		1,3	784,8	0,5	321,1	5,9	1105,9				
Spray-up Molding	12	<b>22,8</b>	2,4	<b>18,4</b>	2,0	<b>43,2</b>	2,1	16	<b>170,2</b>	2,0	<b>100,9</b>	1,6	<b>277,0</b>	1,8	37,5%	6,2%		
		5,2	95,2	6,0	44,1	11,2	135,2		41,3	476,7	46,9	192,1	91,2	627,1				
Compression Molding (SMC/BMC)	28	<b>5,5</b>	2,4	<b>4,1</b>	4,1	<b>12,0</b>	2,2	25	<b>33,0</b>	2,5	<b>32,3</b>	2,0	<b>67,9</b>	2,1	4,0%	0,0%		
		1,3	53,4	0,2	45,7	2,5	99,1		8,1	335,7	10,6	139,9	26,8	468,2				
Vacuum Infusion	4	<b>5,6</b>	2,4	<b>6,2</b>	3,2	<b>14,2</b>	2,0	2	<b>19,2</b>		<b>33,8</b>		<b>73,1</b>		0,0%	0,0%		
		2,1	13,1	1,8	18,7	5,2	28,6		4,8	76,3	23,5	48,7	53,5	99,8				
Other (Gelcoat)	2							1										
		1,1	6,4	2,5	13,3	3,6	19,7											
Total	106	<b>8,3</b>	3,4	<b>6,3</b>	3,7	<b>18,1</b>	2,7	101	<b>43,3</b>	3,9	<b>32,3</b>	3,4	<b>84,0</b>	3,1	10,0%	4,0%		
		0,9	156,9	0,2	58,2	2,3	199,2		1,3	784,8	0,5	321,1	5,9	1105,9				

MA: mandelic acid (mg/g creatinine); PGA: phenylglyoxylic acid (mg/g creatinine); MA+PGA: Sum of both metabolites (mg/g creatinine); n: number of measurements; GM: geometric mean; GSD: geometric standard deviation; min: minimum value; max: maximum value

**Tableau 5 : Analyse de régression multivariée des métabolites urinaires du styrène comme variable dépendante**

Variables FS-FP	Ln MA		Ln PGA		Ln (MA+PGA)	
	$r^2$	p	$r^2$	p	$r^2$	p
<b>Model 1</b> ( <i>with BS-BW concentrations</i> )	<b>0,44</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,63</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,49</b>	<b>&lt;0,001</b>
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
MA+PGA Beg. of week	0,38	<0,001	0,59	<0,001	0,38	<0,001
Near-Field workers	0,35	<0,001	0,36	<0,001	0,37	<0,001
Spray-up process	0,37	<0,001	0,25	0,004	0,38	<0,001
<b>Model 2</b> ( <i>without BS-BW concentrations</i> )	<b>0,26</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,42</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,36</b>	<b>&lt;0,001</b>
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
Spray-up process	0,48	<0,001	0,58	<0,001	0,49	<0,001
Near-Field workers	0,34	0,002	0,50	<0,001	0,48	<0,001
RPE			-0,34	0,004		
% styrene			0,26	0,019		
Molding					-0,22	0,04

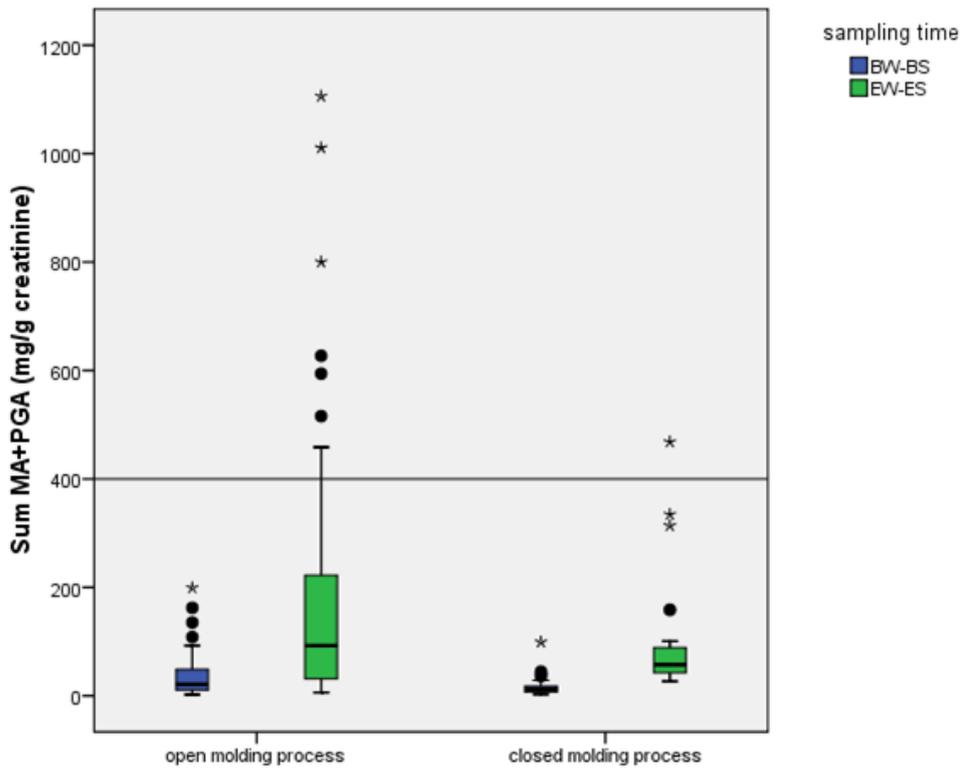


Figure 1 : Niveaux de MA + PGA en fonction du type de moule (ouvert / fermé)

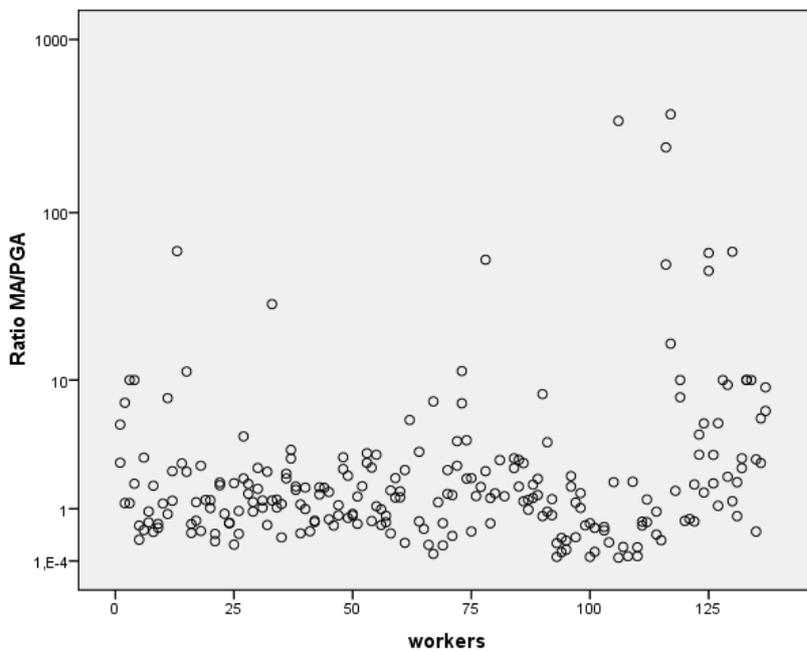
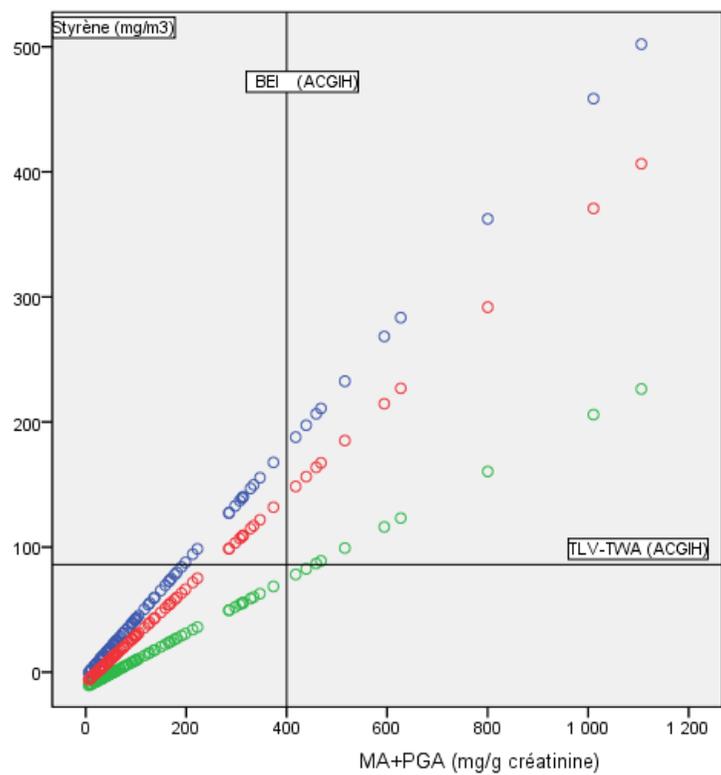
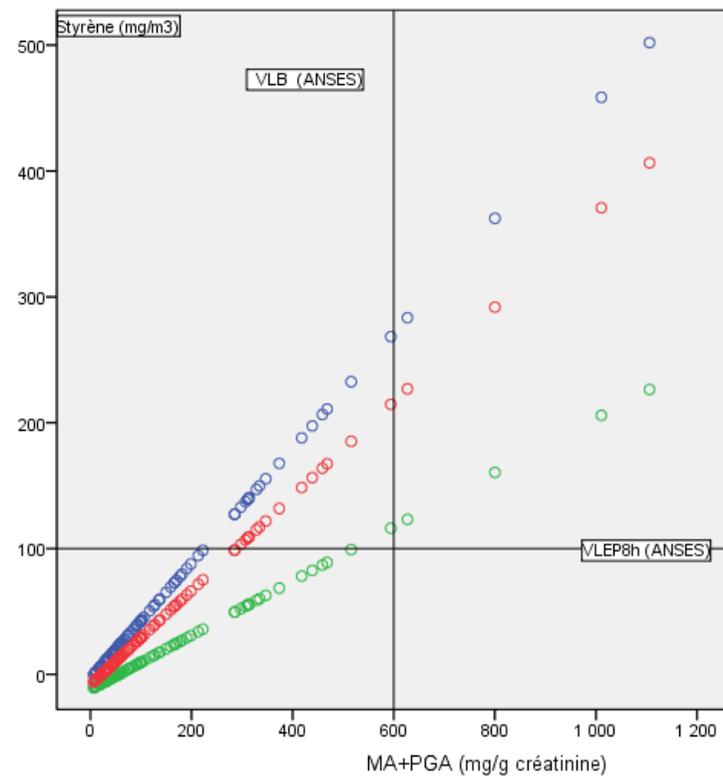


Figure 2 : Répartition des ratios MA/PGA pour l'ensemble de travailleurs inclus



● De Rosa 1993  
 ● De Rosa 1988  
 ● Bonanni 2015



● De Rosa 1993  
 ● De Rosa 1988  
 ● Bonanni 2015

**Figures 3a et 3b : Concentrations atmosphériques de styrène estimées à partir des équations de régression linéaire publiées dans la littérature et rapportées aux valeurs réglementaires ACGIH (3a) / ANSES (3b)**

### **III. RECOMMANDATIONS**

#### **III.1 RECOMMANDATIONS TECHNIQUES**

Sur la base de cette évaluation des expositions, plusieurs recommandations de prévention peuvent être proposées, en s'appuyant sur les neuf grands principes généraux définis par **l'Article L4121-2 du Code du Travail** :

##### **a. Eviter les risques**

En utilisant des produits (résines, gelcoat, mastics) de plus faible teneur en styrène (FTS) et/ou en utilisant des produits de faible émission (FES) à défaut de pouvoir substituer le styrène pour certaines applications.

##### **b. Evaluer les risques qui ne peuvent pas être évités**

En réalisant régulièrement des campagnes de mesures atmosphériques du styrène ambiant (au niveau des postes et dans locaux de travail) ainsi qu'une surveillance des niveaux absorbés par des mesures de MA urinaire et de PGA urinaire. Pour la biométrie, il est recommandé d'effectuer au minimum des mesures de FS-FP de MA+PGA et de stocker les échantillons d'urines à +4°C (y compris pendant le transport) sans dépasser 7 jours avant l'analyse ; le cas échéant, la congélation de l'échantillon à -20°C est recommandée.

En évaluant l'exposition au bruit par des mesures de bruit dans les locaux.

##### **c. Combattre les risques à la source**

En intégrant la prévention le plus en amont possible, notamment dès la conception des lieux de travail, des équipements ou des modes opératoires.

##### **d. Adapter le travail à l'homme**

En évitant notamment les applications manuelles de résine à l'intérieur de grosses pièces ;

En recommandant d'effectuer des pauses hors des locaux pollués après chaque tâche fortement exposante ;

En prenant en compte le niveau d'activité physique dans les évaluations d'exposition.

**e. Tenir compte de l'évolution de la technique**

En privilégiant les processus de moulage fermé, moins exposants que les travaux en moules ouverts et en automatisant les procédés de pulvérisation.

**f. Remplacer ce qui est dangereux par ce qui ne l'est pas ou par ce qui l'est moins**

En substituant le styrène lorsque cela est possible, par un autre produit moins toxique.

**g. Planifier la prévention**

En y intégrant les améliorations techniques envisageables, l'organisation du travail et les conditions de travail.

**h. Donner la priorité aux mesures de protection collective**

Pour les activités en moule ouvert (gelcoatage, moulage contact et projection simultanée), par la mise en place de cabines ventilées pour la réalisation des petites pièces ; et par l'installation de systèmes de captage efficaces et maintenus à proximité immédiate du poste pour les plus grosses pièces.

Pour toutes les activités, en effectuant le séchage/polymérisation des pièces dans un local séparé et ventilé, en assurant une bonne ventilation des locaux de travail avec renouvellement d'air, en installant des systèmes de captage à proximité des zones de préparation des produits.

Et dans l'attente ou en complément des EPC lorsque cela est nécessaire, en utilisant des EPI adaptés, entretenus et stockés en dehors des locaux pollués et renouvelés. Il s'agira au minimum d'équipements avec cartouches A2 ou AX en présence d'acétone ; P3 lors de pulvérisation et si possible via une cagoule avec ventilation assistée. L'adduction d'air doit être envisagée pour les plus fortes concentrations.

### **i. Former et informer les salariés sur les risques et leur prévention**

En organisant par l'entreprise des sessions de sensibilisation sur les risques liés à l'utilisation de styrène, sur l'utilisation des EPC et EPI ainsi que sur les mesures d'hygiène.

## **III.2 RECOMMANDATIONS MEDICALES**

### **a. Ototoxicité**

Les données issues du réseau de surveillance RNV3P retrouvent une potentielle sous-estimation actuellement de l'effet du styrène sur la fonction auditive. Une surveillance auditive pourrait être souhaitable pour tous les travailleurs exposés au styrène afin de réaliser un monitoring longitudinal et de dépister l'apparition d'un trouble auditif. Il est également recommandé de faire porter des protections auditives dès 80 dB d'exposition sonore lors d'une co-exposition au styrène.

Plusieurs examens sont disponibles :

- Audiométrie tonale / Audiométrie vocale avec et sans bruit, afin de tester la compréhension des mots dans le bruit.
- Etude des produits de distorsion acoustique permettant de mettre en place des indicateurs précoces de souffrance auditive.

Il est également important de pouvoir repérer les autres agents susceptibles d'altérer la fonction auditive tels que certains antibiotiques, les diurétiques, les salicylés, ou les AINS.

### **b. Dyschromatopsie**

Aucune donnée concernant la dyschromatopsie n'a été retrouvée sur le réseau RNV3P, il paraît important de renforcer le dépistage de cette pathologie. En pratique, des tests simples peuvent être effectués en routine tels que la réalisation du test de classement désaturés (D15). Il semble également nécessaire de questionner le salarié sur d'éventuels troubles visuels, et si besoin de l'orienter vers une consultation spécialisée.

### **c. Neurotoxicité**

Concernant la neurotoxicité du styrène, un dépistage peut être réalisé lors de l'interrogatoire et de l'examen clinique en recherchant des troubles tels que céphalées, nausées, vertiges, pertes d'équilibres ou incoordination. Si des anomalies sont retrouvées, il est recommandé de faire réaliser des tests neurocomportementaux en consultation spécialisée.

### **d. Altération de la fonction respiratoire**

Le styrène étant un irritant du tractus respiratoire, la réalisation d'EFR lors des visites systématiques pourrait être souhaitable pour tous les travailleurs exposés ou lors de plaintes, afin de dépister l'apparition de trouble obstructif.

### **e. Femmes enceintes ou allaitantes**

Le règlement CLP (UE) n° 605/2014 de la Commission du 5 juin 2014 a classé le styrène toxique pour la reproduction de catégorie 2, susceptible de nuire au fœtus (H361d), mais il n'est pas réglementé par l'Article D4152-10 du Code du Travail interdisant l'affection des femmes enceintes ou allaitantes à certains postes.

Cependant comme pour tout solvant, l'exposition de la femme enceinte au styrène pendant le premier trimestre de la grossesse est susceptible d'augmenter l'incidence des fausses couches.

La décision d'éviction ou de maintien au poste de la femme enceinte va donc reposer sur l'évaluation du niveau d'exposition. Il est recommandé d'effectuer une étude de poste avec métrologie et dosage des métabolites urinaires du styrène. Si ces derniers sont élevés, l'éviction de la femme enceinte s'impose. Par extension, cela peut s'appliquer également aux femmes allaitantes, le styrène étant à risque de circuler dans le lait maternel.

## IV. CONCLUSION

Les résultats principaux et la conclusion scientifique de ce travail ont été explicités au sein de l'article présenté en amont.

A titre personnel, ce travail m'a permis de m'investir tout au long d'une démarche de prévention:

- Compréhension des enjeux de santé liés à l'utilisation du styrène ;
- Recherche d'informations sur les différents modes d'utilisation et les expositions liées ;
- Définition des secteurs utilisateurs de styrène dans la région ;
- Sensibilisation des médecins du travail et recrutement des salariés ;
- Mise en place d'une stratégie de bio-monitoring, création de questionnaires ;
- Visites en entreprise et recueil d'échantillons ;
- Analyse et interprétation des résultats individuels et rédaction de courriers d'interprétations par entreprise avec recommandations adaptées ;
- Rédaction d'un article scientifique et réalisation d'un travail de synthèse.

Ce travail de thèse s'est révélé réellement enrichissant, me permettant de travailler au sein de l'équipe du laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale et d'identifier les éléments indispensables à recueillir pour réaliser analyse bio-métrologique de qualité. Ce travail m'a également permis de me rendre compte des difficultés organisationnelles auxquelles pouvait faire face un médecin du travail lors de la réalisation de campagnes de prélèvements en entreprise.

Pour ces différentes raisons, ce travail sera une vraie plus-value pour ma future pratique de médecin du travail.

THESE SOUTENUE PAR : Justine RICHARD

TITRE :

EVALUATION DES RISQUES SANITAIRES CHEZ LES TRAVAILLEURS EXPOSES  
AU STYRENE PAR LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE L'EXPOSITION  
PROFESSIONNELLE (SBEP)

## CONCLUSION

Introduction : Le styrène, produit largement utilisé dans de nombreux secteurs industriels dont la plasturgie, est suspecté d'être neurotoxique et cancérigène. Le but de ce travail était d'évaluer l'exposition professionnelle au styrène dans différents secteurs d'activité et d'identifier les facteurs pouvant influencer ces niveaux d'exposition afin d'en dégager des recommandations de prévention.

Méthode : Une surveillance biologique de l'exposition a été réalisée de décembre 2015 à mai 2016 chez des travailleurs des secteurs de la plasturgie (polyesters), des copolymères et des garages de la région Rhône-Alpes. Deux prélèvements d'urine ont été réalisés en début de semaine début de poste (DS-DP) et fin de semaine fin de poste (FS-FP), parallèlement au recueil d'informations concernant le poste de travail à l'aide d'un questionnaire individuel. Les acides mandélique (MA) et phénylglyoxylique (PGA), métabolites urinaires majoritaires du styrène, ont été analysés par Chromatographie Liquide à Haute Performance couplée à un détecteur Ultra-Violet et exprimés en  $\text{mg.g}^{-1}$  de créatinine.

Résultats : 273 prélèvements urinaires ont été collectés chez 137 salariés de 16 entreprises, dont 87% travaillaient dans les polyesters. Les concentrations les plus élevées ont été observées dans le secteur des polyesters, que ce soit en DS-DP (moyenne géométrique (MG) = 18 et maximum (max) = 199  $\text{mg.g}^{-1}$  de créatinine) ou en FS-FP (MG = 83 et max=1106  $\text{mg.g}^{-1}$  de créatinine), avec des niveaux moyens 5 fois plus élevés en DS-DP et 20 à 40 fois

plus élevés en FS-FP que pour les copolymères ou les garages. Les niveaux en FS-FP sont significativement plus élevés qu'en DS-DP dans les polyesters mais pas dans les autres secteurs, et 3,5% des sujets travaillant dans les polyesters avaient des niveaux supérieurs aux valeurs admissibles en milieu professionnel (somme de MA et PGA = 600 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine).

Dans les polyesters, les procédés en moule ouvert étaient associés à des expositions plus importantes qu'en moule fermé, et le procédé de projection simultanée générait les expositions les plus fortes. Les facteurs identifiés comme influençant les concentrations de fin de semaine étaient les niveaux de base de début de semaine, la nature du procédé, la proximité de la source de pollution, l'utilisation de masques respiratoires, la proportion de styrène dans les résines et le type de moule utilisé.

Conclusion : Alors que les expositions au styrène dans la mise en œuvre des copolymères ou dans les garages sont faibles, elles restent élevées dans le secteur des polyesters. L'intervention sur le procédé (teneur en styrène, travail en moule fermé), les équipements de protection (aspirations à la source, masques respiratoires) et les pratiques individuelles (éloignement de la source, respect des règles de sécurité) devraient permettre de diminuer les expositions et donc les risques sanitaires des sujets exposés à cette substance.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 26/09/16

LE DOYEN

J.P. ROMANET

Pour la Présidence  
et par délégation  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Jean-Paul ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR V. BONNETERRE



## V. BIBLIOGRAPHIE

- [1] NIOSH.  
Niosh Pocket Guide to Chemical Hazards. Styrene.  
Atlanta: NIOSH; 2016.
- [2] INERIS.  
Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques : Styène.  
Verneuil-en-Halatte: Ineris; 2011.
- [3] INRS.  
Styrène. Fiche toxicologique n° 2.  
Paris: INRS; 2012.
- [4] ATSDR.  
Toxic Substances Portal : Styrene.  
Atlanta: ATSDR.
- [5] ANSES.  
Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Le styrène. Avis de l'Anses. Expertise collective.  
Maisons-Alfort: Anses; 2010.
- [6] IARC.  
Styrene. In: IARC. Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 82.  
Lyon: IARC; 2002. p. 437-550.
- [7] ACGIH.  
Styrene (BEI)®. 7th Edition.  
Cincinnati: ACGIH; 2015.
- [8] CEFIC.  
Styrene Monomer: Environmental, Health, Safety, Transport and Storage guidelines. 3rd ed.  
Brussels: CEFIC; March 2008.
- [9] National Toxicology Program.  
Styrene. Report on Carcinogens. Thirteenth Edition.  
Research Triangle Park, (NC): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2014.
- [10] Société chimique de France.  
Données industrielles, économiques, géographiques sur les principaux produits chimiques, métaux et matériaux. 10ème édition. Fiche : Ethylbenzène et Styène.  
Paris: SCF; 2015-2016.

- [11] COMPOSITEC.  
Les matériaux composites au cœur de tous les secteurs d'activités.  
Le Bourget-du-Lac (Savoie).  
<http://www.compositec.com/compositec-promotion/les-procedes>
- [12] INRS.  
Polyesters stratifiés. Guide pratique de ventilation n° 3. ED 665.  
Paris: INRS; 2014.
- [13] Matériaux composites.  
Domaines d'application. Matériaux constituant le polyester. Les résines, les fibres de verre, les gel-coats. Les contrôles. L'osmose.  
<http://apreghen.pagesperso-orange.fr/composite.html>
- [14] CARSAT Rhône-Alpes.  
Document d'aide à l'action de prévention Styrène/polyester 2014 – 2017.  
Lyon: CARSAT; 2014.
- [15] CNESST.  
Styrène (monomère).  
Québec: CNESST; 2009-2016.
- [16] CARSAT Pays de la Loire.  
Prévenir les risques liés à l'utilisation du styrène dans la transformation du polyester.  
Diaporama de 42 pages.  
[https://www.carsat-pl.fr/telechargements/pdf/entreprises/styrene\\_prevention\\_risques.pdf](https://www.carsat-pl.fr/telechargements/pdf/entreprises/styrene_prevention_risques.pdf)
- [17] Vyskocil A, Viau C, Brodeur J, Gérin M.  
Relation entre l'exposition au styrène et les effets à la santé : analyse critique de la littérature.  
Montréal: IRSST; 1998.
- [18] CARSAT Pays de la Loire.  
Styrène.  
<https://www.carsat-pl.fr/entreprises/prevenir-vos-risques-professionnels/les-risques-les-themes/styrene/11-entreprises/302-styrene.html#>
- [19] Kolstad HA, Sønderskov J, Burstyn I.  
Company-level, semi-quantitative assessment of occupational styrene exposure when individual data are not available.  
Ann Occup Hyg. 2005 Mar;49(2):155-65.
- [20] Rueff J, Teixeira JP, Santos LS, Gaspar JF.  
Genetic effects and biotoxicity monitoring of occupational styrene exposure.  
Clin Chim Acta. 2009 Jan;399(1-2):8-23.

- [21] Tang W, Hemm I, Eisenbrand G.  
Estimation of human exposure to styrene and ethylbenzene.  
*Toxicology*. 2000 Apr 3;144(1-3):39-50.
- [22] Carbonari D, Mansi A, Proietto AR, Paci E, Bonanni RC, Gherardi M, et al.  
Influence of genetic polymorphisms of styrene-metabolizing enzymes on the levels of urinary biomarkers of styrene exposure.  
*Toxicol Lett*. 2015 Mar 4;233(2):156-62.
- [23] Engstrom J, Bjurstrom R, Åstrand I, Ovrum P.  
Uptake, distribution and elimination of styrene in man. Concentration in subcutaneous adipose tissue.  
*Scand J Work Environ Health*. 1978;4(4):315-323.
- [24] ANSES.  
Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition pour le styrène en vue de la construction de valeurs limites biologiques. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective.  
Maisons-Alfort: ANSES; octobre 2014.
- [25] Engström J, Åstrand I, Wigaeus E.  
Exposure to styrene in a polymerization plant. Uptake in the organism and concentration in subcutaneous adipose tissue.  
*Scand J Work Environ Health*. 1978;4(4):324-329.
- [26] Cohen JT, Carlson G, Charnley G, Coggon D, Delzell, Graham JD, et al.  
A comprehensive evaluation of the potential health risks associated with occupational and environmental exposure to styrene.  
*J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2002;5(1-2):1-265.
- [27] Guillemin MP, Bauer D.  
Human exposure to styrene. III. Elimination kinetics of urinary mandelic and phenylglyoxylic acids after single experimental exposure.  
*Int Arch Occup Environ Health*. 1979 Nov;44(4):249-63.
- [28] Limasset JC, Simon P, Poirot P, Subra I, Grzebyk M.  
Estimation of the percutaneous absorption of styrene in an industrial situation.  
*Int Arch Occup Environ Health*. 1999;72:46-51.
- [29] Berode M, Droz PO, Guillemin M.  
Human exposure to styrene: VI. Percutaneous absorption in human volunteers.  
*Int Arch Occup Environ Health*. 1985;55:331-336.
- [30] Ramsey JC, Young JD, Karbowski RJ, Chenoweth MB, McCarty LP, Braun WH.  
Pharmacokinetics of inhaled styrene in human volunteers.  
*Toxicol Appl Pharmacol*. 1980 Mar 30;53(1):54-63.

- [31] Ramsey JC, Young JD.  
Pharmacokinetics of inhaled styrene in rats and humans.  
Scand J Work Environ Health. 1978;4 Suppl 2:84-91.
- [32] Gong YY, Kishi R, Katakura Y, Tsukishima E, Fujiwara K, Kasai S, et al.  
Relation between colour vision loss and occupational styrene exposure level.  
Occup Environ Med. 2002 Dec;59(12):824-9.
- [33] Truchon G, Brochu M, Tardif R.  
Effect of physical exertion on the biological monitoring of exposure to various solvents following exposure by inhalation in human volunteers: III. Styrene.  
J Occup Environ Hyg. 2009 Aug;6(8):460-7.
- [34] Cruzan G, Carlson GP, Johnson KA, Andrews LS, Banton MI, et al.  
Styrene Respiratory Tract Toxicity and Mouse Lung Tumors Are Mediated by CYP2F-Generated Metabolites.  
Regul Toxicol Pharmacol. 2002 Jun;35(3):308-19.
- [35] Cruzan G, Carlson GP, Turner M, Mellert W.  
Ring-Oxidized Metabolites of Styrene Contribute to Styrene-Induced Clara-Cell Toxicity in Mice.  
J Toxicol Environ Health A. 2005 Feb 13;68(3):229-37.
- [36] Vodicka P, Koskinen M, Naccarati A, Oesch-Bartlomowicz B, Vodickova L, Hemminki K, et al.  
Styrene metabolism, genotoxicity, and potential carcinogenicity.  
Drug Metab Rev. 2006;38(4):805-53.
- [37] Ong CN, Shi CY, Chia SE, Chua SC, Ong HY, Lee BL, et al.  
Biological monitoring of exposure to low concentrations of styrene.  
Am J Ind Med. 1994 May;25(5):719-30.
- [38] Van Rooij JG, Kasper A, Triebig G, Werner P, Jongeneelen FJ, Kromhout H.  
Trends in occupational exposure to styrene in the European glass fibre-reinforced plastics industry.  
Ann Occup Hyg. 2008 Jul;52(5):337-49.
- [39] Jonsson F, Johanson G.  
Physiologically based modeling of the inhalation kinetics of styrene in humans using a Bayesian population approach.  
Toxicol Appl Pharmacol. 2002 Feb 15;179(1):35-49.
- [40] Morris JB.  
Uptake of styrene in the upper respiratory tract of the CD mouse and Sprague-Dawley rat.  
Toxicol Sci. 2000 Mar;54(1):222-8.

- [41] Symanski E, Bergamaschi E, Mutti A.  
Inter- and intra-individual sources of variation in levels of urinary styrene metabolites.  
Int Arch Occup Environ Health. 2001 Jul;74(5):336-44.
- [42] Cerný S, Mráz J, Flek J, Tichý M.  
Effect of ethanol on the urinary excretion of mandelic and phenylglyoxylic acids after human exposure to styrene.  
Int Arch Occup Environ Health. 1990;62(3):243-7.
- [43] Triebig G, Bruckner T, Seeber A.  
Occupational styrene exposure and hearing loss: a cohort study with repeated measurements.  
Int Arch Occup Environ Health. 2009 Mar;82(4):463-80.
- [44] IRSST.  
Effets des pics de concentration sur la neurotoxicité du styrène dans l'industrie de plastique renforcé de fibre de verre - Phase II. Études et recherches Rapport R-640.  
Montréal: IRSST; 2010.
- [45] Marhuenda D, Prieto MJ, Periago JF, Marti J, Perbellini L, Cardona A.  
Biological monitoring of styrene exposure and possible interference of acetone co-exposure.  
Int Arch Occup Environ Health. 1997;69(6):455-60.
- [46] Prieto MJ, Marhuenda D, Cardona A.  
Analysis of styrene and its metabolites in blood and urine of workers exposed to both styrene and acetone.  
J Anal Toxicol. 2002 Jan-Feb;26(1):23-8.
- [47] Bonanni RC, Gatto MP, Paci E, Gordiani A, Gherardi M, Tranfo G.  
Biomonitoring for Exposure Assessment to Styrene in the Fibreglass Reinforced Plastic Industry: Determinants and Interferents.  
Ann Occup Hyg. 2015 Oct;59(8):1000-11.
- [48] Löf A, Lundgren E, Nordqvist MB.  
Kinetics of styrene in workers from a plastics industry after controlled exposure: a comparison with subjects not previously exposed.  
Br J Ind Med. 1986 Aug;43(8):537-43.
- [49] Fustinoni S, Manini P, Campo L, De Palma G, Andreoli R, Mutti A, et al.  
Assessing variability and comparing short-term biomarkers of styrene exposure using a repeated measurements approach.  
Toxicol Lett. 2010 Jan 15;192(1):40-4.
- [50] INRS.  
Tableau des maladies professionnelles  
<http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp.html>

- [51] National Toxicology Program.  
Final Report on Carcinogens Background Document for Styrene.  
Rep Carcinog Backgr Doc. 2008 Sep;(8-5978):i-462.
- [52] Benignus VA, Geller AM, Boyes WK, Bushnell PJ.  
Human neurobehavioral effects of long-term exposure to styrene: a meta-analysis.  
Environ Health Perspect. 2005 May;113(5):532-8.
- [53] Sliwińska-Kowalska M, Zamysłowska-Szmytke E, Szymczak W, Kotyło P, Fiszer M, Wesolowski W, et al.  
Ototoxic effects of occupational exposure to styrene and co-exposure to styrene and noise.  
J Occup Environ Med. 2003 Jan;45(1):15-24.
- [54] Sisto R, Botti T, Cerini L, Sanjust F, Tranfo G, Bonanni RC, et al.  
Oxidative stress biomarkers and otoacoustic emissions in humans exposed to styrene and noise.  
Int J Audiol. 2016 Sep;55(9):523-31.
- [55] Décret n° 2016-344 du 23 mars 2016 fixant une valeur limite d'exposition professionnelle contraignante pour le styrène. Journal officiel, 24 mars 2016.
- [56] Brodtkin CA, Moon JD, Camp J, Echeverria D, Redlich CA, Willson RA, et al.  
Serum hepatic biochemical activity in two populations of workers exposed to styrene.  
Occup Environ Med. 2001;58:95-102.
- [57] Fisher J, Mahle D, Bankston L, Greene R, Gearhart J.  
Lactational transfer of volatile chemicals in breast milk.  
Am Ind Hyg Assoc J. 1997 Jun;58(6):425-31.
- [58] Règlement (UE) de la commission du 5 juin 2014 modifiant, aux fins de son adaptation au progrès technique et scientifique, le règlement (CE) No 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges  
Journal officiel Union européenne, n° L 167 du 6 juin 2014.
- [59] Luderer U, Tornero-Velez R, Shay T, Rappaport S, Heyer N, Echeverria D.  
Temporal association between serum prolactin concentration and exposure to styrene.  
Occup Environ Med. 2004 Apr;61(4):325-33.
- [60] Kogevinas M, Ferro G, Andersen A, Bellander T, Biocca M, Coggon D, et al.  
Cancer mortality in a historical cohort study of workers exposed to styrene.  
Scand J Work Environ Health. 1994 Aug;20(4):251-61.

- [61] Kolstad HA, Lyng E, Olsen J, Breum N.  
Incidence of lymphohematopoietic malignancies among styrene-exposed workers of the reinforced plastics industry.  
Scand J Work Environ Health. 1994 Aug;20(4):272-8.
- [62] Wong O, Trent LS, Whorton MD.  
An updated cohort mortality study of workers exposed to styrene in the reinforced plastics and composites industry.  
Occup Environ Med. 1994 Jun; 51(6): 386–396.
- [63] Kolstad HA, Juel K, Olsen J, Lyng E.  
Exposure to styrene and chronic health effects: mortality and incidence of solid cancers in the Danish reinforced plastics industry.  
Occup Environ Med. 1995 May;52(5):320-7.
- [64] US Committee to Review the Styrene Assessment in the National Toxicology Program 12th Report on Carcinogens; Board on Environmental Studies and Toxicology; Division on Earth and Life Studies; National Research Council.  
Review of the Styrene Assessment in the National Toxicology Program 12th Report on Carcinogens  
Washington (DC): National Academies Press; 2014
- [65] Société Française de Médecine du Travail.  
Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques.  
Recommandations de bonne pratique. Texte court. Mai 2016.  
Paris: Santé publique France, ANSES, INRS; juin 2016
- [66] Gobba F, Galassi C, Ghittori S, Imbriani M, Pugliese F, Cavalleri A.  
Urinary styrene in the biological monitoring of styrene exposure.  
Scand J Work Environ Health. 1993 Jun;19(3):175-82.
- [67] Eitaki Y, Kawai T, Kishi R, Sakurai H, Ikeda M.  
Stability in urine of authentic phenylglyoxylic and mandelic acids as urinary markers of occupational exposure to styrene.  
J Occup Health. 2008;50(3):221-8.
- [68] IRSST.  
Prévention des risques chimiques et biologiques. Études et recherches. Rapport R-821.  
Surveillance biologique de l'exposition professionnelle. Quel mode de correction urinaire choisir lors de prélèvements ponctuels.  
Montréal: IRSST; 2014.
- [69] Shen S, Li L, Ding X, Zheng J.  
Metabolism of styrene to styrene oxide and vinylphenols in cytochrome P450 2F2- and P450 2E1-knockout mouse liver and lung microsomes.  
Chem Res Toxicol. 2014 Jan 21;27(1):27-33.

[70] ANSES.

Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Application aux substances déjà expertisées par le CES VLEP du document méthodologique pour prévenir des effets de la coexposition professionnelle au bruit et aux substances chimiques. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective.

Maisons-Alfort: Anses; mars 2015.

[71] Manini P, Buzio L, Andreoli R, Goldoni M, Bergamaschi E, Jakubowski M, et al. Assessment of biotransformation of the arene moiety of styrene in volunteers and occupationally exposed workers.

Toxicol Appl Pharmacol. 2003 Jun 15;189(3):160-9.

## VI. ANNEXES

### VI.1 REQUETE RNV3P

Suite à une requête effectuée sur le Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles, une base de données a été obtenue concernant l'ensemble consultations réalisées en France en lien avec une exposition au styrène (*Tableau I*).

*Tableau I: Critères de la recherche*

<b>Date de l'export</b>	22 Aout 2016
<b>Substance ou nuisance</b>	21310600 – Styrène
<b>Genre</b>	Toutes consultations : CCPP + SST
<b>Conclusion des problèmes</b>	Pathologie professionnelle, ou Pathologie environnementale, ou Pathologie ni professionnelle ni environnementale

Sur 150 enregistrements effectués sur le réseau RNV3P entre 2001 et le 22.08.2016 et ayant le styrène enregistré comme nuisance, 95 enregistrements ont été inclus dans le cadre de ce travail avec des scores d'imputabilité fort (n = 19), moyen (n = 22) et faibles (n = 54). Ont été exclus 55 enregistrements associés à un score d'imputabilité nul.

Pour les 95 patients enregistrés :

- Tous ont été vus en consultation dans un centre de pathologies professionnelles (CCPP) (n=95).
- On trouve 91 codages en « Pathologie professionnelle » ; 3 codages en « Pathologie ni professionnelle ni environnementale » et 1 codage en « Pathologie environnementale »

- La répartition géographique (*Tableau II*) est hétérogène, les centres ayant effectués le plus grand nombre d'enregistrement sont : Grenoble (n = 13), Région Parisienne (n = 12) et Lille (n = 11).

**Tableau II : Répartition géographique des requêtes RNV3P**

<b>Ville</b>	<b>n</b>	<b>Ville</b>	<b>n</b>
BOBIGNY	1	MARSEILLE	4
COCHIN	4	MONTPELLIER	2
CRETEIL	2	NANCY	5
FERNAND-WIDAL	5	NANTES	4
<i>Soit total Région Parisienne</i>	<i>12</i>	POITIERS	3
BORDEAUX	7	REIMS	3
CLERMONT-FERRAND	2	ROUEN	3
GRENOBLE	13	ST-ETIENNE	1
LE HAVRE	1	STRASBOURG	9
LILLE	11	TOULOUSE	4
LYON	4	TOURS	7

Pour l'ensemble des pathologies renseignées (*Tableau III*), 1/3 sont des pathologies respiratoires au 1<sup>er</sup> rang desquelles une atteinte des voies respiratoires supérieures (concernant 14% du total des observations). Le reste des pathologies de l'appareil respiratoire concerne l'asthme (9,5%) et les rhinites.

Les pathologies tumorales représentent 19% des renseignements dont plus de la moitié concerne les cancers lympho-hématopïétiques (Lymphome, Leucémie), contre respectivement 5% pour les tumeurs respiratoires et 3% pour les tumeurs de l'appareil urologique. De plus, on retrouve 8% de pathologies en lien avec un trouble hématologique.

Les autres atteintes décrites sont : troubles du comportement (4,2%), signes neurologiques (6,3%), atteinte hépatique (8,4%), dermatologie (4,2%) et description d'un syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques (6,3%).

**Tableau III: Pathologies enregistrées avec score d'imputabilité forte, moyenne et faible**

Désignation de la pathologie	n	%
<b>Pathologies tumorales</b>	<b>18</b>	<b>18,9%</b>
<i>Pulmonaires</i>	5	5,3%
C34.9-Tumeur maligne de bronche ou du poumon, sans précision		
C34-Tumeur maligne des bronches et du poumon		
<i>Uro-néphrologiques</i>	3	3,2%
C64-Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassinot		
C67.9-Tumeur maligne de la vessie, sans précision		
C67-Tumeur maligne de la vessie		
<i>Cancers Lymphe-hématopïétiques</i>	10	10,5%
C81.9-Lymphome de Hodgkin, sans précision		
C82-Lymphome folliculaire		
C83.0-Lymphome à petites cellules B		
C85.9-Lymphome non hodgkinien, non précisé		
C92.0-Leucémie myéloblastique aigüe [LAM]		
C92.1-Leucémie myéloïde chronique [LMC]		
C94.5- Myélofibrose aigüe		
C95.9-Leucémie, sans précision		
<b>Hématologie</b>	<b>8</b>	<b>8,4%</b>
D45-Polyglobulie essentielle		
D47.1-Maladie myéloproliférative (chronique)		
D64.9-Anémie, sans précision		
D69.6-Thrombopénie, sans précision		
D72.8-Autres anomalies précisées des leucocytes		
I73.9-Maladie vasculaire périphérique, sans précision		
R72-Anomalies des globules blancs, non classées ailleurs		
<b>Troubles du comportement</b>	<b>4</b>	<b>4,2%</b>
F07.9-Trouble organique de la personnalité et du comportement dû à une affection, une lésion et un dysfonctionnement cérébraux, sans précision		
F41.1-Anxiété généralisée		
F48.0-Neurasthénie		
<b>Neurologie</b>	<b>6</b>	<b>6,3%</b>
G21.2-Syndrome parkinsonien secondaire dû à d'autres agents externes		
G60.3-Neuropathie progressive idiopathique		
G62.9-Polynévrite, sans précision		
R51-Céphalée		
<b>Pneumologie / ORL</b>	<b>33</b>	<b>34,7%</b>
<i>Rhinites / Rhinopharyngite</i>	7	7,4%
J30.3-Autres rhinites allergiques		
J31.0-Rhinite (chronique)		
J31.1-Rhinopharyngite chronique		
<i>Asthme</i>	9	9,5%
J45.0-Asthme à prédominance allergique		
J45.1-Asthme non allergique		
J45.9-Asthme, sans précision		
J45-Asthme		

<i>Atteinte des voies respiratoires supérieures</i>	13	13,7%
J42-Bronchite chronique, sans précision		
J44.9-Maladie pulmonaire obstructive chronique, sans précision		
J68.2-Inflammation des voies respiratoires supérieures due à des agents chimiques, des émanations, des fumées et des gaz, non classée ailleurs		
J06.9-Infection des voies respiratoires supérieures, sans précision		
U05-Hyperréactivité bronchique		
<i>Autres</i>	4	4,2%
J95.9-Trouble respiratoire après un acte à visée diagnostique et thérapeutique		
J18.8-Autres pneumopathies, micro-organisme non précisé		
R94.2-Résultats anormaux d'explorations fonctionnelles pulmonaires		
R06.0-Dyspnée		
<b>Atteinte hépatique</b>	<b>8</b>	<b>8,4%</b>
K70.3-Cirrhose alcoolique (du foie)		
R74.0-Augmentation des taux de transaminase et d'acide lactique déshydrogénase		
R74-Anomalies des taux d'enzymes sériques		
R94.5-Résultats anormaux d'explorations fonctionnelles hépatiques		
<b>Dermatologie</b>	<b>4</b>	<b>4,2%</b>
L23.9-Dermite allergique de contact, cause non précisée		
L24.9-Dermite irritante de contact, cause non précisée		
L25.8-Dermite de contact, sans précision, due à d'autres agents		
L50-Urticaire		
<b>Toxicologie</b>	<b>8</b>	<b>8,4%</b>
<i>Syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques</i>	6	6,3%
U03-Syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques		
<i>Autres</i>	2	2,1%
T52.9-Effet toxique d'un solvant organique, sans précision		
T52-Effet toxique de solvants organiques		
<b>Autres pathologies non classées</b>	<b>6</b>	<b>6,3%</b>
F52.2-Échec de la réponse génitale		
I10-Hypertension essentielle (primitive)		
R63.4-Perte de poids anormale		
N18-Maladie rénale chronique		
R02-Gangrène, non classée ailleurs		
R12-Pyrosis		
<b>Total</b>	<b>95</b>	<b>100%</b>

n: effectif; % pourcentage

**Tableau IV: Pathologies enregistrées avec score d'imputabilité forte uniquement**

Désignation de la pathologie	n	%
<b>Neurologie</b>	<b>3</b>	<b>15,8%</b>
G60.3-Neuropathie progressive idiopathique		
G62.9-Polynévrite, sans précision		
R51-Céphalée		
<b>Pneumologie / ORL</b>	<b>11</b>	<b>57,9%</b>
<i>Rhinites / Rhinopharyngite</i>	2	10,5%
J30.3-Autres rhinites allergiques		
J31.0-Rhinite (chronique)		
<i>Asthme</i>	6	31,6%
J45.0-Asthme à prédominance allergique		
J45.1-Asthme non allergique		
J45.9-Asthme, sans précision		
J45-Asthme		
<i>Atteinte des voies respiratoires supérieures</i>	3	15,8%
J68.2-Inflammation des voies respiratoires supérieures due à des agents chimiques, des émanations, des fumées et des gaz, non classée ailleurs		
<b>Atteinte hépatique</b>	<b>1</b>	<b>5,3%</b>
R74-Anomalies des taux d'enzymes sériques		
<b>Dermatologie</b>	<b>1</b>	<b>5,3%</b>
L25.8-Dermite de contact, sans précision, due à d'autres agents		
<b>Toxicologie</b>	<b>2</b>	<b>10,5%</b>
<i>Syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques</i>		
U03-Syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques		
<b>Autres pathologies non classées</b>	<b>1</b>	<b>5,3%</b>
R63.4-Perte de poids anormale		
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>100%</b>

n: effectif; % pourcentage

En ne conservant que les scores d'imputabilité forte (*Tableau IV*), plus de la moitié des pathologies est d'origine respiratoire ou ORL (n = 11 soit 58%) au 1<sup>er</sup> rang desquelles l'asthme qui représente 32% des observations. L'autre pathologie respiratoire recensée est l'inflammation des voies respiratoires supérieure (16%), et 2 cas de rhinite (10%) sont également rapportés. 16% des observations concernent une atteinte neurologique : neuropathie progressive, polynévrite et céphalée. On remarque également que les pathologies tumorales ne sont plus représentées dans le score d'imputabilité forte.

## VI.2 QUESTIONNAIRES



Equipe de Médecine et Santé au Travail EPSP-TIMC (UMR 5525)  
Toxicologie Professionnelle et Environnementale  
Exposition aux composés minéraux et organiques



<b>Nom Usuel :</b> .....	<b>Prénom :</b> .....	
<b>Nom de Naissance:</b> .....	<b>Date de naissance :</b> ...../...../.....	<b>Sexe :</b> <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M
<b>Entreprise:</b> .....	<b>Ancienneté au poste :</b> .....	
<b>Tabagisme :</b> <input type="checkbox"/> Fumeur :	Nombre de cigarettes par jour : .....	
<input type="checkbox"/> Tabagisme passif	<input type="checkbox"/> Non fumeur	
<b>Alimentation au poste :</b> <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui	

### Procédés de fabrication de l'entreprise

#### Nature du thermoplastique:

- AAS (acide acrylique – styrène)  ABS (acrylonitrile-butadiène-styrène)  Mélange ABS + autre  
 SBR (styrène-butadiène)  MBS (méthacrylate de méthyl-(acrylonitrile)-butadiène-styrène)  
 PS (polystyrène)  Mélange PS+autre  SAN (styrène-acrylonitrile)  
 Autres copolymères de styrène: .....

**Application de gel-coat :**  Oui  Non

**Type de pièces:**  Petites pièces (ex coffres), Dimensions: ..... Poids: .....  
 Grosses pièces (ex capot de bus), Dimensions: .....  
 Grosses pièces creuses (ex coques de bateaux), Dimensions: .....

**Espace confiné:**  Oui  Non (ex: Réparations à l'intérieur de coques de bateaux)

#### Teneur en styrène:

#### Gel-coat:

- Classique (>35% styrène)  
 Faible teneur en styrène (<35%)  
 Faible émission de styrène (FES)  
 Autre: .....

#### Thermoplastique:

- Classique (>35% styrène)  
 Faible teneur en styrène (<35%)  
 Faible émission de styrène (FES)  
 Autre: .....

### Poste de travail: quelles tâches réalisez-vous la semaine des prélèvements?

**Application de gel-coat:**  Oui  Non Si oui:  par pulvérisation  manuellement  Robotisé

➤ **Procédé de fabrication:** Avec aspiration intégrée sur machine:  Oui  Non

**Type de machine:**  Automatique: Conduite et surveillance simples de la machine

- Semi-automatique: Réception manuelle des pièces en sortie de moulage  
 Alimentation manuelle  Autre: .....

**Type de process:**  **Extrusion:** polymère ramolli puis entraîné par une vis sans fin; mis en forme de tube

- Extrusion-soufflage:** extrusion puis mis en forme dans un moule par pression d'air  
 **Moulage par injection:** la vis d'extrusion pousse la matière dans un moule  
 **Thermoformage:** plastique à plat plaqué sur un moule par aspiration puis découpé  
 autre: .....

➤ **Autres tâches:** .....

➤ **Facteurs d'ambiance:**

**Ambiance sonore:** ..... Utilisation de bouchons anti-bruit:  non  oui

**Co-exposition à d'autres solvants que le styrène:**  Acétone  méthanol  Benzène  Toluène  Xylène

Ethylbenzène  Phénylglycol  Autres: .....

**Niveau de charge physique associée au poste de travail:** .....

*Fiche de renseignements - Copolymères de Styrène - 1/2*

**1<sup>ER</sup> Prélèvement effectué**  
= 1<sup>er</sup> jour de travail, début de poste

Date du prélèvement : ...../...../..... Heure du prélèvement : .....h.....min  
 ♦ Horaire de travail le jour du prélèvement : .....  
 ♦ Si fumeur : nombre de cigarettes fumées les 4 heures avant la prise de poste : .....

**2<sup>ème</sup> Prélèvement effectué:**

= Fin de poste le dernier jour de travail de la semaine (si exposition régulière)  
ou fin de poste le jour d'exposition (si exposition ponctuelle)

Date du prélèvement : ...../...../..... Heure du prélèvement : .....h.....min  
 Horaire de travail le jour du prélèvement : .....  
 Votre activité le jour du prélèvement était :  habituelle  inhabituelle  accidentelle

Poste de travail : .....

Description sommaire du travail effectué le jour du prélèvement + durée approximative des tâches:

.....  
 .....  
 .....

Produits utilisés/Quantités : .....

- Si fumeur : Nombre de cigarettes fumées les 4 heures avant le poste : ..... pendant le poste : .....  
 - Consommation d'alcool durant la journée du prélèvement / Quantité:.....

**Equipements de protection utilisés**

➤ Protection collective sur le poste:  Oui  Non

Aspiration/extraction/ventilation générales

- Cabine à ventilation horizontale: avec opérateur / sans opérateur (barrer mention inutile)
- Cabine fermée à ventilation verticale
- Dossieret aspirant  Outils aspirants  Mur aspirant  Autre : .....

➤ Protections individuelles Respiratoires :  Oui  Non

Demi-masque  Masque visage entier  filtrant ventilation mécanique (Jupiter)  isolant (adduction d'air)



**Filtre anti-poussières:**  P1, FFP1  P2, FFP2  P3, FFP3

**Cartouche anti-gaz:**  A(marron)  B(gris)  E(jaune)  K(vert)  1  2  3

➤ Protections individuelles cutanées :  Oui  Non

Latex  Nitrile  Vinyle  Néoprène  Crème barrière  Manutention  Anti-coupure  Anti-chaaleur  
 Fluorés (type Viton®)

**Cochez les jours où vous avez réalisé les tâches décrites en 1<sup>ère</sup> page**

*(Si des tâches différentes ont été réalisées, si possible les détailler succinctement / durée des tâches  
 Ex J1 gelcoatage 1h; J2 conduite de machine 4h; J3 application manuelle 30min + ébullage 30min)*

J1 = Jour du 1 <sup>er</sup> prélèvement	J2	J3	J4	J5	J6

N'oubliez pas de noter le jour du 2<sup>ème</sup> prélèvement

Sous réserve des impératifs de confidentialité des sujets et des sites industriels, les données collectées sur ce questionnaire et les résultats des dosages pourront être utilisés pour des projets de recherches. En application de la Loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (CNIL), vous disposez d'un droit d'accès aux informations vous concernant, traitées par informatique, ainsi qu'un droit de rectification de ces données nominatives. Vous avez le droit de vous opposer au recueil et au traitement des données nominatives vous concernant en contactant le laboratoire aux coordonnées ci-dessous :

Toxicologie Professionnelle et Environnementale - DBTP - IBP - CHU Grenoble - CS 10217 - 38043 Grenoble cedex 09 (04.76.76.51.78 - AAugier@chu-grenoble.fr)

<b>Nom Usuel :</b> .....	<b>Prénom :</b> .....
<b>Nom de Naissance:</b> .....	<b>Date de naissance :</b> ...../...../.....
	<b>Sexe :</b> <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M
<b>Entreprise:</b> .....	
<b>Ancienneté au poste :</b> .....	
<b>Tabagisme :</b> <input type="checkbox"/> Fumeur :	<b>Nombre de cigarettes par jour :</b> .....
<input type="checkbox"/> Tabagisme passif	<input type="checkbox"/> Non fumeur
<b>Alimentation au poste :</b> <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui	

<b>Procédés d'utilisation du mastic</b>	
<b>Application manuelle</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<b>Ventilation au poste:</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	Si oui: <input type="checkbox"/> hotte aspirante <input type="checkbox"/> autre ventilation.....
<b>Application robotisée</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<b>Avec aspiration intégrée sur machine:</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	<b>Approvisionnement manuel en mastic:</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>Type de mastic:</b> <input type="checkbox"/> SBR (styrène butadiène) <input type="checkbox"/> SBR bitumineux <input type="checkbox"/> Butyl caoutchouc	
<input type="checkbox"/> Autres:.....	
<b>Teneur en styrène (%) du mastic:</b> .....	
<b>Lieu de séchage:</b> <input type="checkbox"/> sur place <input type="checkbox"/> dans un local confiné ventilé	
<b>Mode de séchage:</b> <input type="checkbox"/> séchage à l'air libre <input type="checkbox"/> autre type de séchage (ex:UV).....	
<b>Type de pièces:</b> <input type="checkbox"/> Petites pièces (ex coffres), Dimensions: ..... Poids:.....	
<input type="checkbox"/> Grosses pièces (ex capot de bus), Dimensions: .....	
<input type="checkbox"/> Grosses pièces creuses (ex coques de bateaux), Dimensions: .....	
<b>Espace confiné:</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non (ex: Réparations à l'intérieur de coques de bateaux)	

<b>Poste de travail: quelles tâches réalisez-vous la semaine des prélèvements?</b>	
<b>Uniquement du masticage / application de mastic:</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si non: autres tâches effectuées: ..... .....	
<b>Taches associés:</b> <input type="checkbox"/> Ponçage du mastic <input type="checkbox"/> Meulage <input type="checkbox"/> Autres:.....	
<b>Durée estimée du masticage la semaine des prélèvements:</b> .....	
<b>➤ Facteurs d'ambiance:</b>	
<b>Ambiance sonore:</b> .....	<b>Utilisation de bouchons anti-bruit:</b> <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
<b>Co-exposition à d'autres solvants que le styrène:</b> <input type="checkbox"/> Acétone <input type="checkbox"/> méthanol <input type="checkbox"/> Benzène <input type="checkbox"/> Toluène <input type="checkbox"/> Xylène	
<input type="checkbox"/> Ethylbenzène <input type="checkbox"/> Phénylglycol <input type="checkbox"/> Autres.....	
<b>Niveau de charge physique associée au poste de travail:</b> .....	

*Fiche de renseignements - Utilisation de mastic en garage - 1/2*

**1<sup>ER</sup> Prélèvement effectué**  
= 1<sup>er</sup> jour de travail, début de poste

Date du prélèvement : ...../...../..... Heure du prélèvement : .....h.....min  
 ♦ Horaire de travail le jour du prélèvement : de .....H..... à .....H.....  
 ♦ Si fumeur : nombre de cigarettes fumées les 4 heures avant la prise de poste : .....

**2<sup>ème</sup> Prélèvement effectué:**

= Fin de poste le dernier jour de travail de la semaine (si exposition régulière)  
ou fin de poste le jour d'exposition (si exposition ponctuelle)

Date du prélèvement : ...../...../..... Heure du prélèvement : .....h.....min  
 Horaire de travail le jour du prélèvement : de .....H..... à .....H.....  
 Votre activité le jour du prélèvement était :  habituelle  inhabituelle  accidentelle

Poste de travail : .....

Description sommaire du travail effectué le jour du prélèvement + durée approximative des tâches:  
 .....  
 .....  
 .....

Produits utilisés/Quantités : .....

- Si fumeur : Nombre de cigarettes fumées les 4 heures avant le poste : ..... pendant le poste : .....  
 - Consommation d'alcool durant la journée du prélèvement / Quantité:.....

**Equipements de protection utilisés**

- **Protection collective sur le poste:**  Oui  Non  
 Aspiration/extraction/ventilation générales  
 Cabine à ventilation horizontale: avec opérateur / sans opérateur (barrer mention inutile)  
 Cabine fermée à ventilation verticale  
 Dosseret aspirant  Outils aspirants  Mur aspirant  Autre : .....
- **Protections individuelles Respiratoires :**  Oui  Non  
 Demi-masque  Masque visage entier  filtrant ventilation mécanique (Jupiter)  isolant (adduction d'air)
- 
- Filtre anti-poussières:**  P1, FFP1  P2, FFP2  P3, FFP3  
**Cartouche anti-gaz:**  A(marron)  B(gris)  E(jaune)  K(vert)  1  2  3
- **Protections individuelles cutanées :**  Oui  Non  
 Latex  Nitrile  Vinyle  Néoprène  Crème barrière  Manutention  Anti-coupure  Anti-chaaleur  
 Fluorés (type Viton®)

**Cochez les jours où vous avez réalisé les tâches décrites en 1<sup>ère</sup> page**

*(Si des tâches différentes ont été réalisées, si possible les détailler succinctement / durée des tâches  
 Ex J1 gelcoatage 1h; J2 conduite de machine 4h; J3 application manuelle 30min + ébullage 30min)*

J1 = Jour du 1 <sup>er</sup> prélèvement	J2	J3	J4	J5	J6

N'oubliez pas de noter le jour du 2<sup>ème</sup> prélèvement

Sous réserve des impératifs de confidentialité des sujets et des sites industriels, les données collectées sur ce questionnaire et les résultats des dosages pourront être utilisés pour des projets de recherches. En application de la Loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (CNIL), vous disposez d'un droit d'accès aux informations vous concernant, traitées par informatique, ainsi qu'un droit de rectification de ces données nominatives. Vous avez le droit de vous opposer au recueil et au traitement des données nominatives vous concernant en contactant le laboratoire aux coordonnées ci-dessous :

Toxicologie Professionnelle et Environnementale - DBTP - IBP - CHU Grenoble - CS 10217 - 38043 Grenoble cedex 09 (04.76.76.51.78 - AAugier@chu-grenoble.fr)

**Nom Usuel :** ..... **Prénom :** .....  
**Nom de Naissance:**.....**Date de naissance :** ...../...../..... **Sexe :**  F  M  
**Entreprise:** ..... **Ancienneté au poste :** .....  
**Tabagisme :**  Fumeur : Nombre de cigarettes par jour : .....  Tabagisme passif  Non fumeur  
**Alimentation au poste :**  oui  non

**Procédés de fabrication de l'entreprise**

**Moules fermés :**  Automatique  Semi-automatique  **Moules ouverts:** Application manuelle:  Oui  Non

**Application de gel-coat :**  Oui  Non

**Type de pièces:**  Petites pièces (ex coffres), Dimensions: ..... Poids:.....  
 Grosses pièces (ex capot de bus), Dimensions: .....  
 Grosses pièces creuses (ex coques de bateaux), Dimensions: .....

**Espace confiné:**  Oui  Non (ex: Réparations à l'intérieur de coques de bateaux)

**Teneur en styrène:** **Gel-coat:** **Résine:**  
 Classique (>35% styrène)  Classique (>35% styrène)  
 Faible teneur en styrène (<35%)  Faible teneur en styrène (<35%)  
 Faible émission de styrène (FES)  Faible émission de styrène (FES)  
 Autre:.....  Autre:.....

**Poste de travail: quelles tâches réalisez-vous la semaine des prélèvements?**

**Application de gel-coat:**  Oui  Non Si oui:  par pulvérisation  pinceau/rouleau  Robotisé

➤ **Procédé moules ouverts:**  
**Application de la résine:**  
 par contact (rouleau, brosse)  par pulvérisation de résine seule  
 par projection simultanée (résine + fibre de verre)  Application robotisée

**Phase d'ébullage:**  Oui  Non

➤ **Procédé moules fermés:** Avec aspiration intégrée sur machine:  Oui  Non  
**Type de process:**  Automatique: Conduite et surveillance simples de la machine  
 Semi-automatique: Réception manuelle des pièces en sortie de moulage  
 Alimentation manuelle en résine  Autre:.....

**Type de moules:**  Infusion: utilisation d'une bache, injection par dépression de la résine sur le moule  
 Moulage sous vide de la résine sur le renfort  
 RTM: migration de la résine par basse pression sur le renfort (<5bar)  
 BMC: injection sous pression d'un composé résine + renfort  
 SMC: moulage sous presse d'une feuille pré-impregnée

➤ **Autres procédés**  Enroulement filaire  Pultrusion  Centrifugation

➤ **Autres tâches réalisées:**  préparation des mélanges  nettoyage des outils  
 Finitions (détourage, ponçage, perçage, collage)  Autre:.....

➤ **Facteurs d'ambiance:**  
**Ambiance sonore:** ..... **Utilisation de bouchons anti-bruit:**  non  oui

**Co-exposition à d'autres solvants que le styrène:**  Acétone  méthanol  Benzène  Toluène  Xylène  
 Ethylbenzène  Phénylglycol  Autres:.....

**Niveau de charge physique associée au poste de travail:**  faible  modérée  importante

**Figure Fiche de renseignements - Polyesters - 1/2**

**1<sup>ER</sup> Prélèvement effectué**  
= 1<sup>er</sup> jour de travail, début de poste

Date du prélèvement : ...../...../..... Heure du prélèvement : .....h.....min  
 ♦ Horaire de travail le jour du prélèvement : de .....H..... à .....H.....  
 ♦ Si fumeur : nombre de cigarettes fumées les 4 heures avant la prise de poste : .....

**2<sup>ème</sup> Prélèvement effectué:**

= Fin de poste le dernier jour de travail de la semaine (si exposition régulière)  
ou fin de poste le jour d'exposition (si exposition ponctuelle)

Date du prélèvement : ...../...../..... Heure du prélèvement : .....h.....min  
 ♦ Horaire de travail le jour du prélèvement : de .....H..... à .....H.....  
 Votre activité le jour du prélèvement était :  habituelle  inhabituelle  accidentelle  
 Poste de travail : .....

Description sommaire du travail effectué le jour du prélèvement + durée approximative des tâches:  
 .....  
 .....  
 .....

Produits utilisés/Quantités : .....

- Si fumeur : Nombre de cigarettes fumées les 4 heures avant le poste : ..... pendant le poste : .....  
 - Consommation d'alcool durant la journée du prélèvement / Quantité:.....

**Equipements de protection utilisés**

- **Protection collective sur le poste:**  Oui  Non  
 Aspiration/extraction/ventilation générales  
 Cabine à ventilation horizontale: avec opérateur / sans opérateur (barrer mention inutile)  
 Cabine fermée à ventilation verticale  
 Dossier aspirant  Outils aspirants  Mur aspirant  Autre : .....
- **Protections individuelles Respiratoires :**  Oui  Non  
 Demi-masque  Masque visage entier  filtrant ventilation mécanique (Jupiter)  isolant (adduction d'air)
- 
- Filtre anti-poussières:**  P1, FFP1  P2, FFP2  P3, FFP3  
**Cartouche anti-gaz:**  A(marron)  B(gris)  E(jaune)  K(vert)  1  2  3
- **Protections individuelles cutanées :**  Oui  Non  
 Latex  Nitrile  Vinyle  Néoprène  Crème barrière  Manutention  Anti-coupure  Anti-chaleur  
 Fluorés (type Viton®)

**Cochez les jours où vous avez réalisé les tâches décrites en 1<sup>ère</sup> page**

*(Si des tâches différentes ont été réalisées, si possible les détailler succinctement / durée des tâches  
 Ex J1 gelcoating 1h; J2 conduite de machine 4h; J3 application manuelle 30min + ébullage 30min)*

J1 = Jour du 1 <sup>er</sup> prélèvement	J2	J3	J4	J5	J6

N'oubliez pas de noter le jour du 2<sup>ème</sup> prélèvement

Sous réserve des impératifs de confidentialité des sujets et des sites industriels, les données collectées sur ce questionnaire et les résultats des dosages pourront être utilisés pour des projets de recherches. En application de la Loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (CNIL), vous disposez d'un droit d'accès aux informations vous concernant, traitées par informatique, ainsi qu'un droit de rectification de ces données nominatives. Vous avez le droit de vous opposer au recueil et au traitement des données nominatives vous concernant en contactant le laboratoire aux coordonnées ci-dessous :

Toxicologie Professionnelle et Environnementale - DBTP - IBP - CHU Grenoble - CS 10217 - 38043 Grenoble cedex 09 (04.76.76.51.78 - AAugier@chu-grenoble.fr)

# **Evaluation des risques sanitaires chez les travailleurs exposés au styrène par la surveillance biologique de l'exposition professionnelle (SBEP)**

## **Health risk assessment in styrene-exposed workers using biological surveillance of professional exposure**

Introduction : Le styrène, produit largement utilisé dans de nombreux secteurs industriels dont la plasturgie, est suspecté neurotoxique et cancérigène. Le but de ce travail était d'évaluer l'exposition professionnelle au styrène dans différents secteurs d'activité et d'identifier les facteurs pouvant influencer ces niveaux d'exposition afin d'en dégager des recommandations de prévention.

Méthode : Une surveillance biologique de l'exposition a été réalisée de décembre 2015 à mai 2016 chez des travailleurs des secteurs de la plasturgie (polyesters), des copolymères et des garages de la région Rhône-Alpes. Deux prélèvements d'urine ont été réalisés en début de semaine début de poste (DS-DP) et fin de semaine fin de poste (FS-FP), parallèlement au recueil d'informations concernant le poste de travail à l'aide d'un questionnaire individuel. Les acides mandélique (MA) et phénylglyoxylique (PGA), métabolites urinaires majoritaires du styrène, ont été analysés par Chromatographie Liquide à Haute Performance couplée à un détecteur Ultra-Violet et exprimés en  $\text{mg.g}^{-1}$  de créatinine.

Résultats : 273 prélèvements urinaires ont été collectés chez 137 salariés de 16 entreprises, dont 87% travaillaient dans les polyesters. Les concentrations les plus élevées ont été observées dans le secteur des polyesters, que ce soit en DS-DP (moyenne géométrique ( $M_G$ ) = 18 et maximum (max) = 199  $\text{mg.g}^{-1}$  de créatinine) ou en FS-FP ( $M_G$  = 83 et max=1106  $\text{mg.g}^{-1}$  de créatinine), avec des niveaux moyens 5 fois plus élevés en DS-DP et 20 à 40 fois plus élevés en FS-FP que pour les copolymères ou les garages. Les niveaux en FS-FP sont significativement plus élevés qu'en DS-DP dans les polyesters mais pas dans les autres secteurs, et 3,5% des sujets travaillant dans les polyesters avaient des niveaux supérieurs aux valeurs admissibles en milieu professionnel (somme de MA et PGA = 600  $\text{mg.g}^{-1}$  de créatinine). Dans les polyesters, les procédés en moule ouvert étaient associés à des expositions plus importantes qu'en moule fermé, et le procédé de projection simultanée générait les expositions les plus fortes. Les facteurs identifiés comme influençant les concentrations de fin de semaine étaient les niveaux de base de début de semaine, la nature du procédé, la proximité de la source de pollution, l'utilisation de masques respiratoires, la proportion de styrène dans les résines et le type de moule utilisé.

Conclusion : Alors que les expositions au styrène dans la mise en œuvre des copolymères ou dans les garages sont faibles, elles restent élevées dans le secteur des polyesters. L'intervention sur le procédé (teneur en styrène, travail en moule fermé), les équipements de protection (aspirations à la source, masques respiratoires) et les pratiques individuelles (éloignement de la source, respect des règles de sécurité) devraient permettre de diminuer les expositions et donc les risques sanitaires des sujets exposés à cette substance.

*Mots clefs* : Styrène, acide mandélique, acide phénylglyoxylique, indicateurs biologiques d'exposition, surveillance biologique des expositions, plasturgie, polyesters stratifiés, copolymères, mastics.