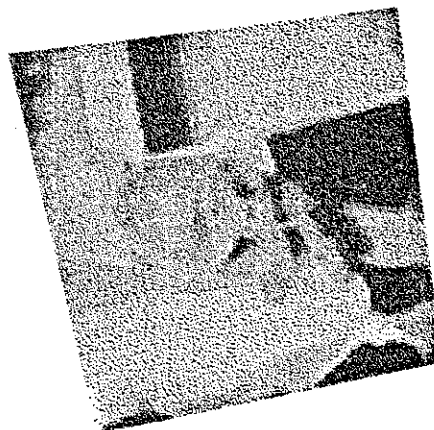


Relation entre l'exposition au styrène et les effets sur la santé

Analyse critique
de la littérature

Rodolphe Vachon
Claude Viau
Jules Brodeur
Michel Gérin



BILANS DE CONNAISSANCES

Juin 1998

B-053

RAPPORT



IRSST
Institut de recherche
en santé et en sécurité
du travail du Québec

La recherche, pour mieux comprendre

L'Institut de recherche en santé et en sécurité du travail du Québec (IRSST) est un organisme de recherche scientifique voué à l'identification et à l'élimination à la source des dangers professionnels, et à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes. Financé par la CSST, l'Institut réalise et finance, par subvention ou contrats, des recherches qui visent à réduire les coûts humains et financiers occasionnés par les accidents de travail et les maladies professionnelles.

Pour tout connaître de l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement au magazine *Prévention au travail*, publié conjointement par la CSST et l'Institut.

Les résultats des travaux de l'Institut sont présentés dans une série de publications, disponibles sur demande à la Direction des communications.

Il est possible de se procurer le catalogue des publications de l'Institut et de s'abonner à *Prévention au travail* en écrivant à l'adresse au bas de cette page.

ATTENTION

Cette version numérique vous est offerte à titre d'information seulement. Bien que tout ait été mis en œuvre pour préserver la qualité des documents lors du transfert numérique, il se peut que certains caractères aient été omis, altérés ou effacés. Les données contenues dans les tableaux et graphiques doivent être vérifiées à l'aide de la version papier avant utilisation.

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec

IRSST - Direction des communications
505, boul. de Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : (514) 288-1 551
Télécopieur: (514) 288-7636
Site internet : www.irsst.qc.ca
© Institut de recherche en santé
et en sécurité du travail du Québec,

Relation entre l'exposition au styrene et les effets sur la santé

**Analyse critique
de la littérature**

**Adolf Vyskocil, Claude Viau,
Jules Brodeur et Michel Gérin
Université de Montréal**

**BIENS DE
CONNAISSANCES**

RAPPORT

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	5
1 INTRODUCTION.....	8
2 TOXICOCINÉTIQUES.....	9
2.1 Absorption.....	9
2.1.1 Exposition par inhalation.....	9
2.1.2 Exposition par voie orale.....	10
2.1.3 Exposition par voie cutanée.....	10
2.2 Distribution.....	11
2.2.1 Exposition par inhalation.....	11
2.2.2 Exposition par voie orale.....	12
2.2.3 Exposition par voie cutanée.....	13
2.3 Métabolisme.....	13
2.4 Excrétion.....	15
2.4.1 Exposition par inhalation.....	15
2.4.2 Exposition par voie orale.....	17
2.4.3 Exposition par voie cutanée.....	17
2.5 Conclusion.....	18
3 EFFETS SUR LA SANTÉ.....	19
3.1 Effets aigus.....	19
3.1.1 Mortalité.....	19
3.1.2 Effets neurologiques (recherches en laboratoire sur des volontaires)	19
3.1.3 Effets sur la respiration.....	21
3.1.4 Effets gastrointestinaux.....	21
3.1.5 Effets oculaires.....	21
3.1.6 Seuil de détection olfactif.....	22
3.2 Exposition chronique.....	25
3.2.1 Effets neurotoxiques.....	25
3.2.1.1 Symptômes prénarcotiques et autres manifestations de	
neurotoxicité.....	26
3.2.1.2 Etudes avec encéphalographie.....	36
3.2.1.3 Tests neuropsychologiques.....	39
3.2.1.3.1 Temps de réaction.....	39
3.2.1.3.2 Perception des couleurs.....	48
3.2.1.3.3 Autres tests.....	51
3.2.1.4 Vitesse de conduction nerveuse.....	56
3.2.1.5 Otoneurotoxicité.....	62
3.2.1.6 Changements neurochimiques.....	65
3.2.2 Effets sur la respiration.....	68
3.2.3. Effets gastrointestinaux.....	75
3.2.4 Effets hématologiques.....	75
3.2.5 Effets hépatiques.....	77
3.2.6 Effets rénaux.....	79
3.2.7 Effets oculaires.....	81
3.2.8 Effets immunologiques.....	81
3.3 Effets sur la reproduction.....	82
3.4 Effets sur le développement.....	88
3.5 Effets génotoxiques.....	89

3.5.1	Résumé des revues bibliographiques de l'ATSDR et de l'OMS.....	89
3.5.2	Mise à jour.....	91
3.6	Cancérogénicité.....	95
3.6.1	Sommaire des revues de l'ATSDR et de l'OMS.....	95
3.6.2	Mise à jour.....	97
3.7	Conclusion générale.....	98
4	BIBLIOGRAPHIE.....	105
5	ANNEXES.....	117
5.1	Composition de résines et autres matières premières.....	117
5.2	Les procédés de mise en oeuvre.....	117
5.2.1	Vue d'ensemble des procédés.....	117
5.2.2	Le moulage par contact.....	117
5.3	L'exposition au styrène dans l'industrie du plastique renforcé à la fibre de verre.....	118
5.3.1	Concentrations de styrène dans les principaux postes de travail	118
5.3.2	Les pics de concentration.....	120
5.3.3	Discussion.....	123
5.3.4	Conclusion.....	124
	REMERCIEMENTS.....	138

RÉSUMÉ

L'absorption du styrène se fait principalement par inhalation et, moindrement, par voie cutanée. Le styrène est métabolisé principalement en 7,8-époxyde (oxyde de styrène) par le système des oxydases à fonction mixte. D'un point de vue cinétique, l'exposition d'animaux de laboratoire à des niveaux croissants de styrène résulte en la saturation progressive des voies métaboliques. Ainsi, le métabolisme du styrène est saturé au-dessus de $426\text{--}852\text{ mg/m}^3$ chez l'humain, selon le degré d'activité physique. Ceci a pour conséquence d'augmenter la proportion de styrène inchangé qui s'accumule dans les graisses.

Chez l'humain, le temps de demi-vie pour l'élimination du styrène dans le tissu adipeux est de deux à trois jours. Les principaux métabolites urinaires détectés sont l'acide mandélique et l'acide phénylglyoxylique. L'élimination urinaire de l'acide mandélique est biphasique avec un temps de demi-vie de 2,5-9,4 heures pour la phase initiale et de 16,6-30 heures pour la seconde phase. L'élimination de l'acide phénylglyoxylique est plus lente que celle de l'acide mandélique avec un temps de demi-vie de 10,5 heures. Au moins 97% du styrène est éliminé dans l'urine par voie de transformation métabolique, alors que moins de 3% est éliminé inchangé dans l'air expiré.

Les études en laboratoire et en milieu professionnels ont démontré que les effets néfastes pour la santé les plus fréquemment rapportés suite à une exposition au styrène sont l'irritation des yeux, ainsi que l'irritation des membranes muqueuses du nez et de la gorge. Les symptômes apparaissent quand les travailleurs sont exposés à des concentrations de styrène ne dépassant pas 1244 mg/m^3 , mais incluant des pics d'exposition à court terme parfois très élevés. De plus, des volontaires exposés à 920 mg/m^3 de styrène pendant 20 min ou à 1602 mg/m^3 durant une heure ont développé une irritation nasale caractéristique. L'irritation oculaire, quant à elle, a été observée à partir de 1602 mg/m^3 .

Les études menées chez des travailleurs exposés aux vapeurs de styrène en milieu de travail suggèrent que les effets neurotoxiques sont probablement les indicateurs de toxicité du styrène les plus sensibles. Les données disponibles ne permettent cependant pas d'établir de *NOAEL* et/ou de *LOAEL* pour les effets neurotoxiques suite à une exposition par inhalation aiguë ou chronique. Mais la majorité de ces études comportent des lacunes majeures, telles qu'une description tronquée de l'exposition, un trop petit nombre de sujets et des facteurs confondants contrôlés inadéquatement. Seuls quelques travaux permettent de distinguer les effets à court terme des effets à long terme.

L'évaluation de l'exposition des travailleurs au styrène dans l'industrie de la fabrication d'articles en plastique renforcé à la fibre de verre a démontré que les pics de concentrations doivent être pris en considération dans l'évaluation des effets aigus et chroniques sur la santé suite à l'exposition occupationnelle au styrène. Il apparaît évident qu'il n'est pas justifié d'établir un lien entre les effets observés en se basant uniquement sur les concentrations moyennes pondérées sur 8 h, surtout pour les effets aigus du styrène. Ceci pourrait conduire à une surestimation de la toxicité du styrène.

Nous avons préparé une grille de la fiabilité des études quant (1) à la qualité de la présentation de l'exposition des sujets au styrène et (2) à la qualité de l'évaluation des effets nocifs, y compris le contrôle des facteurs confondants. En prenant en considération cette classification, nous avons proposé un seuil de concentration du styrène pour chaque effet neurotoxique et nous avons suggéré un degré de fiabilité pour chaque seuil.

Des études dont la fiabilité est moyenne, suggèrent la présence de symptômes prénarcotiques pour des

concentrations de styrène dépassant 213 mg/m³ pendant 15 minutes. Il a été impossible de déterminer une valeur au-delà de laquelle des anomalies pourraient être détectables sur les EEG. Les données disponibles suggèrent avec une fiabilité élevée un allongement du temps de réaction lorsque les concentrations des pics excèdent 240 mg/m³. Le seuil au-delà duquel il y a perte de perception des couleurs semble se situer avec une fiabilité élevée à des concentrations de pics d'environ 240 mg/m³ pendant 15 minutes. Avec une fiabilité moyenne, de faibles scores dans d'autres tests neurocomportementaux peuvent survenir à des concentrations de pics supérieures à 300 mg/m³. Il y a de preuves convaincantes (fiabilité élevée) qu'une exposition à long terme à des concentrations n'excédant pas 300 mg/m³ pendant 15 minutes ne peut causer des effets nocifs sur la vitesse de conduction nerveuse. Des effets sur les mesures se rapportant à l'équilibre semblent survenir, avec une fiabilité moyenne, à des concentrations de pics inférieures à 300 mg/m³.

Les tests sur les fonctions pulmonaires sont normaux chez les travailleurs exposés jusqu'à 1244 mg/m³ de styrène, avec des pics d'exposition allant jusqu'à 6390 mg/m³. Une étude a mentionné des bronchites chroniques sans complications chez des travailleurs ayant une concentration urinaire en AM de 808 mg/L (dont l'exposition au styrène a été estimée à 172 mg/m³), mais ces derniers étaient aussi exposés à des pics de concentration pouvant atteindre 2130 mg/m³. De plus, aucune information sur des expositions à long terme n'a été fournie, qui auraient permis de tirer une conclusion définitive.

Il a été démontré que le seuil de détection olfactif du styrène se situait entre 0,2 et 0,34 mg/m³; l'odeur devient nettement incommodante aux fortes concentrations. Cependant, la capacité de détecter cette odeur s'atténue au fur et à mesure que les individus exposés s'adaptent.

Plusieurs études indiquent que l'inhalation de styrène par les humains est sans effets, ou bien est accompagnée d'effets mineurs au niveau du sang. Les principales lacunes de ces études sont la faiblesse du protocole expérimental de type transversal, l'exposition à d'autres produits chimiques, ainsi qu'une description insuffisante de l'exposition. Cependant, d'après l'étude bien menée de Stengel, il y aurait un effet direct de l'exposition au styrène sur la distribution statistique de certains paramètres hématologiques pour des concentrations inférieures à 426 mg/m³.

Les études réalisées sur les humains et portant sur les effets hépatiques de l'inhalation de styrène ont souvent utilisé les niveaux d'activité sériques d'enzymes comme indicateur d'atteinte hépatique. En général, les études sur les humains ont donné des résultats négatifs ou équivoques. Bien qu'une étude bien menée sur des travailleurs exposés à des concentrations moyennes en styrène relativement élevées de 511 mg/m³, avec des pics allant jusqu'à 852 mg/m³, ait donné des résultats négatifs, les études animales suggèrent que l'inhalation de styrène affecterait les fonctions hépatiques mais, probablement, seulement qu'à des niveaux d'exposition très élevés.

La capacité du styrène à exercer des effets toxiques au niveau des reins a été étudiée chez les humains. Deux études ont montré que 100 à 225 mg/m³ de styrène n'avaient aucun effet sur les fonctions rénales et deux autres ont observé des changements. Mais les effets rénaux observés étaient le plus souvent peu importants et leur incidence ne corrélait pas avec les indices d'exposition au styrène. L'induction d'une néphrotoxicité chronique suite à une exposition à de faibles concentrations de styrène demeure donc très hypothétique.

Seules deux études d'importance ont été retenues pour la révision des effets immunologiques. Issues du même laboratoire, elles indiquent qu'une exposition professionnelle au styrène modifie la distribution des

différents types de lymphocytes. Ces changements traduisent une réduction de l'immunité à médiation cellulaire, avec également des effets mineurs sur l'immunité à médiation humorale. Cependant, les valeurs diagnostique et pronostique des changements immunologiques associés à l'exposition au styrène restent à être déterminées. Le manque de données rend difficile la formulation d'une conclusion sur les effets immunotoxiques du styrène.

Les résultats de quelques études indiquent que les travailleuses exposées au styrène ont un plus haut taux d'avortements spontanés que les groupes témoins. D'autres travaux n'ont cependant pu mettre en évidence ce lien. L'interprétation de ces études est difficile à cause des faibles effectifs utilisés et de l'exposition à de multiples autres produits chimiques dans le milieu de travail. Les études sur l'exposition au styrène et le cycle menstruel ont donné des résultats, eux aussi, contradictoires et difficilement interprétables. Ainsi, les travailleuses participant au suivi n'ont pas été exposées uniquement au styrène mais aussi à d'autres produits chimiques, les concentrations d'exposition au styrène n'ont pas été détaillées avec précision et il existait des facteurs de risque non contrôlés en rapport avec le dysfonctionnement menstruel. En ce qui concerne la toxicité de reproduction chez l'homme, les données obtenues ne permettent pas de tirer de conclusion définitive.

L'évaluation d'effets potentiels du styrène sur le développement embryonnaire et foetal chez les travailleuses exposées suggère que ce produit n'est pas tératogène pour l'humain, bien que les niveaux d'exposition n'aient pas été correctement déterminés.

Des données de mutagenicité de travailleurs exposés au styrène suggèrent qu'une exposition à ce produit chimique peut provoquer une incidence accrue d'aberrations chromosomiques (tels les cassures et les brèches dans les chromosomes). L'interprétation de ces données, cependant, est rendue difficile en raison de l'exposition à une multitude d'autres produits chimiques. Les données plus récentes, présentées dans la section 3.5.2, ont montré que l'exposition au styrène provoque une incidence accrue d'échange de chromatides soeurs dans quatre des neuf études présentées et aucun changement dans la formation de micronucléi dans chacune des sept études disponibles. Mais vu qu'il n'était pas de notre mandat d'évaluer ces travaux, nous ne formulerons ici aucune conclusion.

Bien que plusieurs études épidémiologiques sur des travailleurs exposés suggèrent une association entre l'exposition au styrène et une augmentation du risque de développer une leucémie ou un lymphome, ces preuves restent généralement non fondées à cause de la possible exposition à de multiples autres produits chimiques ainsi que de la description inadéquate des niveaux et des durées d'exposition. Bien que les preuves émanant d'études animales soient limitées, les résultats de ces études suggèrent que le styrène est faiblement cancérigène chez certaines souches de rats et de souris. Ni l'EPA, ni l'OMS n'ont pu arriver, à ce jour, à classer le styrène dans l'une ou l'autre des différentes catégories de produits cancérigènes qu'ils ont établies. L'IARC l'a classé dans le groupe 2B qui, selon son échelle de classement, correspond à un cancérigène possible pour l'humain.

1 INTRODUCTION

Le styrène est un produit chimique de base extrêmement important, utilisé de façon abondante dans la fabrication de nombreux polymères et copolymères, tels le polystyrène, l'acrylonitrile-butadiène-styrène, l'acrylonitrile-styrène, ainsi que les latex et les caoutchoucs en styrène-butadiène. L'exposition des humains au styrène est potentiellement plus importante dans les sites de production d'éléments de grandes dimensions faits en polyester renforcé de fibres de verre, tels que les bateaux, où l'application de ce produit chimique se réalise manuellement ou à l'aide de vaporisateurs (1).

Divers aspects de la toxicité du styrène ont été bien étudiés et il existe plusieurs revues sur ce sujet (2-10). La présente revue de littérature traite de la toxicocinétique ainsi que de la toxicologie du styrène chez les humains. A cause de ses propriétés liposolubles et de ses effets aigus et chroniques sur le comportement, l'étude de la toxicité du styrène a porté surtout sur ses capacités à endommager le système nerveux. Une attention particulière a été consacrée aux effets pré narcotiques et aux autres symptômes neurotoxiques.

Presque toutes les études épidémiologiques concernant le styrène ont porté sur les travailleurs de l'industrie de plastiques renforcés en fibres de verre, dont une grande proportion était employée à la fabrication de bateaux. Pendant son application manuelle ou par vaporisation, 10% à 15% du styrène s'évapore dans le milieu de travail. Chez un groupe de travailleurs de ces industries, il n'est pas rare que l'exposition par inhalation varie de plusieurs ordres de grandeur dans une journée de travail typique, selon le niveau de contrôle exercé sur le procédé de fabrication (5,7,11).

La grande majorité des études portant sur la neurotoxicité a lié des effets neurotoxiques aigus et/ou chroniques avec des concentrations moyennes pondérées sur 8 heures. Selon notre étude des profils d'exposition des travailleurs dans cette industrie, les pics d'exposition à court terme méritent d'être évalués en détail ainsi que leur possible rôle dans les effets neurotoxiques de styrène. C'est sur ce problème que nous avons concentré notre attention dans l'évaluation des effets neurotoxiques de styrène.

Conformément aux termes de l'accord qui nous lie à l'IRSST, les effets mutagènes et cancérogènes ont été décrits sommairement, à partir de données issues de sources secondaires (3,7), sans que nous y ayons apporté notre propre évaluation. Les articles originaux concernant ces deux effets n'ont pas été tous lus, à l'exception des travaux récents, placés dans la section intitulée "Mise à jour". Ces derniers, également, ont été décrits mais n'ont pas fait l'objet d'évaluation critique.

Pour faciliter la comparaison entre les diverses études ainsi que pour améliorer la lecture de ce document, les concentrations atmosphériques en styrène ont été exprimées selon un système d'unités de concentration unique (mg/m^3) tout au long du présent travail. Lorsque des ppm ont été trouvés dans la source originale, ceux-ci ont été transformés en mg/m^3 , selon le facteur de conversion $1 \text{ ppm} = 4,26 \text{ mg}/\text{m}^3$, et apparaissent alors en italique dans le texte. Les moteurs de recherche qui ont servi à la présente revue de littérature sont *POLTOX I* (Cambridge Scientific Abstracts et SilverPlatter Int., U.S.A.), *Medline* (version disques compacts) ainsi que *Current Contents*.

2 TOXICOCINÉTIQUES

Ce chapitre présente les données nécessaires à la compréhension de la toxicité du styrène chez les humains. Un complément d'information sur le métabolisme du styrène chez les animaux de laboratoire ou sur les modèles pharmacocinétiques peut être trouvé dans la revue bibliographique de Sumner et Fennell (12).

2.1 Absorption

2.1.1 Exposition par inhalation

L'absorption du styrène lors d'expositions par inhalation est rapide chez les humains et les animaux (13-15). Dans les études menées par Ramsey et Young (13) ainsi que Ramsey et coll. (15) sur quatre volontaires, une seule exposition à 341 mg/m^3 de styrène pendant six heures s'est traduite par une concentration sanguine maximale de 920 µg/L à la fin du traitement. Pour les expositions journalières répétées aux mêmes concentrations atmosphériques, une concentration sanguine moyenne en styrène de 870 µg/L a aussi été prédite. Pour cela, un modèle à deux compartiments comportant une vitesse d'absorption d'ordre zéro de $99,6 \text{ mg/h}$ a été utilisé.

Approximativement deux tiers du styrène inhalé est retenu dans les poumons chez les humains (16,17). Une étude consistant à exposer sept hommes à 213 mg/m^3 de styrène (valeur dans l'air inspiré) pendant une période de 30 minutes au repos et lors de trois périodes de 30 minutes où ils s'exerçaient sur une bicyclette ergométrique aux puissances de 50, 100 et 150 W a montré que la quantité moyenne de styrène absorbée était environ de 63% (avec une plage de 59-70%) de celle présente dans l'air inspiré. Durant la dernière période de 30 minutes, la quantité absorbée dans l'organisme était de cinq à six fois plus élevée que lors de la première période au repos (16).

Astrand et coll. (4) ont examiné l'absorption pulmonaire du styrène inhalé (213 et 639 mg/m^3) chez 14 sujets en bonne santé, âgés entre 21 et 28 ans, au repos et durant l'exercice (d'une puissance de 50 à 150 W) pendant des périodes de 30 minutes. Les concentrations sanguines ont été mesurées peu de temps après le début de l'exposition et elles suggéraient une absorption rapide. Lors d'un léger exercice (50 W), la ventilation alvéolaire a été augmentée de trois fois alors que la concentration alvéolaire du styrène a peu changé. La concentration de styrène dans le sang artériel a été triplée. Plus de deux tiers du styrène inhalé a été retenu par les sujets.

Des études menées sur l'absorption pulmonaire de 67 - 1000 mg/m^3 de styrène chez les humains, lors d'une simple respiration ou durant des périodes d'exposition allant jusqu'à huit heures, ont montré que l'absorption variait de 45 à 66% selon les conditions d'exposition. Vu que la rétention du styrène dépend du mode de respiration, l'inspiration nasale présentait une meilleure rétention (66%) que l'inspiration orale (59%) (18-20).

Fernandez et Caperos (21), en mesurant l'absorption du styrène chez six hommes, âgé entre 18 et 49 ans, à des niveaux d'exposition allant de 294 à 865 mg/m^3 d'une durée de quatre à huit heures, ont montré que la rétention du styrène, mesurée à partir de la ventilation alvéolaire, variait de 82 à 93%.

Huit hommes exposés à 300 mg/m^3 de vapeurs de styrène pendant deux heures en effectuant un exercice léger (50 W) ont en moyenne absorbé 68% du styrène présent (22).

Teramoto et coll. (23) ont rapporté que chez des Japonais exposés à 43, 213 et 639 mg/m^3 de styrène pendant six minutes, l'absorption moyenne était de 71% chez les hommes ($n=4-8$) et de 76% chez les femmes ($n=4-8$). Il n'a été observé aucun effet pour les différentes concentrations de styrène utilisées.

Petreas et coll. (24) ont comparé la rétention du styrène lors d'une exposition contrôlée utilisant des concentrations constantes ou fluctuantes de styrène dans l'air. Cinq hommes et une femme, âgés entre 26 et 37 ans, ont participé à ces expériences. La première consistait à exposer quatre sujets à 64, 138, 213, 319 et 422 mg/m^3 de styrène pendant des intervalles consécutifs de 100 minutes. La rétention alvéolaire des vapeurs de styrène pendant les expositions à ces concentrations constantes était de 93,5% et était indépendante du niveau d'exposition. Dans la seconde expérience, deux sujets exposés à deux séries de concentrations fluctuantes de styrène (avec une moyenne de 213 mg/m^3) ont eu une rétention alvéolaire de 95,7 à 97,3%.

Lof et coll. (25), qui ont exposé des volontaires (huit témoins n'ayant jamais été en contact avec le styrène ainsi que huit ouvriers professionnellement exposés au styrène) à 296 mg/m^3 pendant deux heures, ont mesuré que l'absorption totale du styrène était de 63%. La concentration de styrène retrouvée dans le sang était plus basse chez les sujets exposés professionnellement que chez ceux qui n'avaient jamais été exposés auparavant.

2.1.2 Exposition par voie orale

Nous n'avons trouvé aucune étude concernant l'absorption du styrène chez les humains par voie orale.

2.1.3 Exposition par voie cutanée

Même si un résumé de communication mentionne qu'il existe un haut degré d'absorption au styrène par voie cutanée (26), le peu d'information disponible indique que l'absorption du styrène par cette voie est probablement faible comparée à l'absorption par d'autres routes d'exposition. Dans l'étude de Dutkiewicz et Tyras (26), l'application de styrène liquide sur l'avant-bras d'hommes résultait en une vitesse d'absorption de 9-15 $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{h}$. Celle-ci était de 0,004-0,180 $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{h}$ quand la concentration en styrène appliquée sous la forme de solution aqueuse était entre 66,5 et 269 mg/L .

Par contre, quand la main de sujets masculins ($n=9$), âgés entre 21 et 42 ans, était plongée dans du styrène liquide pendant 10 à 30 minutes, la vitesse d'absorption à travers la peau était très basse ($0,06 \pm 0,03 \text{ mg}/\text{cm}^2/\text{h}$) (27). Ainsi, il semble que l'absorption de styrène liquide à travers la peau ne représente pas une contribution majeure sur l'ensemble de l'exposition des travailleurs au styrène. La vitesse d'absorption semble être affectée par la durée de l'exposition, puisque les plus hautes vitesses sont observées au début de la période d'exposition. La haute vitesse d'absorption rapportée par Dutkiewicz et Tyras (26) inclut certainement la vitesse de disparition du solvant de la surface de la peau, probablement par évaporation (26,27).

Riihimäki et Pfaffli (28) ont montré que chez deux fumeurs masculins, habillés d'un pyjama et de chaussettes, l'exposition cutanée à 2556 mg/m^3 de vapeurs de styrène pendant trois heures et demi, comprenant trois périodes d'exercices légers de 10 minutes, a conduit à une pénétration percutanée

correspondant à environ 1.9% de la quantité estimée être absorbée par les voies respiratoires. Des respirateurs couvrant toute la figure ont été utilisés pour empêcher l'absorption par inhalation et la température ambiante était maintenue à 25°C avec 50% d'humidité relative. Les niveaux sanguins ont atteint un pic trois heures après le début de l'exposition puis ils se sont abaissés durant les quatre heures qui ont suivi. Le petit nombre de sujets utilisés pour cette expérience ainsi que la variabilité des résultats ne permettent pas de tirer de conclusion définitive pour cette étude. Cependant, il semble qu'en milieu de travail, l'absorption percutanée du styrène présent dans l'air environnant à travers de la peau saine est insignifiante dans les situations d'exposition non extrêmes, comme, par exemple, lors du nettoyage de réacteurs.

Fields et Horstman (29), qui ont étudié 18 travailleurs portant des respirateurs sur le lieu de travail où la concentration en styrène était de 426 mg/m³, ont rapporté que la quantité d'acide mandélique (AM) trouvée dans leurs urines représentait environ 10% (178 mg/L) de la concentration de ce composé dans les urines (1655 mg/L) d'un groupe de cinq travailleurs non protégés avec un masque. Malheureusement les travailleurs n'ont pas porté les masques pendant toute la durée de travail, donc il est bien possible que ces 10 % proviennent essentiellement de l'inhalation.

Wieczorek (30) a exposé 4 volontaires par la voie cutanée à 1 300 - 3200 mg/m³ de vapeur de styrène. Le coefficient d'absorption cutanée des vapeurs était de 0.022 m³/h. L'auteur a calculé que l'absorption cutanée a contribué environ 5 % de la dose absorbée par le système respiratoire sous les mêmes conditions expérimentales.

2.2 Distribution

2.2.1 Exposition par inhalation

Des études faites sur les animaux de laboratoire ont pu démontrer que le styrène est distribué partout à travers les tissus et les organes et qu'il peut s'accumuler dans le tissu adipeux. Les travaux sur la distribution du styrène chez l'humain se sont nécessairement limités à l'analyse quantitative dans le sang, l'air expiré et dans le tissu adipeux.

Dans une étude menée par Engstrom (16,31), sept hommes, âgés entre 22 et 30 ans, ont été exposés à une concentration de styrène de 216 mg/m³ pendant 30 minutes au repos et durant trois périodes de 30 minutes où ils s'exerçaient sur une bicyclette ergométrique exigeant une intensité de travail de 50, 100 ou de 150 W. L'absorption moyenne du styrène était de 490 mg, correspondant à 63% de la quantité inspirée. Des échantillons de tissu adipeux sous-cutané ont été prélevés avant l'exposition ainsi que 30 minutes, deux, quatre et 21 heures après le traitement. De plus, quatre de ces sujets ont subi des biopsies durant la première et la deuxième semaines qui ont suivi l'exposition. Vingt et une heures après l'exposition, la concentration moyenne dans le tissu adipeux était de la même grandeur (environ 3,5 mg/kg) que deux à quatre heures après l'exposition. Grâce à la concentration de styrène mesurée jusqu'à 13 jours après la fin du traitement, il a été possible d'estimer que le temps de demi-vie du styrène dans les tissus adipeux se situait entre 53 et 96 heures.

Ramsey et Young (13) ont exposé des volontaires à 341 mg/m³ pendant six heures et ont observé que l'élimination du styrène dans le sang, après exposition, correspondait à un modèle à deux compartiments.

Ils ont aussi spéculé que l'accumulation du styrène ne se produirait pas après une exposition journalière répétée aux concentrations ne dépassant pas 852 mg/m^3 .

La distribution du styrène a aussi été étudiée chez huit hommes exposés à environ 300 mg/m^3 de styrène pendant deux heures et qui s'exerçaient légèrement (travail d'une puissance de 50 W) (22). Les résultats ont montré que le niveau sanguin de styrène se maintenait stable à approximativement à $20 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ($2,1 \text{ mg/L}$) après 75 minutes d'exposition. Le temps de demi-vie pour la période d'élimination dans le sang était de 41 minutes. Les concentrations de styrène dans le tissu adipeux étaient environ de $50 \text{ } \mu\text{mol/kg}$ ($5,2 \text{ mg/kg}$) après 30 à 90 minutes d'exposition.

Un certain nombre d'études concernant la détermination de concentrations de styrène dans le sang et le tissu adipeux de travailleurs exposés à ce produit chimique en milieu de travail ont été réalisées. Ces études ont été conduites non seulement pour rechercher une corrélation entre les niveaux tissulaires en styrène et les niveaux d'exposition à ce composé, mais elles ont aussi servi à établir son accumulation dans le tissu adipeux.

Engstrom et coll. (17) ont mesuré les concentrations aériennes en styrène dans une usine de polymérisation et ont analysé des échantillons de tissu adipeux sous-cutané de trois travailleurs qui avaient été exposés à ce produit depuis quatre ans et demi. Les concentrations dans l'air (moyenne pondérée d'exposition) allaient de 32 à 85 mg/m^3 et, quotidiennement, l'absorption moyenne de styrène chez les trois volontaires était de 1934 , 343 et 558 mg , respectivement. Les concentrations dans le tissu adipeux étaient de $2,8$, $4,0$ et $8,1 \text{ mg/kg}$ au début de la semaine de travail et de $4,7$, $7,7$ et $11,6 \text{ mg/kg}$ à la fin de celle-ci. Les auteurs de cette étude ont estimé que le temps de demi-vie du styrène dans les graisses sous-cutanées était de 76 et de 125 heures chez les deux sujets qui étaient exposés respectivement à 65 et 85 mg/m^3 .

Wolff et coll. (32) ont mesuré les concentrations de styrène dans le tissu adipeux sous-cutané de la cuisse chez 25 travailleurs, dont les niveaux d'exposition ont été estimés à $4,3$ - $89,5 \text{ mg/m}^3$ de styrène. Il a été démontré que le styrène persistait dans ce tissu pendant aussi longtemps que trois jours après l'exposition, alors que les métabolites urinaires et le styrène présent dans l'air expiré n'ont été présents que durant les 16 heures qui ont suivi l'exposition. Une étude, apparentée à la précédente (33), suggère que les niveaux de styrène dans le tissu adipeux de la même région chez un autre groupe de 25 travailleurs seraient corrélés au styrène retrouvé dans le sang ainsi qu'aux métabolites urinaires de ce dernier.

Vingt-deux ouvriers d'une fabrique de fibre de verre exposés à 120 - 684 mg/m^3 de styrène pendant des quarts de travail de huit heures avaient des niveaux sanguins en styrène allant de 450 à $3700 \text{ } \mu\text{g/L}$ à la fin de leur quart (34).

2.2.2 Exposition par voie orale

Nous n'avons trouvé aucune étude concernant la distribution du styrène chez les humains après exposition par voie orale.

2.2.3 Exposition par voie cutanée

Nous n'avons trouvé aucune étude concernant la distribution du styrène chez les humains après exposition par voie cutanée.

2.3 Métabolisme

De nombreuses études, en rapport avec les expositions par inhalation, concernent le métabolisme du styrène chez les humains et les animaux. Ces travaux sont résumés dans les compilations de l'ATSDR (3) et de l'OMS (35). La voie biochimique proposée pour le métabolisme du styrène est décrite dans la Figure 1. Ce dernier est transformé en styrène-7,8-époxyde (appelé aussi oxyde de styrène) par le système des mono-oxygénases microsomiales (dépendantes du NADPH et du cytochrome P-450). Ce composé est ensuite hydraté en phényléthylène glycol (styrène-glycol) par l'époxyde-hydratase microsomiale. Finalement, le styrène-glycol est transformé directement en AM ou en acide benzoïque puis en acide hippurique (AH). L'AM est aussi métabolisé en APG. L'AM, l'AH et l'APG sont excrétés dans l'urine. Une voie alternative est la transformation de l'oxyde de styrène par les glutathion-S-transférases cytosoliques en acide mercapturique d'hydroxyphényléthyl, qui est retrouvé dans l'urine. Bien que mineure, une autre voie de biotransformation du styrène chez le rat conduit à la formation du 1- et du 2-phényléthanol ainsi qu'à une cyclisation par hydroxylation aboutissant à la formation d'un métabolite urinaire, le phénol de vinyle. La présence de 4-vinyle-phénol a été signalée dans l'urine de travailleurs exposés au styrène, mais cela était peut être dû à l'utilisation d'une source de styrène pas tout à fait pure (36). Les métabolites urinaires du styrène qui prédominent chez l'humain sont l'AM et l'APG.

Le modèle pharmacocinétique à base physiologique utilisé pour l'inhalation par Ramsey et Andersen (14) indique que le métabolisme du styrène se sature aux concentrations inhalées dépassant 852 mg/m^3 chez la souris, le rat et l'humain. En dessous de ce seuil, le ratio entre la concentration sanguine de styrène et l'air inhalé est contrôlé par la perfusion. Au-dessus de 852 mg/m^3 , ce ratio est contrôlé par le coefficient de partition sang:air et n'a pas de relation linéaire avec le ratio atteint en présence des concentrations d'exposition non saturantes plus petites.

Lof et Johanson (37) ont exposé un homme et une femme, âgés respectivement de 41 et 43 ans, à des vapeurs de styrène pendant deux heures lorsque ceux-ci pratiquaient un léger exercice physique de 50 W sur une bicyclette ergométrique. A quatre occasions, les volontaires étaient exposés à 111, 328, 856 et 1644 mg/m^3 de styrène et les niveaux sanguins de ce dernier pendant et après exposition ainsi que les concentrations en AM dans l'urine ont été mesurées. Les résultats ont montré qu'il y avait une relation non linéaire entre le niveau d'exposition et la concentration en styrène dans le sang artériel ; l'excrétion cumulée de MA de 0 jusqu'à cinq heures après le début de l'exposition indiquait une saturation métabolique. Si l'on applique un modèle pharmacocinétique à base physiologique, la saturation métabolique apparaît à des concentrations de $426\text{-}852 \text{ mg/m}^3$, dépendant du niveau d'activité physique. Des simulations de huit heures d'exposition au styrène à différentes concentrations et différentes intensités de travail ont indiqué qu'un début de saturation apparaît au repos à 852 mg/m^3 et à 426 mg/m^3 quand il y a un léger exercice (d'une force de 50 W). L'excrétion cumulée de MA de 0 jusqu'à 24 heures après le début de l'exposition indiquait, cependant, que la transformation du styrène en AM était simplement retardée.

L'oxyde de styrène a seulement été retrouvé à de faibles concentrations, proches de la limite de détection (0,02 $\mu\text{mol/L}$), dans le sang de travailleurs exposés au styrène (38).

Mendrala et coll. (39) ont étudié les différences inter-espèces dans le métabolisme hépatique du styrène *in vitro*. Leurs résultats ont montré que c'est la souris qui produisait le plus d'oxyde de styrène (à cause d'une forte activité de la styrène-époxydase), suivie du rat et, enfin, de l'humain. C'est chez ce dernier que l'oxyde de styrène était le plus biotransformé en styrène-glycol, car c'est la forme de styrène-oxyde-hydratase retrouvée chez l'humain qui a le plus d'affinité pour l'oxyde de styrène, puisqu'elle possède le K_m le plus bas. Si l'oxyde de styrène est supposé être le métabolite responsable de certaines manifestations de la toxicité induite par le styrène (voir ci-dessous), les résultats de cette étude indiquent qu'il faut être prudent dans l'extrapolation des résultats des études animales vers l'humain pour l'évaluation du risque, car l'humain produit un pourcentage moins élevé de ce métabolite toxique.

La formation de l'oxyde de styrène est peut être une étape importante dans la cancérogenèse du styrène. Comme l'a décrit l'ATSDR (3), plusieurs travaux montrent que l'oxyde de styrène est génotoxique (40,41) et trois études sur les animaux indiquent que l'ingestion de l'oxyde de styrène conduit à une hyperplasie ainsi qu'à une néoplasie de l'estomac (42-44). Le fait que les tumeurs apparaissent seulement dans cet organe suggère que l'oxyde de styrène agit principalement au point de contact avec l'organisme. Ainsi, les tissus qui métabolisent le plus de styrène en oxyde de styrène seraient les plus sensibles aux effets cancérogènes du styrène. Mais l'application d'oxyde de styrène directement sur la peau de souris n'a pas fait augmenter de façon significative la présence de tumeurs cutanées chez ces animaux (45).

Lof et coll. (25), qui ont exposé des volontaires (huit témoins n'ayant jamais été en contact avec le styrène ainsi que huit ouvriers professionnellement exposés au styrène) à 296 mg/m^3 pendant deux heures, ont rapporté que les niveaux de glycol de styrène conjugué avec les glucuronides dans le sang étaient d'environ deux fois supérieurs chez les sujets exposés professionnellement que chez ceux qui n'avaient jamais été exposés auparavant. Cela suggère qu'une pré-exposition au styrène stimule le taux de conjugaison. On ne peut cependant pas exclure que l'exposition à d'autres produits chimiques dans le milieu de travail ait pu également induire le métabolisme du styrène.

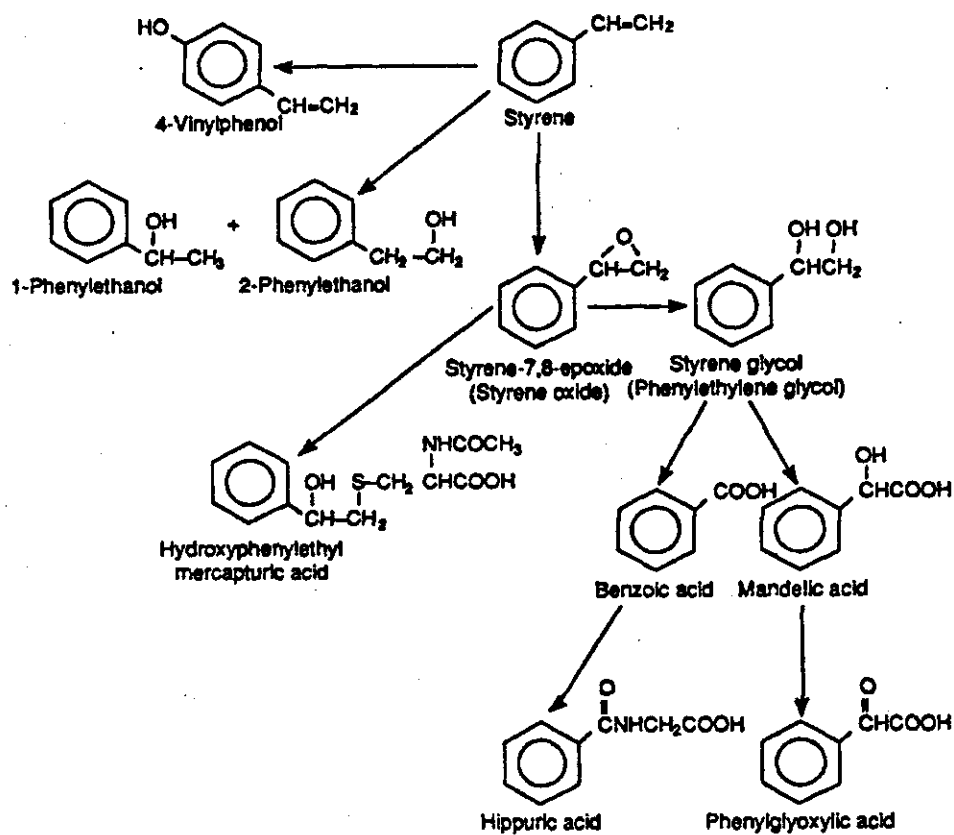


Figure 1. Métabolisme du styrène (ATSDR)

Plusieurs études ont montré que le styrène est presque totalement excrété en métabolites urinaires chez l'humain ; à des doses d'exposition supérieures à 852 mg/m^3 , le profil d'élimination indique une saturation du métabolisme (13,15).

La plupart du styrène inhalé est excrété dans l'urine sous la forme d'AM et d'APG. Dans une étude sur l'excrétion du styrène et de ses métabolites chez l'humain après une exposition à 426 mg/m^3 pendant huit heures, 2,6% du styrène absorbé au total était excrété intact dans l'air exhalé (46). L'AM, l'APG et l'AH étaient excrétés dans l'urine avec un rendement respectif de 56,9%, 33% et de 7,5% par rapport à la dose absorbée.

Une étude sur le taux d'excrétion des métabolites urinaires du styrène a été menée par Guillemin et Bauer (47) sur 9 volontaires masculins âgés entre 21 et 34 ans, après inhalation de 179 à 852 mg/m^3 de styrène durant quatre à huit heures. Vu que les auteurs de cette recherche ont trouvé que les coefficients du taux d'excrétion urinaire de l'AM et de l'APG n'étaient pas affectés par la durée ou le niveau d'exposition, ils ont proposé que des mesures fiables de l'exposition pouvaient être obtenues si les quantités produites en ces deux métabolites étaient totalisées durant les quatre jours qui suivent la fin de l'exposition.

Une autre étude d'inhalation chez l'humain a pu déterminer que 59 à 66% du styrène inhalé était retenu après quatre à huit heures d'exposition à 216 à 852 mg/m^3 (46). L'élimination urinaire de l'AM était biphasique avec un temps de demi-vie de quatre heures pour la première phase (entre 0 et 20 heures après la période d'exposition) et de 25 heures pour la seconde phase (entre 30 et 60 heures après la période d'exposition). L'élimination de l'APG était plus lente que celle de l'AM, puisque son temps de demi-vie était de 10,5 heures pour la période de 0 à 50 heures après la fin de l'exposition. Ces données sont comparables à celles rapportées par Engstrom et coll. (48). Ainsi, chez neuf travailleurs exposés à 17-400 mg/m^3 de styrène, avec une médiane de 98 mg/m^3 , le temps de demi-vie des deux phases d'élimination urinaires de l'AM était de 9,4 et de 16,6 heures.

Chez les travailleurs exposés à 26-130 mg/m^3 de styrène, l'excrétion biphasique de l'AM et de l'APG pendant les trois jours qui ont suivi la fin de l'exposition était semblable avec des temps de demi-vie respectifs de 2,5 et de 30 heures (49).

Dans une autre étude (50) utilisant huit travailleurs Chinois exposés à une concentration moyenne en styrène de $46,8 \text{ mg/m}^3$ pendant quatre heures, et chez lesquels on a prélevé des échantillons d'urine durant les 20 heures qui ont suivi l'exposition, l'AM était rapidement excrété avec un temps de demi-vie de 2,1 heures (ou de 1,9 heures après correction avec la créatinine). L'excrétion de l'APG, quant à elle, se faisait avec un temps de demi-vie de 8,1 heures (ou de 5,1 heures après correction avec la créatinine). Ces valeurs sont plus petites que celles obtenues dans les études expérimentales, suggérant que les facteurs environnementaux, les conditions d'exposition ou les différences ethniques pouvaient affecter les cinétiques d'excrétion du styrène. Dans cette étude, toutefois, il se pourrait que la période de collecte des échantillons ait été trop courte pour permettre l'observation d'une seconde phase d'excrétion.

Ramsey et Young ont exposé quatre volontaires masculins à 341 mg/m^3 de styrène pendant six heures et la concentration de ce dernier dans le sang et dans l'air expiré a été mesurée durant les 41 heures qui ont suivi ce traitement (13,15). Les résultats obtenus ont montré que la concentration sanguine dans le sang disparaissait d'une façon bi-exponentielle, ce qui est caractéristique d'un modèle linéaire à deux

compartiments. La phase initiale d'élimination était rapide avec un temps de demi-vie de 0,58 heures alors que pour la seconde phase, plus lente, il était de 13 heures. La concentration de styrène dans l'air expiré chez les mêmes volontaires se traduisait par une diminution linéaire de nature logarithmique et biphasique, similaire à celle observée pour les concentrations sanguines. Les quantités des métabolites urinaires majeurs du styrène comparés à la quantité de styrène intact éliminée dans l'air expiré indiquait qu'au moins 97% du styrène était éliminé par la voie métabolique.

L'exhalation du styrène après exposition par inhalation a été observée chez des volontaires par Fernandez et Caperos (21). Six sujets ont été exposés à 294-865 mg/m³ pendant des périodes de quatre ou huit heures et les courbes d'élimination des concentrations alvéolaires obtenues étaient, selon les auteurs de ce projet, mieux décrites si un modèle à trois compartiments était utilisé. Les temps de demi-vie allaient de 0,06 à 0,61 heures pour la phase rapide, de 1,01 à 3,75 heures pour la phase médiane et de 10,05 à 24,75 heures pour la phase lente. Il a aussi été calculé que 2,6% de la dose totale de styrène absorbée était éliminée par les poumons.

Dans l'étude de Engstrom et coll. (16), déjà décrite précédemment, l'exhalation du styrène après inhalation de 213 mg/m³ était mesurée chez sept volontaires pendant quatre périodes consécutives de 30 minutes soit au repos, soit dans un cycle de travail. Le profil d'exhalation, qui a été suivi jusqu'à 19 heures après la fin de l'exposition en mesurant les concentrations de styrène dans l'air expiré, a montré que 3% du composé retenu au total était éliminé par les poumons.

Dans les études de Engstrom et coll. (16,17,31), décrites précédemment, le temps de demi-vie du styrène dans le tissu adipeux sous-cutané chez les humains était de 2,2 à 5,2 jours, ce qui a fait conclure aux auteurs de ces observations qu'une exposition journalière répétée au styrène pouvait mener à une bioaccumulation.

2.4.2 Exposition par voie orale

Nous n'avons trouvé aucune étude concernant l'excrétion du styrène chez les humains après exposition par voie orale.

2.4.3 Exposition par voie cutanée

Pour étudier l'absorption cutanée du styrène (28), deux sujets portant des respirateurs alimentés en air ont été exposés à 2556 mg/m³ pendant trois heures et demi alors qu'ils se livraient à un léger exercice. L'analyse des résultats obtenus pour le sang veineux et l'air alvéolaire a montré l'existence d'une élimination bi-exponentielle ; les auteurs de cette étude ont calculé un temps de demi-vie d'environ une heure pour la phase rapide et d'environ dix heures pour la phase lente.

Quand du styrène liquide était appliqué sur l'avant-bras de volontaires masculins, environ 13% de la dose absorbée était excrété sous la forme d'AM, d'après l'étude de Dutkiewicz et Tyras (26) décrite dans la section 2.1.3 de ce document. Il semble, cependant, que les résultats rapportés pour l'absorption soient erronés, ce qui a pu mener à une mauvaise estimation de l'excrétion des métabolites.

2.5 Conclusion

En milieu de travail, l'absorption du styrène se fait principalement par inhalation et, à un moindre degré, par contact de la peau avec la forme liquide de ce produit chimique. L'absorption cutanée des vapeurs de styrène est négligeable dans des situations d'expositions non extrêmes (comme, par exemple, le nettoyage de réacteurs). L'absorption par inhalation du styrène, selon différentes études, peut aller de 45 (absorption pulmonaire totale) à 97% (absorption alvéolaire) de la dose inhalée, mais le niveau fréquemment rencontré est 65%.

L'expérimentation animale a montré que le styrène est largement distribué dans tous les tissus et les organes et qu'il pouvait s'accumuler dans le tissu adipeux.

Le styrène est métabolisé principalement en 7,8-époxyde (oxyde de styrène) par le système des oxydases à fonction mixte. D'un point de vue cinétique, l'exposition d'animaux de laboratoire à des niveaux croissants de styrène résulte en la saturation progressive des voies métaboliques. Chez l'humain, la saturation du métabolisme du styrène survient entre 426 et 852 mg/m^3 chez l'humain, selon l'intensité de l'effort physique (13,14,37). Ceci a pour conséquence d'augmenter la proportion de styrène qui s'accumule dans les graisses.

Chez l'humain, le temps de demi-vie pour l'élimination du styrène dans le tissu adipeux est de deux à trois jours. Les principaux métabolites urinaires détectés sont l'acide mandélique (AM) et l'acide phénylglyoxylique (APG). L'élimination urinaire de l'AM est biphasique avec un temps de demi-vie pour la phase initiale de 2,5-9,4 heures et de 16,6-30 heures pour la seconde phase (46,48). L'élimination de l'APG est plus lente que celle de l'AM puisque son temps de demi-vie est de 10.5 heures. Les quantités des métabolites urinaires majeurs du styrène comparées à celles du styrène intact éliminé dans l'air expiré indiquent qu'au moins 97% du styrène est éliminé par voie métabolique (13,15).

L'élimination du styrène par les poumons est triphasique. La phase initiale a un temps de demi-vie de 0,06 à 0,61 heures, alors qu'il est de 1,01 à 3,75 heures pour la phase médiane et de 10,05 à 24,75 heures pour la phase terminale (21). Il a été calculé que 2,6 à 3% de la dose totale absorbée était éliminée par les poumons (16,21).

Les modèles mathématiques se sont montrés nécessaires pour décrire les cinétiques d'absorption, de distribution et d'élimination. Les modèles pharmacocinétiques à base physiologique permettent, quant à eux, une estimation de l'influence des facteurs individuels tels que le taux de respiration, le pourcentage de graisse corporelle, etc. (51,52).

3 EFFETS SUR LA SANTÉ

La plupart des informations portant sur les effets de l'inhalation au styrène chez les humains proviennent d'études faites sur des travailleurs exposés aux vapeurs de ce produit chimique lors de la fabrication et de l'utilisation de plastiques et de résine, particulièrement les résines de polystyrène dont les niveaux d'exposition ont été exprimés sous la forme d'une plage de concentrations de styrène trouvées dans l'air.

Cependant, il existe quelques études cliniques dans lesquelles, les expositions chez l'humain ont été mieux quantifiées. Leurs objectifs ont porté sur les effets irritants de l'inhalation de vapeurs de styrène sur les muqueuses membranaires et sur le système nerveux central.

3.1 Effets aigus

3.1.1 Mortalité

Chez l'humain, nous n'avons trouvé aucune étude dans la littérature scientifique qui était capable de relier directement des décès à une exposition au styrène en milieu de travail.

Chez les animaux, les études d'inhalation indiquent que la toxicité aiguë du styrène peut être considérée comme faible à modérée. Une CL_{50} de 11966 mg/m^3 a été rapportée chez les rats, après quatre heures d'exposition ; chez les souris, la CL_{50} était de 21300 mg/m^3 après deux heures d'exposition (53).

Tous les rats et les cochons d'Inde ont survécu après une exposition respective de 30 et 16 heures à 5538 mg/m^3 de styrène (54). Cependant tous les animaux ont été retrouvés morts après 40 heures d'exposition.

3.1.2 Effets neurologiques (recherches en laboratoire sur des volontaires)

Des faiblesses musculaires, de l'apathie, de la somnolence et une perte d'équilibre ont été observées chez deux sujets exposés à 3408 mg/m^3 de styrène pendant quatre heures (55).

Dans une étude menée par Stewart et coll. (56), aucun signe de toxicité n'a été observé chez trois sujets exposés à 217 mg/m^3 de styrène ou chez un individu exposé à 498 mg/m^3 de ce composé chimique, après une ou deux heures d'inhalation. Dans la même étude, six sujets ont été exposés à 422 mg/m^3 de vapeurs de styrène pendant sept heures. De ces individus, trois ont eu de la difficulté à effectuer le test modifié de Romberg, qui consiste à évaluer l'état d'équilibre et de coordination, bien qu'aucun indice objectif de perte d'équilibre n'ait pu être décelé. De plus, une heure d'exposition à 1602 mg/m^3 de vapeurs de styrène chez cinq individus, âgés entre 32 et 55 ans, a provoqué des anomalies d'ordre neurologique (affaiblissement dans la réalisation de tâches nécessitant de la dextérité manuelle et diminution de la coordination oeil-main), ainsi que des nausées et de l'ébriété.

Une autre étude, menée par Odkvist et coll. (57), consistait à exposer, avec l'aide d'un tube placé dans la bouche, cinq volontaires à des vapeurs de styrène d'une concentration de 1278 mg/m^3 pendant une heure. Ce traitement était associé à l'utilisation d'une bicyclette ergométrique à une puissance de 50 W et les observations ont porté à la fois sur le maintien de l'équilibre et sur le fonctionnement du système vestibulaire immédiatement après exposition. Aucun des sujets n'a montré des signes de nystagmus spontané, de fixation ou positionnel, alors qu'une diminution dans l'abilité de suivre visuellement un

objet a été observée chez tous les individus après le passage au test optocinétique. La différence dans les changements du mouvement des yeux entre le groupe exposé au styrène et le groupe témoin n'était pas statistiquement significative. Aucune modification induite par le styrène n'a été détectée par les tests d'équilibre conventionnels (comme celui de se maintenir sur une jambe ou de marcher le long d'une ligne avec les yeux clos). Ces résultats pourraient suggérer que l'exposition au styrène diminue l'effet inhibiteur du cervelet sur les fonctions motrices de l'oeil.

Odkvist et coll. (58) ont, de plus, étudié l'inhibition du système vestibulaire-oculomoteur chez dix individus (cinq hommes et cinq femmes, âgés entre 20 et 30 ans) exposés à $371\text{--}592\text{ mg/m}^3$ de styrène pendant une heure. Comme précédemment, l'exposition était associée à la pratique d'un léger exercice physique sur une bicyclette ergométrique à une puissance de 50 W. Cette étude a montré que la suppression visuelle était modifiée. Le ciblage visuel lent, le traçage sinusoïdal, la fixation optovestibulaire, le nystagmus optocinétique, l'accélération ou la latence saccadée, ou le gain de suppression visuelle à 60/s n'ont pas été affectés. Les auteurs de ce projet ont conclu que le styrène bloque, comme d'autres solvants organiques, l'inhibition contrôlée par le cervelet sur le système vestibulaire-oculomoteur.

Benes et coll. (59) ont mené une étude en double aveugle sur 14 hommes volontaires, âgés entre 20 et 21 ans, qui ont inhalé des concentrations croissantes de styrène jusqu'à un maximum de 1005 mg/m^3 pendant 90 minutes. Les résultats ont montré qu'il y avait une petite mais transitoire amélioration de l'attention pendant cette période ; mais aucune différence n'a été observée pour les erreurs d'omission, le "microsleep" ou la somnolence subjective.

Oltramare et coll. (60) ont exposé cinq hommes et une femme, âgés entre 30 et 60 ans, au styrène à des concentrations de 213, 426 et 852 mg/m^3 durant une à trois heures. Trois de ces volontaires avaient déjà été exposés professionnellement au styrène. Les résultats de cette étude ont montré que le nombre de symptômes augmente avec la dose employée, que ce soit au niveau des muqueuses membranaires (irritation des yeux, du nez et des lèvres) ou du système nerveux central (griserie, mal de tête, vertige, difficulté à se concentrer, confusion mentale, fatigue). Cette augmentation était déjà visible à la concentration de 213 mg/m^3 . La prévalence des symptômes sur le système nerveux central était plus basse chez les sujets exposés professionnellement au styrène que chez ceux sans antécédent d'exposition à ce produit chimique.

Sur la base d'une étude portant sur trois volontaires, Oltramare et coll. (60) ont rapporté une prolongement du temps de réaction aux stimuli visuels, aux stimuli visuel-acoustiques, ainsi qu'à un test sur l'attention diffuse pendant et immédiatement après une exposition à 213, 426 et 852 mg/m^3 de styrène pendant 90 minutes. Aucune relation dose-réponse n'a pu cependant être clairement établie. Une baisse dans le maintien de l'équilibre sur une plate-forme mobile a été observée pour la concentration de 852 mg/m^3 , mais pas pour celle de 426 mg/m^3 . A cause du petit nombre de sujets utilisé, aucune analyse statistique n'a pu être réalisée.

Dans les études de Gamberale et Hultengren (61), douze sujets masculins, âgés entre 21 et 31 ans, ont été exposés, à l'aide d'un tube placé dans la bouche, aux vapeurs de styrène à des concentrations augmentant progressivement toutes les 30 minutes, passant ainsi de 213 à 639, 1065 et finalement 1491 mg/m^3 . Les volontaires, auxquels on a demandé d'évaluer leurs sensations pendant l'exposition, se sont avérés être plus tendus et plus affectés en présence de styrène qu'en son absence. Les performances psychophysiologiques de ces sujets ont aussi été étudiées. Ainsi, l'augmentation des doses d'exposition

semblait prolonger les temps de réaction simple. Ces changements sont devenus statistiquement significatifs durant les 30 dernières minutes, quand la concentration en styrène a atteint 1491 mg/m^3 . Les tests sur la vitesse perceptuelle ainsi que sur la dextérité manuelle n'ont pas montré de diminution liée à une exposition au styrène. De courtes périodes d'exposition pour chaque concentration de styrène (30 minutes) avaient été choisies afin d'empêcher la fatigue ainsi que la diminution de la motivation. Les concentrations sanguines en styrène ont augmenté pendant chacune de ces périodes de 30 minutes quelles que soient les concentrations en styrène. Par conséquent, si le temps d'exposition avait été plus long, les concentrations atteintes auraient été encore plus élevées (62).

Conclusion

Il est difficile de dresser un portrait cohérent sur les effets aigus du styrène, vu qu'une variété de tests et de procédures d'exposition ont été utilisés pour les études d'inhalation aiguës sur des volontaires. Il semble que le nombre de symptômes augmenterait à partir d'une exposition aiguë à 426 mg/m^3 de styrène, et peut être même en-dessous de ce seuil. Il n'existe pas de résultats cohérents pour les autres variables mesurées, mais il semblerait que l'exposition au styrène doive dépasser 426 mg/m^3 pour qu'un effet aigu puisse être observé.

3.1.3 Effets sur la respiration

Une irritation de la gorge et l'augmentation des sécrétions nasales sont apparues chez deux hommes exposés à 3408 mg/m^3 pendant quatre heures (55).

Stewart et coll. (56), qui ont exposé cinq volontaires à 1602 mg/m^3 , ont remarqué que tous souffraient d'une irritation nasale après une heure d'exposition ; à 921 mg/m^3 , les premiers symptômes d'irritation nasale sont apparus après 20 minutes chez un tiers des sujets.

3.1.4 Effets gastrointestinaux

Des nausées ont été observées chez un cinquième des sujets, âgés entre 32 et 55 ans, exposés à 1602 mg/m^3 de styrène après une heure d'exposition (56). Cet effet est probablement secondaire à l'effet sur le système nerveux central, bien que le transport mucociliaire des particules aérosols du styrène à partir des aires respiratoires supérieures vers le tractus gastrointestinal puisse aussi contribuer aux irritations intestinales.

Oltamare et coll. (60) ont exposé six volontaires au styrène à des concentrations de 213, 426 et 852 mg/m^3 durant une à trois heures et ils ont observé que ceux-ci présentaient des problèmes digestifs en présence des deux concentrations les plus élevées.

3.1.5 Effets oculaires

Une irritation des yeux est arrivée immédiatement chez deux sujets exposés à 3408 mg/m^3 de styrène durant quatre heures (55).

Les vapeurs de styrène à des concentrations approchant 1601 mg/m^3 étaient très peu tolérées chez deux des cinq volontaires exposés durant trois minutes (56).

3.1.6 Seuil de détection olfactif

Le seuil de détection olfactif pour le styrène dans l'air a été trouvé à un niveau aussi bas que $0,213\text{-}0,341 \text{ mg/m}^3$ (63).

Aux concentrations plus élevées, l'odeur du styrène était clairement plus perceptible et elle a été qualifiée de forte mais non désagréable à 422 mg/m^3 (56). Il faut noter que l'abileté à détecter les odeurs diminue quand les individus exposés s'y sont accoutumés.

Tableau 1. Toxicité aigue du styrène chez des volontaires- concentrations de styrène où apparaissent les premiers changements

Concentration de styrène dans l'air (mg/m ³)	Durée de l'exposition (h)	Sujets ^a (nombre/âge)	Effets	Remarques	Bibliographie
Odeur					
0,2-0,34		4 H, 3 F	Seuil		Smith et Hochstetler (63)
422	7	6 H	Forte odeur mais non désagréable		Stewart et coll. (56)
Effets oculaires					
1602	3 min	5 H	Irritation peu tolérée par 2 sujets		Stewart et coll. (56)
Effets respiratoires					
920	0,3	3 H	Irritation nasale chez 1 sujet		Stewart et coll. (56)
1602	1	5 H	Irritation nasale chez tous les sujets		
3408	4	2 H	Irritation nasale et sécrétion		Carpenter et coll. (55)
Effets gastrointestinaux					
426	1-3	6 H	Troubles digestifs		Oltramare et coll. (60)
1602	1	5 H	Nausées chez tous les sujets		Stewart et coll. (56)

Effets neurologiques						
		1-3 h	1 F, 5 H/ 30-60 ans	Augmentation du nombre de symptômes du SNC; temps de réaction modifié	Étude non disponible	Ultramare et coll. (60)
210						
371-584		1 h	5 H, 5 F/ 20-30 ans	Suppression visuelle modifiée	+ travail physique 50 W	Odkvist et coll. (58)
422		7 h	6 H	3 sujets avaient de la difficulté à effectuer le test modifié de Romberg	Aucun signe objective d'atteinte	Stewart et coll. (56)
852		1,5	3	Difficulté à maintenir l'équilibre sur une plate-forme mobile	Étude non disponible	Ultramare et coll. (60)
1005		1,5	14 H/ 20-21 ans	Amélioration de l'attention; pas de différences dans les erreurs d'omission, "microsleep", et la sommolence subjective	Augmentation graduelle de la concentration en styrène	Benes et coll. (59)
1278		1	5	Difficulté dans la capacité de suivre un objet	+ travail physique 50 W	Odkvist et coll. (57)
1491		2	12 H/ 21-31 ans	Temps de réaction prolongé	Augmentation graduelle de la concentration en styrène	Gamberale et Hultengren (61)
1602		1	5 H	Diminution de la dextérité manuelle et de la coordination oeil-main		Stewart et coll. (56)

* H = homme; F = femme (le sexe est détaillé s'il est précisé dans la bibliographie)

3.2 Exposition chronique

3.2.1 Effets neurotoxiques

Rebert et Hall (5) ont fait une revue critique de 38 articles scientifiques portant sur la neurotoxicité du styrène chez les travailleurs, en utilisant des critères très sévères pour évaluer la qualité du protocole expérimental, ainsi que celle des données et des analyses. Cette revue les a menés à la conclusion que les résultats montrant le caractère neurotoxique du styrène étaient presque toujours le fait de faux positifs qui étaient principalement dus (1) à des erreurs statistiques de type 1, (2) à l'action de facteurs autres que le styrène et, enfin, (3) à une mauvaise interprétation des données. Ils ont aussi remarqué que malgré les études faites sur des travailleurs exposés depuis de nombreuses années, aucune indication de dommages permanents n'était démontrée par leur revue de littérature. Nous ne partageons pas l'avis de ces auteurs sur tous les points de leur critique, mais nous reconnaissons la pertinence de certaines de leurs remarques. Nous avons alors ajouté celles-ci à notre propre évaluation dans les paragraphes qui suivent.

A la demande de l'IRSST, nous avons effectué une évaluation plus approfondie des études concernant des effets neurotoxiques chez des travailleurs exposés au styrène à long terme. Dans notre première évaluation nous avons conclu que les effets neurotoxiques sont probablement les indicateurs de toxicité du styrène les plus sensibles. Les données disponibles n'ont pas cependant permis d'établir de *NOAEL* et/ou de *LOAEL* pour les effets neurotoxiques suite à une exposition par inhalation aiguë ou chronique. La raison était que la majorité de ces études comportent des lacunes majeures telles qu'une description tronquée de l'exposition, un trop petit nombre de sujets et des facteurs confondants contrôlés inadéquatement.

Comme on le verra plus loin, dans plusieurs études, l'exposition était mal documentée, ne rapportant que les concentrations moyennes, mesurées le jour de même de l'échantillonnage. On a ainsi négligé les données sur les pics d'exposition à court terme qui, pourtant, pourraient contribuer substantiellement à l'induction d'effets aigus, ainsi que les données sur les expositions à long terme qui pourraient donner de l'information sur les effets chroniques. Plusieurs études ne se sont basées que sur la détermination de métabolites dans les échantillons biologiques pour évaluer le niveau d'exposition ; il faut se rappeler que l'exposition excède souvent 426 mg/m³ dans l'atmosphère du milieu de travail et qu'à ce niveau la relation entre la concentration urinaire en AM et le niveau d'exposition du styrène dans l'air n'est plus linéaire (13,14,37).

Nous avons évalué l'exposition des travailleurs au styrène dans l'industrie de fabrication d'articles en plastique renforcé à la fibre de verre d'où vient la presque totalité des études (voir section 5 dans l'Annexe). Cette évaluation a confirmé nos suggestions présentées précédemment. Les pics des concentrations doivent être pris en considération dans l'évaluation des effets aigus et chroniques sur la santé suite à l'exposition occupationnelle au styrène. Il n'est pas facile évidemment de quantifier l'influence qu'exercent les pics de concentrations sur la production des effets aigus et chroniques du styrène. Il apparaît cependant évident qu'il n'est pas justifié d'établir un lien entre les effets observés en se basant uniquement sur les concentrations moyennes pondérées sur 8 h, surtout pour les effets aigus du styrène. Ceci pourrait conduire à une surestimation de la toxicité du styrène. Dans l'évaluation critique que nous faisons des études épidémiologiques sur la neurotoxicité de styrène, études sur lesquelles nous nous appuyons pour définir un niveau acceptable d'exposition au styrène, nous avons toujours pris en considération l'existence de pics de concentrations et leur conséquence possible sur l'expression de la toxicité de styrène.

Nous avons préparé une grille de la fiabilité des études en attribuant à celles-ci des cotes partielles touchant (1) à la qualité de la présentation de l'exposition des sujets au styrène et (2) à la qualité de l'évaluation des effets y compris le contrôle des facteurs confondants. Les détails sur ces grilles se trouvent dans le Tableau 13 (présenté dans l'Annexe), où nous avons classifié toutes les études neurotoxicologiques. A partir de deux cotes partielles, nous avons proposé une cote totale pour chaque étude. En prenant en considération cette classification, nous avons proposé un seuil de concentration du styrène pour chaque effet neurotoxique et nous avons suggéré la fiabilité de chaque seuil.

3.2.1.1 Symptômes prénarcotiques et autres manifestations de neurotoxicité

Des symptômes de fatigue, de nausée, de somnolence, d'ébriété et de difficulté à se concentrer ont été plus souvent mentionnés au sein d'un groupe de 98 lamineurs, âgés entre 16 et 54 ans, et exposés au styrène depuis 6 mois à 14 années (avec une durée médiane de 5,1 ans) en comparaison à un groupe témoin de 43 travailleurs, âgés entre 19 et 45 ans, n'ayant pas été exposé au styrène (64,65). L'exposition moyenne au styrène, estimée à partir de la concentration urinaire d'AM (7-4715 mg/L, avec une concentration médiane de 808 mg/L) chez les lamineurs, était de 172 mg/m³. Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de corrélation significative entre les symptômes ou leur intensité, et la concentration urinaire en AM. De plus, il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans les symptômes entre le groupe le moins exposé et celui qui était le plus exposé. Les symptômes et leur intensité dans le groupe ayant des électroencéphalogrammes (EEG) ainsi que des fonctions psychologiques (décrites dans les études de (66) et de (67)) anormaux n'étaient pas statistiquement différentes de ceux du groupe ayant des paramètres normaux. Il a donc été conclu, par les auteurs de cette étude, que la présence de symptômes ne pouvait pas être utilisée comme indicateur du niveau d'exposition ou de la présence de paramètres anormaux lors d'examen psychologiques ou d'EEG. Il se pourrait aussi que les symptômes et les résultats des tests décrivent des effets indépendants résultant de l'exposition au styrène. Il faut noter, cependant, que les postiers ainsi que les électriciens formant le groupe témoin exercent des emplois demandant moins d'activité physique que celui de lamineur et que de plus, ils évoluent dans un environnement certainement plus propre. Il ressort de ces considérations qu'il est difficile d'attribuer au styrène les différences observées entre le groupe exposé et le groupe témoin.

Une étude transversale sur les signes cliniques et les symptômes d'irritation a été menée chez 488 travailleurs, âgés de moins de 21 et de plus de 71 ans et comprenant 478 hommes et 10 femmes, exposés au styrène, et qui ont été divisés en deux groupes selon le niveau d'exposition estimé (soit moins que 4,3 mg/m³, soit supérieur à 21 mg/m³, la majorité de ce dernier groupe ayant été en contact avec des niveaux supérieurs à 85 mg/m³) (68,69). Aucun groupe témoin ne fut utilisé dans le cadre de cette étude. Les métabolites urinaires ont été mesurés mais les résultats n'ont pas été rapportés ; il n'y a pas eu d'échantillonnage personnel de l'air. Les auteurs de cette étude ont noté que les syndromes prénarcotiques (griserie, vertige, mal de tête) apparaissaient lors d'une exposition de l'ordre des centaines de ppm, et que leur prévalence était significativement plus élevée dans le groupe le plus exposé. Lorsque les sujets étaient regroupés selon la durée d'exposition au styrène, il y avait une différence significative uniquement chez ceux exposés entre 7,1 et 20 ans, mais pas chez ceux exposés entre 0,1 et 7 ans ou au-delà de 20 ans.

Des symptômes prénarcotiques ont pu être observés chez 13% des 488 travailleurs exposés au styrène de l'étude précédente, et ils étaient significativement plus fréquents dans le sous-groupe ayant eu une plus

forte exposition (19%) que dans celui ayant eu une faible exposition (10%) (70). Les auteurs de cette recherche ont noté que l'exposition à de fortes concentrations (correspondant à des centaines de ppm) conduisait à un syndrome prénarcotique décrit par les sujets affectés comme étant une sensation de griserie ou d'ébriété ; les symptômes les plus fréquemment cités étaient: vertige, mal de tête, nausée, perte d'équilibre et incoordination. Ces résultats étaient identiques à ceux de Lorimer (69).

Cherry et coll. (71) ont étudié 27 hommes, âgés en moyenne de 23 ans, exposés à des niveaux de styrène compris entre 222 et 498 mg/m^3 , avec une moyenne de 391 mg/m^3 , dans une fabrique de bateaux. Les résultats ont montré que ces hommes étaient plus sujets à des changements d'humeur (en corrélation avec les concentrations sanguines en styrène) et éprouvaient plus de fatigue qu'un groupe de 27 travailleurs non exposés, âgés en moyenne de 26 ans. Aucune information sur la durée d'exposition n'a été rapportée et les sujets des deux groupes ont été appariés seulement selon leur âge. Les auteurs de cette étude ont fait remarquer que l'augmentation des concentrations biologiques de styrène et la plus grande fatigue chez les travailleurs exposés pouvaient représenter des réponses complètement indépendantes en association avec diverses exigences physiques dans les deux types d'emplois. Cette étude n'apporte donc pas de preuves convaincantes d'effets subjectifs suite à une exposition de l'ordre de 426 mg/m^3 de styrène.

Dans une autre étude (72), 70 travailleurs, âgés entre 18 et 52 ans, exposés au styrène pendant des périodes allant de quelques semaines à plus de 20 ans, ont complété un questionnaire pour détecter la présence de symptômes associés aux systèmes nerveux périphérique et central. Aucune corrélation n'a été trouvée entre le nombre de symptômes et l'exposition à des concentrations de styrène supérieures à 426 mg/m^3 . De même, aucun symptôme individuel n'était relié de façon significative à l'exposition au styrène. La douleur et le fourmillement dans les mains ont obtenu le plus haut degré de corrélation ($p=0.08$), et ont été ressentis chez huit travailleurs.

Dans l'étude transversale de Triebig et coll. (73), détaillée dans la section 3.2.1.3.3, les symptômes prénarcotiques tels que les vertiges, les nausées ou les maux de tête pendant et après le quart de travail ont été observés chez quatre des huit travailleurs exposés transitoirement à la plus haute concentration de styrène (d'une valeur supérieure à 426 mg/m^3) durant leur travail.

Un homme de 36 ans a présenté une conjonctivite intense ainsi qu'une forte hypotension et des signes de troubles neurologiques (trouble d'élocution, nystagmus, vertige, perte de conscience et ataxie) associés au bricolage d'un canoë dans une pièce faiblement ventilée de son domicile (74). Aucune mesure d'exposition n'a été entreprise, mais celle-ci était suffisamment élevée pour provoquer des signes aigus de vertige, de nausée et d'irritation dès la première heure chez cet individu qui, malgré tout, a continué à travailler dans le même environnement pendant trois à quatre heures supplémentaires.

Dans une étude détaillée à la section 3.2.1.4, Stetkarova et coll. (75) ont étudié 20 travailleurs exposés depuis au plus 22 ans à une concentration annuelle moyenne allant de 140 à 570 mg/m^3 , avec un maximum à 1250 mg/m^3 . Les résultats ont montré que 30% des travailleurs exposés avaient des symptômes neurasthéniques (troubles du sommeil, fatigue, mal de tête occasionnelle). Les désordres mentaux (perte de mémoire, changement d'humeur, irritabilité) ont été observés chez 10% des sujets, des maux de dos chez 60%, des douleurs au coude chez 10% et, enfin, une paresthésie du deuxième et troisième doigt chez 25 % des travailleurs exposés. Les défauts de cette étude sont discutés dans la section 3.2.1.4 du présent document.

Edling et Ekberg (76) ont étudié les effets du styrène sur le comportement d'un groupe de 12 hommes, âgés de 30 ans en moyenne, travaillant sur deux quarts de travail (celui du matin ou celui de l'après-midi) inter-changés à chaque semaine, et exposés en moyenne depuis 2.5 ans, l'intervalle de temps allant de 0,5 à 4 ans. Les mesures étaient faites deux lundis consécutifs, soit quand les sujets n'avaient pas été exposés depuis au moins 24 heures. Le groupe témoin était constitué de 10 hommes non exposés au styrène issus de la même entreprise, âgés en moyenne de 34 ans (il n'y avait pas d'autre information rapportée sur ces témoins); les témoins ne travaillaient pas lors du quart de l'après-midi. Un temps de réaction simple a été mesuré avant et après le travail (dont les résultats se trouvent dans la section 3.2.1.3) et les informations reliées aux symptômes ont été obtenues par questionnaire. La concentration moyenne de styrène, obtenue par dosimétrie passive, était de 43 mg/m³ pour le quart du matin et de 54 mg/m³ pour celui de l'après-midi. Les résultats ont montré qu'il n'y avait aucune différence dans le nombre de réponses positives se rapportant aux symptômes subjectifs, résultant d'une exposition chronique, entre les groupes exposés et le groupe témoin, mais les données numériques n'ont pas été publiées. Il faut noter, cependant, que l'exposition moyenne était de 2.5 ans alors qu'il faut compter environ neuf ans ou plus pour que le solvant induise des désordres neuropsychiatriques (77).

Flodin et coll. (78) ont examiné 17 travailleurs, âgés entre 28 et 61 ans, exposés depuis six à 21 ans, chez lesquels la concentration dans l'atmosphère de travail était suivie depuis 11 années. Des pics dépassant 150 et 300 mg/m³ (3 à 6 fois la moyenne) ont été trouvés dans 6 et 1 % des échantillons analysés. Les travailleurs ont été rassemblés en deux groupes selon qu'ils avaient été fortement exposés (c'est-à-dire à environ 50 mg/m³) ou faiblement exposés (en dessous de 25 mg/m³), chacun de ces groupes ayant respectivement 9 et 8 sujets. Aucun groupe témoin n'a été inclus dans l'étude, mais les résultats ont été comparés à un groupe de référence non caractérisé. Les travailleurs ont été examinés alors qu'ils n'avaient pas été exposés depuis une semaine (pour éliminer les effets aigus de l'exposition), ainsi qu'après sept mois d'inactivité. Les résultats ont montré que la fréquence des symptômes neurasthéniques (fatigue, irritation, perte de mémoire) était élevée mais cependant réversible dans le groupe fortement exposé. Les mêmes symptômes étaient rencontrés moins fréquemment dans le groupe faiblement exposé. La fréquence de ces symptômes était également basse sept mois après la fin de la période d'exposition. Ce sont des résultats surprenants pour de faibles concentrations d'exposition en styrène, et, malheureusement, aucun échantillonnage biologique sur les métabolites du styrène n'a été réalisé pour confirmer la faible exposition chez les travailleurs. Le fait de trouver des symptômes neurasthéniques à de relativement faibles concentrations d'exposition de styrène dans la présente étude en la comparant à l'absence d'effets rapportée dans l'étude de Edling et Ekberg (76) chez des travailleurs exposés aux même concentrations pourrait s'expliquer, selon ces auteurs, par le plus grand effort physique (50W) fourni dans par les travailleurs de la présente étude, ce qui aurait conduit à l'absorption d'un niveau de styrène deux fois plus élevé qu'au repos.

Dans une étude décrite à la section 3.2.1.3.2, Mergler et coll. (79) ont utilisé une batterie de tests neuropsychologiques chez 117 travailleurs, âgés en moyenne de 30 ans et exposés au styrène depuis cinq ans en moyenne. Ces derniers étaient rassemblés en deux catégories selon leur concentration urinaire en AM (inférieure ou supérieure à 0.6 mol/mol de créatinine) à la fin du quart de travail. La prévalence d'irritation oculaire, de vision brouillée, de fatigue, d'engourdissement des membres, de problèmes liés à la concentration ou à la mémoire, de difficulté à dormir, de changements d'humeurs et de diarrhée

étaient significativement plus élevée chez le groupe ayant le niveau d'AM le plus élevé. Il faut noter, cependant, qu'aucune information n'a été fournie sur les concentrations atteintes lors des pics d'exposition.

Une association entre l'exposition au styrène et le tempérament a été mesurée dans la même étude, décrite plus haut (79), dans le groupe de 105 travailleurs exposés à une concentration moyenne de styrène de 195 mg/m^3 (80). Les auteurs de cette étude ont utilisé trois questionnaires. Les résultats ont montré qu'il existait une relation significative entre la concentration urinaire en AM et les troubles de tension-anxiété, d'agressivité-hostilité, de fatigue-inertie et de confusion-désorientation, ainsi que dans l'indice de détresse psychologique. Les sujets ont aussi été rassemblés en deux catégories selon que leur concentration urinaire en AM était inférieure ou dépassait 0.6 mol/mol de créatinine à la fin du quart de travail, ce qui correspondait à 213 mg/m^3 de styrène. Les résultats ont montré que la proportion de sujets ayant des symptômes dans la catégorie fatigue-inertie et confusion-désorientation était plus importante dans le groupe ayant le plus d'AM urinaire. Les auteurs de cette étude ont alors suggérer que ces indicateurs révèlent une détérioration progressive du bien-être en association avec une exposition neurotoxique. Cependant, aucune information concernant les niveaux des pics de concentration atmosphérique en styrène, qui pourraient contribuer aux effets observés, n'a été fournie.

Geusken et coll. (81) ont évalué les effets sur la santé du travail dans l'industrie de plastique renforcée en fibre de verre au Pays-Bas. Dans quatre entreprises, la moyenne pondérée de concentration du styrène, sur quatre heures, allait de 18 à 716 mg/m^3 , alors que des concentrations pouvaient atteindre jusqu'à 2500 mg/m^3 pendant de courtes périodes. Presque tous les travailleurs étaient exposés à des concentrations supérieures à 105 mg/m^3 à au moins une occasion. Soixante-huit travailleurs ont complété un questionnaire comprenant 13 questions regroupées selon trois facteurs. Ainsi, le facteur "irritation" se traduisait par des démangeaisons de la peau, des maux de tête, du tinnitus, des reniflements, des picotements aux yeux et un état dépressif ; le facteur "symptômes (pré-)narcotiques" regroupait les nausées, l'ébriété, les vertiges et les pertes d'équilibre ; enfin, sous le facteur de "handicaps cognitifs ou locomoteurs" étaient retrouvés le manque de concentration, la difficulté à communiquer avec les collègues ainsi que la difficulté à se mouvoir. Les réponses obtenues ont alors été comparées à celles d'un groupe témoin d'une autre étude (non publiée) comprenant 111 hommes non exposés au styrène. Il semblerait, toutefois, que les groupes des exposés et celui des non-exposés n'ont pas été appariés. Les résultats ont montré que les travailleurs exposés avaient significativement plus de problèmes au niveau de type "irritation" et "symptômes (pré-)narcotiques" liés au travail que le groupe témoin. Il n'y avait pas de différences reliées au travail concernant les handicaps cognitifs ou locomoteurs. Les auteurs de cette étude suggèrent que les différences observées pourraient être dues à des effets à court terme sur la santé, causés par les pics de concentration d'exposition au styrène.

Dans l'étude menée par Edling et coll. (82), 20 hommes, âgés entre 21 et 59 ans, exposés au styrène dans une fabrique de plastique depuis un à 15 ans, ont été comparés à 20 témoins appariés. La moyenne pondérée des concentrations d'exposition dans l'air sur huit heures était de $36,6 \text{ mg/m}^3$, allant de $0,17$ à 215 mg/m^3 . Les concentrations urinaires en AM ainsi que les concentrations de styrène sanguin mesurées étaient en dessous des valeurs des indices biologiques d'exposition de l'ACGIH. Il y avait bonne corrélation entre les mesures de styrène dans l'air et les mesures biologiques d'exposition au styrène. Les concentrations supérieures à 213 mg/m^3 , exprimées en tant que valeur moyenne sur 15 minutes, ont été enregistrées chez neuf personnes. Les exposés avaient significativement plus de symptômes d'atteintes neuropsychiatriques et neurologiques ainsi que des symptômes d'irritation locale que les témoins, bien qu'il y n'ait eu aucune différence significative dans les tests psychométriques (temps de réaction simple,

Stroop couleurs/mots et chiffre-symbole). Des pertes de mémoire, de la fatigue et des maux de tête étaient aussi les symptômes les plus communément rencontrés chez les exposés. Deux à cinq semaines après la fin de la période d'exposition, ces symptômes se sont estompés. La concentration d'exposition au styrène corrélait positivement avec l'augmentation du nombre de symptômes durant le déroulement du quart de travail, mais elle était biaisée à cause de deux valeurs extrêmes, qui étaient cependant nécessaires pour obtenir une courbe dose-réponse. Les auteurs de cette étude ont avoué que cette corrélation est donc difficile à interpréter, et ils ont conclu que ces symptômes sont des indicateurs plus précoces d'effets néfastes pour la santé que les tests complexes. Mais, vu que les témoins savaient que leurs résultats seraient comparés avec ceux du groupe exposé, il est possible que cela ait joué sur l'évaluation de leurs symptômes.

Matikainen et coll. (83) ont réalisé une étude (décrite dans la section 3.2.1.2) sur 99 travailleurs de l'industrie de plastique renforcé, âgés entre 20 et 60 ans, exposés depuis six mois à 32 ans à 1,7-780 mg/m^3 de styrène, avec une moyenne pondérée d'exposition de 126 mg/m^3 . Les informations sur l'exposition professionnelle (méthodes de travail, nombre d'années d'embauche, nombre d'heures passées à laminier par jour) et les données sur l'exposition individuelle ont été combinées pour constituer un indice d'exposition, qui reflétait l'exposition à long terme au styrène dans diverses situations professionnelles. Des symptômes observables à long terme étaient visibles parmi les sujets de la cohorte. Les plus fréquents étaient de la fatigue (chez 28% des individus ayant des symptômes), des pertes de mémoire (28%), une raideur au cou (27%), des troubles de la mémoire (24%), des maux de tête (24%) ainsi qu'une transpiration excessive (20%). Les symptômes temporaires qui se manifestaient pendant la journée de travail étaient de la fatigue excessive (49%), de la difficulté à pouvoir se concentrer, et des nausées de courte durée (14%). Lorsque les sujets étaient subdivisés en trois sous-groupes selon la valeur de leur indice d'exposition, certains des symptômes (maux de tête, troubles et perte de mémoire, symptômes sensoriels des membres du corps, transpiration excessive, vertige) étaient plus courants parmi les sujets du groupe le plus exposés comparés à ceux du groupe le moins exposé. Mais aucune information sur le groupe moyennement exposé n'a été publiée, ce qui ne permet pas de faire des comparaisons selon différents niveaux d'exposition. De plus, aucun groupe témoin n'était utilisé dans cette étude, et les sous-groupes n'ont pas été appariés pour les facteurs confondants, ce qui ne permet pas d'exclure les facteurs autres que le styrène pour expliquer les effets observés.

Checkoway et coll. (84) ont conduit une étude transversale sur les marqueurs biologiques des fonctions neurochimiques dans les cellules du sang périphérique (décrite dans la section 3.2.1.6), ainsi que sur les symptômes reliés au système nerveux dont se sont plaints 60 travailleurs d'une usine de plastique renforcé (44 hommes et 16 femmes, âgés entre 20 et 47 ans) exposés à 4,3-682 mg/m^3 de styrène, ainsi que chez 18 travailleurs témoins (14 hommes et quatre femmes), non exposés aux solvants. Quatre groupes de travailleurs ont ainsi été définis selon les niveaux de styrène sanguin correspondants à l'exposition au styrène: (1) les non exposés (témoins), (2) les exposés à 46 mg/m^3 (moyenne), (3) les exposés à 80,5 mg/m^3 et (4) les exposés à 213 mg/m^3 . La prévalence des maux de tête, vertige, griserie, fatigue, irritabilité, pertes de mémoire, ébriété au travail a augmenté proportionnellement à la concentration sanguine en styrène. L'intensité de ces symptômes a augmenté fortement (311%) dans le groupe exposé moyennement et un peu moins (302,7%) dans le groupe fortement exposé. Cet effet ne peut être expliqué que par des facteurs autres que le styrène. Les auteurs de cette étude ont fait remarquer que les résultats ajustés pour les facteurs confondants n'étaient pas différents de ceux non ajustés. Pour Rebert et Hall (5), cette étude ne suggère pas que l'exposition au styrène influence les fonctions neurochimiques et, de plus, elle ne permet pas de relier l'exposition au styrène aux symptômes déclarés par les travailleurs. Ces remarques semblent exagérées vu que l'étude de Checkoway et coll.

suggère bien que le styrène produit des effets. En résumé, on peut juste affirmer qu'à ces niveaux d'exposition, il n'existe pas de relation clairement établie entre l'exposition au styrène et les symptômes déclarés.

Dans une autre étude (85), 26 des 101 travailleurs employés dans la lamination de polyester (âge et durée d'exposition non spécifiés) avaient des troubles au niveau du système nerveux central, et en particulier, au niveau du système neuro-végétatif (peau marbrée, sensation de chaleur asymétrique du corps, augmentation de la durée remplissage des vaisseaux, diaphorèse, excitabilité, hypoesthésie, blanchissement des doigts, tremblement des mains, réactions affaiblies, pupilles de chat, nystagmus). Les niveaux d'exposition des travailleurs ont excédé le MAC de deux à six fois (approximativement de 100 à 300 mg/m³, selon nos estimations). L'excrétion urinaire d'AM a excédé 400 mg/L chez 36 de ces travailleurs. Il faut noter qu'aucun groupe témoin n'a été utilisé et que l'exposition était mal décrite (les pics de concentration de styrène dans l'air n'ont pas été mentionnés).

Gobba et coll. (86) ont présenté le cas deux hommes non-fumeurs, exposés à 216-320 mg/m³ de styrène depuis cinq et 11 ans, de l'industrie du plastique renforcé en fibre de verre, qui se plaignaient de faiblesses et d'engourdissements aux genoux, de crampes ainsi que de paresthésies. Un examen électrophysiologique des deux individus a détecté une neuropathie sensorimotrice périphérique modérée de type démyélinisante ; les individus avaient aussi un déficit sub-clinique de la vision des couleurs. Leurs antécédents personnels, les examens médicaux ainsi que les résultats des analyses de laboratoire et des analyses radiographiques habituelles n'ont pas permis de mettre en évidence des causes autres que le styrène pour ces troubles neurologiques.

Conclusion

Dans cette section, 16 travaux concernant des symptômes neurotoxiques ont été évalués. Dans plusieurs cas (voir le Tableau 2), la documentation sur l'exposition était insuffisante. Huit études n'ont pas eu recours à une groupe témoin et une (64,65) en a utilisé un qui était inadéquat. Les groupes utilisés pour références n'ont pas été appariés convenablement dans 8 protocoles. Les études, effectuées par Flodin et coll. (78), Sassine et coll. (80) et Gobba et coll. (86) ont démontré l'existence d'effets chroniques liés à l'exposition au styrène. En ce qui concerne les autres travaux, aucune distinction précise entre les effets aigus et les effets chroniques n'y a pu être établie.

Edling et coll. (82) ont observé une fréquence plus élevée de symptômes à la plus petite concentration moyenne d'exposition étudiée (37 mg/m³), mais des pics de courte durée (15 min, 213 mg/m³) avaient aussi été enregistrés chez 45% des sujets de cette étude. Flodin et coll. (78) ont également observé une fréquence plus élevée de symptômes à une concentration aussi faible que 50 mg/m³, mais des pics de > 150 mg/m³ (durée de 30 min) ont aussi été enregistrés. Aussi, la comparaison s'est faite avec une groupe témoin mal caractérisé et aucun échantillonnage biologique n'a été effectué pour mesurer avec précision cette faible exposition. Mergler et coll. (79) ainsi que Sassine et coll. (80) ont observé une prévalence accrue des symptômes chez un groupe d'individus exposé à plus de 213 mg/m³ par rapport à des travailleurs exposés à moins de 213 mg/m³. Mais aucune information n'a été fournie sur les niveaux des pics d'exposition, empêchant par là même toute conclusion définitive. Dans une étude bien menée (exposition bien caractérisée, groupes appariés pour les comparaisons, facteurs confondants contrôlés), Triebig et coll. (73) ont observé des symptômes prénarcotiques (vertiges, nausées ou maux de tête) uniquement chez le groupe de travailleurs exposés au-dessus de 426 mg/m³. En résumé, seule l'étude de

Triebig et coll. (73) peut nous confirmer avec certitude la présence de symptômes prénarcotiques à des concentrations supérieures à 426 mg/m³. Mais il n'est pas exclu que ces effets soient visibles à partir d'un seuil d'exposition plus petit. Les études de Flodin et coll. (78) et de Mergler et coll. (79) dont la fiabilité a été estimée faible, ainsi que des études d'Edling et coll. (82) et de Sassine et coll. (80) avec une fiabilité moyenne, suggèrent la présence de symptômes lorsque les concentrations atteignent ou excèdent 213 mg/m³ pendant 15 minutes.

Tableau 2. Symptômes prénarcotiques et autres manifestations de neurotoxicité chez des travailleurs exposés au styrène

Concentration du styrène dans l'air (mg/m ³)	Sujets (nombre/âge/durée d'exposition)	Effets	Remarques	Fiabilité ^a	Bibliographie
37 (0,17-215) pics > 213	20 H/ 21-59/ 1-15 ans	Plus grande fréquence de perte de mémoire, de fatigue, de mal de tête	Étude "non aveugle" pour les témoins; 9/20 sujets exposés à des pics > 213 mg/m ³	C=2 h=2 M	Edling et coll. (82)
43 (quart du matin) 54 (quart de l'après-midi)	12 H/ 30 ans/ 0.5-4 ans	Aucune différence dans le nombre de réponses positives sur les symptômes subjectifs comparé à un groupe témoin	Court temps d'exposition (2,5 ans en moyenne); groupes non caractérisés	F=4 d=1 F	Edling et Ekberg (76)
1 ^{er} groupe: 46 2 ^{ème} groupe: 81 3 ^{ème} groupe: 213	44 H + 16 F/ 20-47 ans/ 3-4 ans	Le 2 ^{ème} groupe a une prévalence de symptômes plus élevée que le 3 ^{ème} groupe (maux de tête, vertiges, griseries, fatigue, irritabilité, pertes de mémoire)	Symptômes étaient probablement influencés par des facteurs autres que le styrène; 2 à 3 fois plus de fumeurs dans le groupe exposé que dans le groupe témoin	C=2 c=1 F	Checkoway et coll. (84)
1 ^{er} groupe: <25 2 ^{ème} groupe: 50 pics > 150	9 et 8 H/ 28-61 ans/ 6-21 ans	Effets chroniques: plus grande fréquence de fatigue, d'irritabilité et de perte de mémoire dans le 2 ^{ème} groupe que dans le 1 ^{er}	Aucun échantillonnage biologique n'était effectué pour confirmer la faible exposition mais le styrène atmosphérique a été mesuré pendant 11 ans; groupe témoin non caractérisé	H=5 d=1 F	Flodin et coll. (78)
77 (13-1069)	36 H/ 24-59 ans/ 7 ans	Vertiges, nausées, maux de tête chez 4/8 des travailleurs exposés à > 426 mg/m ³	Étude remarquablement bien menée	H=6 l=4 TE	Triebig et coll. (73)
126 (1,7-780)	99/ 20-60 ans/ 0.5-32 ans	Quand divisé en 3 sous-groupes, celui qui était le plus exposé avait une plus grande prévalence de maux de tête, de troubles de mémoire, de perte de mémoire, de symptômes sensoriels dans les membres inférieurs et supérieurs et de transpiration excessive que le groupe faiblement exposé	Pas de groupe témoin; sous-groupes non-appariés	C=2 a,c=1 F	Matikainen et coll. (83)

100-300	101/?/?	Peau marbrée, réchauffement asymétrique du corps, élongation du temps de remplissage des vaisseaux, diaphorèse, excitabilité, hypostésie, blanchiment des doigts, tremblements des mains, réactions diminuées, pupilles de chat, nystagmus	Sujets et exposition mals caractérisés; pics de concentration du styrène non rapportés	C=2 a=1 F	Chmielewski et coll. (85)
172	98 H/ 16-54 ans/ 0,5-14 ans	Fatigue, nausées, vertiges, ébriété, difficulté à se concentrer; pas de relation dose-effet	Groupe témoin non approprié; étude non concluante	F=4 c=1 F	Harkonen (64,65)
206 (6-937)	115 H, 2 F/ 30 ans/ 5 ans	Le groupe le plus exposé ($> 213 \text{ mg/m}^3$) avait une plus grande prévalence d'irritations oculaires, de vision brouillée, de fatigue, d'engourdissements de membres, de problèmes de concentration et de mémoire, de difficulté à dormir, de changements d'humeur et de diarrhée que le groupe le moins exposé ($< 213 \text{ mg/m}^3$)	Pas d'informations précises sur les niveaux d'exposition des années précédentes; aucune information sur les pics de concentration d'exposition qui pourraient causer ces effets; pas de groupe témoin	C=3 a=1 F	Mergler et coll. (79)
195	105/ 30 ans/ 5 ans	Corrélation entre l'AM et les états de tension-anxiété, colère-hostilité, fatigue-inertie, confusion-désorientation et l'indice de détresse psychologique; le groupe le plus exposé ($> 213 \text{ mg/m}^3$) avait une plus grande prévalence de fatigue-inertie et de confusion-désorientation que le groupe le moins exposé ($< 213 \text{ mg/m}^3$)	Aucune information sur les pics de concentration d'exposition; pas de groupe témoin	C=3 i=3 M	Sassine et coll. (80)
18-716; pics allant jusqu'à 2500	68/?/?	Plus grande sensation de d'ébriété, de vertiges et de perte d'équilibre; aucun effet sur le manque de concentration et de compréhension ainsi que sur les problèmes à se mouvoir	Groupe témoin non défini et probablement non apparié au groupe exposé; effets probablement dus aux pics de concentration du styrène	F=3 c=1 F	Geuskens et coll. (81)
216 et 320	2H/ 38 et 46/ 11 et 5 ans	Affaiblissement et engourdissement et des jambes, crampes, paresthésies	Petit nombre des sujets	C=3 g=2 M	Gobba et coll. (86)

391 (222-498)	27 H/ 23 ans/ ?	Changements d'humeur (en corrélation avec le système sanguin); fatigue (pouvant résulter du travail qui a fait augmenter la concentration sanguine en système)	Groupes mal appariés; pas de preuve convaincante de relation avec l'exposition	C=2 c=1 F	Cherry et coll. (71)
Jusqu'à >426	70 H/ 18-52 ans/ few weeks- > 20 ans	Pas de corrélation entre le nombre de symptômes et l'exposition; aucun symptôme individuel n'a été relié à l'exposition au système	Pas de groupe témoin	C=3 i=3 E	Cherry et Gaurtin (72)
140-570 (moyennes de 10 ans) (pics , 1250)	5 H/38 ans + 15 F/45 ans/ 11 ans (mean for 2 groups)	Difficultés à dormir, fatigue, maux de tête, perte de mémoire, changements d'humeur, irritabilité, douleurs au dos et au coude, paresthésies aux doigts	Groupes à comparer non appariés; sujets exposés plus âgés que les témoins; distribution des niveaux d'exposition non publiés	H=3 c=1 F	Stekarova et coll. (75)
1 ^{er} groupe: <4,3 2 ^{ème} groupe: >21 (la plupart > 85)	488/ <21->71 ans/ 0.1->20 ans	Griserie, vertiges, maux de tête apparaissant en présence de "centaines de ppm"	Groupes à comparer non appariés; groupe témoin absent	A=1 c=1 F	Lorimer et coll. (68-70); Lillis et coll. (70)
?	1 H/ 36 ans/ 1 h of home exposure	Hypotension, difficulté d'élocution, nystagmus, vertiges, perte de conscience, ataxie des membres, nausées	Étude de cas; aucune mesure d'exposition réalisée		Mae Farlane et coll. (74)

* Pour les abréviations voir Tableau 13; H = homme, F = femme (le sexe est détaillé s'il est précisé dans la bibliographie); ? = donnée non disponible

3.2.1.2 Etudes avec encéphalographie

Harkonen et coll. (65) ont fait la synthèse des données d'un certain nombre de rapports décrits dans la section 3.2.1.1 (64,67) et ont cherché à établir des relations exposition-réponse. Une exposition d'une durée de huit heures concentration moyenne de 132 mg/m^3 , correspondant à au moins 700 mg/L d'AM, a résulté en une incidence de 30% d'EEG anormaux (activités lentes focalisées, activité *thêta* diffuse, décharges bilatérales) comparativement à 10% chez les travailleurs exposés à moins de 132 mg/m^3 . Il n'y avait aucune relation entre la prévalence des EEG anormaux et la durée d'exposition. Les EEG étaient évalués par comparaison à une norme clinique pour laquelle peu d'information a été fournie. Vu que les groupes faiblement et fortement exposés n'avaient pas été appariés, il est difficile de déterminer si les effets observés étaient dus uniquement au styrène.

Rosen et coll. (87) ont examiné 33 travailleurs provenant de trois différentes usines, âgés entre 23 et 66 ans, et exposés pendant un à 21 ans à des concentrations de styrène allant de moins de 21 mg/m^3 à 746 mg/m^3 , lesquelles ont été estimées à partir d'évaluations effectuées une année avant le début de l'étude. Le groupe témoin était constitué de six hommes âgés entre 22 et 57 ans. Dix-sept travailleurs, âgés entre 43 et 61 ans, atteints de séquelles après une forte exposition à des solvants organiques ont constitué un autre groupe témoin. Aucune donnée sur l'exposition individuelle au styrène ou sur le suivi biologique n'a été présentée. Pour exclure les effets aigus du styrène, les sujets ont été examinés au minimum 48 h après la dernière exposition. Les résultats ont montré une augmentation de l'activité rapide (ondes *bêta*) chez neuf sujets, et une augmentation de l'activité lente (ondes *thêta*) chez six autres sujets. Les auteurs ont conclu que les anomalies observées à l'EEG étaient peu importantes, non spécifiques et ressemblaient à celles causées par d'autres solvants. La relation avec le degré d'exposition ne pouvait être clairement établie. De plus, il n'y a pas eu d'appariement entre le groupe exposé et les groupes témoins, et il y avait davantage de fumeurs ou de personnes consommant plus d'alcool que la normale dans le groupe exposé que dans les groupes témoins.

Dans une étude préliminaire, Dolmierski et coll. (88) ont examiné 46 femmes ainsi que 14 hommes âgés entre 17 et 38 ans (moyenne de 23,1 ans) exposés depuis six mois à sept ans (deux ans en moyenne) à du styrène, à des concentrations inconnues. Les changements pathologiques observables sur l'EEG apparaissaient chez la plupart des travailleurs ($n=30$) ayant une ou deux années d'ancienneté et le plus souvent quand ils étaient âgés entre 21 et 25 ans. Les examens neurologiques ont montré que les réflexes profonds étaient intensifiés d'une part (sept cas), et que les réflexes du tendon d'Achille étaient affaiblis d'autre part (trois cas). Dans deux cas, un début de nystagmus a été observé ainsi que, dans deux autres cas, un tremblement des mains. Mais aucune information quantitative n'a été fournie sur l'exposition au styrène dans cette étude.

Matikainen et coll. (83) ont analysé les EEG de 99 travailleurs de l'industrie du plastique renforcé, âgés entre 20 et 60 ans, exposés depuis six mois à 32 ans à $1,7\text{-}780 \text{ mg/m}^3$ de styrène, avec une moyenne pondérée d'exposition de 126 mg/m^3 ; ils ont cherché à établir une corrélation avec les paramètres d'exposition. Les informations sur l'exposition professionnelle (méthodes de travail, nombre d'années d'embauche, nombre d'heures passées à laminier par jour) et les données sur l'exposition individuelle ont été combinées pour constituer un indice d'exposition, qui reflétait l'exposition à long terme au styrène dans diverses situations professionnelles. L'heure ou le jour des mesures n'a pas été précisé, mais les EEG ont toujours été obtenus en matinée. Lorsque les sujets étaient subdivisés en trois sous-groupes selon la valeur de leur indice d'exposition, ceux qui étaient exposés aux plus fortes doses avaient des activités alpha et bêta plus élevées dans les régions fronto-temporales du cerveau comparativement aux

individus exposés à des concentrations plus faibles. Mais aucune information sur le groupe moyennement exposé n'a été publiée, ce qui ne permet pas de faire des comparaisons selon différents niveaux d'exposition. Selon les auteurs de ce travail, les résultats de cette étude indiqueraient que les anomalies des fonctions cérébrales peuvent survenir même en présence d'un faible niveau moyen d'exposition. Pour eux, ces anomalies ne signifient pas pour autant la présence d'une maladie neurologique, mais pourraient représenter une manifestation neurotoxique précoce, de nature non spécifique. Rebert et Hall (5), dans leur revue critique, ont calculé que le nombre de différences significatives dans les divers paramètres était considérablement moins élevé que celui obtenu par le fruit du hasard. Cependant, l'absence d'un groupe témoin représente une lacune dans toute étude qui cherche à établir une relation exposition-réponse.

Conclusion

Les quatre études décrites dans cette section ont mesuré des EEG anormaux chez des travailleurs exposés au styrène (Tableau 3). Mais toutes ces études présentaient des défauts majeurs et leur fiabilité était faible. Ainsi, l'étude préliminaire de Dolmierski et coll. (88) était mal documentée et n'a fourni aucune donnée sur les concentrations d'exposition ; dans l'étude de Matikainen et coll. (83), le nombre de comparaisons significatives était plus petit que celui dû au hasard et, enfin, dans les études de Harkonen et coll. (64,65,67) et de Rosen et coll. (87), les groupes à comparer n'étaient pas appariés. Dans l'étude de Rosen et coll. (87), le nombre de fumeurs et de consommateurs d'alcool était plus important dans le groupe exposé que dans le groupe témoin, il n'y avait que de petites anomalies au niveau des EEG et aucune relation précise n'a été observée entre le degré d'exposition et les anomalies dans l'EEG. Dans l'étude de Harkonen et coll., le groupe exposé à plus de 132 mg/m³ avait une incidence plus élevée d'EEG anormaux que le groupe exposé à moins de 132 mg/m³. Toutefois, vu que les groupes n'ont pas été appariés, il est difficile de conclure définitivement que les effets observés étaient dus uniquement à l'exposition au styrène ; de plus, les effets aigus ne pouvaient être distingués des effets chroniques. En résumé, une incidence accrue d'anomalies a été observée au niveau des EEG dans les études sur les travailleurs exposés à moins de 213 mg/m³ de styrène. Cependant, à cause des nombreuses lacunes dans les études présentées, il est difficile de conclure définitivement que les effets observés soient dus uniquement à l'exposition au styrène et, par conséquent, de définir des seuils d'exposition acceptables pour les effets sur l'EEG.

Tableau 3. Études électroencéphalographiques chez des travailleurs exposés au styrène

Concentration du styrène dans l'air (mg/m ³)	Sujets (nombre/âge/durée d'exposition)	Effets	Remarques	Fiabilité*	Bibliographie
126 (1,7-780)	99/ 20-60 ans/ 0.5-32 ans	Après séparation en 3 groupes, le groupe le plus exposé avait plus d'anomalies que le groupe le moins exposé	Aucun groupe témoin; le nombre de comparaisons significatives était moins nombreuses que celles attendu par le hasard	C=2 a,c=1 F	Matikainen et coll. (83)
170	98 H/ 16-54 ans/ 0.5-14 ans	Le groupe exposé à > 132 mg/m ³ avait 30 % de plus d'incidence d'EEG anormaux que le groupe exposé à < 132 mg/m ³	Pas de documentation sur le groupe témoin; les groupes à comparer n'ont pas été appariés	F=4 c=1 F	Harkonen et coll. (64,65,67)
21-746	33 H/ 23-66 ans/ 1-21 ans	Augmentation des activités lente et rapide; aucune relation claire avec le degré d'exposition	Les groupes à comparer n'ont pas été appariés; plus de fumeurs et de consommateurs d'alcool dans le groupe exposé; aucune donnée précise sur l'exposition individuelle au styrène; aucun suivi biologique réalisé	A=1 c=1 F	Rosen et coll. (87)
?	46 F, 14 H/ 17-38 ans/ 0.5-7 ans	Changements pathologiques dans les EEG chez 30 cas exposés pendant 1 à 2 ans et le plus souvent dans le groupe âgé entre 21 and 25 ans	Étude préliminaire, mal documentée; aucune donnée sur les concentrations d'exposition	- a=1 F	Dolmierski et coll. (88)

* Pour les abréviations voir Tableau 13

H = homme, F = femme (sexe non mentionné s'il n'est pas précisé dans la bibliographie); ? = données non disponibles

? Data not available

3.2.1.3 Tests neuropsychologiques

3.2.1.3.1 Temps de réaction

Il existe plusieurs études concernant le temps de réaction chez les travailleurs exposés au styrène. Gotell et coll. (89) ont examiné 17 travailleurs, âgés entre 21 et 57 ans, exposés professionnellement à une concentration moyenne de styrène (pondérée par le facteur temps) de $72\text{--}1243\text{ mg/m}^3$, avec des pics de concentration d'environ 6390 mg/m^3 , pour une période allant de quelques jours à environ 12 ans. Les résultats ont montré que les temps de réaction simple d'un sous-groupe de ces travailleurs ($n=6$) exposés à des concentrations supérieures à 639 mg/m^3 était augmenté le matin aussi bien que l'après-midi en comparaison avec un groupe témoin apparié pour l'âge. Par contre, aucun changement n'a été trouvé dans le sous-groupe ($n=11$) exposé à moins de 639 mg/m^3 . Le niveau d'exposition de styrène causant ces effets était élevé et la présence de très hauts pics de concentration de ce produit chimique en était probablement responsable. Les lacunes de ce travail sont que l'appariement entre les groupes pour fin de comparaison ne s'est limité qu'à l'âge et que la taille des groupes est modeste.

Gamberale et coll. (90), quant à eux, ont observé une petite augmentation significative des temps de réaction chez quatre groupes d'un total de 106 travailleurs, âgés au plus de 58 ans et dont la répartition selon le sexe est inconnue, exposés à $23\text{--}507\text{ mg/m}^3$ jusqu'à un maximum de 11 ans, comparativement à un groupe témoin ($n=36$, répartition selon le sexe inconnue) apparié pour l'âge. Les antécédents professionnels des travailleurs exposés n'ont pas été mentionnés dans l'étude, et aucune mesure d'indices biologiques ni aucune information sur la stabilité de l'exposition n'ont été fournies. Les résultats ont montré que le sous-groupe subissant le plus faible niveau d'exposition (avec une moyenne de 72 mg/m^3) avait les plus longs temps de réaction. Aucune variation des temps de réaction n'avait été observée entre les mesures effectuées l'après midi ou le matin suivant, ou entre les mesures effectuées le matin et l'après-midi de la même journée. Il y avait une petite corrélation significative entre la durée de l'exposition et une des paramètres du temps de réaction, avec un coefficient de corrélation de 0,20 (le matin) et de 0,24 (en après-midi). Les auteurs de cette recherche ont conclu que cela ne pouvait exclure un changement fonctionnel chronique, ce qui a été critiqué plus tard par Rebert et Hall (5). Vu que le pourcentage maximum de la variance du temps de réaction était 5,8% entre la durée d'exposition la plus petite et celle qui était la plus longue, les résultats de cette étude ne peuvent représenter un effet chronique du styrène. En résumé, la relation entre l'exposition et le temps de réaction semble douteuse dans ce cas.

Une autre étude (91), empruntant le même protocole que le travail précédent, a montré un prolongement des temps de réaction pendant les jours passés à l'ouvrage dans une fabrique de bateaux, chez sept travailleurs, âgés en moyenne de 49,7 ans, exposés à $11\text{--}60\text{ mg/m}^3$ de styrène (d'une concentration moyenne de 37 mg/m^3) et à 82 mg/m^3 d'acétone durant 10.5 ans en moyenne, alors que le temps de réaction était raccourci chez le groupe témoin. Les résultats ont montré qu'il existait une corrélation entre les changements au niveau du temps de réaction et l'absorption totale de styrène quand celle-ci était standardisé en fonction de la quantité estimée de tissu adipeux. Les temps de réaction de trois sujets ont aussi été suivis après la fin de l'exposition. Il fallait compter 35 jours post-exposition pour que les temps reviennent progressivement à la normale. Cela correspondait à l'élimination du styrène des graisses sous-cutanées. Il faut noter que seuls les sujets ayant une petite quantité de gras avaient un temps de réaction plus perturbé durant la période d'exposition aiguë. Mais vu que cette étude n'a fourni aucune information sur les pics de concentration du styrène, il est difficile de définir quelle est la concentration responsable pour les effets aigus observés.

Cherry et coll. (71) ont étudié 27 travailleurs d'une fabrique de bateaux, âgés en moyenne de 23 ans, exposés à 222-498 mg/m^3 de styrène (avec une moyenne de 392 mg/m^3) durant une période non répertoriée. Le groupe témoin était formé de 27 sujets, âgés en moyenne de 26 ans, qui étaient appariés au groupe exposé uniquement par l'âge. Les résultats ont montré que, le lundi matin, le temps de réaction des travailleurs exposés était plus lent que chez celui des non exposés. Durant la journée de travail, le temps de réaction des sujets ayant une concentration sanguine en styrène inférieure à 0,56 mg/L diminuait pour rejoindre la valeur de celui du groupe témoin ; par contre, le temps de réaction des sujets ayant une concentration sanguine en styrène supérieure à 0,56 mg/L restait invariablement plus long. Ces résultats sont difficiles à expliquer. Selon les auteurs de cette étude, ils indiqueraient un effet cumulatif tout au long de la semaine de travail. Les tests de tapage, d'attention, de substitution chiffre-symbole et d'empan mnémonique des chiffres en ordre naturel ou inversé ont donné, cependant, des résultats négatifs. Il est toutefois possible que la procédure d'administration de ces tests n'était pas suffisamment sensible pour un échantillon d'une telle taille. Il se pourrait aussi que les effets sur la performance soient minimes à cette concentration d'exposition du styrène. En résumé, il est difficile d'interpréter les résultats de cette étude vu que l'exposition a été mal définie (aucune information sur de possibles pics de concentration ou sur des paramètres d'exposition à long terme n'a été fournie).

Dans une autre étude de Cherry et coll. (92), deux groupes de travailleurs exposés respectivement à 47-814 mg/m^3 (avec une moyenne de 396 mg/m^3) et à 26-133 mg/m^3 (avec une moyenne de 85 mg/m^3) ont été suivis durant 21 mois. Le groupe le plus exposé était le même que dans l'étude précédente (71). Les résultats ont montré qu'il existait des différences individuelles considérables dans le taux d'élimination du styrène et de ses métabolites, ce qui laissait suggérer aux auteurs de cette étude que le taux d'élimination détermine l'importance des effets comportementaux de l'exposition au styrène. Les individus ayant de l'AM urinaire le lundi matin avaient aussi un temps de réaction plus lent. Il a donc été trouvé une corrélation, le lundi matin, entre l'AM urinaire et le temps de réaction ; dans le groupe faiblement exposé, celle-ci était surtout due aux niveaux élevés en AM chez deux sujets. Dans le cas de travailleurs connus comme excréant des quantités élevées d'AM urinaire, le temps de réaction s'est écourté à la faveur d'une exposition moindre au styrène pendant quelques mois. Ici aussi, il est difficile d'interpréter les résultats de cette étude vu que l'exposition a été mal définie (aucune information sur de possibles pics de concentration ou sur des paramètres d'exposition à long terme n'a été fournie).

Cherry et Gautrin (72) ont étudié la relation entre l'exposition au styrène et des mesures du fonctionnement du système nerveux chez 70 hommes, âgés entre 18 et 52 ans, et dont la période d'exposition allait de quelques semaines à plus de 20 ans (plus d'informations sont disponibles sur cette étude à la section 3.2.1.4). Le temps de réaction était plus lent chez ceux qui avaient une charge corporelle plus élevée et chez ceux qui n'avaient pu éliminer les métabolites pendant la fin de semaine, comme dans l'étude précédente (92). Malheureusement, les comparaisons n'ont pas été faites entre des groupes de doses stratifiés, empêchant alors une estimation de la concentration qui cause cet effet.

Mackay et Kelman (93) ont étudié 10 travailleuses employées dans la fabrication de coques en fibre de verre, qui ont été rassemblées en très petits groupes selon leur concentration urinaire en AM (les effectifs respectifs étaient de 2, 3, et 5 pour les groupes dont l'excrétion d'AM était nulle, faible ou forte). Aucune information démographique concernant ces groupes n'a été fournie, et il a été indiqué que ces groupes ont été appariés seulement selon le sexe. Les résultats ont montré que cinq femmes présentant, après leur quart de travail, une excrétion urinaire en AM supérieure à 0,5 mol/mol de créatinine, ont montré un temps de réaction de choix prolongé en comparaison à celui obtenu au début du

quart de travail du lundi (pour permettre l'élimination du styrène durant la fin de semaine). Il n'y avait aucune différence inter-groupe dans l'excrétion urinaire de l'AM avant le quart de travail. Les niveaux d'exposition dans le groupe le plus exposé, estimés à partir des concentrations d'AM retrouvées dans l'urine, étaient de 179 à 464 mg/m^3 , avec une moyenne de 315 mg/m^3 . Mais six mois après que la ventilation de l'air eut été améliorée, le temps de réaction des travailleuses qui avaient eu auparavant le taux d'AM le plus élevé revenait vers la valeur normale. Il faut noter que, dans cette étude, aucun groupe témoin n'a été utilisé et que la taille des groupes était trop petite ; de plus aucune information sur de possibles pics de concentrations du styrène n'a été fournie. Ceci limite donc l'intérêt de ce travail et ne permet pas d'estimer de façon satisfaisante la concentration de styrène qui provoque un allongement du temps de réaction.

Edling et Ekberg (76) ont étudié les effets du styrène sur le comportement d'un groupe de 12 hommes, âgés de 30 ans en moyenne, travaillant sur deux quarts de travail (celui du matin ou celui de l'après-midi) inter-changés à chaque semaine, et exposés en moyenne depuis 2,5 ans, l'intervalle de temps d'exposition allant de 0,5 à 4 ans. Les mesures ont été faites deux lundis consécutifs, soit quand les sujets n'avaient pas été exposés depuis au moins 24 heures, et le groupe témoin a été constitué de 10 hommes non exposés au styrène, issus de la même entreprise, âgés en moyenne de 34 ans (il n'y avait pas d'autre information rapportée sur ces témoins) ; les témoins ne travaillaient pas lors du quart de l'après-midi. Le temps de réaction simple a été mesuré avant et après le travail. La concentration moyenne de styrène, obtenue par dosimétrie passive, était de 43 mg/m^3 pour le quart du matin et de 54 mg/m^3 pour celui de l'après-midi. Les résultats ont montré l'absence de différences significatives pour le temps de réaction simple entre les mesures faites avant et celles faites après le travail ; il en était de même pour ce qui concerne les comparaisons entre le groupe exposé et le groupe témoin. De plus, il n'y avait pas de corrélation significative entre les concentrations urinaires en AM et les temps de réaction avant le quart de travail. De même, le temps de réaction à la fin du quart de travail ne corrélait pas significativement avec la concentration d'exposition atmosphérique en styrène pendant le quart de travail, ni avec la concentration urinaire en AM le lendemain matin. Bien que les groupes étudiés aient été de petite taille, ces résultats suggèrent néanmoins que l'exposition à cette concentration de styrène ne cause aucun effet aigu sur le système nerveux central. Les mesures faites avant et après le quart de travail permettent d'éviter de possibles biais liés à la sélection. Dans cette étude, il était possible de corréler chaque individu à son propre comportement en référant chacun des sujets à son propre comportement avant le quart de travail. À ce niveau d'exposition, les auteurs de cette étude n'ont observé aucun effet comportemental lié à une différence dans le taux métabolique à ce niveau d'exposition, contrairement à ce qu'avaient suggéré Cherry et coll. (92), plus tôt dans cette section.

Conclusion

Des huit travaux présentés dans cette section, seule une étude (76) n'a pas détecté de prolongement du temps de réaction pour des niveaux d'expositions relativement bas (43-54 mg/m^3). Les données rassemblées dans les sept autres semblent indiquer la présence d'effets induits par le styrène (Tableau 4), mais elles ne permettent pas de déterminer avec une fiabilité très élevée de seuils de concentration au-delà desquels ces derniers soient visibles. Dans la majorité des études (71,90-93), les renseignements sur les expositions étaient insuffisants, puisqu'il n'y avait aucune information sur les pics de concentration et/ou sur les profils d'exposition à long terme; le nombre de sujets dans les groupes à comparer y était aussi généralement petit (76,89,91,93); les facteurs confondants n'étaient pas contrôlés adéquatement et,

enfin, il n'y avait pas d'indications que les groupes étaient appariés, ou, s'ils l'étaient, ce n'était que vis-à-vis du facteur âge. Deux études (91,93) ont montré la présence d'effets aigus. Kjellberg et coll. (91) ont observé un temps de réaction prolongé pendant le jour à la très petite concentration moyenne de 37 mg/m³. Edling et Ekberg (76), au contraire, n'ont trouvé aucune différence dans le temps de réaction avant et après le quart de travail du lundi chez des travailleurs exposés de façon similaire (leurs concentrations moyennes d'exposition étaient de 43 et de 54 mg/m³). Les effets trouvés par Kjellberg pourraient être dus à de hauts pics de concentration, mais aucune donnée sur ces derniers n'a été fournie. Dans la section 5, nous avons démontré qu'en général les pics atteignaient 3 à 6 fois la concentration moyenne. Donc, il est bien possible que dans cette étude les pics aient pu atteindre 120-240 mg/m³. Mackay et Kelman (93) ont observé un temps de réaction de choix prolongé à la fin du quart de travail du lundi, comparativement au début de ce quart, chez cinq sujets exposés à 179-464 mg/m³, avec une moyenne de 315 mg/m³ ; ils ont démontré, de plus, que les effets sur le temps de réaction étaient réversibles. Mais le petit nombre de sujets utilisés et le manque d'information sur de possibles pics de concentrations (540 mg/m³ et plus, d'après nos estimations) limitent la portée de ces résultats et empêchent l'estimation d'un seuil de concentration au-delà duquel les effets soient visibles. Gotell et coll. (89) ont examiné six travailleurs exposés à plus de 639 mg/m³ et 11 travailleurs exposés à moins de 639 mg/m³ de styrène. Leurs résultats ont montré qu'il y avait un prolongement du temps de réaction simple uniquement chez le groupe le plus exposé comparativement au groupe faiblement exposé ou au groupe témoin. Les très hauts pics de concentration (jusqu'à 6390 mg/m³) auxquels étaient parfois exposés les sujets du premier groupe ont certainement contribué à ces effets. Mais le petit nombre de sujets utilisés ainsi que le fait que l'appariement ne se soit limité qu'à l'âge atténue l'importance de ces résultats. En résumé, prenant en considération les concentrations des pics, les données disponibles suggèrent avec une fiabilité élevée que le styrène agit sur le temps de réaction (effet aigu) lorsque les concentrations de ces pics atteignent ou excèdent des valeurs situées entre 120 et 240 mg/m³ pendant 15 minutes (basé sur l'étude de Kjellberg et al. (91)); nous proposons que la valeur à ne pas excéder soit 240 plutôt que 120 mg/m³ compte tenu des études de Mackay et Kelman (93) et Gotell et coll. (89), lesquelles suggèrent que les effets sur le temps de réaction surviennent à des concentrations beaucoup plus élevées que 240 mg/m³. La persistance de ces effets sur plusieurs jours pourrait être due à la fois à la dose d'exposition et à la faible vitesse d'élimination du styrène.

Tableau 4. Tests neuropsychologiques chez des travailleurs exposés au styrène.

Concentration du styrène dans l'air (mg/m ³)	Sujets (nombre/âge/ durée d'exposition)	Effets	Remarques	Fiabilité ^a	Bibliographie
Temps de réaction					
37 (11-60)	7 H/ 50 ans/ 10,5 ans	TR prolongé durant la journée de travail; TR revient à la normale après 4 jours de repos	Petit nombre de sujets; pas d'information sur les pics de concentration du styrène	C=3 g=3 E	Kjellberg et coll. (91)
43 (quart du matin) et 54 (quart de l'après-midi)	12 H/ 30 ans/ 0,5-4 ans	Aucune différence dans le TR avant et après le quart de travail du lundi et entre le groupe exposé et témoin; aucune corrélation entre le TR et la concentration en AM avant le quart de travail ou entre le TR et le niveau de styrène après le quart de travail	Groupes de petites tailles; aucune information sur l'appariement des groupes	F=4 d=1 F	Edling et Ekberg (76)
23-507; Pics, 1056-1329 chez une sous-groupe	106/ 18-58 ans/ 0,1-11 ans	TR le plus long dans le groupe le moins exposé (72 mg/m ³ , en moyenne), même après une nuit de repos; pas de différence entre la matin et l'après-midi; faible corrélation avec le temps d'exposition	TR non relié au niveau d'exposition au styrène; aucun indice biologique sur les concentrations et aucune information sur la stabilité de l'exposition n'ont été fournis; groupes seulement appariés pour l'âge	F=3 c=1 F	Gamberale et coll. (90)
85 (26-133) et 396 (47-814)	17 H/ 40 ans/? et 27 H/ 23 ans/?	Les sujets avec de l'AM mesurable dans l'urine le lundi matin avaient un TR plus lent; corrélation entre l'AM urinaire du lundi matin et le TR	Les résultats des corrélations influencés par 2 sujets; aucune information sur les pics de concentration du styrène et les concentrations du styrène à long terme	C=2 l=4 M	Cherry et coll. (92)

<213 - >426	70 H/ 18-52 ans/ quelques semaines-22 ans	TR plus lent chez ceux qui ont une charge corporelle plus grande et ceux qui ont de l'AM dans l'urine après la fin de semaine	Aucune comparaison entre les sous-groupes exposés à des doses différentes	C=3 i=3 E	Cherry et Gautrin (72)
392 (222-498)	27 H/ 23 ans/ ?	TR prolongé comparé au groupe témoin le lendemain de la fin de semaine; à des concentrations de StS <0.56 mg/L, les TR étaient semblables à ceux des témoins alors qu'ils sont restés plus lent chez ceux qui avaient un StS >0.56 mg/L	L'effet cumulatif suggéré n'est pas observé dans les tests effectués; aucune information sur les pics de concentration du styrène et les concentrations du styrène à long terme	C=2 c=1 F	Cherry et coll. (71)
0 - 464	10 F/7/7	179-464 mg/m ³ (n=5): TR de choix prolongé à la fin du quart de travail comparé au début du quart le lundi	Aucune information sur les sujets; aucun groupe témoin; petit nombre de sujets; aucune indication sur les pics de concentration du styrène	C=3 a,c,d=1 F	Mackay et Kelman (93)
72-1243 (pic à 6390)	17 H/ 21-57 ans/ jusqu'à 12 ans	>639 mg/m ³ (n=6): TR simple prolongé <639 mg/m ³ : aucun changements (lorsque les deux sont comparés aux témoins)	Petit nombre de sujets; les groupes à comparer sont apparés seulement pour l'âge	C=2 c=1 F	Gotell et coll. (89)
Perception des couleurs					
26 (<43 dans le passé, éventail de concentration: 8.5-128)	21 H/ 44 ans/ 19 (5-23) ans	Déficience dans la gamme rouge-verte ou bleu-jaune chez le groupe exposé comparé au groupe témoin; faibles scores dans les tests de l'empan mnémonique des chiffres, des chiffre-symboles et de rétention visuelle de Benton; aucune relation dose-effet avec l'AM et l'APG	Étude bien menée; aucune information sur de possibles pics de concentration	G=5 j=3 E	Chia et coll. (94)

69 (3,2-549)	34 H + 41 F/ 32 ans/ 7 ans	Déficiência chez les travailleurs exposés comparés aux témoins et chez un sous-groupe exposé à > 215 mg/m ³ comparé à un sous-groupe exposé à < 215 mg/m ³ ; faible corrélation entre l'ICC et le styrène urinaire	Le niveau d'exposition était relié à des effets chroniques ou sub-chroniques (dyschromatopsie); aucune donnée précise fournie pour les niveaux d'exposition à long terme	C=2 I=4 M	Gobba et coll. (95)
79 (28-155)	64 H/ 38 (18-66) ans/ 7 (0,2-27) ans	Déficiência chez les travailleurs exposés comparés aux témoins et chez un sous-groupe exposé à 396 mg/m ³ comparé à un sous-groupe exposé à 34 mg/m ³	Le niveau d'AM était relié à des effets chroniques ou sub-chroniques (dyschromatopsie); aucune donnée précise fournie pour les niveaux d'exposition à long terme	C=2 I=4 M	Eguchi et coll. (96)
104; pics allant jusqu'à 1998	60 H/ 20-56 ans/ 1-29 ans	Aucune différence entre le groupe témoin et le groupe exposé pour l'ICC mis il y a une différence dans le nombre de sujets ayant des déficiences dans la gamme du rouge-vert ou du bleu-jaune; anomalies seulement dans 1 des 8 tests psychométriques	Le seuil utilisé pour considérer qu'il y avait une différence avec les témoins ne s'écarterait que d'un écart-type des moyennes des témoins; les résultats pourraient être influencés par des pics élevés	B=2 K=3 M	Fallas et coll. (97)
206 (6-937)	79 H + 2 F/ 29 ans/ 5 ans	Corrélation positive entre l'AM et la perte de PC et corrélation négative entre l'AM et la sensibilité aux contrastes	Aucune information sur les pics de concentration du styrène dans l'air; pas de groupe témoin	C=3 I=3 E	Campagna et coll. (98)
206 (28-564)	115 H + 2 F/ 30 ans/ 5 ans	Plus grande perte de PC et plus petite sensibilité aux contrastes chez un sous-groupe exposé à > 213 mg/m ³ en comparaison avec ceux exposés à < 213 mg/m ³	Groupes non apparés pour la durée d'exposition; aucune information sur les pics de concentration du styrène dans l'air; aucune donnée précise sur l'exposition des années précédentes	C=3 a=1 F	Mergler et coll. (79)

Autres effets					
<25 et 50	17/ 28-61 ans/ 6-21 ans	Une batterie de 10 tests n'a montré aucune différence par rapport aux scores normaux; le groupe fortement exposé avait un moins bon test de coordination oeil-main comparé au groupe moins exposé	Aucun groupe témoin, seulement un groupe de référence non caractérisé; toutes les valeurs des sujets exposés étaient dans la normale	H=5 d=1 F	Flodin et coll. (78)
58 (16-156)	105 H/ 33 ans/ 4,6 ans	Les tests de performance continue et de coordination oeil-main n'étaient pas affectés par l'exposition au styrène; relation entre le score du test de substitution symboles-chiffre et le styrène atmosphérique ainsi que l'AM	Données seulement analysées par les corrélations; pas de groupe témoin	C=2 i=3 E	Letz et coll. (99)
77 (13-1069) pics allant jusqu'à 2556	36 H/ 24-59 ans/ 7 ans	Aucun symptôme de neuropathie ou d'encéphalopathie; une batterie de 12 tests n'a pu trouver de différences entre les effets aigus et chroniques comparativement au groupe témoin; aucune relation dose-effet	Étude bien menée; suivi de l'air ambiant à long terme; groupes appariés	H=6 l=4 TE	Triebig et coll. (73)
97 (jour du test) 128 (moyenne à long terme)	30/ 28 ans/ 5 ans	Les tests de TR visuel simple et de sélection et le test de mémorisation des nombres étaient meilleurs le lundi soir que le lundi matin; tous les tests étaient moins bons comparativement aux témoins; aucun effet de la durée d'exposition	Amélioration dans les tests pendant la journée est incompatible avec la notion des effets narcotiques aigus du styrène; aucune preuve convaincante d'effets chroniques	G=5 k=1 F	Jegaden et coll. (100)
94 (0-260) (jour du test) 111 (4,3-328) (3 mois avant)	12 H/ 22-61 ans/ 0,5-9 ans	Diminution du score du test d'achèvement de dessins (1/5 tests effectués); aucune corrélation avec l'AM et l'APG dans l'urine, ou avec le styrène dans l'air	Échantillons d'air ambiant; tous les sujets exposés avaient des valeurs qui demeuraient à l'intérieur de la normale; petit nombre de sujets	C=3 g=2 E	Yokoyama et coll. (101)

< 143 (n=41) > 143 (n=14)	38 H + 17 F/ 28 ans/ ?	Mauvaise mémoire à court terme et aucune différence dans la vitesse de perception, l'attention ou la fonction psychomotrice comparativement au groupe faiblement exposé	Aucun groupe témoin: peu d'effets observés; manque d'information sur le niveau de styrène dans l'air (seuls l'AM et l'APG ont été mesurés); sous-groupes probablement non appariés	C=2 a,c=1 F	Schoenhuber et Gentilini (102)
172	98 H/ 16-64 ans/ 0,5-15 ans	Attention perceptuo-motrice et performance psychomotrice diminuée (2/20 variables) comparativement au groupe témoin ($p < 0,05$); quand les sous-groupes exposés en moyenne à 107 et à 320 mg/m ³ sont comparés, 3/20 variables indiquent un déficit; 2/20 variables sont reliées à la durée d'exposition; 3/20 variables sont reliées aux niveaux d'AM	En résumé, peu de troubles sévères ont été trouvés; un échantillonnage personnel de l'air n'a pas été effectué pour confirmer les expositions estimées et pour fournir des données sur les pics de concentration	F=4 c=1 F	Lindstrom et coll. (66)
42-1278	50/ 40 ans/ 8,6 ans	Mauvaise mémoire verbale à court terme chez les travailleurs exposés à > 107 mg/m ³ , mémoire logique et capacités visuo-constructives affectées chez les travailleurs exposés à > 213 mg/m ³	Charge corporelle des jours précédents pourrait être responsable de ces effets; ni le suivi de l'air ambiant à long terme ni les pics de concentration du styrène n'ont été rapportés	C=2 l=4 M	Muti et coll. (103)
300 et 700	35 et 46/ ?/ 4,5 ans	Mauvaise attention visuelle, interférences avec l'empan de l'attention; mauvaise attention perceptuelle; diminution de la dextérité manuelle dans les 2 groupes comparés aux témoins	Informations insuffisantes pour faire une évaluation	A=1 d=1 F	Schneider et Seiber (104)

* Pour les abréviations voir Tableau 13

H = homme, F = femme (sexe mentionné s'il est précisé dans la bibliographie); TR = temps de réaction; StS = Styrène sanguin; PC = perception des couleurs; ICC = Indice de confusion des couleurs; ? = donnée non disponible

3.2.1.3.2 Perception des couleurs

La distinction des couleurs, exprimée par l'indice de confusion chromatique (ICC), a été étudiée chez 64 travailleurs, âgés en moyenne de 38 ans, exposés depuis 7 ans en moyenne à une concentration moyenne de 79 mg/m^3 de styrène, et comparés à 69 témoins appariés pour l'âge (96). La concentration urinaire moyenne en AM était de 220 mg/L, chez les exposés, qui avaient aussi un ICC significativement différent de celui des témoins. La perception des couleurs des travailleurs dont la concentration urinaire en AM était supérieure à 420 mg/L (ce qui équivaut à 128 mg/m^3 , selon les auteurs de cet article) était significativement réduite quand elle était comparée à celle de travailleurs dont la concentration urinaire en AM était inférieure à 420 mg/L, même lorsque les facteurs confondants tels que l'âge, la consommation d'alcool et de tabac avaient été contrôlés. L'exposition moyenne pour ces deux sous-groupes était estimée respectivement à 396 et 34 mg/m^3 . Les déficiences atteignaient principalement la distinction de la palette du bleu-jaune dans le groupe exposé ainsi que dans le groupe témoin, bien que parmi l'ensemble des sujets, quelques-uns aient eu des altérations plus complexes. Aucune déficience ne se limitait à la distinction de la palette du rouge-vert. Il faut noter que l'inconvénient principal de cette étude est l'utilisation de l'excrétion urinaire en AM comme marqueur de la charge corporelle alors que cette dernière ne reflète pas fidèlement des effets chroniques ou sub-chroniques, telle la dyschromatopsie. Ainsi, aucune donnée n'a été fournie sur les niveaux d'exposition à long terme, ce qui rend difficile la détermination du seuil de concentration au-delà duquel les effets sont visibles dans la relation dose-effet.

L'incidence de la perte de perception des couleurs, exprimé en ICC, a aussi été étudiée chez 75 travailleurs issus de sept usines de plastique renforcé en fibre de verre, comprenant 34 hommes et 41 femmes, âgés de 32 ans en moyenne, exposés depuis 84 mois en moyenne à $3,2\text{-}549 \text{ mg/m}^3$ de styrène, avec une moyenne de 69 mg/m^3 , ainsi que chez 60 témoins (95). Ici aussi, la perception des couleurs était significativement réduite chez les exposés comparativement aux témoins de même âge, l'écart augmentant en fonction de l'âge. Les sujets exposés ($n=15$) à des concentrations en styrène supérieures à 215 mg/m^3 avaient un ICC significativement plus élevé ($p < 0,05$) comparés à celui des sujets exposés à des concentrations en styrène inférieures à 215 mg/m^3 . Il existait une corrélation significative, quoique de faible puissance, entre les niveaux urinaires en styrène et les ICC quand l'influence de l'âge y était exclue, ce qui indique la présence d'une possible relation dose-effet. La distinction de la palette du bleu-jaune était affectée chez les exposés et, pour certains, la distinction de la palette du rouge-vert. En se basant sur les résultats obtenus avant et après les vacances (mais non publiés), les auteurs de cette recherche ont conclu qu'il s'agissait d'effets chroniques. Rebert et Hall (5) ont sérieusement critiqué cet article. En effet, tous les effets observés étaient dus à neuf sujets exposés dont les scores excédaient deux écart-types par rapport à la moyenne obtenue chez les témoins. Six de ces neuf individus faisaient partie du groupe faiblement exposé. D'après Rebert et Hall, cette distribution ne pouvait correspondre à l'hypothèse selon laquelle les effets observés étaient dus au styrène. Cependant, les différences entre les groupes pourraient aussi indiquer que 11% des sujets du groupe faiblement exposé et 20% de ceux du groupe plus fortement exposé avaient des déficiences, ce qui suggère la présence d'une relation dose-effet. Ainsi, même si les résultats sont ambigus, nous pensons qu'on ne peut exclure le rôle du styrène dans la perte de la perception des couleurs, contrairement à ce que font remarquer Rebert et Hall. Il reste, cependant, qu'aucune donnée n'a été fournie sur les niveaux d'exposition à long terme, ce qui rend difficile la détermination du seuil de concentration au-delà duquel les effets du styrène sont visibles dans la relation dose-effet.

Fallas et coll. (97) ont étudié la perception des couleurs chez 60 hommes, âgés entre 20 et 56 ans, exposés depuis un à 29 ans à une concentration moyenne $103,5 \text{ mg/m}^3$ de styrène et qui étaient comparés à un groupe apparié de 60 témoins. Les capteurs personnels de styrène n'ont pas été utilisés dans cette étude ; de ce fait, des pics occasionnels de concentration, atteignant jusqu'à 1998 mg/m^3 , ainsi que les tâches effectuées dans un environnement confiné n'ont pu être reflétés dans la mesure de l'air ambiant. Les concentrations urinaires moyennes en AM et APG à la fin du quart de travail le jour où les tests ont été effectués étaient respectivement de 230 et $57,4 \text{ mg/g}$ de créatinine. Il n'y avait aucune différence significative dans l'ICC (erreurs dans le test des 100 teintes de Farnsworth) entre le groupe exposé et le groupe témoin, mais un nombre significativement plus élevé de sujets exposés a fait des erreurs de perception dans l'une ou l'autre palette de couleurs. Des tests psychométriques ont aussi été conduits, en utilisant pour cela la batterie de tests neuro-comportementaux de l'OMS. Des huit tests qui y sont inclus, des anomalies ont seulement été détectées par le test de ciblage Aiming. Celles-ci étaient considérées infra-cliniques et non perceptibles par les sujets, selon les auteurs de ce travail. La conclusion de ceux-ci est que les fonctions visuelles peuvent néanmoins être affectées très tôt chez les travailleurs exposés et que la limite d'exposition utilisée (213 mg/m^3) serait trop élevée. A ce sujet, il importe de rappeler que même si les résultats du suivi biologique de cette étude correspondent à la concentration moyenne atmosphérique, les résultats ont pu être influencés par la présence de pics élevés de concentration. Mais les auteurs de ce travail n'ont fourni aucune information sur la fréquence et l'intensité de ces derniers. Rebert et Hall (5) ont porté un jugement défavorable sur cette étude. Pour eux, les auteurs de l'étude auraient dû s'attarder davantage à analyser l'exposition des sujets présentant des anomalies importantes au niveau de la perception des couleurs. En résumé, il est impossible de déterminer la concentration exacte de styrène qui conduit à une diminution de la perception des couleurs, à partir de cette étude.

Un étude similaire a été menée par Chia et coll. (94) chez 21 travailleurs d'une fabrique de plastique renforcé en fibres, âgés en moyenne de 43,7 ans, exposés durant 18,8 ans en moyenne à moins de 128 mg/m^3 , ainsi que chez 21 témoins appariés selon l'âge, l'éducation, la consommation de tabac et d'alcool. L'excrétion urinaire moyenne d'AM et d'APG était respectivement de 84 (allant de 1 à 504) mg/g et de 66 (allant de 0,3 à 297) mg/g de créatinine. La concentration moyenne d'exposition a ainsi été estimée à $25,6 \text{ mg/m}^3$. En se basant sur des études antérieures menées dans cette usine, les travailleurs auraient généralement été exposés à moins de 43 mg/m^3 de styrène en moyenne, allant de $8,5$ à 128 mg/m^3 . Les résultats ont montré qu'il y avait une diminution significative ($p < 0,0006$) de la perception des couleurs dans les palettes du bleu-jaune et rouge-vert chez les exposés. Pour les tests psychométriques, en utilisant la batterie de tests neuro-comportementaux de l'OMS, les résultats étaient significativement plus faibles chez les exposés au niveau des tests d'empan mnémonique sur les chiffres, chiffre-symbole du WAIS et de rétention visuelle de Benton. Mais il n'y avait aucune relation dose-effet par rapport à la concentration urinaire d'AM ou d'APG. Quand les auteurs de cette étude ont utilisé un questionnaire sur 37 symptômes subjectifs principalement reliés au système nerveux central, il n'y avait aucune différence entre le groupe exposé et le groupe témoin. Ce travail suggère donc que l'exposition de travailleurs à de faibles concentrations de styrène (environ 43 mg/m^3) pour une longue durée (19 ans en moyenne) aboutit à une diminution de la perception des couleurs. Le seul inconvénient de cette étude est le manque d'information sur l'intensité de possibles pics de concentrations de styrène.

Campagna et coll. (98) ont examiné récemment les fonctions visuelles chez 81 travailleurs d'une fabrique de plastiques renforcés en verre, comprenant 79 hommes et deux femmes, âgés de 29 ans en moyenne, exposés depuis cinq ans en moyenne à une concentration de styrène allant de 6 à 937 mg/m^3 , avec une moyenne de 206 mg/m^3 . Les concentrations urinaires en AM allaient du non détectable à $1,9 \text{ mol/mol}$ de créatinine (2533 mg/g créatinine). D'après les auteurs de cet article, ces concentrations témoigneraient

de l'exposition journalière, puisque la rotation des tâches était inexistante dans cette entreprise et qu'il y avait une production continue. De plus, les sujets testés avaient effectué le même travail pendant 3,7 ans en moyenne. Il faut cependant noter qu'aucune information sur les pics de concentration du styrène qui pourraient contribuer aux effets observables n'a été fournie. Il y avait des relations significativement positives entre les concentrations urinaires en AM et les diminutions de perception des couleurs, ainsi qu'une relation inverse entre la concentration urinaire en AM et la sensibilité aux contrastes, quand l'âge, la consommation d'alcool et l'ancienneté ont été ajustés. La majorité des sujets avaient des déficiences dans la palette du bleu-jaune. La concentration urinaire à la fin du quart de travail était reliée à la prévalence de vision brouillée, de larmoiements et d'irritation des yeux. Ces résultats suggèrent donc que l'exposition au styrène provoque une dysfonction précoce de la perception des couleurs et de la sensibilité aux contrastes, mais ne permettent pas de définir un seuil de concentration au-delà duquel les effets du styrène sont visibles dans la relation dose-effet.

En complément à l'étude précédente, Mergler et coll. (79) ont utilisé une batterie de tests neuropsychologiques sur 115 hommes et deux femmes, âgés de 30 ans en moyenne et exposés depuis cinq ans en moyenne, qui ont été subdivisés en deux catégories selon que leur concentration urinaire en AM à la fin du quart de travail était inférieure (90 sujets) ou supérieure (27 sujets) à 0.6 mmol/mmol de créatinine, ce qui correspond à 213 mg/m³ de styrène. Ces deux groupes étaient comparables pour l'âge, le niveau d'éducation et la consommation d'alcool mais pas pour la durée d'exposition, qui était de 5 ans dans le groupe faiblement exposé et de 8 ans dans le groupe le plus exposé. Les résultats des batteries de tests neurophysiologiques et neuropsychologiques ont été interprétés en fonction de facteurs confondants (âge, éducation, consommation d'alcool). Ils ont montré que les sujets ayant les plus hauts niveaux d'AM distinguaient significativement moins les couleurs et étaient moins sensibles aux contrastes de la vision rapprochée dans les fréquences spatiales les plus élevées, comparativement aux sujets excrétaient moins d'AM. Ainsi, chez les premiers, la prévalence de la perte de perception des couleurs était de 52% comparativement à 26% chez les autres. Les premiers avaient également des niveaux plus élevés de fatigue, d'agressivité, de confusion et de tension et présentaient un état de détresse psychologique. Mais aucune information sur l'exposition au styrène dans les années précédentes n'a été fournie, ce qui empêche la détermination du niveau de styrène causant ces effets.

Conclusion

Des six articles présentés dans cette section, cinq fournissent des preuves convaincantes que le styrène peut induire une perte précoce de la perception des couleurs dont la sévérité est dépendante de la dose d'exposition (Tableau 4). L'âge aurait aussi un effet synergique à celui du styrène dans la perte de perception des couleurs (95). Le défaut majeur de ces études, à l'exception d'une, est que les niveaux d'exposition étaient mis en relation avec les effets chroniques ou sub-chroniques, alors qu'aucune information n'a été fournie sur les niveaux d'exposition à long terme. Seul Chia et coll. (94) ont présenté de telles données, provenant de mesures environnementales réalisées dans le passé. Leur étude suggère que la diminution de la perception des couleurs ainsi que les faibles scores de trois autres tests seraient le résultat de l'exposition des travailleurs à une concentration en styrène aussi petite que 43 mg/m³ sur une longue durée (19 ans). Le défaut de cette étude est qu'il n'y a pas eu d'information sur les pics de concentration susceptibles de contribuer aux effets observés. Comme nous l'avons démontré à la section 5, les pics peuvent atteindre en général jusqu'à 6 fois la concentration moyenne. Donc, des pics de 240

mg/m³ pouvaient être présents dans cette étude. Gobba et coll. (95) et Mergler et coll. (79) ont observé que les individus exposés à plus de 213 mg/m³ pendant une période plus courte que précédemment (cinq à sept ans en moyenne) avaient subi une atteinte de la perception des couleurs. Mais, dans ces études, aucune donnée sur l'exposition à long terme ou sur les pics n'a été présentée, ce qui empêche de tirer des conclusions définitives. Néanmoins, basé sur l'étude de Chia et coll. (56) avec une fiabilité élevée, un seuil d'atteinte à des concentrations de pics d'environ 240 mg/m³ pendant 15 minutes semble réaliste. De plus, il semblerait que des travailleurs exposés pendant une durée prolongée présenteraient une diminution de la perception des couleurs à des niveaux d'exposition encore plus faibles.

3.2.1.3.3 Autres tests

Triebig et coll. (73) ont réalisé une étude transversale sur des travailleurs exposés au styrène pour évaluer de possibles effets neurotoxiques aigus et chroniques. Le groupe des exposés était formé de 36 hommes, âgés entre 24 et 59 ans, en contact avec le styrène depuis une durée moyenne de sept ans. La mesure de l'air ambiant pendant une longue durée a révélé que la concentration médiane en styrène était de 77 mg/m³, allant de 13 à 1069 mg/m³. Les pics de concentrations pendant de courts intervalles de temps lors des tâches de laminage à l'intérieur des bateaux étaient de 596-2556 mg/m³. L'exposition à d'autres solvants était très faible, allant de 1 à 5 ppm. Le groupe témoin pour les effets aigus était constitué de 20 hommes non exposés à des produits chimiques neurotoxiques. Pour les effets chroniques, un groupe témoin rassemblait des individus appariés un-à-un aux sujets exposés selon l'âge, le statut socio-économique et le quotient intellectuel avant exposition. L'examen clinique n'a révélé aucun signe ou symptômes de neuropathie périphérique ou d'encéphalopathie chez les sujets exposés. Une batterie de 12 tests neuro-comportementaux n'a montré aucune différence significative entre les travailleurs exposés et les témoins pouvant indiquer la présence d'un syndrome chronique psycho-organique. Il peut donc être conclu que des concentrations atmosphériques de styrène allant jusqu'à 1069 mg/m³ ne causent aucun effet fâcheux dans les tests de comportement révélateurs de toxicité aiguë ou chronique.

Mutti et coll. (103) ont étudié les fonctions neuropsychologiques chez 50 travailleurs, âgés de 40 ans en moyenne, exposés depuis 8,6 ans en moyenne à 42-1278 mg/m³, et les ont comparativement à un groupe de 50 témoins appariés pour le sexe, l'âge et le quotient intellectuel. Aucune information n'a été fournie pour savoir si les concentrations d'exposition au styrène avaient été mesurées ou estimées. Le groupe des exposés a été subdivisé en quatre sous-groupes, rassemblant seulement 9 à 14 sujets chacun, selon leur concentration urinaire en AM. La batterie de tests portait sur le vocabulaire, le temps de réaction pour le choix visuel, la mémoire logique, la mémoire des mots et des nombres, le "block design" et les figures intégrées. Les résultats ont montré que la mémoire verbale à court-terme avait diminué chez les travailleurs exposés à une concentration moyenne journalière en styrène supérieure à 107 mg/m³, telle qu'estimée à partir de la concentration urinaire en AM. La mémoire logique et les aptitudes visuo-constructives étaient affectées significativement chez les travailleurs exposés à une concentration en styrène supérieure à 213 mg/m³. Cependant, vu que les examens n'ont été passés qu'une seule fois, un samedi matin, une charge corporelle résiduelle du styrène provenant des jours de travail précédents ne peut être exclue et pourrait être au moins partiellement responsable des effets observés. Le niveau d'exposition de 107 mg/m³ est la plus basse concentration connue pour causer des effets neurologiques significatifs chez l'humain. Cependant, rien n'a été rapporté sur le suivi de l'air ambiant à long terme, ni sur les niveaux des pics d'exposition à court-terme, ce qui jette un doute sur la justesse des niveaux d'exposition décrits dans cet article.

Schneider et Seeber (104) ont utilisé des tests psychologiques chez deux groupes de travailleurs exposés professionnellement au styrène durant 4,5 ans en moyenne. Un groupe, comprenant 35 personnes, était exposé à 700 mg/m^3 en moyenne, alors que l'autre, formé de 46 personnes, l'était à 300 mg/m^3 . Le groupe témoin, quant à lui, était formé de 37 personnes. L'exposition au styrène dans les deux groupes exposés était associée à une attention visuelle déficiente, ainsi qu'à une diminution du degré d'attention, de la capacité de perception et de la dextérité manuelle. Vu l'absence d'autres informations (telles que la méthode utilisée, la manière et le moment de la mesure du styrène, la description et l'appariement des groupes), il est difficile d'évaluer ce rapport.

Lindstrom et coll. (66) ont effectué des tests psychologiques sur les mêmes sujets exposés de l'étude d'Harkonen (64), décrite dans la section 3.2.1.1, 20 heures après la dernière exposition. La concentration atmosphérique moyenne, estimée à partir des concentrations urinaires en AM mesurées une fois par semaine pendant cinq semaines, était de 172 mg/m^3 ; les niveaux d'exposition pour deux des sous-groupes étaient estimés à 107 et 320 mg/m^3 , leur concentration urinaire en AM allaient de 7 à 4715 g/L et la durée d'exposition s'étalait entre six mois et 15 ans. Les résultats ont montré que les sujets exposés avaient une activité perceptuo-motrice perturbée et une faible activité psychomotrice, comparativement au groupe témoin ($n=43$). Aucun changement significatif n'a été trouvé pour 18 autres variables (on s'attend à ce que le hasard seul permette d'obtenir un résultat significatif au moins une fois lorsque l'on effectue 20 comparaisons). Les résultats qui précèdent ont été confirmés quand les données du groupe fortement exposé ont été comparées à ceux du groupe faiblement exposé (trois variables montraient alors des déficits). La durée d'exposition était reliée aux variables de vitesse perceptuo-motrice et de mémoire visuelle. L'analyse des régressions multiples a montré l'existence d'une relation positive entre les changements dans les activités perceptuo-motrices et psychomotrices ainsi que la baisse de l'attention, d'une part, et la concentration en AM, d'autre part. De plus, les travailleurs ayant des difficultés dans les activités de précision perceptuo-motrice, ainsi que de légères atteintes sur la vitesse perceptuo-motrice avaient de fortes concentrations urinaires en AM (avec une moyenne de 1325 mg/L) comparativement aux travailleurs ne présentant aucune détérioration de ces fonctions (761 mg/L). En conclusion, ces résultats suggèrent que le groupe exposé, dans son ensemble, ne présentait pas de trop nombreuses atteintes sérieuses. Celles-ci affectent la précision perceptuo-motrice et à l'activité psychomotrice et sont reliés à un indicateur de l'exposition au styrène, la concentration urinaire en AM. Cette corrélation suggère l'existence d'une relation dose-réponse. Vu que cette étude était de type transversal, il est difficile d'évaluer la persistance des atteintes décrites. Ces dernières représentaient probablement davantage des effets chroniques plutôt qu'aigus parce qu'au moins 20 heures s'étaient écoulées entre la dernière exposition et l'examen psychologique. Des études longitudinales seraient nécessaires pour démontrer la persistance des atteintes. Dans leur revue critique, Rebert et Hall (5) affirment qu'aucune conclusion définitive ne peut être tirée de cette étude parce que les groupes étudiés n'étaient pas appariés pour certains facteurs, et que les analyses de covariance avec l'âge peuvent avoir été invalidées par le non-respect de certaines règles statistiques. Un autre inconvénient est qu'il n'y a pas eu de mesures personnelles d'exposition qui auraient pu confirmer l'estimation des expositions au styrène et aurait fourni des informations sur l'importance des pics de concentration.

Une synthèse des résultats de trois études décrites plus haut (64,66,67), réalisée par Harkonen et coll. (65), a cherché à établir l'existence d'une possible relation exposition-réponse. Les niveaux d'exposition ont été estimés à partir d'une relation empirique établie entre les concentrations atmosphériques du lieu de travail et les niveaux urinaires en AM chez les travailleurs exposés. Les auteurs de cet article avaient déjà observé une forte corrélation entre les concentrations atmosphériques moyennes de styrène pondérées par le temps et les concentrations urinaires en AM. Ainsi, les estimations issues des niveaux

urinaires en métabolites peuvent être considérés suffisamment fiables pour l'établissement de relations dose-réponse valables. En ce qui concerne les fonctions psychologiques, les changements dans la précision perceptuo-motrice étaient visibles à partir de 800 mg/L d'AM. L'exposition à plus de 234 mg/m³, correspondant à 1200 mg/L d'AM, résultait en une diminution plus prononcée dans la précision perceptuo-motrice et dans l'activité psychomotrice. Cependant, dans l'interprétation de ces résultats, il faut tenir compte des lacunes déjà identifiées dans les études individuelles présentées plus haut.

Comparativement à un groupe témoin, des anomalies dans l'empan d'attention et dans les mouvements de coordination ont été détectées par des tests psychologiques chez 12 travailleurs, exposés professionnellement à 10-100 mg/m³, qui avaient des concentrations urinaires en acide mandélique comprises entre 30,9 et 368 mg/g de créatinine (105). Il est cependant difficile d'évaluer ces résultats parce qu'ils proviennent d'un résumé de communication.

Flodin et coll. (78) ont examiné 17 travailleurs, âgés entre 28 et 61 ans, et exposés au styrène depuis six à 21 ans et dont la concentration dans l'atmosphère de travail avait été suivie pendant 11 ans. Les travailleurs ont été rassemblés en deux groupes selon qu'ils avaient été fortement exposés (c'est-à-dire à environ 50 mg/m³) ou faiblement exposés (en dessous de 25 mg/m³), chacun de ces groupes ayant respectivement 9 et 8 sujets. Aucun groupe de témoin n'était inclus dans l'étude mais les résultats ont été comparés à ceux d'un groupe de référence non caractérisé. Les travailleurs ont été examinés quand ils n'avaient pas été exposés depuis une semaine (pour éliminer les effets aigus de l'exposition), ainsi qu'après sept mois d'inactivité. Les résultats des tests psychométriques, au nombre de 10, étaient dans la moyenne normale. Mais aucune comparaison statistique par rapport au groupe de référence n'a été présentée. Quand les deux groupes exposés étaient comparés, celui qui était le plus exposé montrait une moins bonne réussite dans le test de coordination oeil-main. Selon Rebert et Hall (5), le fait de trouver une différence significative entre les groupes exposés alors que les scores obtenus par les sujets de ces groupes se situent à l'intérieur de l'écart des valeurs des sujets du groupe de référence ne semble pas indiquer une anomalie d'importance. Cela nous semble également plausible, vu que les résultats positifs présentés pouvaient être dus au hasard.

Une évaluation psychologique a été entreprise chez 12 travailleurs, âgés entre 22 et 61 ans, exposés au styrène depuis six mois à neuf ans, en utilisant une batterie de cinq tests et un ensemble de symptômes subjectifs (101). Les témoins appariés étaient des travailleurs issus de fonderies d'acier. La concentration atmosphérique en styrène, mesurée trois mois avant les tests, était comprise entre 4,3 et 328 mg/m³, avec une moyenne de 111 mg/m³. L'échantillonnage de l'air ayant été fait de façon globale plutôt que personnelle, il n'a pas été possible d'obtenir une estimation précise de la concentration atmosphérique en styrène pour chacun des sujets. Cependant, le jour du test, les niveaux d'exposition ont été estimés, cette fois à partir de la mesure des métabolites urinaires, et ils étaient en moyenne de 94 mg/m³, allant de 0 à 260 mg/m³. Les sujets exposés semblaient être les mêmes que ceux examinés par Murata et coll. (106). Aucun résultat sur les symptômes subjectifs n'a été présenté. Les résultats du test d'achèvement de dessin (qui mesure les fonctions intellectuelles) étaient plus faibles chez les sujets exposés. Les auteurs de cette étude suggèrent que les concentrations de styrène inférieures à 328 mg/m³ affectent négativement les aptitudes psychologiques. Cette conclusion, toutefois, ne semble pas convaincante, vu qu'il n'y avait pas de corrélation entre les résultats des tests et les mesures d'exposition au styrène (concentration de styrène dans l'air, AM et APG urinaires) ; de plus, même chez les sujets exposés, les valeurs du test d'achèvement de dessins, bien que plus basses, demeuraient malgré tout à l'intérieur de la zone de normalité, et ce pour tous les sujets.

Dans une autre étude (102), 55 travailleurs, comprenant 38 hommes et 17 femmes âgés en moyenne de 28 ans, ont été subdivisés en deux sous-groupes selon que leur concentration urinaire totale en AM et APG était inférieure ($n=41$) ou supérieure ($n=14$) à 700 mg/L. Selon notre estimation, cela correspond à une concentration d'exposition en styrène de 143 mg/m³. Les résultats ont montré que le groupe le plus exposé avait une diminution significative de la mémoire à court terme, mais qu'il n'y avait aucune différence dans les tests évaluant la vitesse de perception, l'attention et les fonctions psychomotrices. Vu qu'il n'y avait plus aucune différence entre les sujets de ces deux groupes lorsque les tests ont été administrés à nouveau après deux jours de repos, l'effet sur la mémoire à court terme peut être considéré comme étant aigu. Cette étude a été sévèrement critiquée par Rebert et Hall (5), qui ont signalé que le petit nombre de sujets fortement exposés, l'observation d'effets en somme assez mineurs, les tentatives de quantification de la relation dose-réponse et le manque de données sur la concentration atmosphérique en styrène ne permettent pas de déterminer des niveaux d'exposition au styrène sécuritaires à partir des résultats obtenus. Nous sommes en accord avec ces critiques, d'autant plus qu'aucun appariement des sous-groupes ne semble avoir été effectué.

Dans l'étude de Jegaden et coll. (100), 30 travailleurs, âgés de 28 ans en moyenne, exposés depuis cinq ans en moyenne à une concentration moyenne de 128 mg/m³ de styrène (estimé à partir de l'AM urinaire mesuré chaque semaine depuis 43 semaines chez 6 travailleurs sélectionnés chaque semaine au hasard) ainsi que 30 témoins, appariés pour l'âge, subissaient des tests psychométriques (test simple du temps de réaction visuel, test de sélection du temps de réaction visuel, test de mémorisation des nombres) le lundi matin et le lundi en soirée. La concentration moyenne de styrène, mesurée le jour des tests, était de 97 mg/m³. Les résultats des tests étaient meilleurs le soir que le matin dans chacun des deux groupes, ce qui démontre l'absence d'intoxication aiguë à la fin de la journée de travail pour ce niveau d'exposition. Rebert et Hall (5) ont conclu que l'amélioration des résultats durant la journée était incompatible avec la notion que le styrène provoque une narcose aiguë. D'un autre côté, tous les tests menés chez les sujets exposés étaient significativement moins bons que chez les témoins. D'après les auteurs de cette recherche, ces résultats reflètent l'existence d'une neurotoxicité chronique. Mais lorsque les comparaisons ont été menées entre les sujets exposés, subdivisés en deux sous-groupes selon la durée d'exposition (d'un an ou de huit à 14 ans), il n'y avait plus de différence significative. Il est donc difficile d'interpréter cette étude et il est bien possible que les effets observés n'étaient pas dus au styrène ou qu'il s'agisse, en fait, d'anomalies mineures qui ne semblaient pas s'aggraver avec le temps.

Letz et coll. (99) ont étudié 105 hommes provenant de six entreprises, âgés en moyenne de 33 ans, employés en moyenne depuis 4,6 ans et exposés à une concentration de styrène allant de 16 à 156 mg/m³, avec une concentration moyenne de 57,5 mg/m³. Les sujets ont subi trois tests du système informatisé *Neurobehavioral Evaluation System* (test de performance continue, test de coordination main-œil, test substitution chiffre-symbole) le matin avant l'exposition, vers midi et à la fin de la journée de travail. Les analyses de régression ont indiqué qu'il existait une relation statistiquement significative entre, d'une part, les résultats du test de substitution chiffre-symbole et, d'autre part, l'exposition au styrène et la concentration urinaire en AM, à la fin du quart de travail. D'autres analyses qui comparaient les travailleurs selon qu'ils étaient exposés à plus de 213 mg/m³ ou à moins de 213 mg/m³ (mais dont les effectifs n'ont pas été précisés) ont aussi résulté en des effets significatifs dans le test de substitution chiffre-symbole. Les résultats ont été analysés uniquement par une étude des coefficients de corrélation et non par une comparaison des groupes contrôlée pour l'âge et l'éducation. Rebert et Hall (5), qui ont estimé que plus de 500 comparaisons avaient été effectuées, ont jugé que le hasard pouvait être responsable de la présence des différences significatives entre certains coefficients.

Conclusion

Le sujet de huit articles présentés dans cette section a porté sur les effets neurotoxiques du styrène, lesquels ont été étudiés à l'aide de test neuropsychologiques (Tableau 4). De ces études, une seule a donné des résultats négatifs (73). Certains chercheurs ont affirmé que les résultats des tests psychologiques reflétaient les effets aigus et réversibles du styrène (99,102), alors que d'autres y voyaient des effets chroniques et persistants (66). Dans la majorité de ces études, cependant, les protocoles utilisés ne permettent pas de distinguer la nature des effets neurotoxiques.

Mutti et coll. (103) ont détecté une diminution de la mémoire verbale chez des travailleurs exposés à 107 mg/m³ de styrène. Cependant, la charge corporelle accumulée les jours précédents pourrait être responsable de cet effet ; de plus, vu que le suivi de l'air ambiant à long terme de même que le niveau des pics d'exposition à court terme n'ont pas été rapportés, la valeur des niveaux d'exposition qui ont été rapportés est douteuse. En prenant en considération la possibilité de pics atteignant 3 à 6 fois la concentration moyenne (voir section 5), les pics ont pu dépasser 300 mg/m³ dans cette étude.

Schoenhuber et Gentilini (102) ont démontré que des travailleurs exposés à plus de 143 mg/m³ de styrène avaient une diminution significative de la mémoire à court terme. Mais, vu qu'aucune information n'a été donnée sur les niveaux d'exposition ambiant et qu'il n'y a pas eu d'appariement entre les groupes participant à l'étude, ces résultats ne permettent pas d'établir un seuil de concentration au-delà duquel l'observation des effets est possible.

Flodin et coll. (78) ont montré qu'un groupe de travailleurs exposés à 50 mg/m³ de styrène avait un moins bon score dans le test de coordination oeil-main et aucune différence dans neuf autres tests comparativement à un groupe témoin non caractérisé. Cependant, les valeurs de tous les résultats restaient dans les limites des valeurs obtenues chez les témoins, ce qui semble indiquer que les anomalies observées ne sont pas sévères.

Chez des travailleurs exposés à des niveaux similaires à ceux cités précédemment, Letsz et coll. (99) ont pu établir une relation entre le test de substitution chiffre-symbole et les niveaux d'exposition allant de 16 à 156 mg/m³ (avec une moyenne de 58 mg/m³) ; mais, contrairement à l'étude précédente (78), les scores des tests de coordination oeil-main et de performance continue n'ont pas été affectés. De plus, les données n'ont été analysées qu'à partir de corrélations. Vu que 500 coefficients y ont été calculés, l'effet du hasard ne peut être exclu.

Dans l'étude de Lindstrom et coll. (66), deux des 20 variables ont indiquées un déficit lorsque le groupe exposé à 172 mg/m³ était comparativement à un groupe témoin (une comparaison sur 20 peut s'avérer significativement différente par le fait du hasard seul). Cependant, aucun échantillonnage personnel de l'air n'a été réalisé pour confirmer les niveaux d'exposition estimés et pour fournir des informations sur les pics d'exposition. D'après nos estimations, les pics pouvaient se situer entre 500 et 1000 mg/m³.

Les travaux de Jegaden et coll. (100) ainsi que de Yokoyama et coll. (101) n'ont pas donné de résultats convaincants.

Triebig et coll. (73), dans une étude de bonne qualité, impliquant un suivi de l'air ambiant à long terme ainsi que des groupes convenablement appariés, n'ont pu trouver de différence dans les scores d'une

batterie de 12 tests entre les sujets exposés et les témoins pour des niveaux d'exposition allant jusqu'à 1069 mg/m³, avec des pics pouvant atteindre 2556 mg/m³.

En résumé, il existe de petites anomalies dans l'attention perceptuo-motrice et les performances psychomotrices chez des travailleurs exposés à des niveaux d'exposition moyenne de styrène de l'ordre de 107 mg/m³ ou plus. Mais toutes les études présentées ont des défauts majeurs et, lorsqu'elles sont positives, elle ne rapportent qu'un petit nombre d'anomalies. De ce fait, avec une fiabilité élevée il n'est pas possible de déterminer de seuil de concentration pour les effets observables. En se basant sur l'étude de Mutti et coll. (103), dont la fiabilité est moyenne, et en prenant en considération la contribution possible des pics, le seuil pourrait se situer à des concentrations de pics supérieures à 300 mg/m³ pendant 15 minutes.

3.2.1.4 Vitesse de conduction nerveuse

Seppalainen et Harkonen (67) ont étudié le même groupe de travailleurs que ceux de l'étude de Harkonen et coll. (64), décrit dans la section 3.2.1.1. Neuf des 40 travailleurs qui montraient des symptômes subjectifs (fatigue, difficulté à se concentrer) dus à l'exposition au styrène avaient aussi des valeurs légèrement anormales dans une ou plusieurs mesures de la vitesse de conduction nerveuse (VCN). Cependant, ces travailleurs, en temps que groupe, âgé en moyenne de 29,6 ans, ne différaient pas d'un groupe témoin apparié comprenant 30 individus. La concentration urinaire d'AM chez les exposés allait de 30 à 3811 mg/L, avec une moyenne de 852 mg/L, correspondant à 181 mg/m³ de styrène. Vu que quatre des sujets exposés présentaient des valeurs anormales tout en ayant de faibles concentrations en AM, aucune relation précise ne pouvait être établie entre l'altération de la VCN et l'exposition au styrène.

Rosen et coll. (87), dans l'étude décrite dans la section 3.2.1.2, n'avaient pas trouvé de différences dans la vitesse de conduction motrice (VCM) des nerfs médian, cubital, péronier ou tibial postérieure chez 33 travailleurs exposés au styrène, comparés à des témoins. Cependant, l'amplitude du potentiel d'action sensoriel du nerf médian était réduit et la durée de ce potentiel était allongée chez les exposés, et cela même chez 10 individus plus âgés qui avaient été exposés à seulement des niveaux inférieurs à 21 mg/m³. Les relations dose-réponses obtenues étaient difficiles à interpréter. Il y avait trop peu de sujets dans l'étude pour définir des seuils d'exposition sans effets. Il a été proposé que les effets dus à l'âge et à l'exposition au styrène étaient synergiques. D'autres lacunes importantes de cette étude sont décrites dans la section 3.2.1.2.

Lilis et coll. (70) ont utilisé un sous-groupe des sujets employés par Lorimer et coll. (69) et ils ont observé une hypoesthésie distale des membres inférieurs chez 412 travailleurs exposés au styrène (les individus atteints de diabète sucré, ayant subi des atteintes du rachis lombo-sacré ou qui consommaient de l'alcool en excès étaient exclus de ce protocole). La fréquence de ce symptôme allait de 4,1% chez ceux exposés depuis moins de sept ans à 8,5% chez ceux exposés depuis plus de 20 ans. Quinze des 80 individus testés avaient une VCM anormalement basse et 12 sur 73 avaient une faible VCM du nerf péronier, qui diminuait au fur et à mesure que la durée d'exposition augmentait, sans que l'effet de l'âge soit considéré. Mais le niveau d'exposition au styrène n'a eu aucun effet sur la conduction nerveuse du nerf péronier. La VCM du nerf radial n'était pas corrélée au niveau ni à la durée de l'exposition au styrène. Malheureusement aucune information sur les concentrations d'exposition n'a été fournie. La classification dichotomique (faible/élevée) de l'exposition a été établie en prenant en considération les

technologies employées dans l'usine, la description des tâches ainsi que les résultats d'une évaluation des risques pour la santé du NIOSH. En l'absence de correction appropriée pour l'âge, il était difficile de conclure si la diminution de la VCM était due à une augmentation de l'exposition au styrène, à l'âge ou à l'effet combiné de ces deux facteurs. Rebert et Hall (5) ont critiqué sévèrement ce travail, auquel ils reprochaient une mauvaise définition des groupes, un manque de définition des groupes témoins, la présence de possibles facteurs confondants liés à l'exposition et, enfin, l'absence de description des analyses statistiques. De plus, aucune information n'a été fournie sur les critères de définition des anomalies. En conclusion, ces données suggèrent, tout au plus, que l'exposition au styrène pourrait éventuellement exercer un effet sur la vitesse de conduction des nerfs périphériques.

Cherry et Gautrin (72) ont étudié la relation entre l'exposition au styrène, d'une part, et certaines mesures de fonctionnement du système nerveux chez 70 hommes âgés entre 18 et 52 ans, exposés durant des périodes allant de quelques semaines à plus de 20 ans. Aucun groupe témoin n'a été utilisé et toutes les comparaisons ont été faites entre des groupes exposés à des doses stratifiées (inférieure à 213, entre 217 et 426, et supérieure à 426 mg/m^3) ou en référence à des normes cliniques non explicitées. La stratification n'était pas accompagnée d'un appariement adéquat, alors que même l'âge n'en faisait pas partie. Aucun effet n'a été observé sur la VCM, mais une petite diminution de la conduction des nerfs sensoriels a pu être décelée, dans des proportions allant de 23% chez ceux exposés à moins de 213 mg/m^3 de styrène, à 46,7% chez ceux exposés entre 217 et 426 mg/m^3 et à 71% chez ceux exposés à plus de 426 mg/m^3 . Certains indices montraient que la diminution de la conduction des nerfs centraux et périphériques s'atténuait quand les travailleurs étaient retirés des lieux d'exposition. Il n'y a pas pu être clairement établi si les effets neurotoxiques observés étaient liés aux capacités individuelles de métaboliser de fortes concentrations en styrène. Le temps de rétention du pic d'excrétion était quelque peu tardif chez ceux ayant une faible vitesse de conduction des nerfs sensoriels, notamment lors d'expositions à plus de 426 mg/m^3 . D'un autre côté, le fait de ne pas avoir de relation entre la pente de la courbe d'excrétion du styrène et les effets neurotoxiques va à l'encontre de la notion que la saturation des réactions enzymatiques impliquées dans le métabolisme du styrène devrait être plus fréquente chez ceux ayant un déficit au niveau du système nerveux que chez ceux qui n'en ont pas. Les données présentées ne permettent pas de déterminer s'il s'agissait d'effets aigus ou chroniques. Aucune diminution du temps de conduction n'a été détectée chez un petit groupe de cinq hommes exposés à plus de 426 mg/m^3 de styrène pendant quatre semaines, ce qui indiquerait l'absence d'effets aigus. Mais, d'un autre côté, aucune preuve ne pouvait confirmer qu'une exposition chronique augmentait l'intensité des anomalies cliniques. En résumé, les résultats de cette étude suggèrent qu'une exposition au styrène aboutit à des effets de faibles envergures à des niveaux supérieurs à 213 mg/m^3 . Mais ces résultats restent peu fiables, vu qu'il n'y a pas eu d'appariement entre les groupes, surtout en ce qui concerne l'âge, ce qui est un inconvénient majeur.

Pour étudier les effets de l'exposition au styrène sur les fonctions des systèmes nerveux périphérique, central et autonome, la mesure de la distribution des VCN, des potentiels évoqués somatosensoriels de courte latence (PESCL) et de la variabilité dans l'intervalle électrocardiographique R-R (CV_{RR}), ainsi que la mesure de la vitesse sensorielle conventionnelle (VSC) et la vitesse de la conduction du nerf médian moteur (VCNMM) ont été effectuées chez 11 travailleurs d'une fabrique de bateaux en plastique renforcé, âgés en moyenne de 40 ans, exposés depuis cinq ans en moyenne à du styrène (106). La concentration d'exposition en styrène à la fin du quart de travail était de 94 mg/m^3 , sur la base des concentrations urinaires en APG mesurées et dont la moyenne était de 169 mg/g de créatinine. Il était surprenant qu'à ce niveau, 7/11 travailleurs aient présenté une irritation de la peau, des yeux, du nez ou de la gorge. Les concentrations atmosphériques en styrène sur le lieu de travail avoisinaient 128 mg/m^3

trois mois avant le début de l'étude et 60 mg/m^3 deux mois après. Selon les auteurs de cette recherche, les travailleurs n'ont pas été exposés à d'autres produits chimiques neurotoxiques. Les témoins étaient appariés pour l'âge et le sexe. Les résultats ont montré que chez les exposés, la vitesse V80 (VCN en dessous de laquelle 80% des fibres nerveuses actives ne sont pas sollicitées) avait diminué significativement. Mais ce ralentissement était marginal ($p < 0,05$) et tous les autres paramètres de VCN (V10, V20, V30, V40, V50, V60, V70, V90) ne différaient pas significativement des témoins, ce qui n'exclut pas le facteur du hasard en ce qui concerne la valeur du V80. Il n'y avait aucun changement dans les valeurs de PESCL et de VCNMM chez les exposés, comparativement aux témoins. Mais la VSC et le CV_{RR} avaient diminué significativement ($p < 0,05$). Cependant, toutes les vitesses se situaient dans les limites comparables à celles des témoins. Les coefficients de corrélation entre ces mesures électrophysiologiques et soit le niveau d'exposition, soit la durée d'exposition au styrène n'étaient pas statistiquement significatifs. Les auteurs de cette étude sont d'avis que les changements observés représenteraient les conséquences d'une exposition à long terme, plutôt que celles d'une exposition récente et ils ont conclu que ces résultats, malgré la petite taille des échantillons, suggèrent que le styrène affecte les fibres à conduction rapide entourées de myéline, comme celles des nerfs sensoriels périphériques, ainsi que l'activité nerveuse autonome. En résumé, il n'y a pas de preuves convaincantes que l'exposition au styrène, aux concentrations rencontrées dans cette étude, ait des effets au niveau des systèmes nerveux périphérique et autonome. D'autres travaux seraient nécessaires pour déterminer si le styrène affecte le système nerveux autonome de façon aiguë ou chronique.

Dans une autre étude, 11 travailleurs, âgés entre 24 et 54 ans, exposés au styrène depuis trois à sept ans, ainsi que 11 travailleurs non-exposés d'âge similaire et sans autres caractéristiques rapportées, ont été examinés en 1980 et 1983 (107). Les concentrations atmosphériques moyennes en styrène, mesurées à trois dates différentes en 1982 et 1983 allaient de 392 à 486 mg/m^3 et les concentrations urinaires médianes en AM et APG (mesurées à quatre dates différentes en 1980-1983) variaient respectivement entre 816 et 1660 mg/g de créatinine et 200 - 336 mg/g de créatinine. Des 29 mesures effectuées à l'aide de dosimètres personnels, 11 dépassaient 426 mg/m^3 . Il n'y avait pas de différences dans les vitesses de conduction nerveuse motrice et sensorielle entre le groupe exposé et le groupe témoin. Le suivi de cette étude, réalisé trois ans plus tard, n'a révélé aucun changement, lui aussi, dans les VCN. Il faut noter, cependant, que les lacunes majeures de cette étude étaient le petit nombre de sujets utilisés ainsi qu'une description inadéquate des cohortes.

Stetkarova et coll. (75) ont étudié 20 travailleurs, dont cinq hommes âgés de 38 ans en moyenne et 15 femmes, âgées de 45 ans en moyenne, exposés sur une période pouvant aller jusqu'à 22 ans (11 ans en moyenne ; 85% ayant été exposés au-delà de quatre ans). La concentration moyenne annuelle en styrène pour la période 1980-1989 allait de 140 à 570 mg/m^3 , avec un pic de 1250 mg/m^3 . La concentration urinaire en AM à la fin du quart de travail allait de $0,2$ à $1,4 \text{ mol/mol}$ de créatinine, ce qui correspond bien à des niveaux d'exposition à longs termes. Le groupe témoin rassemblait 30 hommes, âgés de 31 ans en moyenne, et de 40 femmes, âgés de 32 ans en moyenne. Les résultats ont montré que les vitesses de conduction périphérique dans chacune des extrémités et le temps de conduction central (TCC) après la stimulation du nerf tibial avaient diminué significativement. Il y avait aussi un allongement significatif du temps de latence des PESCL périphérique et cortical après stimulation du nerf médian ainsi que du PESCL cortical après stimulation du nerf tibial. La fréquence des PESCL anormaux avait tendance à augmenter avec la durée d'exposition. Les groupes témoin et exposé n'avaient pas été appariés pour l'âge (ce dernier étant plus âgé que le premier) et probablement pour d'autres facteurs confondants.

(l'information n'a pas été fournie). Vu qu'aucune donnée sur la distribution des concentrations d'exposition (excepté pour les limites inférieures et supérieures) n'a été fournie, il est difficile d'interpréter cette recherche.

Un homme de 45 ans exposé à une concentration indéterminée de vapeurs de styrène pendant cinq ans (à raison de quatre à 10 heures par jour, sept jours par semaine) a ressenti des sensations de brûlures aux pieds et avait une VCN légèrement ralentie dans les membres inférieurs. Un examen histologique a révélé une démyélinisation des fibres nerveuses surales (108). Cependant, vu que cet individu avait suivi une médication et aurait été exposé à des produits chimiques autres que le styrène, ce rapport n'a pas les qualités requises permettant d'établir une relation précise de dose à effet.

Conclusion

Des sept études sur la VCN décrites dans cette section, cinq ont rapporté que le styrène avait un effet nocif sur le système nerveux périphérique (Tableau 5). Cependant, ces études comportaient plusieurs défauts majeurs. Dans quatre études (72,75,87,107), les groupes à comparer n'étaient pas appariés et deux ne rassemblaient qu'un petit nombre de sujets (106,107). Les données ne permettent pas d'interpréter les effets observés comme étant aigus ou chroniques. Murata et coll. (106) ont trouvé de petits changements dans les VCN à une concentration d'exposition moyenne de styrène aussi faible que 94 mg/m^3 (pics situés entre 300 et 600 mg/m^3 d'après nos estimations), mais toutes les valeurs de VCN se situaient à l'intérieur de la normale et il n'existait pas de corrélation avec le niveau ou la durée d'exposition au styrène, ce qui ne permet pas de conclure à un véritable effet. Des changements dans certains paramètres ont été trouvés par Rosen et coll. (87), mais la relation dose-effet n'était pas nette et les groupes n'étaient pas appariés. Il y avait aussi plus de fumeurs et de consommateurs d'alcool dans le groupe exposé que chez les témoins. Cherry et Gautrin (72) ont observé de faibles diminutions dans les VCN sensorielles mais les groupes n'étaient pas appariés, même pas pour l'âge. Stetkarova et coll. (75) ont observé une diminution de la VCN chez des sujets exposés à $140\text{-}570 \text{ mg/m}^3$ de styrène, mais ici aussi les groupes à comparer n'étaient pas appariés et les sujets du groupe exposé étaient plus âgés que ceux du groupe témoin. Deux autres études ont donné des résultats négatifs. Ainsi, dans l'étude de Seppalainen et Harkonen (67), aucune différence n'a été trouvée dans les paramètres de la VCN entre des travailleurs exposés à 181 mg/m^3 et les témoins. De plus, quatre des neuf sujets ayant des VCN anormales avaient aussi de faibles concentrations urinaires en AM. Dans l'autre étude (107), qui était de type longitudinale, aucun changement n'a été trouvé chez les travailleurs exposés à $393\text{-}486 \text{ mg/m}^3$ de styrène. Le défaut de cette étude était l'utilisation d'un petit nombre de sujets. En résumé, il existe des données convaincantes qui permettent avec une fiabilité élevée de conclure qu'une exposition à long terme comportant des pics de concentration en styrène n'excédant pas 300 mg/m^3 pendant 15 minutes ne peut causer des effets nocifs sur le VCN.

Tableau 5. Vitesse de conduction nerveuse chez des travailleurs exposés au styrène

Concentration du styrène dans l'air (mg/m ³)	Sujets (nombre/âge/durée d'exposition)	Effets	Remarques	Fiabilité*	Bibliographie
94 (le jour de l'examen) 128 (3 mois avant) 60 (2 mois après)	11 H/ 40 ans/ 5 ans	1/8 des DVCN ralenties comparativement au groupe témoin; VCS et VERR réduites ($p < 0,05$); aucun changement dans les PESS et VCM à courte latence; aucune corrélation avec la concentration ou la durée d'exposition au styrène	Echantillons de petites tailles; toutes les vitesses ont des valeurs dans la normale; pas de preuve convaincante d'effet significatif sur le système nerveux périphérique et autonome	G=5 g=2 M	Murata et coll. (106)
<21-746	33 H/ 23-66 ans/ 1-21 ans	Aucune différence dans les paramètres de VCN par rapport au groupe témoin; amplitude du potentiel d'action sensoriel du nerf médian est réduit et sa durée augmentée même chez les hommes exposés à < 21 mg/m ³	Relation dose-effet contradictoire; groupes non appariés; plus de fumeurs et de consommateurs d'alcool dans le groupe exposé; pas de donnée précise sur l'exposition individuelle au styrène	A=1 c=1 F	Rosen et coll. (87)
<213 - > 426	70 H/ 18-52 ans/ quelques semaines-20 ans	Aucun effet sur la VCM; petite diminution de la VCN sensorielle liée à la dose; aucun effet chez les hommes exposés à > 426 mg/m ³ pendant < 4 semaines	Sous-groupes non appariés, même pas pour l'âge	C=3 c=1 F	Cherry et Gautrin (72)
181	40 H/ 29,6 ans/ 0,5-14 ans	Aucune différence dans les paramètres de VCN par rapport au groupe témoin; 9/40 travailleurs ayant des symptômes subjectifs avaient des VCN légèrement anormales	4 sujets ayant des VCN anormales avaient de faibles concentrations urinaires en AM	G=4 c=1 F	Seppalainen et Harkonen (67)
392-486	11 H/ 24-54 ans/ 3-7 ans	VCM et VCS n'étaient pas différents des témoins; aucun changement 3 ans plus tard	Petit nombre de sujets; cohortes pas décrites clairement	G=5 d=1 F	Triebig et coll. (107)

140-570 peak of 1250	5 H + 15 F/ 38 + 45 ans/ 11 ans	VCN de chacune des deux extrémités et temps de conduction central diminués après stimulation du nerf tibial; latences prolongées des PESS périphériques et corticaux suite à la stimulation du nerf médian et du PESS cortical après stimulation du nerf tibial	Groupes non appariés; groupe exposé plus âgé que le groupe témoin; aucune donnée sur les concentration d'exposition	H + 3 C = 1 F	Stetkarova et coll. (75)
-------------------------	---------------------------------------	--	--	---------------------	-----------------------------

* Pour les abréviations voir Tableau 13

H = homme, F = femme (le sexe est détaillé s'il est précisé dans la bibliographie); VERR = Variabilité dans l'intervalle électrocardiographique R-R; DVCN = Distribution de la vitesse de conduction nerveuse; VCM = vitesse de conduction motrice; VCN = vitesse de conduction nerveuse; VCS = vitesse de conduction sensorielle; PESS = potentiel évoqué somato-sensoriel

3.2.1.5 Otoneurotoxicité

L'effet d'une exposition au styrène sur la perte d'audition dans la gamme des hautes fréquences a été évalué chez 59 travailleurs, âgés entre 19 et 55 ans, exposés depuis un mois à 24 ans jusqu'à 700 mg/m³ de styrène, selon des mesures effectuées sur trois jours consécutifs. Un groupe témoin, constitué de 88 hommes, apparié pour l'âge et le statut socio-économique (d'autres facteurs n'ont pas été mentionnés) a aussi été utilisé (109). Les sujets exposés étaient rassemblés en deux groupes selon les exigences du travail, qui correspondaient également à différentes expositions au styrène, un groupe étant exposé à 61 mg/m³, l'autre à 138 mg/m³ (avec une moyenne des pics d'exposition de 452 mg/m³). Les résultats n'ont montré aucune diminution de l'audition au niveau des hautes fréquences, chez les exposés, comparativement aux témoins. Cependant, il existait une différence significative dans les seuils d'audition pour les hautes fréquences entre le groupe le plus exposé (jusqu'à 700 mg/m³) et le groupe exposé à de faibles concentrations en styrène. Les auteurs de cette étude ont conclu que les individus du groupe témoin avaient des problèmes d'audition et que, de ce fait, le groupe exposé à de faibles quantités de styrène était le plus approprié pour représenter des individus ayant une audition normale. Selon eux, les sujets du groupe fortement exposé souffraient de pertes d'audition liées à la présence du styrène. Mais, il n'y a pas eu de mesure individuelle d'exposition au bruit. A partir d'un nombre indéterminé de mesures instantanées, les bruits de fond de 66 et 70 dB ont été rapportés, sans que le terme "bruit de fond" ne soit défini. Selon Sass-Kortsak et coll. (110), il s'agirait du bruit typique d'un environnement de bureau, mais donc tout à fait différent de celui généré durant les opérations normales d'un environnement manufacturier ou industriel. Les conclusions auraient pu être toutes autres s'il avait été tenu compte des expositions au bruit. En analysant à nouveau l'allure des audiogrammes, Sass-Kortsak et coll. (110) ont suggéré que les expositions au bruit étaient considérablement plus importantes que celles rapportées, du moins dans le passé sinon dans le présent. Malheureusement, aucune information sur l'exposition à long terme n'a été fournie et les groupes n'ont pas été appariés. Il est donc difficile de conclure que l'effet observé était dû à l'exposition au styrène seul.

Moller et coll. (111) ont effectué une batterie de tests otoneurologiques chez 18 travailleurs (identiques à ceux étudiés par Flodin et coll. (78)), âgés entre 28 et 61 ans, exposés à long terme (six à 15 ans) au styrène. Les expositions, mesurées annuellement, sans confirmation d'analyses biologiques, étaient respectivement proches de 50-100 mg/m³ et inférieures à 25 mg/m³ dans les groupes fortement et faiblement exposés. Les pics de concentration supérieurs à 300 mg/m³ étaient exceptionnels. Les résultats, qui ont été comparés à ceux d'un groupe témoin apparié, ont montré que sept travailleurs avaient des anomalies au niveau du nerf auditif. Des tests suggérant une atteinte centrale des fonctions reliées aux influx provenant de différents organes d'équilibre ont été observés chez 16 travailleurs. Il semblerait que les tests les plus révélateurs étaient celui de la plate-forme posturographique statique et celui de suppression de la vision rotatoire. Dans le test de suppression visuelle, les travailleurs exposés au styrène avaient moins de facilité à supprimer le nystagmus vestibulaire que les témoins. D'après les auteurs, le nombre de sujets était trop petit pour établir une relation dose-réponse ; ils conclurent néanmoins que les anomalies du système nerveux central dues aux faibles expositions au styrène pourraient être détectées par des tests otoneurologiques spécifiques. Flodin et coll. ont étudié ces travailleurs sept jours après la fermeture de l'usine ainsi que sept mois plus tard. Mais dans ce rapport, il n'y avait aucune indication du moment où les tests ont été effectués par rapport à la dernière exposition. Les différences observées dans cette étude sont donc difficiles à interpréter. Les résultats suggèrent que le styrène affecte l'équilibre, notamment la suppression visuelle, à des niveaux inférieurs à 300 mg/m³ ; cependant, il n'était pas possible d'y établir avec précision un seuil de concentration au-delà duquel les effets sont observables.

Sass-Kortsak et coll. (110) ont essayé d'établir si des expositions professionnelles au styrène peuvent provoquer des pertes d'audition chez 299 travailleurs, âgés en moyenne de 36,6 ans, exposés à 23 mg/m³ de styrène en moyenne. Le niveau du bruit de fond du milieu de travail était de 87,2 dB. Les sujets étaient subdivisés selon qu'ils étaient (1) exposés directement (avec une moyenne d'exposition de 58,6 mg/m³), (2) exposés indirectement (avec une moyenne d'exposition de 12,8 mg/m³) et (3) non exposés (avec une moyenne d'exposition de 1,7 mg/m³) au styrène. Les résultats n'ont pas permis de mettre en évidence un possible effet chronique sur l'acuité auditive induit par le styrène quand le bruit de fond ainsi que les antécédents d'exposition à ce produit chimique étaient pris en compte. Il faut noter que les niveaux d'exposition présentés dans cette étude étaient très bas et que le groupe non exposé subissait un bruit de fond plus élevé que les groupes exposés. De plus, la classification des sujets selon qu'ils aient été directement ou indirectement exposés était basée sur les tâches actuelles, sans égard pour les tâches effectuées dans le passé, ce qui est une lacune dans le cas d'un effet qu'on croit être causé suite à une exposition chronique.

Conclusion

Trois études concernant l'otoneurotoxicité chez des travailleurs exposés au styrène ont été présentées dans cette section (Tableau 6). Sass-Kortsak et coll. (110) n'ont pas trouvé de preuves convaincantes concernant les effets chroniques sur l'acuité auditive qui seraient induits par le styrène. Cependant, l'exposition était très basse, avec une moyenne ne dépassant pas 59 mg/m³. Muijsers et coll. (109) ont trouvé que la diminution dans l'audition des hautes fréquences, reliée à l'âge, était aggravée quand il y a exposition à 138 mg/m³, incluant la présence de pics de concentrations s'élevant jusqu'à 700 mg/m³ ; mais cette étude comportait de sérieuses lacunes qui empêchent d'interpréter de façon concluante les observations faites sur les effets du styrène. L'étude de Moller et coll. (111), relativement bien documentée, suggère que le styrène affecte certains paramètres de l'équilibre à des pics atteignant des valeurs inférieures à 300 mg/m³; mais le petit nombre de sujets utilisés n'a pas permis d'établir un seuil de concentration pour l'apparition de ces effets.

Tableau 6. Otoneurotoxicité du styrène chez des travailleurs

Concentration du styrène dans l'air (mg/m ³)	Sujets (nombre/ âge/ durée d'exposition)	Effets	Remarques	Fiabilité ^a	Bibliographie
23 (moyenne); moyennes des sous-groupes: 1,7, 12,8, 58,6	299 H/ 37 ans/ ?	Aucune preuve convaincante sur des effets chroniques du styrène au niveau de l'acuité auditive	Données d'exposition prises le même jour; aucun suivi biologique; sous-groupes appariés seulement pour l'âge	C=1 c=1 F	Sass-Kortsak et coll. (110)
< 25 et 50-100; exceptionnelle nt, pics > 300	18 H/ 28-61 ans/ 6-15 ans	Troubles dans le nerf auditif central chez 7 travailleurs; tests reflétant le traitement central des impulsions de différents organes d'équilibre anormaux chez 16 travailleurs; moins bonne capacité de supprimer le nystagmus vestibulaire comparativement aux témoins	Relation dose-réponse non mesurable à cause du petit nombre de sujets; aucune information sur la date des tests	H=5 g=2 M	Moller et coll. (111)
61 et 138 (moyenne de 2 groupes); pics allant jusqu'à 700	59 H/ 19-55 ans/ 1 mois-24 ans	Aucun changement dépendant de l'âge dans l'écoute des hautes fréquences comparativement aux témoins, mais aggravation dans le groupe le plus exposé quand comparé au groupe moins exposé	Exposition au bruit non mesurée pour tous les sujets; "bruit de fond" atypique d'un environnement industriel; étude non concluante; aucune information sur l'exposition à long terme; sous-groupes non appariés	F=2 c=1 F	Muijser et coll. (109)

^a Pour abréviations voir Tableau 13

H = homme; F = femme; ? Donnée non disponible

3.2.1.6 Changements neurochimiques

Dans l'étude de Mutti et coll. (112), les effets du styrène sur l'activité neuroendocrinienne du système tubéroinfundibulaire-dopaminergique humain étaient étudiés indirectement en mesurant les hormones adénohypophysaires, telles la prolactine sérique (PRL), l'hormone de croissance (HC), l'hormone thyroïdo-stimuline (TSH), l'hormone folliculo-stimuline (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH) chez 30 travailleuses, âgées en moyenne de 29 ans, exposées en moyenne depuis 6,2 ans à approximativement 554 mg/m^3 de styrène (allant de 277 à 1278 mg/m^3), ceci étant estimé à partir des concentrations urinaires totales en AM et APG qui étaient de 580 mmol/mol de créatinine. Le groupe témoin était constitué de 30 témoins appariés pour l'âge. Les niveaux sériques en PRL chez les exposées étaient plus du double de ceux des témoins et étaient en corrélation avec l'exposition au styrène (basée sur la concentration urinaire en AM et APG). Les niveaux sériques en HC étaient aussi plus élevés chez les exposées que chez les témoins. Les auteurs de cette étude en ont conclu que les effets neuroendocriniens du styrène étaient principalement dus à une exposition aiguë et n'étaient pas influencés par la durée de l'exposition lorsque les facteurs de l'âge et de la concentration en styrène étaient contrôlés. Il est difficile d'interpréter ces résultats. Alors qu'il serait raisonnable de prétendre qu'une diminution de la dopamine hypothalamique est impliquée dans l'hyperprolactinémie, les données présentées ne donnent aucune information sur les niveaux de ce neurotransmetteur.

Cependant, dans une étude de suivi réalisée par Arfini et coll. (113), la PRL ne corrélait pas avec les concentrations d'AM et d'APG totales, contrairement à l'étude précédente, ni avec la durée d'exposition au styrène. Le groupe étudié était constitué de 16 travailleuses, âgées en moyenne de 24,4 ans, exposées depuis cinq ans au styrène ainsi que de 16 témoins appariées pour l'âge. La concentration urinaire médiane en AM et APG totaux était de 315 mmol/mol de créatinine, allant de 110 à 800 mmol/mol . Selon Mutti et coll. (112), cela correspondrait à une exposition à 300 mg/m^3 .

Checkoway et coll.(84) ont mené une étude transversale sur des marqueurs biologiques de fonctions neurochimiques dans les cellules du sang périphérique, ainsi que sur des symptômes du système nerveux dont se sont plaints 60 travailleurs d'une fabrique de plastiques renforcés, incluant 44 hommes et 16 femmes, âgés entre 20 et 47 ans, exposés à $4,3\text{-}682 \text{ mg/m}^3$ de styrène. Le groupe témoin était constitué de 18 travailleurs témoins (14 hommes et 4 femmes) non-exposés aux solvants. Les biomarqueurs étudiés étaient la liaison au récepteur *sigma* des lymphocytes, l'activité de la monoamine-oxydase de type B (MAO-B) des plaquettes, ainsi que la captation de la sérotonine par les plaquettes. La concentration sanguine en styrène était utilisée comme indicateur de la charge corporelle suite aux expositions récentes. Quatre groupes de travailleurs ont ainsi été définis selon les niveaux d'exposition au styrène: (1) les non-exposés (témoins), (2) les exposés à moins de 46 mg/m^3 , (3) les exposés entre $46\text{-}80,5 \text{ mg/m}^3$ et (4) les exposés à plus de 213 mg/m^3 . Il y avait une faible corrélation positive ($r=0,21$) entre la captation de la sérotonine et le niveau de styrène sanguin. L'activité de la MAO-B diminuait lorsque la concentration sanguine de styrène augmentait, mais le coefficient de cette corrélation n'était que de 0,38 ; comme l'ont fait remarquer les auteurs de ce travail, la variation de la MAO-B n'est que faiblement dépendante de la concentration d'exposition au styrène. Malgré tout, ils suggèrent que cette enzyme pourrait être un marqueur utile de la neurotoxicité du styrène, vu qu'il existait une relation inverse entre l'activité de la MAO-B et la présence des symptômes subjectifs. Cette relation n'a, toutefois, pas été quantifiée. Ainsi, l'activité de la MAO-B dans le groupe n'ayant qu'un seul symptôme était plus élevée ($46,4 \text{ UI}$) que chez les sujets asymptomatiques ($26,4 \text{ UI}$) ; mais une diminution de l'activité de la MAO-B était observée dans les groupes où plusieurs symptômes avaient été rapportés. Ainsi, cette relation inverse pourrait en fait se décrire comme une fonction inverse en U. Rebert et Hall (5) affirmaient dans leur revue critique

fait se décrire comme une fonction inverse en U. Rebert et Hall (5) affirmaient dans leur revue critique que cette étude ne permettait pas de conclure que le styrène influençait les fonctions neurochimiques comme cela se reflétait sur les biomarqueurs périphériques, ni même que les symptômes subjectifs pourraient être attribués au styrène. Cette affirmation semble exagérée vu que l'étude de Checkoway et coll. (84) montre néanmoins quelques tendances quant aux effets possibles du styrène sur la neurochimie. En résumé, on peut conclure qu'il n'y a pas de preuve définitive concernant l'existence d'une relation entre l'exposition au styrène et les symptômes subjectifs ou les marqueurs biochimiques des fonctions neurochimiques aux niveaux d'exposition rencontrés dans cette étude.

Conclusion

Les changements neurochimiques induits chez des travailleurs exposés au styrène ont été étudiés dans trois articles présentés dans cette section (Tableau 7). Deux études du même laboratoire ont rapporté des résultats contradictoires. Dans l'étude de Mutti et coll. (112), la PRL sérique était augmentée en corrélation avec les métabolites urinaires chez des femmes exposées à 277-1278 mg/m³ de styrène, alors que dans l'étude de suivi de Arfini et coll. (113), aucune corrélation n'a été trouvée avec les métabolites urinaires ni avec la durée d'exposition. Dans ce deuxième travail, l'estimation de l'exposition au styrène allait de 105 à 762 mg/m³. Aucune conclusion ne peut être tirée en ce moment. L'étude de Checkoway et coll. (84) ne permet pas de relier clairement l'exposition au styrène (allant jusqu'à 682 mg/m³) et les marqueurs biochimiques des fonctions neurochimiques (activité de la MAO-B des plaquettes, la captation de la sérotonine par les plaquettes).

Tableau 7. Changements neurochimiques chez les travailleurs exposés au styrène

Concentration du styrène dans l'air (mg/m ³)	Sujets (nombre/âge/durée d'exposition)	Effets	Remarques	Fiabilité*	Bibliographie
<46; 81; >213 (éventail 4-682)	17;27;16/ 34;29;36 ans/ 4;3;4 ans	Corrélation positive entre la captation de sérotonine par les plaquettes et le styrène sanguin ($r=0,21$); MAO-B diminuée quand augmentation de la concentration de styrène sanguin ou augmentation des symptômes; MAO-B plus élevée dans le groupe ayant 1 symptôme que chez les sujets asymptomatiques mais diminuée dans le groupe ayant plusieurs symptômes	Aucune preuve convaincante de relation entre l'exposition au styrène et les symptômes subjectifs ou les marqueurs biochimiques des fonctions neurochimiques	C=2 h=2 M	Checkoway et coll. (84)
300 (105-762)	16 F/ 24 ans/ 5 ans	Prolactine sérique ne corrélait pas avec l'AM + APG ou avec la durée d'exposition	Signification de ces observations reste obscure	C=2 k=3 M	Arfini et coll. (113)
554 (277-1278)	30 F/ 29 ans/ 6,2 ans	Prolactine sérique augmentée et en corrélation avec l'AM + APG; l'HC sérique est augmentée; aucun changement dans la TSH, la FSH et la LH	Signification de ces observations reste obscure	C=2 k=3 M	Mutti et coll. (112)

* Pour les abréviations voir Tableau 13

F = femme (le sexe est détaillé s'il est précisé dans la bibliographie);

HC = hormone de croissance; TSH = hormone thyroïdo-stimuline; FSH = hormone folliculo-stimuline; LH = hormone lutéinisante; MAO-B = activité de la monoamine-oxandase de type B des plaquettes

3.2.2 Effets sur la respiration

Des atteintes pulmonaires de type obstructif ont été observées chez quatre sujets par Chmielewski et Renke (114) et Chmielewski et coll. (115), suite à une étude portant sur 21 travailleurs exposés au styrène pendant environ 10 ans. Les niveaux d'exposition, dans cette étude, n'ont cependant pas été définis avec précision, puisque les auteurs de ces articles font référence à "6xMAC" (selon notre estimation, à des niveaux supérieurs à 300 mg/m³).

Gotell et coll. (89) ont étudié 15 travailleurs, âgés entre 21 et 55 ans, exposés professionnellement à une concentration moyenne pondérée de 72-1244 mg/m³ avec des pics à environ 6390 mg/m³. Les sujets se sont plaints de fréquentes irritations aux yeux et au nasopharynx, ce qui est caractéristique d'une intense exposition au styrène, selon une distribution suggérant une susceptibilité individuelle. Ainsi, les concentrations de styrène qui amenaient à ces états variaient d'une personne à l'autre. Il se pourrait que la tolérance au styrène augmente avec le temps d'exposition, vu que les chercheurs eux-mêmes n'ont pu supporter des concentrations de 2130-3408 mg/m³ au-delà d'une à deux minutes, alors que les travailleurs exposés à ces concentrations durant des heures ne se plaignaient que d'irritations mineures. Les résultats ont montré que les tests de fonction des pulmonaires (capacité vitale forcée, volume expiratoire forcé en une seconde) étaient normaux et n'étaient pas modifiés pendant la journée de travail. Néanmoins, dans cette étude, aucune donnée n'a été présentée et les valeurs mesurées n'ont été comparées qu'avec les données de la littérature ; de plus, il n'y avait qu'un petit nombre de sujets et l'intervalle de la moyenne pondérée d'exposition au styrène était très grand ; il est donc difficile de tirer des conclusions à partir de cette étude.

Une étude transversale a été conduite par Lorimer et coll. (68,69) sur les signes cliniques et les symptômes d'irritation chez 488 travailleurs, âgés de moins de 21 et de plus de 71 ans, exposés au styrène, et qui ont été divisés en deux groupes selon le niveau d'exposition estimé (soit inférieur à 4,3 mg/m³, soit supérieur à 21 mg/m³, la majorité dans ce groupe ayant été en contact avec des niveaux supérieurs à 85 mg/m³). Les métabolites urinaires ont été mesurés mais les résultats n'ont pas été rapportés ; il n'y a pas eu d'échantillonnage personnel de l'air. Les auteurs de cette étude ont, cependant, noté que l'exposition était de l'ordre des centaines de ppm. Il n'y avait pas de différences dans la durée de l'emploi et dans la prévalence des troubles respiratoires majeurs entre les deux groupes. De même, il n'y avait pas de différences dans la prévalence d'irritation aiguë des muqueuses, ce qui pourrait être dû au développement d'un phénomène de tolérance. Chez les non-fumeurs, aucune différence dans les prévalences de bronchite chronique et d'obstruction des voies aériennes (définies avec FEV₁/FVC < 75%) n'a été trouvée entre les deux groupes. Le nombre de sujets qui souffraient de troubles respiratoires mineurs (toux, respiration asthmatique, serrement de la poitrine) était significativement plus important dans le groupe exposé aux fortes concentrations (19% contre 7%). Les résultats de cette étude sont ambigus en raison d'imprécisions sur le niveau d'exposition, mais il est probable que les symptômes respiratoires mineurs étaient attribuables, en partie, aux fortes concentrations de styrène. De plus, les groupes n'ont pas été appariés pour éliminer les facteurs confondants.

Dans un recensement des symptômes sur 98 travailleurs de lamineries exposés professionnellement au styrène et dont la concentration urinaire moyenne en AM se situait entre 7 et 4715 mg/L avec une concentration médiane de 808 mg/L (cette étude a été plus détaillée dans la section 3.2.1.1), les signes qui répondent aux critères du Conseil de recherche médical britannique sur la bronchite chronique étaient plus fréquents dans le groupe exposé que dans le groupe témoin (64). Chez les exposés, 28%

présentaient une bronchite chronique, comparativement à 12% dans le groupe témoin ($p < 0,05$); dans les deux groupes l'accoutumance au tabac était semblable. Les résultats des tests de fonction pulmonaires (capacité vitale forcée et volume d'expiration forcé en une seconde) étaient dans les limites de la normale. Les symptômes d'irritation (démangeaisons, yeux rouges ou irrités, nez qui coule, éternuements répétés) étaient plus fréquents dans le groupe exposé que dans le groupe témoin, pendant la journée de travail. Cependant, il n'y avait pas de corrélation significative entre ces symptômes et la concentration d'AM. Les symptômes d'irritation sont probablement intenses durant les périodes de forte exposition. Les pics d'exposition dans le travail de lamination peuvent atteindre $852-2130 \text{ mg/m}^3$, même si l'exposition moyenne pour la journée ne dépasse pas 426 mg/m^3 . L'AM utilisé comme témoin d'exposition mesure l'exposition moyenne dans la journée de travail (intégrant aussi l'exposition due aux pics), et il n'est donc pas surprenant que ce composé soit un mauvais prédicteur de symptômes. Il n'est donc pas possible dans cette étude d'estimer quelle est la concentration en styrène qui cause la plus haute prévalence en symptômes respiratoires aigus. La bronchite ordinaire était plus fréquente chez les travailleurs ayant une concentration moyenne en AM de 808 mg/L . Mais la concentration en AM n'a été mesurée qu'une fois par semaine pendant les cinq semaines qui ont précédé les examens cliniques. Vu qu'aucune information n'a été donnée sur la moyenne d'exposition à long terme, il n'a pas été possible de déterminer la concentration de styrène responsable de cet effet.

Dans une étude menée par Murata et coll. (106) décrite dans la section 3.2.1.4, sept travailleurs sur 11, exposés à 94 mg/m^3 de styrène, avaient des irritations au niveau de la peau, des yeux, du nez ou de la gorge.

Deux cas d'asthme reliés à une exposition professionnelle au styrène sont décrits par Moscato et coll. (116). Aucun détail sur les concentrations d'exposition n'a été rapporté. Les travailleurs ont été exposés aussi à l'éthyle de benzène. L'arrêt de l'exposition au styrène a été suivi par la disparition complète des symptômes. Dans une autre étude de Moscato et coll. (117), trois cas d'asthme professionnel et un cas de rhinite professionnelle ont été observés chez des travailleurs exposés au styrène (mais aussi à l'éthylbenzène et à d'autres produits) lors de la fabrication de polymères de plastique et de caoutchouc. Dans les deux études, l'exposition à des basses concentrations de styrène de 63 mg/m^3 a provoqué une réaction bronchospastique tandis que l'éthylbenzène n'a provoqué aucune réponse. Ici encore, aucun détail sur les concentrations d'exposition n'a été rapporté.

Conclusion

Les recherches sur les exposition professionnelles ont démontré que le symptôme immédiat le plus souvent rapporté suite à une exposition au styrène était l'irritation des membranes muqueuses du nez et de la gorge (tableau 8). Les symptômes apparaissent à des niveaux d'exposition inférieurs à 1244 mg/m^3 avec des pics d'exposition à court terme allant jusqu'à 6390 mg/m^3 (118). Deux études (64,106) ont rapporté des symptômes respiratoires à de très faibles concentrations d'exposition, inférieures à 200 mg/m^3 , mais la contribution apportées par les pics d'exposition à court terme ne peut être exclue. Les tests sur les fonctions pulmonaires étaient normaux chez les travailleurs exposés jusqu'à 1244 mg/m^3 de styrène, avec des pics d'exposition allant jusqu'à 6390 mg/m^3 (64,89). Une étude a mentionné des bronchites chroniques sans complications chez des travailleurs ayant une concentration urinaire en AM de 808 mg/L (dont l'exposition au styrène a été estimée à 172 mg/m^3), mais ces derniers étaient aussi exposés à des pics de concentration pouvant atteindre 2130 mg/m^3 . De plus, aucune information sur des expositions à long terme n'a été fournie, qui aurait permis de tirer une conclusion définitive.

Tableau 8. Toxicité du styrène chez des travailleurs exposés (excepté la neurotoxicité ainsi que la toxicité développement et de la reproduction)

Concentration du styrène dans l'air (mg/m ³)	Sujets ^a (nombre/âge/durée d'exposition)	Effets	Remarques	Bibliographie
Effets respiratoires				
94	11 H/ 40 ans/ 5 ans	Irritation de la peau, des yeux, du nez et de la gorge chez 7/11 hommes	Exposition estimée à partir de l'APG urinaire; aucune donnée sur les pics de concentration	Murata et coll. (106)
172	98 H/ 19-45 ans/ 0,5-14 ans	Bronchite chronique sans complications; démangeaisons, yeux rouges ou enflammés; nez qui coule; aucun changement dans la VEF ₁ et la CVF	Symptômes d'irritation probablement dus aux pics de styrène dans l'air	Harkonen (64)
300	21/?/ 10 ans	Changements obstructifs chez 4 travailleurs	Niveaux d'exposition mal définis	Chmielewski et Renke (114)
72-1244; pics de 6390	15 H/ 21-57 ans/ jusqu'à 12 ans	Irritations des yeux et du nasopharynx; aucun changement dans la VEF et la CVF	Très grande gamme de concentration d'exposition	Gotell et coll. (89)
<4,3->21	488/ <21->71 ans/ <5->25 ans	>21 mg/m ³ : toux, asthme, serrement de la poitrine; aucun effet sur la prévalence de bronchite chronique et d'obstruction des voies aériennes	Certains sujets exposés à des plusieurs centaines de ppm; aucun groupe apparié pour les comparaisons	Lorimer et coll. (68,69)

Effets gastrointestinaux				
60-130	89H, 41F/ 20-40 ans/ <5->10 ans	Fonction digestive diminuée, péristaltisme et acidité; gastrite chronique	Étude non disponible	Basirov (119)
Effets hématologiques				
< 4,3 + "hautes" conc. intermittantes	84/19-59 ans/1- 36 ans; 93/19-64 ans/1- 38 ans	Incidence de valeurs anormales des paramètres hématologiques plus petite que chez les témoins	Exposition mal déterminée; exposition à d'autres produits chimiques	Thiess et Friedheim (120)
<4,3->21	488/ <21->71 ans/ <5->25 ans	Aucun changement dans les paramètres hématologiques entre travailleurs faiblement et fortement exposés	Certains sujets exposés à des plusieurs centaines de ppm; aucun groupe apparié pour les comparaisons	Lorimer et coll. (68,69)
58 (2,1-278)	8/ ?/ ?	Niveaux d'érythrocytes, d'Hb, de plaquettes et de neutrophiles légèrement abaissés et augmentation du volume corpusculaire moyen des globules rouges et du nombre de neutrophiles	Exposition au butadiène, benzène et toluène; échantillonnage personnel de l'air le jour de la prise de sang	Checkoway et Williams (121)
4,3 - >426	221 (16 % F)/ 31 ans/ 1-20 ans	Diminution de la concentration moyenne en Hb corpusculaire et augmentation du nombre de monocytes et du volume corpusculaire moyen par rapport aux témoins		Stengel et coll. (122)
200	20/ 23-63 ans/ ?	Allongement du temps de coagulation et plus grande adhésivité des plaquettes; indice de prothrombine et nombre de thrombocytes diminués	Exposition et sujets pas suffisamment décrits	Renke et Chmielewski (123)

100-300	101/ ?/ 1 ans	Aucun changement dans les paramètres hématologiques	Exposition et sujets pas suffisamment décrits	Chmielewski et Renke (124)
300	21/ ?/ 10 ans	Diminution du nombre de thrombocytes, du ratio de prothrombine et du nombre de globules rouges; allongement du temps de coagulation		
Effets hépatiques				
< 4,3 + "hautes" conc. intermittantes	84/19-59 ans/1- 36 ans; 93/19-64 ans/1- 38 ans	Aucun changement dans les activités de l'ALT, de l'AST et de la GGT	Exposition mal déterminée; exposition à d'autres produits chimiques	Thiess et Friedheim (120)
<4,3->21	488/ <21->71 ans/ <5->25 ans	>21 mg/m ³ : élévation de l'activité de la GGT; aucun changement dans les activités de l'ALT, de l'AST, de la PA et dans la concentration en bilirubine	Certains sujets exposés à plusieurs centaines de ppm; aucun groupe apparié pour les comparaisons; aucun groupe témoin	Lorimer et coll. (68,69)
151	25/?/ 3 ans(mean)	Élévation de la concentration en acide chénodésoxycholique et de l'activité GGT; aucun changement dans les activités de l'ALT, de l'AST, de la LDH et dans les concentrations en bilirubine, acides biliaires, acides choliques	Étude peu documentée; aucun groupe témoin; non concluante	Vihko et coll. (125)
41-202	23 H/ 19-58 ans/ 2,5 ans	Élévation de la concentration en acide chénodésoxycholique et cholique	Aucune donnée sur l'exposition à long terme, comparaison avec des valeurs de référence	Edling et Tagesson (126)

<21-170	72/ 36 ans/ 5,6 ans (moyennes)	Élévation de l'activité de la GGT; aucun changement dans les activités de l'ALT, de l'AST et de la LDH	Aucune donnée sur l'exposition à long terme	Lundberg (127)
213-511	34 F/ 34/ 5,1 ans (moyennes)	Aucun changement dans les activités de l'ALT, de l'AST, de la GGT et dans les concentrations en acides choliques et en acide chénodésoxycholique	Étude bien menée	Harkonen (128)
4,3-426 (moyenne: 122)	57 H/?/ 1-20 ans	Élévation de l'activité de l'OCT, de l'ALT et de la GGT; aucun changement dans l'activité de l'AST	Aucune donnée sur l'exposition à long terme	Hotz et coll. (129)
< 426	35 H/ ?/ 1-20 ans	Élévation de l'activité de l'AST; aucun changement dans l'activité de l'ALT et de la PA	Étude peu documentée; non concluante	Axelson et Gustavson (130)
Effets rénaux				
20-300 (moyenne: 100)	65/ 20-53 ans/ 6 ans	Aucun changement dans les concentrations urinaires de l'albumine, de la β -m et de la PLR		Viau et coll. (131)
20-100	52/ 37 ans/ ?	Augmentation de la concentration urinaire de l'albumine; aucun changement dans la concentration urinaire de la β -m	Exposition au styrène peu documentée	Askergen et coll. (132)
100-300 (moyenne: 226)	37 F/ 39 ans/ 11 ans	Aucun changement dans les concentrations urinaires de l'albumine, de la β -m, de la PLR, des protéines totales, du glucose et dans les activités des lysozymes, de la LDH et de la NAG	Aucune donnée sur l'exposition à long terme	Vyskocil et coll. (133)

jusqu'à 900	15/ ?/ ?	Élévation de l'activité urinaire de la NAG et de l'AAP	Exposition et sujets pas suffisamment décrits	Aliberti et Severini (135)
Effets oculaires				
21-852	345/ ?/ 7-20 ans	> 213 mg/m ³ : conjunctivite; aucun indice de névrite optique, d'occlusion de la veine rétinienne centrale et de névrite rétrobulbaire	Evaluation déficiente de l'exposition	Kohn (136)
852	36/ 24-59 ans/ 7 ans	Irritation des yeux		Triebig et coll. (73)
Effets immunologiques				
43-213	32F, 39H/ 32 ans/ 0,2-32 ans	Immunité cellulaire réduite; nombre réduit de lymphocytes T totaux et de lymphocytes T <i>helpers</i> ; augmentation du nombre de lymphocytes T <i>natural killers</i>		Bergamaschi et coll. (137)
43-639	22H, 10F/ 39,7 ans/ 6,8 ans	Proportion réduite de lymphocytes T <i>helpers</i> ; augmentation de la proportion de lymphocytes T <i>suppressors</i> et <i>natural killers</i>		Muti et coll. (138)

* H = homme, F = femme (le sexe est détaillé s'il est précisé dans la bibliographie); VEF₁ = volume d'expiration forcé en 1 s; CVF = capacité vitale forcée; ? = valeur non rapportée; ALT = alanine-amino-transférase; AST = aspartate-amino-transférase; GGT = *gamma*-glutamyl-transférase; PA = phosphatase alcaline; OCT = ornithine-carbonyl-transférase; AAP = alanine-amino-peptidase; NAG = N-acetyl-béta-D-glucosaminidase; β_2 -m = *béta*- γ -microglobuline, PLR = protéine liant le rétinol

3.2.3. Effets gastrointestinaux

Basirov (119) (citée par l'OMS (35)) a mené une étude sur le système digestif de 130 travailleurs (89 hommes et 41 femmes) d'une fabrique de caoutchouc synthétique en styrène-butadiène. Ces sujets avaient entre 20 et 40 ans et la durée de l'exposition variait de moins de cinq ans (16 travailleurs) à plus de 10 ans (28 travailleurs). La concentration moyenne d'exposition au styrène était de 60-130 mg/m³. Des tests sur les fonctions sécrétrices, excrétrices, sur la motilité gastrique ainsi que sur la fonction de production du pepsinogène gastrique ont été effectués sur 20 personnes non-exposées et sur 80 travailleurs qui ont présenté des symptômes reliés au système digestif après avoir commencé à travailler dans l'usine. Trente-six de ces travailleurs avaient des fonctions digestives affectées alors que 25 montraient un péristaltisme amoindri et que 51 montraient une baisse d'acidité. Des études subséquentes ont aussi montré que 35 de ces travailleurs étaient atteints d'une gastrite chronique.

3.2.4 Effets hématologiques

Thiess et Friedheim (120) ont étudié l'incidence de valeurs anormales pour les paramètres hématologiques (nombres d'érythrocytes, de leucocytes et de plaquettes, concentration en hémoglobine) chez 84 travailleurs, âgés entre 19 et 59 ans (sexe non spécifié), exposés au styrène (à une concentration d'au plus, et quelques fois même supérieure à 4,3 mg/m³) ainsi qu'à d'autres produits chimiques durant un à 36 ans. Les résultats ont montré que le pourcentage de personnes ayant des valeurs anormalement basses pour les niveaux d'hémoglobine et d'érythrocytes ainsi que des valeurs anormalement hautes pour les niveaux de leucocytes dans le groupe exposé était moins important que dans le groupe témoin (n=62). Aucune valeur anormale dans le niveau de thrombocytes n'a été remarquée aussi bien chez les sujets exposés que chez les témoins. Une autre étude, présentée dans le même article, où le groupe exposé était constitué de 93 travailleurs, âgés entre 19 et 64 ans, qui étaient en contact avec au plus 4,3 mg/m³ de styrène durant un à 38 ans, a montré que l'incidence de personnes ayant un faible niveau d'érythrocytes était plus bas dans le groupe exposé comparativement au groupe témoin. Mais, vu que les niveaux d'exposition n'ont pas été mesurés avec précision et qu'il y a eu exposition simultanée avec d'autres produits chimiques, ces deux études restent difficiles à interpréter.

Des niveaux légèrement plus faibles d'érythrocytes, d'hémoglobine, de plaquettes et de neutrophiles, ainsi que des niveaux légèrement plus élevés du volume corpusculaire des globules rouges et en monocytes ont été observés chez 157 travailleurs (âgés entre 26 à 65 ans) dans une fabrique de caoutchouc à base de styrène-butadiène (121). Le niveau moyen le plus élevé en styrène était de 58,4 mg/m³ dans l'une des sections employant huit travailleurs. Dans cinq autres sections, où le niveau moyen d'exposition était de moins de 8,5 mg/m³, aucun changement n'a été mesuré. Il faut noter, cependant, que l'interprétation de cette étude est rendue difficile du fait que les travailleurs ont été exposés à de multiples produits (styrène, butadiène, benzène, toluène) et que les niveaux d'exposition et les signes cliniques ont été mesurés une seule fois.

Chmielewski et Renke (124) ont étudié un groupe de 101 travailleurs exposés pendant au moins un an à une concentration en styrène de 100-300 mg/m³ et un autre groupe (n=21) exposé pendant au moins 10 ans à 300 mg/m³ ; ils n'ont pas décelé de différences appréciables dans la concentration en hémoglobine, le nombre d'érythrocytes et de leucocytes ou la proportion des différents éléments figurés du sang. Les travailleurs exposés depuis 10 ans avaient, cependant, une légère baisse dans le nombre de thrombocytes en comparaison avec les travailleurs qui avaient été exposés au styrène pendant des périodes plus

courtes. Les travailleurs exposés depuis 10 ans avaient aussi une augmentation significative du temps de coagulation ainsi qu'une diminution du temps de prothrombine et du nombre de globules rouges, comparativement à un groupe témoin ($n=20$). Dans cette étude, cependant, aucune information n'a été donnée sur l'âge des sujets, sur leur situation socio-économique et leur état de santé, ainsi que sur leur possible exposition à d'autres substances chimiques ; quant à l'exposition au styrène, elle n'a également pas été suffisamment détaillée.

Dans l'étude de Renke et Chmielewski (123), les 20 travailleurs exposés au styrène, âgés entre 23 et 63 ans, exposés à 4 fois la valeur MAC (estimée à 200 mg/m^3 par les auteurs de ce projet) n'ont montré aucune différence dans la durée de saignement ou dans le niveau de fibrinogène, en comparaison avec un groupe témoin. Cependant, le temps de coagulation et l'adhésivité des plaquettes étaient quelque peu augmentés dans le groupe exposé au styrène, de même que l'indice de prothrombine et la quantité de thrombocytes avaient légèrement diminué. Mais dans cette étude, aucune information n'a été donnée sur la situation socio-économique des sujets, leur état de santé, l'appariement entre le groupe exposé et le groupe témoin, ainsi que sur leur possible exposition à d'autres substances chimiques ; l'exposition au styrène n'a également pas été suffisamment détaillée.

Une étude transversale a été conduite par Lorimer et coll. (68,69) sur les signes cliniques et les symptômes d'irritation chez 488 travailleurs, dont 478 hommes, âgés entre 21 et 71 ans, exposés au styrène, et qui ont été divisés en deux groupes selon le niveau d'exposition estimé (soit $4,3 \text{ mg/m}^3$ et supérieur à 21 mg/m^3 , la majorité dans ce groupe ayant été en contact avec des niveaux supérieurs à 85 mg/m^3). Les métabolites urinaires ont été mesurés mais les résultats n'ont pas été rapportés ; il n'y a pas eu d'échantillonnage personnel de l'air. Les auteurs de cette étude ont, cependant, noté que l'exposition était de l'ordre des centaines de ppm. Il n'y avait pas de différences dans les paramètres hématologiques (hémoglobine, nombre de globules blancs, nombre de plaquettes) entre les groupes.

Stengel et coll. (122) ont mené une étude transversale sur les paramètres hématologiques chez 221 travailleurs (moyenne d'âge de 31,3 ans ; le groupe comprenait 16% de femmes) exposés au styrène et chez 104 témoins appariés. Les travailleurs étaient en contact avec le styrène depuis un à 20 ans. L'excrétion urinaire des métabolites du styrène (AM et APG) variait entre 15 et 3740 mg/g de créatinine, lors d'une exposition moyenne durant cinq jours consécutifs, et était bien corrélée avec les mesures d'exposition ($4,3$ à 426 mg/m^3 de styrène), calculée à partir de mesures environnementales réalisées dans les usines à différents moments. Cinquante-six travailleurs exposés avaient des concentrations urinaires en ces métabolites qui étaient supérieures à 800 mg/g de créatinine, correspondant à une moyenne d'exposition pondérée de 213 mg/m^3 . Les sujets exposés montraient une concentration moyenne en hémoglobine corpusculaire significativement plus faible que celle des témoins, mais un nombre de monocytes et un volume corpusculaire moyen érythrocytaire plus élevés que ceux des témoins, même après ajustement pour les facteurs confondants (âge, consommation de tabac, d'alcool, etc). La concentration moyenne en hémoglobine corpusculaire diminuait avec les concentrations urinaires de métabolites à l'image d'une relation dose-effet. L'impact de cette étude reste cependant limité du fait de son concept "transversal", puisque l'exposition et les paramètres sanguins n'ont été mesurés simultanément qu'une seule fois. Le niveau d'exposition au styrène était toutefois stable. Cependant, la qualité générale de l'étude (mesures de l'exposition et des paramètres cliniques), ainsi que le fait d'analyser les résultats en tenant compte des facteurs confondants et l'observation d'une relation dose-réponse pour la concentration d'hémoglobine corpusculaire pourrait montrer un effet direct de l'exposition au styrène sur les paramètres hématologiques.

Conclusion

Les études transversales disponibles sur les effets hématologiques potentiels du styrène ont montré que ceux-ci étaient soit nuls (68,69,120), soit minimales (121,122) (Tableau 8). Les principales lacunes de ces études sont la faiblesse du protocole expérimental, l'exposition à d'autres produits chimiques ainsi qu'une description insuffisante de l'exposition. Cependant, d'après le travail remarquable de Stengel (122), il y aurait un effet direct de l'exposition au styrène sur la distribution statistique de certains paramètres hématologiques pour des concentrations inférieures à 426 mg/m^3 .

3.2.5 Effets hépatiques

Thiess et Friedheim (120) ont étudié l'effet du styrène chez 84 travailleurs, âgés entre 19 et 59 ans (sexe non spécifié), exposés au styrène (à une concentration d'au plus, et quelques fois même supérieure à $4,3 \text{ mg/m}^3$) durant un à 36 ans (cette étude est détaillée dans la section 3.2.4). Les activités de l'alanine-amino-transférase (ALT) sérique, de l'aspartate-amino-transaminase (AST) sérique et de la *gamma*-glutamyl-transférase (GGT) ont été mesurées chez les travailleurs exposés et chez des témoins. L'incidence de fortes activités pour l'ALT et l'AST était plus faible dans le groupe des personnes exposées que dans le groupe témoin, mais le nombre de sujets ayant une activité GGT anormalement élevée était deux fois plus grande que chez les témoins. Les différences n'étaient, cependant, pas statistiquement significatives. Dans un autre groupe de 93 travailleurs exposés à au plus $4,3 \text{ mg/m}^3$ durant un à 38 ans, les activités en ALT, AST et GGT hépatiques ont été mesurées et les résultats ont montré que, comme précédemment, il n'existait pas de différences dans l'activité de ces enzymes entre le groupe exposé et le groupe témoin.

Axelson et Gustavson (130) ont rassemblé des données sur l'AST, l'ALT et la phosphatase alcaline (PA) dans le sérum de 35 hommes exposés au styrène à leur lieu de travail et dans celui de 12 témoins. Aucune information sur l'âge, la durée d'exposition et l'état de santé n'a été donnée dans cette étude. Les niveaux d'exposition, exprimés relativement à la durée du contact avec le styrène, étaient approximativement inférieurs ou égaux à 426 mg/m^3 . Plus de 90 échantillons de sang provenant des travailleurs exposés ainsi que 20 échantillons provenant des témoins ont été collectés pendant une période d'un an. Les activités moyennes en transférases étaient plus élevées chez les sujets exposés, mais de celles-ci, seule l'AST était significativement élevée ($p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence dans le niveau moyen de PA. Il faut remarquer que cet article était un résumé et n'incluait pas de détails sur l'exposition au styrène (ou à d'autres substances chimiques), sur l'état de santé, la consommation d'alcool et d'autres facteurs confondants. On ne peut donc pas se fier à cet article pour décrire les effets du styrène. De plus, les auteurs de cet article ne semblaient pas connaître l'origine de l'augmentation des niveaux de transférases, ni l'importance clinique d'un tel phénomène.

Les enzymes hépatiques ont aussi été mesurées par Holtz et coll. (129) chez 57 travailleurs exposés au styrène dans une fabrique de polyester pendant un à 20 ans. Les niveaux d'exposition (estimés à partir des concentrations d'AM et d'APG dans les urines qui ont été recueillies au même moment que les échantillons sanguins) étaient de $4,3$ à 426 mg/m^3 avec une moyenne de 122 mg/m^3 . L'activité des enzymes hépatiques (l'ornithine-carbamyl-transférase ou OCT, l'AST, l'ALT et la GGT) a été mesurée. Les résultats ont montré que l'activité de l'OCT, l'ALT et de la GGT était plus importante chez les

exposés en comparaison à des valeurs standards. L'activité de l'OCT et de l'ALT était mieux corrélée au degré d'exposition au styrène que l'activité de la GGT et de l'AST. Les auteurs de cette étude ont aussi comparé un sous-groupe exposé à une concentration de styrène inférieure à 213 mg/m³ à un sous-groupe exposé à une concentration comprise entre 213 et 426 mg/m³. Il n'y avait de différence significative qu'au niveau de l'ALT. Les auteurs de cet article ont remarqué qu'il n'y avait pas beaucoup de valeurs en dehors de l'intervalle des valeurs de référence et ont néanmoins suggéré que le styrène puisse occasionner des dommages dans les hépatocytes à des niveaux inférieurs à 426 mg/m³. Il faut rappeler que les auteurs n'ont comparé les activités enzymatiques avec le niveau d'exposition qu'au moment des prises de sang. Il aurait été plus approprié de faire des comparaisons à partir d'une moyenne de plusieurs prises étalées sur l'année. On ne peut donc accepter d'embée les conclusions des auteurs de cette étude sur la possibilité d'effets hépatotoxiques du styrène en dessous de 426 mg/m³.

Dans une autre étude, l'effet de l'exposition chez 34 travailleuses exposées au styrène, âgées en moyenne de 34,2 ans, a été évalué prospectivement pendant une année par Harkonen et coll. (128) en utilisant 34 femmes âgées en moyenne de 30,7 ans. Les travailleuses du premier groupe étaient exposées à environ 213-511 mg/m³ de styrène pendant au moins 5,1 années, incluant des périodes de courtes durées durant lesquelles les niveaux d'exposition dépassaient 840 mg/m³. Les fonctions hépatiques ont été déterminées en mesurant l'activité de l'AST, de l'ALT, de la GGT, de l'acide cholique et de l'acide chénodésoxycholique. La concentration en acides biliaires a aussi été mesurée. Les résultats ont montré que le groupe des exposées n'avait pas de plus forte activité pour chacune des enzymes hépatiques étudiées ni n'avait de concentration plus élevée en acides biliaires comparativement au groupe témoin. Les valeurs anormales dans chacun des deux groupes ont pu être associées à la consommation de médicaments ou d'alcool, mais aucune atteinte hépatique n'a pu être associée à l'exposition au styrène.

Lorimer et coll. (68,69) ont aussi étudié les fonctions hépatiques chez 488 travailleurs, âgés entre 21 et 71 ans, exposés au styrène, et qui ont été divisés en deux groupes selon le niveau d'exposition estimé (soit 4,3 mg/m³ et supérieur à 21 mg/m³, la majorité dans ce groupe ayant été en contact avec des niveaux supérieurs à 85 mg/m³). L'activité de la PA, de l'AST, de l'ALT et de la GGT ainsi que la quantité de bilirubine sérique ont été mesurées. Seule l'activité de la GGT était significativement augmentée dans le groupe fortement exposé, en comparaison au groupe moins exposé, et cela même lorsque la consommation d'alcool était prise en considération (1,7% contre 7,2%, 0,01 < p < 0,02). Les auteurs de cette étude ont cependant noté que l'exposition était de l'ordre des centaines de ppm. Il n'y avait pas de vrais témoins dans cette étude. Notons que Rebert et Hall (5) ont critiqué cette étude parce que les sous-groupes n'avaient pas été caractérisés quant aux variables généralement considérées en vue de supprimer les facteurs confondants.

Edling et Tagesson (126) ont trouvé une élévation de la concentration en acide chénodésoxycholique et/ou cholique dans le sérum chez 11 de 23 hommes âgés entre 19 et 58 ans) exposés à 41 - 202 mg/m³ styrène pendant 2,5 ans (en moyenne). Les activités sérique de l'ALT, de l'AST et de la GGT n'étaient pas élevées. Les auteurs de cette étude ont aussi comparé un sous-groupe (n=17) "fortement" exposé (AM > 1,3 mmol/L) à un sous-groupe (n=5) "faiblement" exposé (AM < 1,3 mmol/L). Neuf sujets avec des acides biliaires élevés appartenaient au groupe fortement exposé. Il n'y avait pas de groupe témoin. Les résultats ont été comparés avec des valeurs de référence. La concentration de styrène a été mesurée une fois, un jour avant les prises de sang et les auteurs n'ont pas indiqué le niveau d'exposition des travailleurs à long terme.

Lundberg (127) a mesuré les activités sériques en ALT, AST, GGT, lactate-déshydrogénase (LDH) et

sorbitol-déshydrogénase (SDH) chez 72 travailleurs (d'une moyenne d'âge de 36 ans) d'une fabrique de bateaux en plastique utilisant le styrène (la période d'exposition était de 5,6 ans). Les niveaux d'exposition (estimés à partir des concentrations d'AM de l'urine collectée en même temps que les prises de sang) variaient entre des concentrations très faibles ($<21 \text{ mg/m}^3$) jusqu'à environ 170 mg/m^3 . Les personnes exposées au styrène avaient en moyenne une activité GGT statistiquement plus élevée ($p < 0,05$) que le groupe témoin constitué de 30 individus. Il a été noté que l'intensité de cette activité n'était cependant pas reliée au niveau d'exposition. Cette étude ne permet donc pas de tirer de conclusion ferme sur l'effet du styrène sur les fonctions hépatiques.

Vihko et coll. (125) ont étudié 25 personnes exposées à environ 151 mg/m^3 de styrène pendant au moins une année (leur durée moyenne d'exposition était de trois ans). L'activité sérique de l'ALT, de l'AST, de la GGT et de la LDH ainsi que les concentrations sériques de la bilirubine totale et conjuguée, des acides biliaires, de l'acide cholique et de l'acide chénodésoxycholique ont été mesurées. Les résultats ont montré que l'activité de la GGT et la concentration de l'acide chénodésoxycholique étaient augmentées chez le groupe exposé au styrène. Il faut noter que cette étude était mal décrite, vu qu'aucune information sur les mesures ou les estimations de l'exposition n'a été donnée, de même que sur l'exposition à d'autres produits chimiques. De plus elle est non interprétable puisqu'il n'y avait aucun groupe témoin.

Conclusion

Les études réalisées sur les humains et portant sur les effets hépatiques de l'inhalation de styrène ont souvent utilisé les niveaux d'activité sériques d'enzymes comme indicateur d'atteinte hépatique (Tableau 8). En général, les études sur les humains ont donné des résultats négatifs (120,128) ou équivoques (68,69,125-127,129). Les lacunes majeures de ces travaux ont été une description inadéquate de l'exposition, un manque de données sur l'exposition à long terme et une possible exposition à d'autres produits chimiques. Une étude bien menée (128) sur des travailleurs exposés à des concentrations moyenne en styrène relativement élevées de 511 mg/m^3 , avec des pics allant jusqu'à 852 mg/m^3 , a donné des résultats négatifs. Bien que les revues de l'ATSDR (3) et de l'OMS (35) suggèrent que l'inhalation de styrène pourrait affecter les fonctions hépatiques, il faut souligner que ces atteintes ne surviennent qu'à des niveaux d'exposition élevés. Il ne semble donc pas que le foie puisse être considéré comme étant un organ-cible majeur pour le styrène.

3.2.6 Effets rénaux

Les études sur les humains ont confirmé l'importance des enzymes et des protéines urinaires comme indicateurs de dommages rénaux suite à une exposition au styrène (131-135) et à d'autres produits chimiques.

Les activités d'enzymes dans l'urine chez 15 sujets exposés jusqu'à 900 mg/m^3 de styrène et chez 20 témoins ont été mesurées par Aliberti et Severini (135). Les sujets exposés au styrène avaient une plus forte activité ($p < 0,001$) en alanine-aminopeptidase (AAP) à la fin du quart de travail en comparaison au groupe témoin. L'activité de la N-acétylglucosaminidase (NAG) était aussi augmentée de façon significative ($p < 0,01$), bien que d'une moindre amplitude que celle de l'AAP. Ces résultats semblent traduire un signe précoce d'atteinte rénale. L'inconvénient de cette étude est qu'il n'y a aucune indication sur l'âge, l'état de santé des sujets ainsi que sur la durée de l'exposition et l'appariement des individus

exposés avec leurs témoins. L'effet de facteurs confondants peut donc se refléter sur les résultats et cette étude devient donc inutilisable.

Viau et coll. (131) ont mesuré l'excrétion urinaire de la *bêta*-2-micro-globuline, de la protéine associée au rétinol (PAR) et de l'albumine chez 65 travailleurs, âgés entre 20 et 53 ans, exposés à 20-300 mg/m³ de styrène (avec une concentration moyenne de 100 mg/m³) durant six ans en moyenne. Les auteurs de cette étude ont remarqué que les travaux antérieurs indiquaient toujours une exposition à des niveaux à peu près identiques. Aucune différence n'a été observée dans l'excrétion urinaire de ces protéines entre le groupe exposé et des témoins appariés, âgés entre 19 et 57 ans.

De même, aucune différence significative dans l'excrétion urinaire de la *bêta*-2-micro-globuline, de la PAR, de l'albumine, des protéines totales, du glucose, des lysosomes, de la LDH et de la NAG n'a été trouvée chez 37 travailleuses (moyenne d'âge de 39 ans) exposées à une moyenne de 225 mg/m³ de styrène durant 11 ans en moyenne, comparativement à un groupe témoin apparié (133). Le niveau de styrène variait de 100 à 300 mg/m³ dans l'air, mais certains sujets avaient été exposés périodiquement jusqu'à 925 mg/m³. La concentration d'AM retrouvée dans l'urine, mesurée au premier et au dernier jour de la semaine (à l'arrivée et au départ du quart de travail), était environ 759 mg/g de créatinine.

Askergen et coll. (132) ont étudié 52 travailleurs (d'un âge moyen de 37,1 ans) d'une fabrique de bateau en plastique exposés au styrène (sans détails sur la durée), ainsi que 48 témoins non exposés (d'âge moyen de 47,6 ans). Les auteurs de cette recherche n'ont trouvé aucune différence par rapport aux atteintes au niveau du rein ou de l'appareil urinaire entre les deux groupes, même s'il existait une différence dans la moyenne d'âge. Il n'y a pas eu d'échantillonnage personnel de l'air ou de métabolites urinaires. L'exposition basale était de 20 à 100 mg/m³ et certaines personnes étaient exposées jusqu'à 925 mg/m³. Les sujets exposés ont excrété significativement plus d'albumine que les témoins, mais aucune différence significative n'était visible pour l'excrétion de la *bêta*-2-micro-globuline. Il n'y avait aucune corrélation entre l'excrétion de l'albumine et le niveau d'exposition, même après que les travailleurs exposés aient été regroupés en un groupe à faible exposition et un autre groupe à forte exposition. Cette étude suggère donc que le styrène agisse sur les fonctions glomérulaires du rein, mais non sur les fonctions tubulaires. Mais il faut noter que cette étude ne donne pas une description complète de l'exposition au styrène, donc on ne peut utiliser les résultats quantitatifs qui y sont présentés.

Franchini et coll. (134) ont mené une étude transversale sur 51 travailleurs (d'une moyenne d'âge de 35,9 ans) exposés pendant 6,4 ans en moyenne au styrène dans une fabrique de bateaux et de silos en fibre de verre renforcée. Les niveaux d'exposition étaient déterminés en mesurant l'excrétion urinaire d'AM et d'APG le matin suivant l'exposition et les résultats étaient comparés à ceux d'un groupe témoin apparié. La concentration des marqueurs urinaire était de 304 mg/g de créatinine en moyenne, ce qui correspond à un niveau pondéré d'exposition de 213 mg/m³ de styrène dans l'air. Les indicateurs d'atteinte rénale comprenaient la protéinurie totale, l'albuminurie et l'excrétion urinaire des lysozymes et de la *bêta*-glucuronidase. Une augmentation significative de l'excrétion des protéines totales et des lysosomes a été observée. Ces résultats suggèrent que le styrène conduit à des lésions mineures au niveau des tubules rénaux plutôt qu'au niveau glomérulaire, ce qui est en contradiction avec les résultats d'Askergen et coll. (132).

Conclusion

Deux études ont montré que 100 à 225 mg/m³ de styrène n'avaient aucun effet sur les fonctions rénales (131,133). Une étude peu documentée (135) n'a pu servir lors de la présente recherche bibliographique. D'autre part, les preuves de néphrotoxicité chronique apportées par Franchini et coll. (134) et Askergen et coll. (132) sont peu convaincantes. Les effets rénaux observés sont le plus souvent peu importants et leur incidence ne corrèle pas avec les indices d'exposition au styrène. De plus, ces études se contredisent quant au site d'atteinte rénale par le styrène, ce qui va à l'encontre du fait que ce produit chimique soit l'agent causal. L'induction d'une néphrotoxicité chronique suite à une exposition à de faibles concentrations de styrène demeure donc très hypothétique.

3.2.7 Effets oculaires

Dans l'étude de Kohn (136) (qui ne nous a pas été accessible), 345 travailleurs, dont 338 hommes, exposés au styrène ont été examinés pour la toxicité oculaire suite à une exposition à 21-852 mg/m³ de styrène pendant sept à 20 ans. Aucun signe de névrite optique, d'occlusion de la veine rétinienne centrale ou de névrite rétro-bulbaire n'a été décelé. Vingt-deux pour-cent des sujets se sont plaints de conjonctivite quand ils étaient exposés à plus de 213 mg/m³ de styrène. Mais on note, comme l'indiquaient également Rebert et Hall (5), que l'évaluation de l'exposition dans cette étude est peu documentée et ne peut donc être utilisé pour établir un niveau d'exposition sécuritaire. En définitive, cet article indique qu'une exposition à long terme au styrène ne provoque pas d'atteinte optique observable.

Dans la section 3.2.1.3.3, Triebig et coll. (73) décrivent une irritation des yeux chez des travailleurs exposés à au moins 852 mg/m³.

3.2.8 Effets immunologiques

Il n'y avait aucune relation entre la dose d'exposition et les concentrations sériques en *alpha*-, *bêta*- et *gamma*-globulines chez des travailleurs exposés à différentes concentrations de styrène (115). Mais, dans cette étude, les niveaux ainsi que la durée d'exposition n'ont pas été spécifiés.

Dans les tests de sensibilité cutanée, l'époxyde de styrène entraînait une réaction cutanée plus importante que le styrène (139). D'après les auteurs de ce travail, le styrène aurait donc besoin d'être biotransformé en époxyde de styrène par l'aryle-hydrocarbène-hydroxylase de la peau pour être un sensibilisateur.

La composition en types de lymphocytes a été étudiée par Mutti et coll. (138) chez un groupe de 32 travailleurs (22 hommes et 10 femmes, âgés de 39,7 ans en moyenne) d'une fabrique de plastique renforcé en fibre de verre, exposés à 43-639 mg/m³. Un groupe témoin de 12 hommes et 7 femmes a été apparié au groupe exposé pour cette étude. L'analyse du phénotype du sang périphérique dans le groupe exposé a montré que la proportion des lymphocytes T *helpers* était réduite et que celle des lymphocytes T *suppressors* était augmentée, ce qui a conduit à une inversion du ratio *helpers/suppressors* chez les travailleurs exposés fortement comparativement à ceux moins exposés et aux témoins. La proportion des lymphocytes T *natural killers* était significativement augmentée dans le groupe exposé. La proportion de lymphocytes B était inchangée. Des relations dose-réponses pouvaient être clairement établies pour l'augmentation de la prévalence des anomalies. Selon les auteurs de cette étude,

l'immunotoxicité du styrène pourrait être due soit à des effets directs sur les lymphocytes, soit à un mécanisme indirect probablement médié par des changements neuroendocriniens.

Bergamaschi et coll. (137), dans le même laboratoire, a étudié récemment l'état fonctionnel du système immunitaire dans un groupe de 71 travailleurs, comprenant 32 femmes, âgés de 32 ans en moyenne et exposés depuis 0,2 à 32 ans au styrène. L'exposition à ce dernier, tel que mesurée dans l'air ambiant, variait entre 43 et 213 mg/m^3 . Le groupe témoin était formé de 65 sujets et était comparable au groupe exposé pour la répartition des sexes et de l'âge. Il y avait une prévalence plus faible de fumeurs et de buveurs d'alcool dans le groupe témoin, mais, d'après les auteurs, cela ne pouvait expliquer les différences observées entre les groupes. Les résultats ont montré que l'exposition au styrène modifiait la composition en lymphocytes. Ainsi, il y avait une réduction totale en lymphocytes T ($CD3^+$), en lymphocytes T *helpers* ($CD4^+$) et une augmentation en lymphocytes T *natural killers*. Les autres marqueurs utilisés ont démontré une diminution dans l'immunité à médiation cellulaire. Des relations dose-réponses pouvaient être établies entre des indicateurs de dose interne (AM, APG) et la prévalence de valeurs anormales pour les différents types de lymphocytes T, les phénotypes *natural killers* et les marqueurs d'activation. Cette étude confirme les travaux de Mutti et coll. (138). Les changements mentionnés reflètent une réduction de l'immunité à médiation cellulaire également des effets mineurs sur l'immunité à médiation humorale. D'après les auteurs de cette étude, le diagnostique et les valeurs de pronostique des changements immunologiques associés à l'exposition au styrène restent à être élucidées mais seraient des effets néfastes pour la santé.

Conclusion

Seules deux études d'importance ont été retenues pour la révision des effets immunologiques (137,138). Issues du même laboratoire, elles indiquent qu'une exposition professionnelle au styrène modifie la distribution des différents types de lymphocytes. Dans l'ensemble, les changements mentionnés dans cette section traduisent une réduction de l'immunité à médiation cellulaire, avec également des effets mineurs sur l'immunité à médiation humorale. Selon les auteurs de ces travaux, l'immunotoxicité du styrène pourrait s'expliquer soit par des effets directs sur les lymphocytes, soit par des mécanismes indirects médiés probablement par des changements neuroendocriniens. Cependant, les valeurs diagnostique et pronostique des changements immunologiques associés à l'exposition au styrène restent à être déterminées. Le manque de données rend difficile la formulation d'une conclusion sur les effets immunotoxiques du styrène.

3.3 Effets sur la reproduction

Les données sur les effets du styrène sur la reproduction chez les femmes ont été obtenues à partir d'études épidémiologiques chez les travailleuses de divers procédés industriels utilisant le styrène. Il faut noter, cependant, que l'exposition au styrène n'a pas été quantifiée adéquatement dans chacune des études citées dans cette section.

Hemminki et coll. (140) ont analysé les avortements spontanés parmi 9000 travailleuses finlandaises de 1973 à 1976. Le risque d'avoir un avortement spontané (exprimé en nombre d'avortement pour 100 grossesses) était significativement plus élevé chez les femmes travaillant dans la production de styrène comparativement à toutes les autres Finlandaises (15,0 vs 5,5). Mais ces résultats ne sont basés que sur

un total de six avortements, ce qui est un inconvénient. Brown (2) a fait une revue critique de cette étude. Il s'est avéré que les facteurs influençant l'avortement (consommation de tabac, diète, statut socio-économique, statut marital, etc) n'ont pas été pris en considération. On sait, de plus, que le taux d'avortement augmente avec l'âge dans la population générale. Dans la présente étude, aucune information n'a été donnée sur la relation entre l'âge et l'avortement spontané chez les femmes travaillant dans la production de styrène, ce qui rend impossible l'interprétation de l'augmentation des taux d'avortement dans les groupes étudiés. De plus, cette augmentation n'a pas été détectée dans une étude de suivi chez les mêmes travailleuses (141). Enfin, aucune donnée sur les expositions individuelles n'était disponible.

Un autre travail de ces chercheurs (142) montrait qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque d'avorter spontanément chez 167 employées travaillant dans la fabrication de plastique polymérisé ou de plastique chauffé fait en chlorure de vinyle ou en styrène. Les auteurs de ce projet ont noté que le pouvoir statistique de cette étude était faible à cause de l'utilisation d'une population de petite taille. Aucun niveau d'exposition au styrène n'y a été rapporté.

Lindbohm et coll. (143) ont aussi étudié l'association entre l'avortement spontané et l'exposition au styrène (évalué à la fois par un questionnaire et par des mesures biochimiques). Les résultats ont montré que le ratio d'avortement spontané était bas vis-à-vis du styrène (0,3) et que la différence était à la limite de la signification statistique. La plupart des sujets étaient employés comme lamineurs dans l'industrie du plastique renforcé. La concentration médiane en AM dans l'urine était de 5,7 mmol/L, correspondant à une exposition de 128 mg/m³ (89). Il est possible qu'il y ait eu des biais dans la sélection des sujets pour cette étude, vu que le taux de réponse des témoins était essentiellement plus élevé que celui des exposés et que les niveaux d'exposition semblaient être plus élevés chez les non-répondants que chez les répondants.

Les effets embryotoxiques du styrène chez 67 femmes, âgées entre 19 et 49 ans, travaillant dans la lamination (exposées au styrène durant 6 mois à 10 ans) ont été comparés à 67 témoins appariés selon l'âge, mais qui travaillaient dans le textile et dans l'industrie alimentaire (144). Le nombre de naissances était significativement le plus bas chez les travailleuses exposées au styrène. Ce résultat a été expliqué en partie par le grand nombre d'avortements provoqués dans le groupe exposé. Par contre, le nombre d'avortements spontanés n'était pas élevé chez les femmes exposées. De plus, la durée du cycle menstruel, l'irrégularité de la menstruation ou les changements dans la menstruation pendant la période d'exposition n'étaient pas différents du groupe témoin. Les auteurs de cette étude ont noté que l'exposition médiane au styrène dans le travail de lamination dans l'industrie des plastiques de polyesters se situe habituellement aux environs de 281 mg/m³.

Lemaster et coll. (145) ont étudié le cycle menstruel par rapport à l'exposition au styrène dans une étude décrite dans la section 3.4. La population étudiée était composée de 174 femmes exposées et de 449 non exposées. Cette étude a été ajustée pour les facteurs confondants et différents modèles d'exposition ont été utilisés pour les analyses. Les femmes exposées étaient rassemblées en un groupe de 51 sujets dont l'exposition moyenne était de 221 mg/m³, ainsi qu'en un groupe de 123 sujets dont l'exposition moyenne était de 55 mg/m³. Il n'y avait aucune différence dans l'incidence de dysménorrhée sévère, des saignements inter-menstruels, d'aménorrhées secondaires, des caillots de sang menstruel et d'hyperménorrhée entre les femmes exposées et non exposées.

Cependant, 50% de femmes exposées au styrène avaient des problèmes d'ordre sexuel ou de menstruation dans l'étude faite par Arfini et coll. (113) ; cette étude manquait cependant de détails, notamment sur les témoins. Les femmes exposées étaient au nombre de 16, d'une moyenne d'âge de 24,4 ans, et étaient en contact avec le styrène depuis cinq ans. L'excrétion urinaire de l'AM et de l'APG était de 0,315 mol/mol de créatinine (avec un intervalle de 0,110-0,800 mol/mol de créatinine), correspondant à une exposition de 86 mg/m³ (146).

Mutti et coll. (147) ont comparé l'histoire de reproduction de 43 femmes, d'une moyenne d'âge de 40 ans travaillant dans une laminerie et exposées au styrène depuis environ neuf ans, avec celle de témoins appropriés. Les niveaux d'exposition étaient d'environ 107 mg/m³, avec un intervalle de 43-447 mg/m³. Les travailleuses exposées avaient un cycle menstruel d'une durée très variable et une plus grande prévalence de menstruations irrégulières. Mais, dû au fait que la population étudiée était de petite taille, les facteurs confondants ne pouvaient pas être ajustés correctement. La prévalence de couples sans enfant était significativement plus élevée dans le groupe exposé en comparaison avec le groupe témoin. Même si l'on ne tenait compte que des femmes qui n'utilisaient pas de contraceptifs, il y avait toujours une plus forte prévalence de couples infertiles chez les exposés. Cependant, en raison de son manque de puissance statistique, cette étude ne suffit donc pas pour définir les effets d'une exposition au styrène sur la fertilité.

Comme décrit par Brown (2), plusieurs études russes ont montré des anomalies au niveau menstruel et d'autres problèmes gynécologiques chez les femmes exposées au styrène. Mais la méthodologie, la piètre qualité des résultats et l'absence de groupe témoins adéquats limitent l'utilisation de ces informations. Ainsi, aucune de ces études n'avait considéré l'effet confondant d'autres facteurs de risque reliés aux désordres menstruels.

Il existe un seul travail sur l'effet du styrène sur la capacité de reproduction chez l'homme. Une comparaison de paramètres du sperme de 25 travailleurs d'une fabrique de plastique renforcé et de 46 témoins fertiles appariés a été menée par Jernes (148). Les travailleurs ont été exposés à un niveau médian de 552, 362 et 294 mg/m³ de styrène pendant respectivement 28, 15 et 10 semaines. Ces mêmes travailleurs étaient, de surcroît, exposés à de l'acétone à un niveau médian ne dépassant pas 385 mg/m³. Les résultats ont montré que les concentrations sériques de la FSH et de la LH, le volume de sperme échantillonné et la concentration en spermatozoïdes n'étaient pas différents entre les deux groupes. Les travailleurs exposés au styrène avaient un meilleur ratio de spermatozoïdes vivants sur spermatozoïdes immobiles, mais, par contre, une plus faible proportion de spermatozoïdes d'apparence normale. Ils en avaient aussi un plus grand nombre avec une tête pyriforme et amorphe. Les auteurs de cette étude ont conclu que l'exposition au styrène pouvait résulter en une augmentation du nombre de spermatozoïdes avec une tête anormale. Mais un problème majeur dans cette étude était la sélection des témoins, puisqu'il s'agissait d'hommes issus de couples ayant des problèmes de fertilité. Les auteurs de ce travail n'étaient pas en mesure d'affirmer si ces témoins étaient représentatifs de la population générale, puisque les données de cette dernière sont demeurées inconnues. Il est donc difficile d'évaluer la qualité de cette étude.

Tel que décrit par l'ATSDR (35), les études animales indiquent que le styrène n'a pas d'effets toxiques sur la reproduction, comme le suggère l'article de revue de Brown (2). Aucun effet du styrène sur la fertilité d'animaux mâles n'a été remarqué (mais il n'y eu qu'une seule étude menée sur ce sujet, à un faible niveau d'exposition).

Conclusion

Il existe des informations contradictoires en ce qui concerne les effets du styrène sur l'avortement spontané chez l'humain. Une étude épidémiologique finnoise (140) indiquait que les travailleuses exposées au styrène avaient un plus haut taux d'avortements spontanés que les groupes témoins. D'autres travaux n'ont cependant pu mettre en évidence ce lien, mais des biais méthodologiques (par exemple, la petite taille des groupes échantillonnés) rendent la plupart de ces études difficiles à interpréter.

Les études sur l'exposition au styrène et le cycle menstruel ont donné des résultats, eux aussi, contradictoires et difficilement interprétables. Ainsi, les travailleuses suivies n'étaient pas seulement exposées au styrène mais aussi à d'autres produits chimiques, les concentrations d'exposition au styrène n'étaient pas détaillées avec précision et il existait des facteurs de risque non contrôlés en rapport avec le dysfonctionnement menstruel. Chez les hommes, le travail à la production de plastique renforcé s'est traduit par une augmentation du nombre de spermatozoïdes présentant des anomalies sur la tête. Cependant, la sélection d'un groupe témoin inadéquat empêche de tirer une conclusion à partir de cette étude.

Les informations disponibles ne permettent donc pas de tirer de conclusions définitives sur les effets du styrène au niveau de la reproduction. Cependant, la preuve que ce produit chimique soit dangereux pour la reproduction chez l'humain, sauf, peut-être, à de fortes concentrations d'exposition, reste encore à établir.

Tableau 9. Effets du styrène sur la reproduction et le développement chez des travailleurs exposés

Concentration du styrène dans l'air (mg/m ³)	Sujets (nombre/âge/durée d'exposition)	Effets	Remarques	Bibliographie
Effets sur la reproduction				
?	9000 F/?/?	Plus grand risque d'avortement spontané	Facteurs confondants non examinés; aucune donnée sur l'exposition	Hemminki et coll. (140)
?	167 F/ 26,4/?	Risque d'avortements spontanés non augmenté	Aucune donnée sur l'exposition; population de petite taille	Lindbohm et coll. (142)
86	16 F/ 24,4 ans/ 5	Problèmes menstruels ou sexuels chez 50% des sujets	Aucun détail	Arfini et coll. (113)
128	?/?/?	Rapports des cotes pour l'avortement spontané sont faibles (à la limite de la signification statistique)	Possibilité de biais de sélection; aucune information sur les sujets ni sur l'exposition	Lindbohm et coll. (143)
107 (médiane)	43 F/ 40 ans/ 9 ans	Changements dans la fonction menstruelle; augmentation de la prévalence de couples infertiles	Certains facteurs confondants mal contrôlés à cause de la petite taille de la population	Mutti et coll. (147)
1 ^{er} groupe: 221 2 ^{ème} groupe: 55	51 F et 123 F/ ?/?	Aucun changement dans la fonction menstruelle entre les groupes	Niveau d'exposition de chaque sujet inconnu	Lemasters et coll. (145)
281 (médiane dans l'industrie)	67 F/ 19-49 ans/ 0,5-10 ans	Risque d'avortements spontanés non augmenté; pas de changement dans le cycle menstruel	Exposition estimée à partir de l'activité de laminage	Harkonen et Holmberg (144)

294-552 (médiane)	25 H/ 34/ ?	Augmentation du % de spermatozoïdes à tête amorphe et pyriforme; aucune différence dans les niveaux de FSH et de LH	Sélection du groupe témoin inappropriée	Jelnes (148)
Effets sur le développement				
?	54 F/ ?/ ?	Aucune augmentation du ratio de mortalité, de mortalité du nourrisson, de malformations ou de petit poids à la naissance	Exposition au styrène non rapportée	Ahlborg et coll. (149)
?	511 F/ ?/ ?	1 enfant malformé né durant l'exposition et 2 enfants malformés nés après l'exposition	Niveau d'exposition au styrène non rapporté avec précision; petit nombre de sujets	Harkonen et coll. (150)
349 (en moyenne)	55 F/ ?/ ?	Diminution du poids à la naissance diminué non significativement ($p=0,08$)	Exposition estimée et non spécifique à chaque grossesse	Lemasters et coll. (151)

? Data not available; H = homme; F = femme; FSH = hormone folliculo-stimulatrice; LH = hormone lutéinisante; ? = donnée non disponible

3.4 Effets sur le développement

Les quelques informations sur les effets du styrène sur le développement embryonnaire et foetal chez l'humain ont été tirées d'études sur l'histoire obstétricale de femmes travaillant dans l'industrie des plastiques en styrène.

Des études cas-témoins dans l'industrie des plastiques en Suède et en Norvège (149) n'ont pu détecter aucune augmentation dans les taux d'avortements, de mortinatalité, de malformations, ou d'enfants de petit poids à la naissance chez les femmes travaillant dans la fabrication de plastiques en styrène. Pour chacun des cas, deux témoins étaient appariés. La cohorte finale comportait ainsi 44 triplets suédois ainsi que 10 triplets norvégiens. Cependant, les niveaux d'exposition au styrène n'ont pas été précisés dans cette étude.

Dans un autre projet, les poids à la naissance de nourrissons dont les mères travaillaient dans l'industrie de plastique renforcé durant leur grossesse ont été analysés (151). Les antécédents professionnels et ceux relatifs à la reproduction ont été obtenus *via* des entrevues téléphoniques de 1535 femmes employées dans 36 entreprises. Cinquante femmes travaillant dans des lieux ayant des niveaux élevés en styrène (estimé en moyenne à 349 mg/m^3 d'après les études d'hygiène industrielle) avaient des enfants dont les poids à la naissance ajustés étaient de 4% inférieurs, mais non de manière significative ($p=0,08$), à ceux d'enfants issus de femmes non exposées. Ce travail était bien mené puisque plusieurs facteurs potentiellement confondants ont été contrôlés et trois indices d'exposition ont été utilisés dans l'analyse. Cependant, les niveaux d'exposition au styrène chez ces femmes ont été estimés à partir de données historiques d'hygiène industrielle et n'étaient donc pas spécifiques à chacune des grossesses. Malgré tout, il reste possible qu'une forte exposition au styrène pendant la grossesse puisse réduire le poids à la naissance.

Une étude cas-témoins (152) a montré que sur 43 paires de mères impliquées dans une recherche sur les malformations congénitales, deux d'entre elles, qui travaillaient dans l'industrie de plastique renforcé pendant leur grossesse, avaient eu des enfants présentant des anomalies au niveau du système nerveux central. Le cas d'une autre mère exposée au styrène à la maison avait été relevé, mais celle-ci souffrait de diabète juvénile et était traitée avec de l'insuline, qui est un autre facteur de risque. Ces mêmes chercheurs ont publié trois autres rapports (décrit dans la revue de Brown (2)) rassemblant des informations concernant les effets sur le développement de solvants organiques. Parmi 1475 paires de cas-témoins, aucun autre cas d'anomalie impliquant le styrène n'était rapporté. Il se pourrait donc que les malformations rapportées suite à une exposition au styrène ait été le fait du hasard.

Une étude plus importante (150) examinait la mortalité et les malformations congénitales dans une cohorte de 1698 hommes et 511 femmes exposés au styrène dans l'industrie de plastique renforcé. Cependant, les auteurs de ce travail ont noté que dans une étude finnoise portant sur 22 sites de travail, 29% des échantillons excédaient 426 mg/m^3 . Les enfants y étaient subdivisés selon qu'ils étaient nés avant ou durant la période d'exposition. Les résultats ont montré qu'un enfant malformé était né pendant la période d'exposition et deux autres avant l'exposition. Dans les deux cas, le nombre de malformations était plus bas que les valeurs attendues, mais le petit nombre de sujets utilisés rendent peu concluants les résultats de cette étude.

La toxicité potentielle du styrène sur le développement a été testée chez diverses espèces de mammifères. Comme l'a décrit Brown (2), une seule étude était de bonne qualité. Il n'y a aucune évidence de tératogénicité dans tous ces travaux, du moins aux doses qui ne sont pas toxiques pour la mère.

Conclusion

Les premières études chez les humains suggéraient une association entre l'exposition au styrène et des malformations au niveau du système nerveux central (Tableau 9), ce qui a été infirmé par des études plus approfondies provenant des mêmes auteurs (152), ainsi que par d'autres chercheurs (149,150). Une diminution de 4% dans le poids à la naissance a été rapportée chez des enfants nés de femmes exposées à de hauts niveaux de styrène et à d'autres solvants pendant leur grossesse (151). Mais dans ce cas, le nombre de mères étudiées était petit et la différence de poids chez les nouveau-nés n'était pas significative. Les études décrites dans cette section suggèrent que le styrène ne provoque pas d'effets majeurs sur le développement, bien qu'on ne puisse exclure définitivement une telle possibilité. Les principaux biais méthodologiques de ces études étaient l'utilisation de petits groupes de sujets ainsi que l'emploi de données d'exposition imprécises. De plus, l'interprétation des résultats était rendue plus difficile à cause de l'exposition des travailleuses à de multiples autres produits chimiques (toluène, xylène, acétone, chlorure de méthylène, méthyle de cétone). De ce fait, les travaux disponibles ne permettent pas de tirer de conclusion définitive.

3.5 Effets génotoxiques

3.5.1 Résumé des revues bibliographiques de l'ATSDR et de l'OMS

Cette section résume les revues de l'ATSDR (3) et de l'OMS (35) sur le styrène. Aucune source primaire de littérature n'a été consultée et aucune évaluation de notre part n'a été conduite.

Les dommages chromosomiaux dans les lymphocytes périphériques et d'autres effets cellulaires ont souvent été étudiés chez des travailleurs exposés au styrène lors de la production de plastiques renforcés ou de styrène/polystyrène. En général, ces études sont peu spécifiques au styrène par le fait que les travailleurs de ces industries sont aussi exposés au chlorure de méthyle et aux résines d'époxydes. La portée de ces travaux peut, de plus, dépendre de l'attention portée aux facteurs confondants tels l'âge, le sexe et la consommation de tabac. Il faut, finalement, également tenir compte de la taille des échantillons et des différentes méthodologies employées pour les cultures cellulaires.

Des aberrations chromosomiques ont été notées dans plusieurs études chez des travailleurs employés au renforcement du plastique et exposés au styrène pendant un à 15 ans (153-156).

Meretoja et coll. (153), qui ont évalué les lymphocytes de 16 hommes exposés à 4,3-596 mg/m^3 de styrène ainsi que cinq témoins, ont observé que les personnes exposées avaient de 11 à 26% de cellules aberrantes comparé à au plus 3% chez les sujets témoins. Les aberrations correspondaient surtout à des cassures de chromosomes. La fréquence de micronucléi et de cellules reliées entre elles par des ponts nucléaires était aussi plus élevée chez les travailleurs exposés.

Dans une autre étude de Meretoja et coll. (154), utilisant 10 travailleurs exposés à 4,3-596 mg/m^3 de

styrène ainsi que cinq témoins, la fréquence de lymphocytes aberrants se situait entre 10 et 26% dans le groupe exposé et entre un à quatre pourcent chez les témoins. Les aberrations les plus fréquentes étaient encore des cassures ou des brèches au niveau des chromosomes. L'incidence des échanges entre chromatides soeurs (ECS) chez les travailleurs exposés dans cette étude n'était pas significativement plus élevée que chez les témoins.

Andersson et coll. (155) ont noté, parmi 36 travailleurs exposés et 37 témoins, une augmentation de l'incidence de cassures ou de brèches sur les chromosomes ainsi qu'une augmentation d'ECS chez 21 sujets exposés à $11,9-656 \text{ mg/m}^3$ quand ils étaient comparés à 20 témoins.

Les aberrations chromosomiques dans les lymphocytes du sang périphérique étaient plus fréquentes chez six travailleurs comparativement à six témoins ajustés pour l'âge et le sexe (156). Mais dans cette étude, la concentration de styrène dans le lieu de travail était un petit peu plus faible ($51-315 \text{ mg/m}^3$) que dans les autres travaux cités jusqu'à présent.

Dans l'étude de Watanabe et coll. (157), utilisant 16 travailleurs de plastique renforcé exposés au styrène ainsi que 13 témoins, des résultats négatifs ont été rapportés au niveau des aberrations chromosomiques et des ECS chez les sujets exposés entre 141 et 298 mg/m^3 de styrène. L'OMS, néanmoins, n'a pas pris en considération cette étude vue le petit nombre (50 ou moins) de métaphases analysées par personnes.

Les niveaux d'exposition au styrène sont généralement plus faibles dans les usines de styrène ou de polystyrène que dans les fabriques de plastique renforcé, et les dommages chromosomiques ainsi que les autres effets cellulaires qui y ont été rapportés ont été le plus souvent négatifs (158-160).

Thiess et coll. (160) ont noté qu'il y avait une augmentation non significative du taux d'aberrations chromosomiques chez des laborantins exposés à 26 mg/m^3 et chez des travailleurs du polyester exposés à 247 mg/m^3 de styrène (total des exposés: 24), comparativement à des témoins.

Dans une autre étude, les aberrations chromosomiques ont été étudiées dans les lymphocytes de 15 travailleurs exposés à 102 mg/m^3 de styrène et ceux de 13 témoins employés dans une fabrique de plastique en polyester renforcé avec de la fibre de verre. Aucune augmentation dans la fréquence de cassures ou de brèches dans les chromosomes n'a été observée mais, par contre, le nombre de micronucléi avait augmenté significativement (159). Les auteurs de ce travail ont alors conclu que les membranes mitotiques fusiformes sont plus sensibles au styrène et à ses métabolites que l'ADN.

Dix-huit travailleurs exposés à moins de 213 mg/m^3 de styrène avaient une augmentation significative dans le nombre de brèches au niveau des chromosomes (158), mais aucune augmentation du nombre de cassures chromosomique ou d'ECS n'a été détectée comparativement aux témoins.

Une augmentation dans le nombre de micronucléi dans les lymphocytes de travailleurs exposés à une moyenne de $55,4 \text{ mg/m}^3$ de styrène a également été rapportée (161).

Dans l'évaluation d'un suivi cytogénique d'une population industrielle des Pays-Bas potentiellement exposée à des produits chimiques génotoxiques, tel que le styrène, DeJong et coll. (162) ont conclu que les résultats des analyses chromosomiques étaient difficiles à interpréter à cause du bruit de fond à la fois élevé et variable des aberrations chromosomiques dans les population témoins.

Pero et coll. (163) n'ont pas trouvé d'augmentation dans la synthèse non programmée d'ADN (SNPA) dans les lymphocytes isolés de 38 travailleurs d'une fabrique de plastique en polyester renforcé en fibre de verre, de 39 ans de moyenne d'âge, exposés de 4 à 168 mg/m³ de styrène depuis une à 23 années et comprenant 17 fumeurs, comparativement à 20 témoins.

Comme résumé par l'ATSDR (35), le styrène a été testé pour ses propriétés génotoxiques dans une multitude de systèmes, avec des résultats partagés. Les tests bactériens de mutation génique en absence de facteurs d'activation ont été négatifs, alors que les études avec les facteurs d'activation ont été positives dans deux cas sur six. De plus, le styrène a provoqué des effets génotoxiques chez les animaux injectés par voie intra-péritonéal.

Les données de mutagénicité des études sur des travailleurs exposés au styrène suggèrent ce dernier peut provoquer une augmentation dans l'incidence des aberrations chromosomiques (tels que les cassures et les brèches dans les chromosomes). L'interprétation de ces données, cependant, est rendue compliquée par l'exposition à une multitude d'autres produits chimiques. Ces données sont aussi insuffisantes pour établir si l'exposition au styrène provoque une augmentation dans l'incidence d'ECS ou de formation de micronucléi (3,35).

3.5.2 Mise à jour

Cette mise à jour contient une revue d'études plus récentes non cités dans les revues de l'ATSDR (3) ou de l'OMS (35). Encore une fois, aucune évaluation de notre part n'y a été conduite.

Hallier et coll. (164) ont mené une étude sur 14 lamineurs exposés à une moyenne d'exposition pondérée de 170 mg/m³, ainsi que sur 14 mouleurs exposés à une moyenne de 43 mg/m³ et sur 20 témoins. Chez les lamineurs, les ECS dans les lymphocytes étaient en moyenne plus élevés que chez les témoins dans les cas des fumeurs aussi bien que des non-fumeurs. Quand l'exposition au styrène était réduite à 85 mg/m³, les ECS ont alors diminué significativement uniquement chez les non-fumeurs. Aucune différence n'a été trouvée chez les mouleurs.

Tomanin et coll. (165) ont effectué un suivi dans les lymphocytes périphériques de sept travailleurs, âgés entre 20 et 37 ans et comprenant trois fumeurs, qui étaient exposés à 21-100 mg/m³ de styrène, ainsi que dans ceux de 12 travailleurs et travailleuses, âgés entre 22 et 48 ans et comprenant sept fumeurs, exposés à 112-435 mg/m³ de styrène et dans ceux de 19 témoins des deux sexes appariés pour l'âge et la consommation de tabac. Il y avait une augmentation significative dans le pourcentage de cellules aberrantes et dans le nombre d'aberrations chromosomiques dans le groupe le plus exposé, mais non dans le groupe le moins exposé, comparativement aux témoins. La fréquence d'apparition des macronucléi n'était pas différente entre les groupes exposés et le groupe témoin. Il n'y avait aucune corrélation entre la durée d'exposition et la fréquence des aberrations chromosomiques ou la fréquence d'apparition de macronucléi.

La fréquence des ECS dans les lymphocytes de 20 travailleurs, âgés entre 20 et 58 ans, exposés à 7,5-570,8 mg/m³, ne différait pas de celle de 20 témoins, bien que le fait de fumer augmentait le nombre d'ECS chez les travailleurs (166).

La fréquence et la répartition par taille des micronucléi dans les lymphocytes et le comptage des globules

blancs ont été effectués chez 20 travailleurs exposés à 56 mg/m³ de styrène et chez 22 témoins (167). Les aberrations chromosomiques ont aussi été comptabilisées chez 11 des travailleurs exposés et chez 15 des témoins. Les résultats n'ont montré aucune différence entre les deux groupes, à part que le nombre de monocytes périphériques était plus élevé chez les travailleurs exposés. De plus, il n'y avait aucune corrélation entre les tests cytogénétiques et hématologiques, d'une part, et la durée d'exposition, d'autre part.

Jablonicka et coll. (168) ont rapporté qu'il n'y avait aucune augmentation dans la fréquence des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes périphériques chez 11 femmes, âgées entre 30 et 55 ans, et exposées à 253 mg/m³ durant 10 années, comparativement à 11 témoins en bonne santé.

Le nombre d'aberrations chromosomiques, de micronucléi et d'ECS dans les lymphocytes sanguins de 21 travailleurs exposés à 34-263 mg/m³ n'étaient pas différents de ceux des témoins appariés (169). Aucune corrélation reliée à la durée d'exposition, qui allait de un à 25 ans, n'a été détectée.

Wallis et coll. (170) ont fait un suivi sur la séparation de la double hélice d'ADN en 2 brins simples dans les leucocytes de 17 hommes, âgés entre 21 et 59 ans, comprenant 10 fumeurs, et exposés professionnellement à 77 mg/m³ de styrène. Les résultats ont montré l'existence d'une augmentation du nombre de séparation de la double hélice d'ADN, directement proportionnelle à la concentration d'exposition, et qui était seulement détectable à la fin du quart de travail, mais pas avant celui-ci, ni le lendemain matin.

Les aberrations chromosomiques ainsi que les ECS des lymphocytes du sang périphérique ont été mesurés chez deux groupes de 23 travailleurs d'une fabrique de bateaux en plastique renforcé en fibre, exposés respectivement à 2-120 mg/m³ et 86-1389 mg/m³ de styrène et aussi chez 51 témoins appariés pour le sexe, l'âge et la consommation de tabac (171). Les résultats ont montré qu'il y avait une augmentation du nombre d'aberrations chromosomiques entre 19% (surtout des aberrations sur les chromatides dans le groupe faiblement exposé) et 144% (surtout des aberrations sur les chromosomes dans le groupe fortement exposé). Une augmentation concomitante du nombre d'ECS était aussi observée chez les travailleurs exposés, bien que cela fut de moindre importance comparativement des aberrations chromosomiques. Il faut noter, cependant, qu'il y avait plus de fumeurs dans le groupe fortement exposé (60%) que dans le groupe plus faiblement exposé (30%) et qu'aucune indication sur les autres produits chimiques utilisés sur le lieu de travail n'a été fournie.

Maki-Paakkanen et coll. (172) ont étudié le nombre d'aberrations chromosomiques, de micronucléi et d'ECS dans le sang de 17 travailleurs exposés à environ 300 mg/m³ et dans celui de 17 témoins. Le nombre d'aberrations chromosomiques était significativement plus élevé chez les travailleurs non-fumeurs comparativement aux témoins non-fumeurs. Il existait une corrélation significative entre la durée d'exposition et le niveau individuel d'aberrations chromosomiques chez tous les travailleurs. Mais le nombre de micronucléi et d'ECS n'a pas été significativement affecté. Il a aussi été observé un plus grand nombre de séparations de la double hélice d'ADN en simples brins dans les lymphocytes isolés d'un sous-groupe de neuf travailleurs comparativement à huit témoins.

Yager et coll. (173) ont conduit une étude longitudinale sur l'exposition au styrène chez 48 travailleurs (26 hommes et 22 femmes, d'âge moyen respectif de 41 et 33 ans, comprenant 22 fumeurs) pendant une année. Les concentrations de styrène variaient entre 0,88 et 235 mg/m³ avec une moyenne de 64,2 mg/m³. Les lymphocytes du sang périphérique de chaque sujet ont analysé pour le nombre d'ECS (deux

fois) et de micronucléi (quatre fois) durant cette période. Le nombre d'ECS avait augmenté en fonction de l'exposition et de la consommation de tabac. Cette dernière a contribué à 62% de la variance totale alors que pour l'exposition au styrène, la contribution était de 25%. L'exposition au styrène n'avait aucun effet sur le nombre de micronucléi observés.

Vodicka et coll. (174) ont examiné neuf travailleurs (deux hommes et sept femmes âgés entre 32 et 51 ans, non-fumeurs) exposés à 25-250 mg/m³ de styrène, sept travailleurs non exposés de la même usine et 8 témoins appariés pour l'âge provenant de son laboratoire. Les concentrations d'adduits à l'O⁶-guanine de l'ADN, spécifiques au styrène, étaient significativement plus élevées dans les lymphocytes des travailleurs exposés que chez les travailleurs non exposés à chacun des quatre moments de prélèvement. La fréquence de mutations de l'hypoxanthine-guanine-phosphorybosyltransférase dans les lymphocytes T était plus élevée, quoique de manière non significative, chez les travailleurs exposés par rapport aux travailleurs non exposés. Cependant, il existait une différence significative entre les travailleurs exposés et les témoins du laboratoire. Les auteurs de ce projet ont alors conclu que l'exposition au styrène pouvait induire une mutation génique dans les cellules T *in vivo*, les travailleurs exposés ayant un plus grand nombre de séparations de la double hélice d'ADN en simples brins que les travailleurs non exposés.

Dans une autre étude, Vodicka et coll. (175) ont comparé les concentrations en adduits à l'O⁶-guanine de l'ADN, spécifiques au styrène, des granulocytes et des lymphocytes obtenus par échantillonnage chez des travailleurs exposés au styrène et chez des témoins avant les vacances, après deux semaines de vacances et un mois après la reprise du travail. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes au niveau des granulocytes ; par contre, la concentration en adduits était significativement plus élevée chez les travailleurs exposés que chez les témoins au niveau des lymphocytes, et cela aussi bien avant ou qu'après les vacances, ce qui indiquerait que la disparition des adduits à l'O⁶-guanine de l'ADN se fait très lentement.

Hummelen et coll. (176) ont effectué une analyse cytogénétique (ESC, micronucléi, cellules à hautes fréquences) des lymphocytes chez 52 travailleurs, âgés en moyenne de 31 ans, et exposés à 2,2-110,1 mg/m³ de styrène (avec une moyenne de 31 mg/m³), pendant 2,9 ans en moyenne, ainsi que chez 24 travailleurs non exposés. Les résultats de cette étude n'ont montré aucune différence dans les niveaux des marqueurs cytogénétiques. Il n'y avait pas non plus de corrélations entre les données cytogénétiques et les concentrations atmosphériques en styrène ou les concentrations urinaires en AM.

Dans une étude impliquant 248 travailleurs exposés ainsi que 63 témoins, Sorsa et coll. (177) n'ont trouvé aucun changement dans le nombre d'aberrations chromosomiques (chez 109 sujets exposés comparativement à 54 témoins), de micronucléi (chez 50 sujets exposés comparativement à 37 témoins) et d'ECS (chez 70 sujets exposés comparativement à 31 témoins) dans les lymphocytes du sang périphérique de travailleurs exposés à 21-775 mg/m³ de styrène (avec une moyenne de 183 mg/m³), ainsi que chez des travailleurs d'ateliers dans l'industrie de plastique renforcé exposés, quant à eux, à 4,3-537 mg/m³ de styrène (avec une moyenne de 47 mg/m³).

Yager et coll. (178) ont étudié 26 hommes et 22 femmes, âgés d'au plus 60 ans, travaillant dans la fabrication de plastique renforcé et qui étaient exposés à 0,9-234 mg/m³ de styrène (avec une moyenne générale de 64,3 mg/m³). La régression linéaire des ECS avec la concentration du styrène dans l'air exhalé ou dans l'atmosphère de travail était significative. Un modèle de régression bivariable montrait que le fait de fumer contribuait approximativement à 50% de cet effet, alors que l'absorption du styrène

y contribuait pour 31%, le reste (19%) étant attribuable à l'interaction de ces deux variables. Ces résultats montraient ainsi que le fait de fumer et l'exposition au styrène n'agissaient pas en interaction pour augmenter le nombre d'ECS, mais plutôt de façon indépendante.

Horvath et coll. (179) ont pu démontrer que l'exposition professionnelle de 47 travailleurs (sans autres indications pour le sexe, l'âge et la durée d'exposition) à une concentration moyenne de 56,6 mg/m³ de styrène résultait en la formation d'adduits d'ADN dans les cellules mononucléaires. Les concentrations en styrène étaient mesurées chez chacun des sujets jusqu'à sept fois durant toute l'année de l'étude et variaient en moyenne de un à 235 mg/m³. Les auteurs de cette étude ont aussi trouvé une relation linéaire significative entre les concentrations en adduits et les concentration d'exposition au styrène.

La toxicologie génique du styrène et de l'oxyde de styrène a été revue par Barale (180) en 1991. Ce dernier, avec les données qu'il possédait, suggérait une limite seuil de 200 mg/m³ pour les aberrations chromosomiques. L'estimation de valeurs seuils pour l'ECS, les micronucléi et la séparation de la double hélice d'ADN n'a pu être faite à cause du peu d'informations disponibles.

Anwar et Shamy (181) ont étudié les modifications cytogéniques dans les lymphocytes sanguins de 18 travailleurs non-fumeurs d'une fabrique de plastiques renforcés, âgés de 40 ans en moyenne et exposés au styrène depuis 10 à 22 ans, ainsi que dans ceux de 18 témoins appariés selon l'âge et le sexe. Les résultats ont montré que le niveau moyen d'AM dans l'urine était de 328 mg/g de créatinine et que le nombre de cellules ayant des aberrations chromosomiques était significativement plus élevé chez les travailleurs exposés que chez les témoins ; par contre, il n'y avait pas d'augmentation significative dans la fréquence d'apparition des micronucléi.

Scott et Preston (182,183) ont évalué 52 travaux publiés sur l'exposition professionnelle au styrène traitant des effets cytogénétiques de ce dernier. Des 27 études sur les aberrations chromosomiques, 11 ont rapporté qu'il y avait une augmentation significative du nombre de ces dernières, quatre des 12 études sur les micronucléi étaient positives alors qu'il y en avait trois sur 13 pour les ECS. Les auteurs de cette revue sont arrivés à plusieurs conclusions: (1) il n'a pas de relation entre les niveaux d'exposition mesurés et une réponse positive ou négative au niveau des différents paramètres cytogéniques chez les travailleurs ; (2) il n'y a pas de preuve convaincante de l'existence d'une relation dose-réponse positive chez les groupes exposés des diverses études révisées ; (3) généralement, la relation entre les ECS et les aberrations chromosomiques (traduisant une plus grande sensibilité à l'apparition d'aberrations) dans les études sur les travailleurs est à l'opposé de celle rapportée pour les expositions contrôlées dans les études animales ou dans les cultures de lymphocytes ; (4) les données portant sur les échanges au niveau chromosomal observées dans les études sur les travailleurs exposés au styrène sont incompatibles avec les observations portant sur la clastogénicité du styrène dans les lymphocytes en culture ; (5) l'induction d'ECS rapportée chez les travailleurs exposés à de faibles concentrations de styrène ne sont pas compatibles avec les résultats des études d'inhalation chez les animaux, particulièrement si l'on tient compte des différences dans le métabolisme et dans la pharmacocinétique du styrène entre les rongeurs et les humains ; (6) il n'est pas exclu que certaines augmentations rapportées pour les effets clastogènes soient dues à la présence d'agents clastogènes humains autres que le styrène dans l'environnement de travail. En résumé, il n'y a donc pas de preuves convaincantes que l'exposition au styrène conduise à une augmentation dans le nombre d'aberrations chromosomiques, de micronucléi et d'ECS *per se*, malgré le nombre impressionnant d'études chez des travailleurs exposés professionnellement à ce composé chimique.

3.6 Cancérogénicité

3.6.1 Sommaire des revues de l'ATSDR et de l'OMS

Cette section présente un sommaire des principales études tirées des revues de littérature de Coggon (8), de l'ATSDR (3) et de l'OMS (35). Aucune source primaire de littérature n'a été consultée, et nous n'avons pas évalué ces écrits ni présentés nos propres conclusions sur la cancérogénicité du styrène.

Ott et coll. (184) ont mené une étude de cohorte rétrospective chez des travailleurs impliqués dans la production de styrène et de polystyrène. La moyenne pondérée d'exposition au styrène, estimée à partir d'études en hygiène industrielle, était de moins de 43 mg/m³ dans tous les emplois. Ces travailleurs étaient aussi exposés au benzène, à l'éthyle benzène et à l'acrylonitrile. Une étude sur les mortalités survenues entre 1937 et 1975 a été menée et montrait que sur 282 décès, il y avait six cas de cancer des tissus lymphatiques et hématopoïétiques (autres que les leucémies), ainsi que six cas de leucémies lymphocytaires comparativement à respectivement 4,5 et 2,9 décès pour les mêmes causes au sein d'une population d'Américains blancs et à 2,6 et 1,6 si la comparaison se fait avec une cohorte industrielle. Quatre cas de décès par leucémie ont été observés dans un sous-groupe de travailleurs exposés au styrène, à l'éthyle benzène, aux oligomères du styrène, à l'huile minérale, aux poussières de polymères et aux fumées du procédé d'extrusion, mais ces décès n'étaient pas reliés au niveau ni à la durée d'exposition ; pour le reste de la population, le nombre de décès attendus pour cette cause aurait été de 0,5 si l'on se fie à la mortalité chez les Américains blancs. Il faut noter que seulement un quart des individus a passé au moins cinq ans dans l'environnement de travail étudié. Si les cas de leucémies toujours vivants à la fin de la période d'étude ou ceux identifiés comme tel dans le certificat de mortalité sont inclus dans l'étude, le nombre total de tumeurs malignes du système lymphoréticulaire monte à 21. Cela inclut sept cas de leucémies lymphocytaires, quatre cas d'autres types de leucémies, quatre cas de myélomes multiples, quatre cas de la maladie de Hodgkin et deux cas d'autres types de lymphomes. Cinq des sujets ayant une leucémie lymphocytaire ont travaillé dans la zone du procédé d'extrusion des polymères et quatre d'entre eux ont développé la maladie 20 années ou plus après la première exposition. Selon les auteurs de cette étude, il n'y avait pas d'augmentation dans l'incidence générale des cancers mais l'incidence de leucémies lymphocytaires était, cependant, plus élevée que le niveau attendu.

L'étude de Ott et coll. (184) a été mise à jour 11 ans plus tard par Bond et coll. (185). Des chutes substantielles dans la mortalité de toute origine et dans les cancers totaux ont été observées dans la cohorte quand la comparaison se faisait avec les données correspondantes des Américains blancs ou avec celles d'autres travailleurs exposés à des produits chimiques autres que ceux à base de styrène. La mortalité due à la leucémie avait une valeur légèrement plus basse que celle attendue pendant la période de mise à jour, contrairement à l'excédent de leucémies lymphatiques observé dans la période de temps originale par Ott et coll. (184). Cependant, les petites augmentations du risque d'autres types de cancers lymphatiques, en particulier des myélomes multiples, ont persisté. Le risque associé à ces cancers n'a pas augmenté avec l'intensité estimée ni avec la durée de l'exposition au styrène.

Une étude de cohorte rétrospective sur la mortalité a été menée dans deux usines de caoutchouc à base de styrène-butadiène (désigné sous le nom d'usine A et d'usine B) par Meinhardt et coll. (186). Les antécédents d'exposition professionnelle étaient disponibles depuis 1943 dans l'usine A et depuis 1950 dans l'usine B jusqu'à la fin de l'étude, c'est-à-dire le 31 mars 1976. Il n'y avait pas d'excès significatifs dans le nombre de leucémies et de maladies apparentées. Les concentrations moyennes en styrène,

butadiène et benzène dans l'usine A étaient respectivement de 4, 2,8 et 0,325 mg/m^3 , et dans l'usine B de 8,5 et 30,4 mg/m^3 pour le styrène et le butadiène, respectivement. La présence d'un agent leucémiant connu, le benzène, a certainement ajouté un facteur confondant dans les résultats de l'étude sur la cancérogénicité du styrène. Les auteurs de cette recherche ont tiré la conclusion que la production et la transformation du caoutchouc en styrène-butadiène pourraient être associés à l'apparition d'un excédent de néoplasmes lymphatiques et hématopoïétiques.

Il n'y avait pas d'augmentation significative dans la mortalité chez 560 travailleurs d'une usine de styrène-polystyrène ayant eu au moins cinq ans d'exposition (187). En 1974, la concentration atmosphérique en styrène se situait entre 21 et 85 mg/m^3 dans le département le plus exposé et de moins de 4,3 mg/m^3 dans celui qui était le moins exposé. Les autres produits chimiques manipulés étaient l'éthyle benzène, le benzène, le toluène, le xylène et le butadiène. La cohorte a été observée en 1975 et comparée à la population générale. L'article fait également référence à une autre étude de cohorte de plus grande envergure dans la même usine et qui incluait tous les individus qui y étaient employés pour au moins six mois. Parmi les 444 morts recensées dans cette dernière cohorte, sept étaient dues à la leucémie et cinq autres à des maladies du système lymphatique, mais le nombre de morts attendues n'avait pas été mentionné. .

Il y a eu une augmentation statistiquement significative de décès par lymphome chez 662 sujets exposés à moins de 426 mg/m^3 de styrène ; sur les trois décès enregistrés, deux sont survenus chez des hommes de moins de 40 ans qui avaient été exposés pendant moins d'un an (188). Mais le manque d'association entre le niveau réel d'exposition ou la durée de celle-ci et le petit nombre de décès observés rend l'interprétation de cette étude difficile.

Une très importante étude épidémiologique menée par Wong (189), sur 15908 travailleurs hommes et femmes de l'industrie du plastique en styrène, a montré que le taux de mortalité par la leucémie était deux fois plus élevé dans les zones de fortes expositions au styrène que dans les zones de faibles expositions. Mais il y avait trop peu de cas (seulement 2 parmi 4754 sujets) pour que ce résultat soit statistiquement significatif. Le jeune âge de la cohorte (la moitié des employés y sont entrés avant l'âge de 25 ans) et la courte période de suivi (7,7 ans en moyenne) sont certainement les raisons pour lesquelles peu de décès par cancer ont été observés.

Une cohorte de 1960 travailleurs employés depuis au moins un mois dans une usine de styrène-polystyrène a été suivie de 1931 à 1976 (190). L'analyse des causes de décès survenant après une période minimale de cinq ans dans les groupes exposés pendant 5, 10, 15 et plus de 15 ans n'a pas permis de déceler une augmentation due au cancer dans n'importe quel de ces groupes comparativement à une population témoin. Le groupe de travail de l'OMS (35) a noté, cependant, que le taux de mortalité de la population témoin n'a été disponible que pour la période 1970-1975 et que le suivi était incomplet. Pendant la période étudiée, la concentration atmosphérique en styrène était de moins de 43 mg/m^3 et même généralement moins de 4,3 mg/m^3 (120).

Kogevinas et coll. (191) ont mené une étude de cohorte historique internationale sur la mortalité due au cancer chez 40688 travailleurs de l'industrie du plastique renforcé dans six pays européens. Aucun excès de mortalité due aux cancers n'a pu être observé. La mortalité due aux cancers des tissus lymphatiques et hématopoïétiques avait augmenté en fonction du temps écoulé depuis la première exposition et aussi en fonction de la concentration moyenne en styrène, mais n'était pas associée étroitement à la durée d'exposition ni à l'exposition totale cumulative.

Plusieurs autres études chez les humains n'ont pu détecter aucune évidence de leucémies, de lymphomes ou d'autres cancers suite à une exposition au styrène (192-196).

Tel que décrit par l'OMS (35), il y a eu des rapports anecdotiques sur de petits nombres de cas de leucémies et de lymphomes chez des travailleurs exposés dans la fabrication de caoutchouc en styrène-butadiène, mais les populations étudiées étaient mal définies et il y avait aussi eu exposition à des solvants et à d'autres monomères.

Les études d'inhalation chronique du styrène chez les animaux de laboratoire, décrits par l'ATSDR (3), ont abouti à divers résultats.

L'ATSDR (3) a conclu que malgré l'existence de plusieurs études épidémiologiques suggérant une association entre l'exposition au styrène et une augmentation du risque de développer une leucémie ou un lymphome, il n'était pas possible de conclure à une relation dose à effet en raison de la possible exposition à de multiples autres produits chimiques et du manque d'information sur les niveaux ainsi que sur la durée d'exposition au styrène.

Le groupe de travail de l'OMS (35) concluait en 1983 trouvait que les données nécessaires pour évaluer la relation causale entre le styrène et le cancer chez l'humain étaient inadéquates et que cela ne pouvait donc être démontré.

L'IARC (197) a aussi conclu en 1987 que la preuve à l'effet que le styrène provoquait des cancers chez l'humain selon les études épidémiologiques n'était pas valable. Pour cette raison, le styrène a été classé dans le groupe 2B, c'est-à-dire comme cancérigène possible chez l'humain.

En 1988, l'EPA (198) reconnaissait que les résultats des études épidémiologiques sur le styrène étaient affectées par des facteurs confondants tels que l'exposition à de multiples produits chimiques et considérait alors que les preuves épidémiologiques recueillies comme étant inadéquates pour conclure au potentiel cancérigène du styrène chez l'humain.

En résumé, les résultats des études réalisées jusqu'à présent laissent entrevoir la possibilité d'un risque accru de développer des cancers dans les tissus lymphatiques et hématopoïétiques de travailleurs exposés au styrène.

3.6.2 Mise à jour

Cette mise à jour comporte de nouveaux articles non inclus dans la revue de Coggon (8), de l'ATSDR (3) et de l'OMS (35). Nous n'avons fait aucune évaluation sur ces données et nous n'avons émis aucun commentaire concernant la cancérogénicité du styrène.

Dans une étude de cohorte historique, Kolstad et coll. (199,200) ont étudié l'incidence des tumeurs lympho-hématopoïétiques malignes chez 36525 travailleurs exposés au styrène dans l'industrie du plastique renforcé au Danemark. Le ratio d'incidence standardisé (RIS) avait augmenté de façon non significative jusqu'à la valeur de 1,22 pour la leucémie chez tous les employés. Les travailleurs employés durant les années 1960 (qui est la période ayant enregistré les plus hauts niveaux d'exposition au styrène)

ou ceux provenant d'entreprises ayant la probabilité de la plus forte exposition avaient des valeurs de RIS respectives de 1,54 et de 1,38. Ces deux valeurs étaient plus élevées lorsqu'une période de latence de 10 ans était considérée. Entre 1964-1970, 1971-1975 et 1976 et 1988, la concentration moyenne d'exposition au styrène était respectivement de 767, 375, et de 183 mg/m³. Mais l'histoire personnelle des 1814 travailleurs testés n'était pas disponible. Les auteurs de cette recherche ont admis que les conclusions de ce travail sont peu précises et même que le hasard pouvait expliquer les résultats. Il faut donc être prudent pour interpréter ces derniers, d'autant plus qu'il y manque les informations individuelles sur de possibles facteurs confondants.

Les données de mortalité de la cohorte citée précédemment ont été mises à jour pour une période additionnelle de 12 ans par Wong et coll. (201). La cohorte consistait en 15826 travailleurs, hommes et femmes, exposés au styrène pendant au moins six mois entre 1948 et 1977. Un nombre total de 1628 décès a été rapporté pendant la période d'observation (1948-1989). La mortalité due à la leucémie ou d'autres cancers lymphatiques et hématopoïétiques n'était pas reliée à l'exposition au styrène.

Matanoski et coll. (202) et Santos-Burgoa et coll. (195) ont fait un suivi d'une étude cas-témoin dans laquelle les cas de cancers lymphopoiétiques chez les travailleurs de l'industrie de polymères en styrène-butadiène ont été comparés à une population interne de travailleurs exempts de cancers. Les résultats ont montré que les cas de leucémies étaient associés à une exposition spécifique au butadiène, alors qu'il n'y avait pas d'augmentation significative du risque avec une exposition au styrène.

3.7 Conclusion générale

Les effets néfastes sur la santé les plus fréquemment rapportés suite à une exposition au styrène sont ceux affectant le système nerveux central, ainsi que ceux se rapportant à l'irritation des yeux et des voies respiratoires supérieures. Les tableaux 1 à 10 présentent les valeurs des concentrations en styrène atmosphérique qui semblent induire les effets toxiques les plus précoces sur différents systèmes.

Il est difficile de dresser un portrait cohérent sur les effets aigus du styrène, vu qu'une variété de tests et de procédures d'exposition ont été utilisés pour les études d'inhalation aiguës sur des volontaires. Il semble que le nombre de symptômes augmenterait à partir d'une exposition aiguë à 426 mg/m³ de styrène, et peut être même en-dessous de ce seuil. Il n'existe pas de résultats cohérents pour les autres variables mesurées, mais il semblerait que l'exposition au styrène doive dépasser 426 mg/m³ pour qu'un effet aigu puisse être observé.

Les études menées chez des travailleurs exposés aux vapeurs de styrène atmosphérique en milieu de travail suggèrent que les effets neurotoxiques sont probablement les indicateurs de toxicité du styrène les plus sensibles. Les données disponibles ne permettent cependant pas d'établir de *NOAEL* et/ou de *LOAEL* pour les effets neurotoxiques suite à une exposition par inhalation aiguë ou chronique.

Dans plusieurs études, l'exposition était mal documentée, ne rapportant que les concentrations moyennes, mesurées le jour de même de l'échantillonnage. Dans ces études, on a donc négligé les données sur les pics d'exposition à court terme qui, pourtant, pourraient contribuer substantiellement à l'induction d'effets aigus, ainsi que les données sur les expositions à long terme qui pourraient donner de l'information sur les effets chroniques. Plusieurs études ne se sont basées que sur la détermination de métabolites dans les échantillons biologiques pour évaluer le niveau d'exposition ; il faut se rappeler que

l'exposition excède souvent 640 mg/m³ dans l'atmosphère du milieu de travail et qu'à ce niveau la relation entre la concentration urinaire en AM et le niveau d'exposition du styrène dans l'air n'est plus linéaire.

Un petit nombre de sujets était généralement utilisé dans ces études, surtout quand des sous-groupes étaient formés, et souvent les facteurs confondants n'étaient pas contrôlés adéquatement. Des travaux ont souvent essayé d'apparier les groupes témoin et exposé, mais cela n'a eu aucun aboutissement lorsque le groupe exposé a été stratifié. Les travailleurs ont aussi pu être exposés concurremment à d'autres solvants, ainsi qu'à un certain nombre d'autres produits chimiques.

La majorité des études comportaient un examen des sujets peu de temps après l'exposition, ce qui correspond à la période durant laquelle se manifeste les effets aigus. Rarement a-t-on utilisé un protocole permettant d'étudier les effets chroniques. Une amélioration des scores pour certains tests a été observée lors d'expositions à court terme.

Nous avons évalué l'exposition des travailleurs au styrène dans l'industrie de la fabrication d'articles en plastique renforcé à la fibre de verre d'où vient la presque totalité des études (voir section 5 dans l'Annexe). Cette évaluation a confirmé nos suggestions présentées précédemment. En effet, les pics de concentrations doivent être pris en considération dans l'évaluation des effets aigus et chroniques sur la santé suite à l'exposition occupationnelle au styrène. Il n'est pas facile évidemment de quantifier l'influence qu'exercent les pics de concentrations sur la production des effets aigus et chroniques du styrène. Il apparaît cependant évident qu'il n'est pas justifié d'établir un lien entre les effets observés en se basant uniquement sur les concentrations moyennes pondérées sur 8 h, surtout pour les effets aigus du styrène. Ceci pourrait conduire à une surestimation de la toxicité du styrène. Dans l'évaluation critique que nous avons fait des études épidémiologiques sur la neurotoxicité du styrène, études sur lesquelles nous nous sommes appuyés pour définir un niveau acceptable d'exposition au styrène, nous avons toujours pris en considération l'existence de pics de concentrations et leur conséquence possible sur l'expression de la toxicité du styrène.

Nous avons préparé une grille de la fiabilité des études quant (1) à la qualité de la présentation de l'exposition des sujets au styrène et (2) à la qualité de l'évaluation des effets nocifs, y compris le contrôle des facteurs confondants. Dans le Tableau 13 (présenté dans l'Annexe) nous avons classifié toutes les études neurotoxicologiques. A partir de deux cotes partielles (voir (1) et (2) plus haut), nous avons proposé une cote totale pour chaque étude. En prenant en considération cette classification, nous avons proposé un seuil de concentration du styrène pour chaque effet neurotoxique et nous avons suggéré un degré de fiabilité pour chaque seuil. Une autre étape, hors du présent mandat, devra être franchie dans l'appréciation de la fiabilité. Il s'agira de déterminer la valeur intrinsèque des tests de neurotoxicité utilisés par les auteurs des études.

Les symptômes de l'exposition au styrène sont typiques de ceux d'une dépression du système nerveux central. Les expositions à des niveaux moyens de 37 mg/m³ et plus ont résulté en un certain nombre de signes et de symptômes, tels des maux de tête, de la fatigue, des vertiges, des nausées, des changements d'humeur, des malaises, des baisses d'attention, etc, mais toutes ces études, à l'exception d'une seule, comportaient des lacunes au niveau du protocole expérimental. Ainsi, seul le travail de Triebig et coll. (73) fournit des indications précises sur la présence de symptômes prénarcotiques à des concentrations de styrène supérieures à 426 mg/m³. Mais ce seuil pourrait bien être plus bas. Les études de Flodin et coll. (78) et de Mergler et coll. (79) dont la fiabilité a été estimée faible, ainsi que des études d'Edling et coll.

(82) et de Sassine et coll. (80) dont la fiabilité est moyenne, suggèrent la présence de symptômes lorsque les concentrations atteignent ou excèdent 213 mg/m^3 pendant 15 minutes.

Quatre études ont mesuré des EEG anormaux chez des travailleurs exposés à moins de 213 mg/m^3 de styrène. Cependant, à cause de nombreuses lacunes dans les études présentées, il est difficile de conclure définitivement que les effets observés sont dus uniquement à l'exposition au styrène et, par conséquent, de définir des seuils de concentration au-delà desquels les effets pourraient être visibles.

Sur les huit études que nous avons revues, sept rapportaient un **temps de réaction** prolongé lors d'une exposition au styrène. Dans l'une d'elles (91), cet effet était observable à une concentration moyenne pondérée par le temps aussi petite que 37 mg/m^3 . Prenant en considération les concentrations des pics, les données disponibles suggèrent avec une fiabilité élevée que le styrène agit sur le temps de réaction (effet aigu) lorsque les concentrations de ces pics atteignent ou excèdent des valeurs situées entre 120 et 240 mg/m^3 pendant 15 minutes (basé sur l'étude de Kjellberg et al. (91)); nous proposons que la valeur à ne pas excéder soit 240 plutôt que 120 mg/m^3 compte tenu des études de Mackay et Kelman (93) et Gotell et coll. (89), lesquelles suggèrent que les effets sur le temps de réaction surviennent à des concentrations beaucoup plus élevées que 240 mg/m^3 . La persistance de ces effets sur plusieurs jours pourrait être due à la fois à la dose d'exposition et à la faible vitesse d'élimination du styrène observable chez certains individus.

Plusieurs études fournissent des preuves convaincantes que le styrène pourrait induire une perte précoce de la **perception des couleurs** dont la sévérité est dépendante de la dose d'exposition. Basé sur l'étude de Chia et coll. (56) dont la fiabilité est élevée, un seuil d'atteinte à des concentrations de pics d'environ 240 mg/m^3 pendant 15 minutes semble réaliste. De plus, il semblerait que des travailleurs exposés pendant une durée prolongée présenteraient une diminution de la perception des couleurs à des niveaux d'expositions encore plus faibles.

Des batteries de **tests neurocomportementaux** effectués chez des travailleurs exposés au styrène ont mis en évidence des effets aigus (99,102) et chroniques (66). Une étude (73) n'a trouvé aucune différence dans les scores d'une batterie de 12 tests entre les sujets exposés et les témoins pour des niveaux d'exposition allant jusqu'à 1069 mg/m^3 , avec des pics pouvant atteindre 2556 mg/m^3 . Toutes les études positives comportaient des lacunes majeures ou ne recensaient que quelques anomalies. De ce fait, il n'est pas possible de déterminer, avec une fiabilité élevée, de seuil de concentration pour les effets neurocomportementaux observés. En se basant sur l'étude de Mutti et coll. (103), dont la fiabilité est moyenne, et en prenant en considération la contribution possible des pics, le seuil pourrait se situer à des concentrations de pics supérieures à 300 mg/m^3 pendant 15 minutes.

Des sept études sur la **vitesse de conduction nerveuse** décrites dans cette section, cinq ont rapporté des effets nocifs dus à l'exposition au styrène à des niveaux allant de moins de 21 jusqu'à 570 mg/m^3 . Cependant, ces études comportaient plusieurs lacunes majeures. Il existe des données convaincantes qui permettent avec une fiabilité élevée de conclure qu'une exposition à long terme à des concentrations en styrène n'excédant pas 300 mg/m^3 pendant 15 minutes ne peut causer des effets nocifs sur la vitesse de conduction nerveuse.

Trois études concernant l'**otoneurotoxicité** chez des travailleurs exposés au styrène ont été présentées dans la présente revue. L'étude de Moller et coll. (111), relativement bien documentée, suggère que le styrène affecte certains paramètres de l'équilibre à des niveaux de pics atteignant des valeurs qui sont

inférieures à 300 mg/m³.

Les **changements neurochimiques** induits chez des travailleurs exposés au styrène ont été étudiés dans trois articles. Deux études provenant du même laboratoire ont rapporté des résultats contradictoires. Aucune conclusion ne peut être tirée en ce moment.

Les recherches sur les exposition professionnelles ont démontré que les symptômes immédiats le plus souvent rapportés suite à une exposition au styrène étaient l'**irritation** oculaire, ainsi que l'irritation des membranes muqueuses du nez et de la gorge. Les symptômes apparaissent à des niveaux d'exposition inférieurs à 1244 mg/m³ avec des pics d'exposition à court terme allant jusqu'à 6390 mg/m³ (118). Deux études (64,106) ont rapporté des symptômes respiratoires à de très faibles concentrations d'exposition, inférieures à 200 mg/m³, mais la contribution à ces symptômes des pics d'exposition à court terme ne peut être exclue. De même, des volontaires exposés à 920 mg/m³ de styrène pendant 20 minutes ou à 1602 mg/m³ de styrène pendant 60 minutes ont développé une irritation nasale caractéristique (56). Une irritation oculaire chez des volontaires exposés à au moins 1602 mg/m³ de styrène a aussi été rapportée (55,56). Il faut comprendre, cependant, qu'avec le temps une certaine tolérance aux effets irritants du styrène peut s'installer.

Les tests sur les diverses **fonctions pulmonaires** étaient normaux chez les travailleurs exposés jusqu'à 1244 mg/m³ de styrène, avec des pics d'exposition allant jusqu'à 6390 mg/m³ (64,89). Une étude (64) a mentionné des bronchites chroniques sans complications chez des travailleurs ayant une concentration urinaire en AM de 808 mg/L (l'exposition au styrène a été estimée à 172 mg/m³), mais ces travailleurs étaient aussi exposés à des pics de concentration pouvant atteindre 2130 mg/m³. De plus, aucune information sur des expositions à long terme n'a été fournie qui aurait permis de tirer une conclusion définitive.

Il a été démontré que le seuil de détection **olfactif** du styrène se situait entre 0,2 et 0,34 mg/m³ (63) : l'odeur devient nettement incommode aux fortes concentrations (56). Cependant, la capacité de détecter cette odeur diminue au fur et à mesure que les individus exposés s'adaptent.

Des problèmes **digestifs** ont été observés chez des volontaires exposés à 426 mg/m³ (moyenne) de styrène pendant une à trois heures (60).

Plusieurs études indiquent que l'inhalation de styrène par les humains ou bien est sans effets (68,69,120), ou bien est accompagnée d'effets mineurs (121,122) sur le **système sanguin**. Les principales lacunes de ces études sont la faiblesse du protocole expérimental de type transversal, l'exposition simultanée à d'autres produits chimiques, ainsi qu'une description insuffisante de l'exposition. Cependant, d'après le travail de Stengel (122), qui a été bien mené, il y aurait un effet direct de l'exposition au styrène sur la distribution statistique de certains paramètres hématologiques pour des concentrations inférieures à 426 mg/m³.

Les études réalisées sur les humains et portant sur les **effets hépatiques** de l'inhalation de styrène ont souvent utilisé les niveaux d'activité sériques d'enzymes comme indicateur d'atteinte hépatique. En général, les études sur les humains ont donné des résultats négatifs (120,128) ou équivoques (68,69,125,127,129). Bien qu'une étude bien menée (128) sur des travailleurs exposés à des concentrations moyennes en styrène relativement élevées de 511 mg/m³, avec des pics allant jusqu'à 852 mg/m³, ait donné des résultats négatifs, les études animales décrites dans les revues de l'ATSDR (3) et

de l'OMS (35) suggèrent que l'inhalation de styrène affecterait les fonctions hépatiques mais, probablement, seulement à des niveaux d'exposition très élevés.

La capacité du styrène à exercer des effets toxiques au niveau du **rein** a été étudiée chez les animaux aussi bien que chez les humains. Deux études ont montré que 100 à 225 mg/m³ de styrène n'avaient aucun effet sur les fonctions rénales (131,133) et deux autres ont observé des altérations (132,134). Mais les effets rénaux observés étaient le plus souvent peu importants et leur incidence n'était pas corrélée avec les indices d'exposition au styrène. De plus, ces études se contredisaient quant au site de l'atteinte rénale par le styrène, ce qui infirme le fait que le styrène soit l'agent causal. L'induction d'une néphrotoxicité chronique suite à une exposition à de faibles concentrations de styrène demeure donc très hypothétique.

Seules deux études d'importance ont été retenues pour la révision des **effets immunologiques** (137,138). Issues du même laboratoire, elles indiquent qu'une exposition professionnelle au styrène modifie la distribution des différents types de lymphocytes. Ces changements traduisent une diminution de l'immunité à médiation cellulaire, avec également des effets mineurs sur l'immunité à médiation humorale. Cependant, les valeurs diagnostique et pronostique des changements immunologiques associés à l'exposition au styrène restent à être déterminées. Le manque de données rend difficile la formulation d'une conclusion sur les effets immunotoxiques du styrène.

Les résultats de quelques études indiquent que les travailleuses exposées au styrène ont un plus haut taux d'**avortements spontanés** que les groupes témoins (140). D'autres travaux n'ont cependant pu mettre en évidence ce lien (142). L'interprétation de ces études est difficile à cause des faibles effectifs utilisés et de l'exposition à de multiples autres produits chimiques dans le milieu de travail. Les études sur l'exposition au styrène et le **cycle menstruel** ont donné des résultats, eux aussi, contradictoires et difficilement interprétables (113,144,145,147). Ainsi, les travailleuses participant au suivi n'étaient pas exposées au styrène uniquement mais aussi à d'autres produits chimiques, les concentrations d'exposition au styrène n'étaient pas détaillées avec précision et il existait des facteurs de risque non contrôlés en rapport avec le dysfonctionnement menstruel. En ce qui concerne la toxicité sur la reproduction chez l'homme, les données obtenues ne permettent pas de tirer de conclusion définitive (148).

Les études décrites dans cette revue suggèrent que le styrène ne provoque pas d'effets majeurs sur le **développement embryonnaire et foetal**, bien que les données ne soient pas assez précises pour exclure une telle possibilité.

Tel que résumé par l'ATSDR (3) et l'OMS (35), le styrène a été testé pour ses propriétés **génotoxiques** dans une multitude de systèmes, avec des résultats mitigés. Les tests bactériens de mutation génique en absence de facteurs d'activation ont été négatifs, alors que les études utilisant les facteurs d'activation ont été positives dans deux cas sur six. De plus, le styrène a provoqué des effets génotoxiques chez les animaux injectés par voie péritonéale (203). Des aberrations chromosomiques (tels les cassures et les brèches dans les chromosomes) induits par le styrène ont été rapportées dans les lymphocytes périphériques de travailleurs exposés (153-156). L'interprétation de ces données, cependant, est rendue difficile en raison de l'exposition à une multitude d'autres produits chimiques, ainsi que par le fait que la fréquence des aberrations dépend également de l'âge et de la consommation de tabac. Par ailleurs, il se pourrait que la variabilité considérable que l'on observe dans les valeurs d'aberrations chromosomiques puisse expliquer les résultats négatifs qui ont été rapportés par certains auteurs (157-160). Il ressort de ceci que les études, tout au plus, suggèrent que le styrène pourrait induire des

aberrations chromosomiques, mais elles ne permettent pas de conclure de façon définitive. Les données plus récentes, présentées dans la section 3.5.2, ont montré que l'exposition au styrène provoque une incidence accrue d'échanges de chromatides soeurs dans quatre des neuf études présentées et aucun changement dans la formation de micronoyaux dans chacune des sept études disponibles. Mais vu qu'il n'était pas de notre mandat d'évaluer ces travaux, nous ne formulerons ici aucune conclusion.

Tel que décrit par l'ATSDR (3), l'OMS (73) et Coggon (8), plusieurs études épidémiologiques sur des travailleurs exposés suggèrent une association entre l'exposition au styrène et une augmentation du risque de développer une leucémie (184,186,187) ou un lymphome (188). Toutes ces études ne sont pas concluantes à cause de la possible exposition à de multiples autres produits chimiques (tel le benzène) et de la petite taille des cohortes. D'autres études ont rapporté des résultats négatifs (185,190,192-196). Bien que les preuves émanant d'études animales soient limitées, les résultats de ces études suggèrent que le styrène est faiblement **cancérogène** chez certaines souches de rats et de souris. Ni l'EPA, ni l'OMS n'ont pu arriver, à ce jour, à classer le styrène dans l'une ou l'autre des différentes catégories de produits cancérogènes qu'ils ont établies. L'IARC a classé le styrène dans le groupe 2B ce qui, selon son échelle de classement, correspond à un cancérogène possible pour l'humain.

Tableau 10. Toxicité du styrène chez les travailleurs dans le milieu professionnel et les concentrations en styrène auxquelles apparaissent les premières modifications pathologiques (concentrations-seuils)

Effets	Fiabilité ^a	Concentration du styrène dans l'air (mg/m ³)
Symptômes pré narcotiques	M	213 ^b
Temps de réaction prolongé	E	240 ^b
Difficulté dans la distinction des couleurs	E	240 ^b
Difficulté dans la réussite des plusieurs tests neurocomportementaux	M	> 300 ^b
Effets sur quelques mesures de l'équilibre postural	E	< 300 ^b
Changements dans la distribution de paramètres hématologiques	ND	< 426
Irritation des yeux, du nez et de la gorge	ND	< 1244
Changements dans les vitesses de conduction nerveuse	ND	ND
EEG anormaux	ND	ND
Effets immunologiques	ND	ND
Effets néphrotoxiques	ND	ND
Effets hépatotoxiques	ND	ND
Effets sur la reproduction et sur le développement embryonnaire et foetal	ND	ND
Effets respiratoires	ND	ND

^a Fiabilité des seuils: F = faible, M = moyenne, E = élevée, TE = très élevée (pour abréviations voir Tableau 13); ^b pendant 15 minutes; ND = Non déterminé

4 BIBLIOGRAPHIE

1. Miller, R. R., R. Newhook, and A. Poole. 1994. Styrene production, use and human exposure. *Crit. Rev. Toxicol.* 24 (suppl.):1-10.
2. Brown, N. A. 1991. Reproductive and developmental toxicity of styrene. *Reprod. Toxicol.* 5:3-29.
3. Agency for toxic substances and disease registry (ATSDR), 1992. Toxicological profile for styrene, TP-91/25. ATSDR, Atlanta, GA.
4. Astrand, I., C. Kilbom, P. Ovrup, I. Wahlberg, and O. Vesterberg. 1974. Exposure to styrene. I. Concentration in alveolar air and blood at rest and during exercise and metabolism. *Work Environ. Health* 11:69-85.
5. Rebert, C. S. and T. A. Hall. 1994. The neuroepidemiology of styrene: a critical review of representative literature. *Crit. Rev. Toxicol.* 24 (suppl):57-106.
6. Environmental Protection Agency, 1989. Health effects assessment for styrene. Cincinnati, OH.
7. International Agency for Research on Cancer, 1994. Styrene. In IARC, vol 60. WHO, Geneva. 233-320.
8. Coggon, D. 1994. Epidemiological studies of styrene-exposed populations. *Crit. Rev. Toxicol.* 24 (suppl):107-115.
9. Groth-Marnat, G. 1993. Neurophysiological effects of styrene exposure: a review of current literature. *Percept. Mot. Skills* 77:1139-1149.
10. Bond, J. A. 1989. Review of the toxicology of styrene. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* 19:227-249.
11. Pahwa, R. and J. Kalra. 1993. A critical review of the neurotoxicity of styrene in humans. *Vet Hum Toxicol* 35:516-520.
12. Sumner, S. J. and T. R. Fennell. 1994. Review of the metabolic fate of styrene. *Crit. Rev. Toxicol.* 24 (suppl.):11-33.
13. Ramsey, J. C. and J. D. Young. 1978. Pharmacokinetics of inhaled styrene in rats and humans. *Scand. J. Work Environ. Health* 4 (suppl. 2):84-91.
14. Ramsey, J. C. and M. E. Andersen. 1984. A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 73:159-175.
15. Ramsey, J. C., J. D. Young, R. J. Karbowski, M. B. Chenoweth, L. P. McCarty, and W. H. Braun. 1980. Pharmacokinetics of inhaled styrene in human volunteers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 53:54-63.
16. Engstrom, J., R. Bjurstrom, I. Astrand, and P. Ovrup. 1978. Uptake, distribution and elimination of styrene in man: Concentration in subcutaneous adipose tissue. *Scand. J. Work Environ. Health* 4:315-323.
17. Engstrom, J., I. Astrand, and E. Wigaeus. 1978. Exposure to styrene in a polymerization plant: Uptake in the organism and concentration in subcutaneous adipose tissue. *Scand. J. Work Environ. Health* 4:324-329.
18. Bardodej, A., E. Bardodejova, and B. Malek. 1961. [Value and application of exposure tests. XI. Exposure test for styrene]. *Cesk. Hyg.* 6:546-552.
19. Bardodej, Z. and E. Bardodejova. 1970. Biotransformation of ethyl benzene, styrene and alphanemethyl styrene in man. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 31:206-209.
20. Fiserova-Bergerova, V. and J. Teisinger. 1965. Pulmonary styrene vapor retention. *Ind. Med. Surg.* 34:620-622.
21. Fernandez, J. G. and J. R. Caperos. 1977. Exposition au styrène. I. Étude expérimentale de l'absorption et l'excrétion pulmonaires sur des sujets humains. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 40:1-12.

22. Wigaeus, E., A. Lof, R. Bjurström, and B. Nordqvist. 1983. Exposure to styrene: Uptake, distribution, metabolism and elimination in man. *Scand. J. Work Environ. Health* 9:479-488.
23. Teramoto, K., S. Horiguchi, H. Nakaseko, and M. Kageyama. 1987. Initial uptake of organic solvents in the human body by short-term exposure. *J. Sci. Labour* 63:13-19.
24. Petreas, M. X., J. Woodlee, C. E. Becker, and S. M. Rappaport. 1995. Retention of styrene following controlled exposure to constant and fluctuating air concentrations. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 67:27-34.
25. Lof, A., E. Lundgren, and M. Byfalt Nordqvist. 1986. Kinetics of styrene in workers from a plastics industry after controlled exposure: A comparison with subjects not previously exposed. *Br. J. Ind. Med.* 43:537-543.
26. Dutkiewicz, T. and H. Tyras. 1968. Skin absorption of toluene, styrene, and xylene by man. *Br. J. Ind. Med.* 25:243.
27. Berode, M., P. O. Droz, and M. Guillemin. 1985. Human exposure to styrene: VI. Percutaneous absorption in human volunteers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 55:331-336.
28. Riihimäki, V. and P. Pfaffli. 1978. Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scand. J. Work Environ. Health* 4:73-85.
29. Fields, R. L. and S. W. Horstman. 1979. Biomonitoring of industrial styrene exposures. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 40:451-459.
30. Galassi, C., M. Kogevinas, G. Ferro, and M. Biocca. 1993. Biological monitoring of styrene in the reinforced plastics industry in Emilia Romagna, Italy. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 65:89-95.
31. Engström, J. 1978. Styrene in subcutaneous adipose tissue after experimental and industrial exposure. *Scand. J. Work Environ. Health* 4 (suppl. 2):119-120.
32. Wolff, M. S., S. M. Daum, W. V. Lorimer, I. J. Selikoff, and B. B. Aubrey. 1977. Styrene and related hydrocarbons in subcutaneous fat from polymerization workers. *J. Toxicol. Environ. Health* 2:997-1005.
33. Wolff, M. S., R. Lilis, W. V. Lorimer, and I. J. Selikoff. 1978. Biological indicators of exposure in styrene polymerization workers. Styrene in blood and adipose tissue and malic and phenylglyoxylic acids in urine. *Scand. J. Work Environ. Health* 4 (suppl. 2):114-118.
34. Apostoli, P., F. Brugnone, L. Perbellini, V. Cocheo, M. L. Bellomo, and R. Silvestri. 1983. Occupational styrene exposure: Environmental and biological monitoring. *Am. J. Ind. Med.* 4:741-754.
35. World Health Organization, 1983. Environmental Health Criteria 26: Styrene. WHO, Geneva.
36. Pfaffli, P., A. Hesso, H. Vainio, and M. Hyvonen. 1981. 4-Vinylphenol excretion suggestive of arene oxide formation in workers occupationally exposed to styrene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 60:85-90.
37. Lof, A. and G. Johanson. 1993. Dose-dependent kinetics of inhaled styrene in man. In Butadiene and styrene: Assessment of health hazards. M. Sorsa, K. Peltonen, H. Vainio, and K. Hemminki, editors. IARC Scientific Publications No 127, Lyon, France. 8999.
38. Lof, A., E. Lundgren, E. M. Nydahl, and M. B. Nordqvist. 1986. Biological monitoring of styrene metabolites in blood. *Scand. J. Work Environ. Health* 12:70-74.
39. Mendrela, A. L., P. W. Langvardt, and K. D. Nitschke. 1991. In vitro metabolism of styrene and styrene oxide in human and animal tissues (study K-000874-033). Dow Chemical Company, Washington, DC.
40. Vainio, H., R. Paakkonen, and K. Ronnholm. 1976. A study on the mutagenic activity of styrene oxide. *Scand. J. Work Environ. Health* 3:147-151.
41. DeMeester, L. P., M. Duverger-van Bogaert, and M. Lambotte-Vanderpaer. 1981. Mutagenicity of styrene in the *Salmonella typhimurium* test system. *Mutat. Res.* 90:443-450.

42. Conti, B., C. Maltoni, and G. Perino. 1988. Long-term carcinogenicity bioassays on styrene administered by inhalation, ingestion and injection and styrene oxide administered by ingestion in Sprague-Dawley rats, and para-methylstyrene administered by ingestion in Sprague-Dawley rats and Swiss mice. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 534:203-234.
43. Lijinsky, W. 1986. Rat and mouse forestomach tumors induced by chronic oral administration of styrene oxide. *J. Natl. Cancer Inst.* 77:471-476.
44. Ponomarev, V., J. R. P. Cabral, and J. Wahrendorf. 1984. A carcinogenicity study of styrene-7,8-oxide in rats. *Cancer Lett.* 24:95-101.
45. Van Duuren, B. L., N. Nelson, and L. Orris. 1963. Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. *J. Natl. Cancer Inst.* 31:41-55.
46. Guillemin, M. P. and D. Bauer. 1979. Human exposure to styrene. III. Elimination kinetics of urinary mandelic and phenylglyoxylic acids after single experimental exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 44:249-263.
47. Guillemin, M. P. and D. Bauer. 1978. Biological monitoring of exposure to styrene by analysis of combined urinary mandelic and phenylglyoxylic acids. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 39:873-879.
48. Engstrom, K., H. Harkonen, P. Kallioloski, and J. Rantanen. 1976. Urinary mandelic acid concentration after occupational exposure to styrene and its use as a biological exposure test. *Scand. J. Work Environ. Health* 2:21-26.
49. Wieczorek, H. and J. K. Piotrowski. 1988. Kinetic interpretation of the exposure test for styrene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 61:107-113.
50. Shi, C. Y., S. C. Chua, B. L. Lee, H. Y. Ong, J. Jeyaratnam, and C. N. Ong. 1994. Kinetics of styrene urinary metabolites: A study in a low-level occupational exposure setting in Singapore. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 65:319-323.
51. Overton, J. H. 1990. A respiratory tract dosimetry model for air toxics. *Toxicol. Ind. Health* 6:171-180.
52. Csanady, G. A., A. L. Mendrala, R. J. Nolan, and J. G. Filser. 1994. A physiologic pharmacokinetic model for styrene and styrene-7,8-oxide in mouse, rat and man. *Arch. Toxicol.* 68:143-157.
53. Shugaev, B. B. 1969. Concentrations of hydrocarbons in tissues as a measure of toxicity. *Arch. Environ. Health* 18:878-882.
54. Spencer, H. C., D. D. Irish, E. M. Adams, and V. K. Rowe. 1942. The response of laboratory animals to monomeric styrene. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 24:295-301.
55. Carpenter, C. P., C. B. Shaffer, C. S. Weil, and H. F. Smyth. 1944. Studies on the inhalation of 1,3-butadiene; with a comparison of its narcotic effect with benzol, toluol, and styrene, and a note on the elimination of styrene by the human. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 26:69-78.
56. Stewart, R. D., H. C. Dodd, E. D. Baretta, A. W. Schaffer, and B. S. Milwaukee. 1968. Human exposure to styrene vapor. *Arch. Environ. Health* 16:656-662.
57. Odkvist, L. M., I. Cstrand, B. Larsby, and C. Kall. 1980. [Does styrene induce disturbances in the human balance mechanisms?]. *Arbete och Halsa* 2:5-19.
58. Odkvist, L. M., B. Larsby, R. Tham, H. Ahlfeldt, B. Andersson, B. Eriksson, and S. R. C. Liedgren. 1982. Vestibulo-oculomotor disturbances in humans exposed to styrene. *Acta Otolaryngol.* 94:487-493.
59. Benes, V., E. Frantik, M. Horvath, and L. Kozena. 1986. Vigilance performance paralleled with blood levels of solvents: Acetone, styrene, tetrachloroethylene. *Acta Nerv. Sup.* 28:234-236.
60. Oltramare, M., E. Desbaumes, C. Imhoff, and W. Michiels. 1974. Toxicologie du styrène monomère: Recherches expérimentales et cliniques chez l'homme. Geneva.

61. Gamberale, F. and M. Hultengren. 1974. Exposure to styrene. II. Psychological functions. *Work Environ. Health* 11:86-93.
62. Arlien-Soborg, P. 1992. Solvent neurotoxicity. CRC Press, Boca Raton, Florida.
63. Smith, H. O. and A. D. Hochstetler. 1969. Determination of odor thresholds in air using C¹⁴-labeled compounds to monitor concentrations. *Environ. Sci. Technol.* 3:169-170.
64. Harkonen, H. 1977. Relationship of symptoms to occupational styrene exposure and to the findings of electroencephalographic and psychological examinations. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 40:231-239.
65. Harkonen, H., K. Lindstrom, A. M. Seppalainen, S. Asp, and S. Hernberg. 1978. Exposure-response relationship between styrene exposure and central nervous functions. *Scand. J. Work Environ. Health* 4:53-59.
66. Lindstrom, K., H. Harkonen, and S. Hernberg. 1976. Disturbances in psychological functions of workers occupationally exposed to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health* 2:129-139.
67. Seppalainen, A. M. and H. Harkonen. 1976. Neurophysiological findings among workers occupationally exposed to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health* 2:140-146.
68. Lorimer, W. V., R. Lilis, A. Fischbein, S. Daum, H. Anderson, M. S. Wolff, and I. J. Selikoff. 1978. Health status of styrene-polystyrene polymerization workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 4:220-226.
69. Lorimer, W. V., R. Lilis, R. Nicholson, H. Anderson, A. Fischbein, S. Daum, W. Rom, C. Rice, and I. J. Selikoff. 1976. Clinical studies of styrene workers: Initial findings. *Environ. Health Perspect.* 17:171-181.
70. Lilis, R., W. V. Lorimer, S. Diamond, and I. J. Selikoff. 1978. Neurotoxicity of styrene in production and polymerization workers. *Environ. Res.* 15:133-138.
71. Cherry, N., H. A. Waldron, G. G. Wells, R. T. Wilkinson, H. K. Wilson, and S. Jones. 1980. An investigation of the acute behavioural effects of styrene on factory workers. *Br. J. Ind. Med.* 37:234-240.
72. Cherry, N and D Gautrin. 1990. Neurotoxic effects of styrene: further evidence. *Br J Ind Med* 47:29-37.
73. Triebig, G., S. Lehl, D. Weltle, K. H. Schaller, and H. Valentin. 1989. Clinical and neurobehavioural study of the acute and chronic neurotoxicity of styrene. *Br. J. Ind. Med.* 46:799-804.
74. MacFarlane, L. A., R. Wilkinson, and J. M. Harrington. 1984. Severe postural hypotension following home canoe construction from polyester resins. *Postgrad. Med. J.* 60:497.
75. Stetkarova, I., P. Urban, B. Prochazka, and E. Lukas. 1993. Somatosensory evoked potentials in workers exposed to toluene and styrene. *Br. J. Ind. Med.* 50:520-527.
76. Edling, C. and K. Ekberg. 1985. No acute behavioural effects of exposure to styrene: A safe level of exposure? *Br. J. Ind. Med.* 42:301-304.
77. Flodin, U., C. Edling, and O. Axelson. 1984. Clinical studies of psychoorganic syndromes among workers with exposure to solvents. *Am. J. Ind. Med.* 5:287-295.
78. Flodin, U., K. Ekberg, and L. Andersson. 1989. Neuropsychiatric effects of low exposure to styrene. *Br. J. Ind. Med.* 46:805-808.
79. Mergler, D., D. Campagna, S. Bélanger, F. Larribe, G. Huel, G. Truchon, C. Ostiguy, and D. Drolet. 1992. Surveillance des effets neurotoxiques de l'exposition au styrène en milieu de travail. II. Altérations neurophysiologiques et comportementales. *Travail et Santé* 8:S-16-S-21.
80. Sassine, M. P., D. Mergler, F. Larribe, and S. Bélanger. 1996. Détérioration de la santé mentale chez des travailleurs exposés au styrène. *Rev. Epidemiol. Santé Publique* 44:14-24.

81. Geuskens, R. B. M., M. M. van der Klaauw, J. van der Tuin, and J. J. van Hemmen. 1992. Exposure to styrene and health complaints in the dutch glass-reinforced plastics industry. *Ann. Occup. Hyg.* 36:47-57.
82. Edling, C., H. Anundi, G. Johanson, and K. Nilsson. 1993. Increase in neuropsychiatric symptoms after occupational exposure to low levels of styrene. *Br. J. Ind. Med.* 50:843-850.
83. Matikainen, E., L. Forsman-Gronholm, P. Pfaffli, and J. Juntunen. 1993. Nervous system effects of occupational exposure to styrene: a clinical and neurophysiological study. *Environ. Res.* 61:84-92.
84. Checkoway, H., L. G. Costa, J. Camp, T. Coccini, W. E. Daniell, and R. L. Dills. 1992. Peripheral markers of neurochemical function among workers exposed to styrene. *Br. J. Ind. Med.* 49:560-565.
85. Chmielewski, J., P. Mikulski, J. Uselis, and R. Wiglusz. 1973. Rating of the exposure to styrene of persons working at the production of polyester laminates. *Biul. Inst. Med. Morskej Gdansku* 24:203-209.
86. Gobba, F., F. Cavalleri, D. Bontadi, P. Torri, and R. Dainese. 1996. Peripheral neuropathy in styrene-exposed workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 21:517-520.
87. Rosen, I., B. Haeger-Aronsen, S. Rehnstrom, and H. Welinder. 1978. Neurophysiological observations after chronic styrene exposure. *Scand. J. Work Environ. Health* 4 (suppl. 2):184-194.
88. Dolmierski, R., S. R. Kwiatkowski, and J. Nitka. 1974. A preliminary evaluation of the studies on central nervous system in workers exposed to styrene. *Biul. Inst. Med. Morskej Gdansku* 25:373-376.
89. Gotell, P., O. Axelsson, and B. Lindelof. 1972. Field studies on human styrene exposure. *Work Environ. Health* 9:76-83.
90. Gamberale, F., H. O. Lisper, and B. Anshelm-Olson. 1976. The effect of styrene vapor on the reaction time of workers in the plastic boat industry. In *Adverse effects of environmental chemicals and psychomotor drugs. Neurophysiological and behavioral tests*. M. Horvath, editor. Elsevier Scientific Publishing Company, London, England. 135-148.
91. Kjellberg, A., E. Wigaeus, J. Engstrom, I. Astrand, and E. Ljungquist. 1979. [Long term effects of exposure to styrene in a polyester plant]. *Arbete och Halsa* 18:1-25.
92. Cherry, N., B. Rodgers, H. Venables, H. A. Waldron, and G. G. Wells. 1981. Acute behavioral effects of styrene exposure: A further analysis. *Br. J. Ind. Med.* 38:346-350.
93. Mackay, C. J. and G. R. Kelman. 1986. Choice reaction time in workers exposed to styrene vapour. *Hum. Toxicol.* 5:85-89.
94. Chia, S. E., J. Jeyaratnam, C. N. Ong, T. P. Ng, and H. S. Lee. 1994. Impairment of color vision among workers exposed to low concentrations of styrene. *Am. J. Ind. Med.* 26:481-488.
95. Gobba, F., C. Galassi, M. Imbriani, S. Ghittori, S. Candela, and A. Cavalleri. 1991. Acquired dyschromatopsia among styrene-exposed workers. *J. Occup. Med.* 33:761-765.
96. Eguchi, T., R. Kishi, I. Harabuchi, Y. Yuasa, Y. Arata, Y. Katakura, and H. Miyake. 1995. Impaired colour discrimination among workers exposed to styrene: relevance of a urinary metabolite. *Occup. Environ. Med.* 52:534-538.
97. Fallas, C., J. Fallas, P. Maslard, and S. Dally. 1992. Subclinical impairment of colour vision among workers exposed to styrene. *Br. J. Ind. Med.* 49:679-682.
98. Campagna, D., D. Mergler, G. Huel, S. Bélanger, G. Truchon, C. Ostiguy, and D. Drolet. 1995. Visual dysfunction among styrene-exposed workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 21:382-390.
99. Letz, R., F. C. Mahoney, D. L. Hershman, S. Woskie, and T. J. Smith. 1990. Neurobehavioral effects of acute styrene exposure in fiberglass boatbuilders. *Neurotoxicol. Teratol.* 12:665-668.
100. Jegaden, D., D. Amann, J. F. Simon, M. Habault, B. Legoux, and P. Galopin. 1993. Study of the neurobehavioural toxicity of styrene at low levels of exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 64:527-531.

101. Yokoyama, K., S. Araki, and K. Murata. 1992. Effects of low level styrene exposure on psychological performance in FRP boat laminating workers. *NeuroToxicology* 13:551-556.
102. Schoenhuber, R. and M. Gentilini. 1989. Influence of occupational styrene exposure on memory and attention. *Neurotoxicol. Teratol.* 11:585-586.
103. Mutti, A., A. Mazzucchi, P. Rustichelli, G. Frigeri, G. Arfini, and I. Franchini. 1984. Exposure-effect and exposure-response relationships between occupational exposure to styrene and neuropsychological functions. *Am. J. Ind. Med.* 5:275-286.
104. Schneider, H. and A. Seeber. 1979. [Psychodiagnostics in the understanding of neurotoxic effects of harmful chemical substances]. *Z. Psychol. Bd.* 187:178-205.
105. Spasovski, M., L. Hinlova, and I. Benchev. 1980. Exposure to styrene - field studies. *Toxicol. Lett.* suppl. 1:218.
106. Murata, K., S. Araki, and K. Yokoyama. 1991. Assessment of the peripheral, central, and automatic nervous system function in styrene workers. *Am. J. Ind. Med.* 21:775-784.
107. Triebig, G., K. H. Schllar, and H. Valentin. 1985. Investigations on neurotoxicity of chemical substances at the work place. VII. Longitudinal study with determination of nerve conduction velocities in persons occupationally exposed to styrene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 56:239-247.
108. Behari, M., C. Choudhary, S. Roy, and M. C. Maheshwari. 1986. Styrene-induced peripheral neuropathy. A case report. *Eur Neurol* 25:424-427.
109. Muijser, H., E. M. G. Hoogendijk, and J. Hooisma. 1988. The effects of occupational exposure to styrene on high-frequency hearing thresholds. *Toxicology* 49:331-340.
110. Sass-Kortsak, A. M., P. N. Corey, and J. M. Robertson. 1995. An investigation of the association between exposure to styrene and hearing loss. *Ann. Epidemiol.* 5:15-24.
111. Moller, C., L. Odqvist, B. Larsby, R. Tham, T. Ledin, and L. Bergholtz. 1990. Otoneurological findings in workers exposed to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health* 16:189-194.
112. Mutti, A., P. P. Vescovi, M. Falzoi, G. Arfini, G. Valenti, and I. Franchini. 1984. Neuroendocrine effects of styrene on occupationally exposed workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 10:225-228.
113. Arfini, G., A. Mutti, P. Vescovi, C. Ferroni, M. Ferrari, C. Giaroli, M. Passeri, and I. Franchini. 1987. Impaired dopaminergic modulation of pituitary secretion in workers occupationally exposed to styrene: further evidence from PRL response to TRH simulation. *J. Occup. Med.* 29:826-830.
114. Chmielewski, J. and W. Renke. 1975. Clinical and experimental studies on the pathogenesis of toxic effects of styrene. II. The effect of styrene on the respiratory system. *Bull. Inst. Marit. Trop. Med. Gdynia* 26:299-302.
115. Chmielewski, J., R. Dolmierski, W. Renke, and S. R. Kwiatkowski. 1977. [Long-term effects of styrene on working people]. *Z. Gesamte Hyg.* 23:639-643.
116. Moscato, G., G. Biscaldi, D. Cottica, F. Pugliese, S. Candura, and F. Candura. 1987. Occupational asthma due to styrene: Two case reports. *J. Occup. Med.* 29:957-960.
117. Moscato, G., O. Marraccini, A. Dellabianca, G. Vinci, and S. M. Candura. 1988. [Styrene-induced occupational asthma and rhinitis]. *G. Ital. Med. Lav.* 10:253-259.
118. NIOSH, 1983. Criteria for a recommended standard: Occupational exposure to styrene. U.S. Department of Health and Human Services, Cincinnati, Ohio.
119. Basirov, A. A. 1975. [Biochemical indexes of the gastric juice in the early diagnosis of stomach illness under the effect of toxic substances (1,3-butadiene and styrene)]. *Azerb. Med. Zh.* 52:60-66.
120. Thiess, A. M. and M. Friedheim. 1978. Morbidity among persons employed in styrene production, polymerization and processing plants. *Scand. J. Work Environ. Health* 4 (suppl. 2):203-214.

121. Checkoway, H. and T. M. Williams. 1982. A hematology survey of workers at a styrene-butadiene synthetic rubber manufacturing plant. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 43:164-169.
122. Stengel, B., A. Touranchet, H. L. Boiteau, H. Harousseau, L. Mandereau, and D. Hemon. 1990. Hematological findings among styrene-exposed workers in the reinforced plastics industry. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 62:11-18.
123. Renke, W. and J. Chmielewski. 1976. Blood coagulation and fibrinolysis system in occupational exposure to some chemical factors. *Biul. Inst. Med. Morskej* 27:289-298.
124. Chmielewski, J. and W. Renke. 1976. Clinical and experimental research into the pathogenesis of toxic effect of styrene. III. Morphology, coagulation and fibrinolysis systems of the blood in persons exposed to the action of styrene during their work. *Bull. Inst. Marit. Trop. Med. Gdynia* 27:63-67.
125. Vihko, R., P. Vihko, O. Maentausta, A. Pakarinen, O. Janne, and E. Yrjanheikki. 1984. Assessment of early hepatotoxicity. In Biological monitoring and surveillance of workers exposed to chemicals. A. Aitio, V. Riihimaki, and H. Vainio, editors. Hemisphere Publishing Corporation, Washington.
126. Gobba, F., C. Galassi, S. Ghittori, M. Imbriani, F. Pugliese, and A. Cavalleri. 1993. Urinary styrene in the biological monitoring of styrene exposure. *Scand. J. Work Environ. Health* 19(3):175-182.
127. Lundberg, I. 1981. [Serum enzyme levels in workers exposed to styrene] *Arbete och Halsa* 1:19.
128. Harkonen, H., A. Lehtniemi, and A. Aitio. 1984. Styrene exposure and the liver. *Scand. J. Work Environ. Health* 10:59-61.
129. Hotz, P., M. P. Guillemin, and M. Lob. 1980. Study of some hepatic effects (induction and toxicity) caused by occupational exposure to styrene in the polyester industry. *Scand. J. Work Environ. Health* 6:206-215.
130. Axelson, O. and J. Gustavson. 1978. Some hygienic and clinical observations on styrene exposure. *Scand. J. Work Environ. Health* 4:215-219.
131. Viau, C., A. Bernard, R. De Russis, A. Ouled, P. Maldague, and R. Lauwerys. 1987. Evaluation of the nephrotoxic potential of styrene in man and in rat. *J. Appl. Toxicol.* 7:313-316.
132. Askergren, A., L. G. Allen, D. Karlsson, I. Lundberg, and E. Nyberg. 1981. Studies on kidney function in subjects exposed to organic solvents. I. Excretion of albumin and -2 microglobulin in the urine. *Acta Med. Scand.* 209:479-483.
133. Vyskocil, A., S. Emminger, and F. Malir. 1989. Lack of nephrotoxicity of styrene at current TLV level (50 ppm). *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 61:409-411.
134. Franchini, I., A. Cavatorta, M. Falzoi, S. Lucertini, and A. Mutti. 1983. Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 52:1-9.
135. Aliberti, L. M. and G. Severini. 1987. Urinary enzyme excretion in subjects exposed to styrene. *Ann. Clin. Biochem.* 24 (suppl. 2):114.
136. Kohn, A. N. 1978. Ocular toxicity of styrene. *Am. J. Ophthalmol.* 85:569-570.
137. Bergamaschi, E., A. Smargiassi, A. Mutti, I. Franchini, and R. Lucchini. 1995. Immunological changes among workers occupationally exposed to styrene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 67:165-171.
138. Mutti, A., C. Buzio, F. Perazzoli, E. Bergamaschi, M. C. Bocchi, L. Selis, F. Mineo, and I. Franchini. 1992. [Lymphocyte subsets in workers occupationally exposed to styrene]. *Med. Lav.* 83:167-177.
139. Sjoborg, S., S. Fregert, and L. Trulsson. 1984. Contact allergy to styrene and related chemicals. *Contact Dermatitis* 10:94-96.
140. Hemminki, K., E. Franssila, and H. Vainio. 1980. Spontaneous abortions among female chemical workers in Finland. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 45:123-126.

141. Hemminki, K., M. L. Lindbohm, T. Hemminki, and H. Vainio. 1984. Reproductive hazards and plastics industry. In *Industrial hazards of plastics and synthetic elastomers*. J. Jarvisalo, P. Pfaffli, and H. Vainio, editors. Alan, R. Liss, New York. 7987.
142. Lindbohm, M. L., K. Hemminki, and P. Kyyronen. 1985. Spontaneous abortions among women employed in the plastics industry. *Am. J. Ind. Med.* 8:579-586.
143. Lindbohm, M. L., H. Taskinen, M. Sallmen, and K. Hemminki. 1990. Spontaneous abortions among women exposed to organic solvents. *Am. J. Ind. Med.* 17:449-463.
144. Harkonen, H. and P. C. Holmberg. 1982. Obstetric histories of women occupationally exposed to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health* 8:74-77.
145. Lemasters, G. K., A. Hagen, and S. J. Samuels. 1985. Reproductive outcomes in women exposed to solvents in 36 reinforced plastics companies; I. Menstrual dysfunction. *J. Occup. Med.* 27:490-494.
146. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1991. . In *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, editor. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati. 903-905.
147. Mutti, A., S. De Carli, C. Ferroni, and I. Franchini. 1988. Adverse reproductive effects of styrene exposure. In *Progress in Occupational Epidemiology*. C. Hogstedt and C. Reuterwall, editors. Elsevier, Amsterdam. 177-180.
148. Jelnes, J. E. 1988. Semen quality in workers producing reinforced plastic. *Reprod. Toxicol.* 2:209-212.
149. Ahlborg, G., T. Gjerkedal, and J. Egenaes. 1987. Delivery outcome among women employed in the plastics industry in Sweden and Norway. *Am. J. Ind. Med.* 12:507-517.
150. Harkonen, H., S. Tola, M. L. Korkala, and S. Hernberg. 1984. Congenital malformations, mortality and styrene exposure. *Ann. Acad. Med. Singapore* 13:404-407.
151. Lemasters, G. K., S. J. Samuels, J. A. Morrisson, and S. M. Brooks. 1989. Reproductive outcomes of pregnant workers employed at 36 reinforced plastics companies. II. Lowered birth weight. *J. Occup. Med.* 31:115-120.
152. Holmberg, P. C 1977. Central nervous defects in two children of mothers exposed to chemicals in the reinforced plastics industry: Chance or causal relation? *Scand. J. Work Environ. Health* 3:212-214.
153. Meretoja, T., H. Vainio, and M. Sorsa. 1977. Occupational styrene exposure and chromosomal aberrations. *Mutat. Res.* 56:193-197.
154. Meretoja, T., H. Jarventaus, and M. Sorsa. 1978. Chromosome aberrations in lymphocytes of workers exposed to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health* 4:259-264.
155. Andersson, H. C., E. A. Tranberg, and A. H. Uggla. 1980. Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in lymphocytes of men occupationally exposed to styrene in a plastic-boat factory. *Mutat. Res.* 73:387-401.
156. Hogstedt, B., K. Hendser, and E. Mark-Vendel. 1979. Increased frequency of chromosome aberrations in workers exposed to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health* 5:333-335.
157. Watanabe, T., A. Endo, and K. Sato. 1981. Mutagenic potential of styrene in man. *Ind. Health* 19:37-45.
158. Hansteen, I. L., O. Jelmert, and T. Torggrimsen. 1984. Low human exposure to styrene in relation to chromosome breaks, gaps and sisterchromatid exchanges. *Hereditas* 100:87-91.
159. Nordenson, I., and L. Beckman. 1984. Chromosomal aberrations in lymphocytes of workers exposed to low levels of styrene. *Hum. Hered.* 34:178-182.
160. Thiess, A. M., H. Schwegler, and I. Fleig. 1980. Chromosome investigations in lymphocytes of workers employed in areas in which styrene-containing unsaturated polyester resins are manufactured. *Am. J. Ind. Med.* 1:205-210.

161. Hogstedt, B., B. Akesson, and K. Axell. 1983. Increased frequency of lymphocyte micronuclei in workers producing reinforced polyester resin with low exposure to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health* 9:241-246.
162. DeJong, G., N. J. Van Sittert, and A. T. Natarajan. 1988. Cytogenetic monitoring of industrial populations potentially exposed to genotoxic chemicals and of control populations. *Mutat. Res.* 204:451-594.
163. Pero, R. W., T. Brygelsson, B. Hogstedt, and B. Ckeson. 1982. Occupational and *in vitro* exposure to styrene assessed by unscheduled DNA synthesis in resting human lymphocytes. *Carcinogenesis* 3:681-685.
164. Hallier, E., W. Goergens, K. Hallier, and H. M. Bolt. 1994. Intervention study on the influence of reduction of occupational exposure to styrene on sister chromatid exchanges in lymphocytes. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 66:167-172.
165. Tomanin, R., C. Ballarin, G. B. Bartolucci, E. De Rosa, G. Sessa, G. Iannini, A. R. Cupiraggi, and F. Sarto. 1992. Chromosome aberrations and micronuclei in lymphocytes of workers exposed to low and medium levels of styrene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 64:209-215.
166. Kelsey, K. T., T. J. Smith, S. K. Hammond, R. Letz, and J. B. Little. 1990. Sister-chromatid exchanges in lymphocytes from styrene-exposed boat builders. *Mutat. Res.* 241:215-221.
167. Hagmar, L., B. Hogstedt, H. Welinder, A. Karlsson, and F. Rassner. 1989. Cytogenetic and hematological effects in plastics workers exposed to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health* 15:136-141.
168. Jablonicka, A., J. Karellova, H. Polakova, and M. Vargova. 1988. Analysis of chromosomes in peripheral blood lymphocytes of styrene-exposed workers. *Mutat. Res.* 206:167-169.
169. Maki-Paakkanen, J. 1987. Chromosome aberrations, micronuclei and sister-chromatid exchanges in blood lymphocytes after occupational exposure to low levels of styrene. *Mutat. Res.* 189:399-406.
170. Walles, S. A., C. Edling, H. Anundi, and G. Johanson. 1993. Exposure dependent increase in DNA single breaks in leucocytes from workers exposed to low concentration of styrene. *Br. J. Ind. Med.* 50:570-574.
171. Artuso, M., G. Angotzi, S. Bonassi, S. Bonatti, M. De Ferrari, D. Gargano, L. Lastrucci, L. Miligi, C. Sbrana, and A. Abbondandolo. 1995. Cytogenetic biomonitoring of styrene-exposed plastic boat builders. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 29:270-274.
172. Maki-Paakkanen, J., S. Walles, S. Osterman-Golkar, and H. Norppa. 1991. Single-strand breaks, chromosome aberrations, sister-chromatid exchanges, and micronuclei in blood lymphocytes of workers exposed to styrene during the production of reinforced plastics. *Environ. Mol. Mutagen.* 17:27-31.
173. Yager, J. W., W. M. Paradisin, and S. M. Rappaport. 1993. Sister-chromatid exchanges in lymphocytes are increased in relation to longitudinally measured occupational exposure to low concentrations of styrene. *Mutat. Res.* 319:155-165.
174. Vodicka, P., T. Bastlova, L. Vodickova, K. Peterkova, B. Lambert, and K. Hemminki. 1995. Biomarkers of styrene exposure in lamination workers: levels of O⁶-guanine DNA adducts, DNA strand breaks and mutant frequencies in the hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase gene in T-lymphocytes. *Carcinogenesis* 16:1473-1481.
175. Vodicka, P., L. Vodickova, K. Trejbalova, R. J. Sram, and K. Hemminki. 1994. Persistence of O⁶-guanine DNA adducts in styrene-exposed lamination workers determined by ³²P-postlabelling. *Carcinogenesis* 15:1949-1953.
176. van Hummelen, P., M. Severi, E. Pauwels, D. Roosels, H. Veulemans, and M. Kirsch-Volders. 1994. Cytogenetic analysis of lymphocytes from fiberglass-reinforced plastics workers occupationally exposed to styrene. *Mutat. Res.* 310:157-165.

177. Sorsa, M., A. Anttila, H. Jarventaus, R. Kubiak, H. Norppa, L. Nylander, K. Pekari, P. Pfaffli, and H. Vaino. 1990. Styrene revisited - Exposure assessment and risk estimation in reinforced plastics industry. In *Progress in clinical and biological research*, vol 372: New horizons in biological dosimetry. B. L. Glendhill and F. Mauro, editors. Wiley-Liss, Italy. 187-195.
178. Yager, J. W., W. M. Paradisin, E. Symanski, and S. M. Rappaport. 1990. Sister chromatid exchanges induced in peripheral lymphocytes of workers exposed to low concentrations of styrene. In *Progress in clinical and biological research*, vol 340C: Mutation and the environment, part C: Somatic and heritable mutation, adduction, and epidemiology. M. L. Mendelsohn and R. J. Albertini, editors. Wiley-Liss, Cleveland, Ohio. 347-356.
179. Horvath, E., K. Pongracz, S. Rappaport, and W. J. Bodell. 1994. ³²P-post-labeling detection of DNA adducts in mononuclear cells of workers occupationally exposed to styrene. *Carcinogenesis* 15:1309-1315.
180. Barale, R. 1991. The genetic toxicology of styrene and styrene oxide. *Mutat. Res.* 257:107-126.
181. Anwar, W. A. and M. Y. Shamy. 1995. Chromosomal aberrations and micronuclei in reinforced plastics workers exposed to styrene. *Mutat. Res. Fundam. Mol. Mech. Mutag.* 327:41-47.
182. Scott, D. and R. J. Preston. 1994. A re-evaluation of the cytogenetic effects of styrene. *Mutat. Res.* 318:175-203.
183. Scott, D. and R. J. Preston. 1994. A critical review of the cytogenetic effects of styrene with an emphasis on human population monitoring: a synopsis. *Crit. Rev. Toxicol.* 24 (suppl):47-48.
184. Ott, M. G., R. C. Kolesar, and H. C. Schamweber. 1980. A mortality survey of employees engaged in the development or manufacture of styrenebased products. *J. Occup. Med.* 22:445-460.
185. Bond, G. G., K. M. Bodner, G. W. Olsen, and R. R. Cook. 1992. Mortality among workers engaged in the development or manufacture of styrene-based products--an update. *Scand. J. Work Environ. Health* 18:145-154.
186. Meinhardt, T. J., R. A. Lemen, and M. S. Crandall. 1982. Environmental epidemiologic investigation of the styrene-butadiene rubber industry: Mortality patterns with discussion of the hematopoietic and lymphatic malignancies. *Scand. J. Work Environ. Health* 8:250-259.
187. Nicholson, W. J., I. J. Selikoff, and H. Seidman. 1978. Mortality experience of styrene-polystyrene polymerization workers: Initial findings. *Scand. J. Work Environ. Health* 4:247-252.
188. Hodgson, J. T. and R. D. Jones. 1985. Mortality of styrene production, polymerization and processing workers at a site in northwest England. *Scand. J. Work Environ. Health* 11:347-352.
189. Wong, O. 1990. A cohort mortality study and a case-control study of workers potentially exposed to styrene in the reinforced plastics and composites industry. *Br. J. Ind. Med.* 47:753-762.
190. Frentzel-Beyme, A. M. Theiss, and R. Wieland. 1978. Survey of mortality among employees engaged in the manufacture of styrene and polystyrene at the BASF Ludwigshafen works. *Scand. J. Work Environ. Health* 4 (suppl. 2):231-239.
191. Kogevinas, M., G. Ferro, A. Andersen, T. Bellander, M. Biocca, D. Coggon, V. Gennaro, S. Hutchings, H. Kolstad, I. Lundberg, E. Lynge, T. Partanen, and R. Saracci. 1994. Cancer mortality in a historical cohort study of workers exposed to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health* 20:251-261.
192. Coggon, D., C. Osmond, B. Pannett, S. Simmonds, P. D. Winter, and E. D. Acheson. 1987. Mortality of workers exposed to styrene in the manufacture of glass-reinforced plastics. *Scand. J. Work Environ. Health* 13:94-99.
193. Okun, A. H., J. J. Beaumont, and T. J. Meinhardt. 1985. Mortality patterns among styrene-exposed boatbuilders. *Am. J. Ind. Med.* 8:193-205.
194. Matanoski, G. M. and L. Schwartz. 1987. Mortality of workers in styrene-butadiene polymer production. *J. Occup. Med.* 29:675-680.

195. Santos-Burgoa, C., G. M. Mantanoski, S. Zeger, and L. Schwartz. 1992. Lymphohematopoietic cancer in styrene-butadiene polymerization workers. *Am. J. Epidemiol.* 136:843-854.
196. Kogevinas, M., G. Ferro, R. Saracci, A. Andersen, M. Biocca, D. Coggon, V. Gennaro, S. Hutchings, H. Kolstad, I. Lundberg, E. Lynge, and T. Partanen. 1993. Cancer mortality in an international cohort of workers exposed to styrene. In Butadiene and styrene assessment of health hazards. M. Sorsa, K. Peltonen, H. Vainio, and K. Hemminki, editors. IARC scientific publications, No 127, Lyon, France. 289-300.
197. IARC. 1987. Styrene. In IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human. Overall Evaluations of carcinogenicity: An updating of *IARC Monographs* Volumes 1 to 42, supplement 7. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. 345-347.
198. Environmental Protection Agency. 1988. Drinking water criteria document for styrene. Final draft. ECAO-CIN-409. EPA, Office of Health and Environmental Assessment, Cincinnati, OH.
199. Kolstad, H. A., K. Juel, J. Olsen, and E. Lynge. 1995. Exposure to styrene and chronic health effects: mortality and incidence of solid cancers in the Danish reinforced plastics industry. *Occup. Environ. Med.* 52:320-327.
200. Kolstad, H. A., E. Lynge, and J. Olsen. 1993. Cancer incidence in the Danish reinforced plastics industry. In Butadiene and styrene assessment of health hazards. M. Sorsa, K. Peltonen, H. Vainio, and K. Hemminki, editors. IARC scientific publications, No 127, Lyon, France. 303-308.
201. Wong, O., L. S. Trent, and M. D. Whorton. 1994. An updated cohort mortality study of workers exposed to styrene in the reinforced plastics and composites industry. *Occup. Environ. Med.* 51:386-396.
202. Matanoski, G. M., C. Santos-Burgoa, and L. Schwartz. 1990. Mortality of a cohort of workers in the styrene-butadiene polymer manufacturing industry (1943-1982). *Environ. Health Perspect.* 86:107-117.
203. Mosconi, G., P. Leghissa, E. Fiorentini, and A. Tani. 1987. [Retrobulbar neuritis in a worker exposed to styrene]. *Med. Lav.* 78:380-385.
204. Gérin, M., D. Bégin, J. Goupil, R. Garneau, and S. Sacks. 1995. La fabrication d'objets en polyester stratifié. In Substitution des solvants en milieu de travail. Institute de recherche en santé et sécurité de travail, Montréal. 167-172.
205. Crandall, M. S. 1982. Extent of exposure to styrene in the reinforced plastic boat making industry. NIOSH, Cincinnati, Ohio. ii pp.
206. Crandall, M. S. and R. W. Hartle. 1985. An analysis of exposure to styrene in the reinforced plastic boat-making industry. *Am. J. Ind. Med.* 8:183-192.
207. Todd, W. F. 1984. Control of styrene vapor during the manufacture fiber-reinforced plastics small parts. NIOSH, Cincinnati, Ohio. ii pp.
208. Lemasters, G. K., A. Carson, and S. J. Samuels. 1985. Occupational styrene exposure for twelve product categories in the reinforced-plastics industry. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 46(8):434-441.
209. Schumacher, R. L., P. A. Breysse, W. R. Carlyon, R. P. Hibbard, and G. D. Kleinman. 1981. Styrene exposure in the fiberglass fabrication industry in Washington State. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 42(2):143-149.
210. Sullivan, E. A. and J. L. Sullivan. 1986. Styrene exposure in the reinforced plastics industry in Ontario. *Occupational Health in Ontario* 7:38-55.
211. Truchon, G., C. Ostiguy, D. Drolet, D. Mergler, D. Campagna, S. Bélanger, F. Larribe, and G. Huel. 1992. Surveillance des effets neurotoxiques de l'exposition au styrène en milieu de travail. I. Évaluation environnementale et surveillance biologique de l'exposition. *Travail et Santé* 8:S-11-S-14.
212. Jensen, B., N. J. L. Murer, E. Olsen, and J. M. Christensen. 1995. Assessment of long-term styrene exposure: a comparative study of a logbook method and biological monitoring. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 66:399-405.

213. Jensen, A. A., N. O. Breum, J. Bacher, and E. Lynge. 1990. Occupational exposures to styrene in Denmark 1955-88. *Am. J. Ind. Med.* 17:593-606.
214. Ikeda, M., A. Koizumi, M. Miyasaka, and T. Watanabe. 1982. Styrene exposure and biologic monitoring in FRP boat production plants. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 49:325-339.
215. Anonyme, 1981. Assessment of worker exposure to styrene and epoxy resin in the reinforced plastic industry. Occupational Health and Safety Resource Centre, Ontario. x pp.
216. Todd, W. F. 1985. Styrene vapor control systems in FRP yacht plants. *Am. J. Ind. Med.* 8:219-232
217. Andersson, I. -M., R. Niemela, G. Rosén, and A. Saamanen. 1993. Control of styrene exposure by horizontal displacement ventilation. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 8(12):1031-1037.
218. Andersson, I. -M., G. Rosén, M. Sturm, and P. Wielaard. 1994. Styrene emission and occupational exposure in hand lay-up moulding of glass fibre using two types of polyester. *Occup. Hygiene* 1:207-217.
219. Niemela, R., A. Saamanen, P. Karvinen, P. Pfaffli, L. Nylander, and P. Kalliokoski. 1991. Dilution ventilation to control styrene exposure in the reinforced plastics industry. In Ventilation '91. 3rd International Symposium on Ventilation for Contaminant Control. R. T. Hughes, H. D. Goddellow, and G. S. Rajhans, editors. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio. 241-244.
220. Pfaffli, P. and A. Saamanen. 1993. The occupational scene of styrene. In Butadiene and styrene: Assessment of health hazards. IARC Scientific Publications No. 127. M. Sorsea, K. Peltonen, H. Vainio, and K. Hemminki, editors. International Agency For Research On Cancer, Lyon. 1526.
221. Guillemin, M. P., D. Bauer, B. Martin, and A. Marazzi. 1982. Human exposure to styrene. IV. Industrial hygiene investigations and biological monitoring in the polyester industry. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 51:139-150.
222. Todd, W. F. and S. A. Shulman. 1984. Control of styrene vapor in a large fiberglass boat manufacturing operation. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 45:817-825.
223. De Rosa, E., G. B. Bartolucci, L. Perbellini, F. Brugnone, and G. Rausa. 1988. Environmental and biological monitoring of exposure to toluene, styrene, and hexane. *Appl. Ind. Hyg.* 3:332-337.
224. Crandall, M. S. 1981. Worker exposure to styrene monomer in the reinforced plastic boat-making industry. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 42(7):499-502.
225. Kalliokoski, P., P. Koistinen, and M. Jaaskelainen. 1984. Prevention of styrene hazards-hygienic approaches. In Industrial Hazards of Plastics and Synthetic Elastomers. J. Jarvisalo, P. Pfaffli, and H. Vainio, editors. Alan R. Liss, Inc., New York. 279-286.
226. Bergman, K. 1977. Styrene exposure in plastic boat industry (in Swedish) *Arbete Halsa* 3:1-7.
227. Sala, C. and E. G. Catelani. 1992. Valutazione dei livelli di esposizione nei cantieri navali: risultati di recenti indagini in Italia. In Rischi e Bonifiche nella Costruzione di Imbarcazioni in Vetroresina Analisi e Valutazioni (in Italian). E. G. Catelani, L. Lastrucci, P. Saccardi, and C. Sbrana, editors. Pezzini Editore, Toscana. 15-24
228. Pfaffli, P., L. Nylander, A. Saamanen, R. Niemela, and P. Kalliokoski. 1992. Exposure to chemicals in the reinforced plastics industry (in Finnish). *Työ ja Ihminen* 2:111-126.

5 ANNEXES

LES CARACTÉRISTIQUES DE L'EXPOSITION AU STYRENE DANS UNE INDUSTRIE DE PLASTIQUE RENFORCÉ DE FIBRE DE VERRE (FRP) ET SON INFLUENCE SUR LA DÉTERMINATION DES EFFETS DE L'EXPOSITION AU STYRENE SUR LA SANTÉ

5.1 Composition de résines et autres matières premières

Les polyesters stratifiés sont mis en oeuvre à partir d'une résine de type polyester insaturé en solution dans le styrène, de divers additifs et d'un renfort. Le polyester insaturé est un polymère résultant de la réaction entre un acide ou un anhydride insaturé et un polyol. Le styrène sert à la fois de solvant pour la résine, la rendant suffisamment fluide pour être appliquée de diverses façons, et de co-monomère, réagissant avec la résine par la formation de ponts entre les chaînes menant à la réticulation et au durcissement du produit. Le styrène représente généralement de 30 à 45% de la composition totale de la résine. Divers additifs sont utilisés notamment des inhibiteurs, des accélérateurs et des initiateurs ou catalyseurs ainsi que des matériaux inertes de charge. A part la résine elle-même, incluant le styrène, le composant le plus important pour la fabrication d'un polyester stratifié est le renfort ou matériau de renforcement. Il s'agit de façon très prépondérante de fibre de verre sous forme de tissus, de mat (matelas de fibres non tissées), ou de fil et qui forme typiquement de 30 à 60% par poids du matériau selon l'application (204).

5.2 Les procédés de mise en oeuvre

5.2.1 Vue d'ensemble des procédés

Les polyesters stratifiés servent à la fabrication d'une grande variété de produits tels que bateaux, réservoirs, tuyaux, panneaux, éléments de salle de bain, pièces de camion et d'automobiles. Les procédés de mise en oeuvre varient selon le type de produit à fabriquer. On distingue traditionnellement les procédés ouverts et les procédés à moule fermé. Parmi les procédés ouverts l'on retrouve le moulage par contact (le plus fréquent), l'enroulement filamentaire (pièces cylindriques telles que tuyaux, réservoirs) et le laminage continu (panneaux pour serres, murs et plafonds) (204).

5.2.2 Le moulage par contact

Il s'agit d'un procédé très courant dans diverses industries car il permet la fabrication de pièces de formes et de dimensions très variées. Habituellement la fabrication commence par l'application, généralement par pulvérisation, directement sur la face du moule prétraité avec un agent de démoulage, d'une première couche de résine pigmentée (peinture) appelée << gel-coat >>, qui servira de fini extérieur à la pièce. Cette étape n'est cependant pas toujours nécessaire. La stratification elle-même (ou laminage) consiste en l'application simultanée ou consécutive de fibre de verre et de résine en couches successives en s'assurant de la bonne imprégnation des matériaux et de l'expulsion des bulles d'air. Les étapes suivantes sont le séchage menant à la réticulation et au durcissement du matériau ainsi que diverses opérations éventuelles de finition (ponçage, peinture, collage) (204).

L'application de résine et de fibre de verre peut se faire selon diverses technologies. Dans le procédé à la main ("hand lay-up") le renfort de fibre de verre est placé d'abord et la résine appliquée au pinceau, au rouleau ou par pulvérisation. Dans le procédé par projection ("spray-up") la fibre hachée et la résine sont appliquées simultanément par l'intermédiaire d'un pistolet à haute pression (< < chopper gun > >). Les deux techniques, à la main et par projection, peuvent d'ailleurs être combinées dans la même production. Les opérations d'imprégnation et de débullage (ou ébullage) sont effectuées manuellement avec des rouleaux (204).

5.3 L'exposition au styrène dans l'industrie du plastique renforcé à la fibre de verre

L'exposition au styrène dans cette industrie a été documentée de façon extensive dans plusieurs études. Nous avons dirigé notre attention sur les concentrations retrouvées dans les principales catégories de poste de travail dans cette industrie. L'exposition de courte durée sous forme de pics a été évaluée en détail de façon à déterminer si elle pouvait contribuer substantiellement aux effets toxiques du styrène.

5.3.1 Concentrations de styrène dans les principaux postes de travail

Le tableau 11 montre les différentes concentrations de l'exposition professionnelle au styrène rapportées dans différents pays; le tableau 12 présente l'exposition au styrène par poste de travail.

Crandall (205) a réalisé en 1982 une enquête dans 7 usines de fabrication de bateaux aux États-Unis. Des analyses statistiques ont été réalisées dans le but de comparer certaines catégories de postes de travail entre les 7 usines et dans chaque usine. La moyenne des temps d'échantillonnage pour l'ensemble des études était de 7,5 heures par quart de travail; les pics n'ont pas été mesurés. Les concentrations de styrène variaient de 8,5 à 780 mg/m³. Les moyennes d'exposition pour différents postes de travail sont présentées au tableau 12. Les résultats montrent qu'il y a des différences dans l'exposition parmi les catégories de postes. Les lamineurs et les opérateurs de fusil-hachoir ("choppers") ont été environ deux fois plus exposés que les peintres à la résine pigmentée ("gel coaters"). Cependant, on peut observer des chevauchements parmi les catégories rapportées. Les usines ayant un système de ventilation de même capacité ont montré des ressemblances d'exposition entre elles selon la catégorie de postes de travail.

Crandall (87) et Crandall et Hartle (206) ont rapporté les résultats d'une autre étude réalisée pour NIOSH dans ces mêmes usines et qui visait à déterminer les concentrations moyennes pondérées sur les quarts de travail. Les lamineurs de coque avaient la plus forte exposition au styrène avec une moyenne de 331 (6,8- 780) mg/m³ suivis des lamineurs de pont (moyenne 313, allant de 52 à 682 mg/m³), des peintres (moyenne 202, variant de 23 à 439 mg/m³) et des lamineurs de petites pièces (moyenne de 193, allant de 40 à 554 mg/m³). Les valeurs individuelles variaient de 6,8 à 780 mg/m³. L'exposition moyenne chez les lamineurs de coque variait selon l'usine de 149 à 520 mg/m³, chez les lamineurs de pont de 159 à 528 mg/m³, chez les lamineurs de petites pièces de 127 à 414 mg/m³ et chez les peintres de 52 à 278 mg/m³. Le paramètre qui a le plus affecté l'exposition était la catégorie de poste de travail. A l'intérieur d'un poste, la taille des pièces, la configuration et la surface de travail sont des déterminants importants de l'exposition. La raison principale des expositions élevées était l'absence de techniques de contrôle, en particulier l'absence d'une ventilation adéquate.

Todd (207) a réalisé en 1984 une autre étude pour NIOSH dans 2 usines de fabrication de petites pièces aux États-Unis. Les moyennes de l'exposition pour différents postes, dans cette étude, sont présentées au

tableau 12. Les temps d'échantillonnage étaient en moyenne de 8h par quart de travail dans l'usine A (peintres, opérateurs de fusil-hachoir, opérateurs de rouleaux, applicateurs de la couche-barrière) et variaient de 3,9 à 9,2 h dans l'usine B (lamineur, contremaître). Les pics n'ont pas été mesurés. Les concentrations moyennes de styrène allaient de 162 à 724 mg/m³ dans l'usine A et de 55 à 200 mg/m³ dans l'usine B. Encore une fois, les résultats montrent une grande variation de l'exposition selon l'efficacité de la ventilation et le poste de travail.

Aux États-Unis, les valeurs de l'exposition au styrène ont été recueillies de façon rétrospective dans 28 usines de plastique renforcée à la fibre de verre (208). L'exposition moyenne dans la majorité des compagnies utilisant le procédé à moules ouverts (102-349 mg/m³) a été généralement de 2 à 3 fois plus grande que dans les compagnies à moules fermés (47-111 mg/m³). Les différences dans les valeurs moyennes d'exposition parmi les catégories de produits ont été plus grandes pour la catégorie utilisant les procédés ouverts, directement exposée (activité impliquant un contact avec les résines non durcies pendant 50% ou plus de la journée de travail), allant de 21 mg/m³ pour la production de ventilateurs à 349 mg/m³ dans la fabrication de bateaux. Le tableau 12 montre qu'il y a eu un chevauchement considérable de l'exposition au styrène parmi les catégories de poste de travail considérées comme directement exposées. Les travaux de contact direct comprennent les lamineurs/opérateurs de rouleaux, les peintres, les opérateurs de fusil-hachoir (travaux avec moules ouverts), les mélangeurs et les opérateurs de presse (travaux avec moules fermés). Les lamineurs de bateaux ont eu la moyenne d'exposition la plus élevée, soit 392 mg/m³.

En 1981, Schumacher et coll (209) ont rapporté une étude réalisée dans 31 usines de plastique renforcé à la fibre de verre aux États-Unis. L'échantillonnage de l'air réalisé dans 12 usines a indiqué une grande variabilité de l'exposition. De 592 échantillons recueillis, 250 ont été prélevés pendant 15 minutes pour l'estimation des pics d'exposition. L'étendue des concentrations de styrène trouvées a été de 4,3 à 3173 mg/m³. Les concentrations moyennes dans 12 usines variaient entre 166 et 865 mg/m³. Les usines de bateaux ont eu le plus grand nombre d'échantillons se trouvant dans la catégorie de concentrations élevées. Les opérateurs de fusil-hachoir ont eu la plus grande moyenne d'exposition, 758 mg/m³, sur une période de 8h. Environ 30% des opérateurs de fusil-hachoir des usines de fabrication de bateaux étaient exposés à plus de 852 mg/m³, alors qu'aucun des opérateurs de fusil-hachoir travaillant dans les usines où on ne faisait pas de bateaux ne se trouvait dans cette catégorie. L'activité d'application de peinture de résine pigmentée était associée à de très faibles expositions.

Sullivan et Sullivan (210) ont mené une étude sur l'exposition au styrène dans 10 usines considérées comme représentatives de l'industrie du plastique renforcé à la fibre de verre au Canada (province de l'Ontario). L'exposition durant la fabrication de bateaux a été plus grande que pour les autres procédures. Les moyennes géométriques des échantillons obtenus des usines du secteur de fabrication des bateaux variaient de 324 à 524 mg/m³ et les concentrations individuelles allaient de 119 à 1393 mg/m³. La limite d'exposition actuelle pour une exposition à court terme de 426 mg/m³ a été dépassée dans au moins 48% des échantillons individuels obtenus des usines de fabrication de bateaux et dans 30% des échantillons des usines où il n'y a pas de fabrication de bateaux. La moyenne géométrique et les valeurs maximales pour les différentes opérations sont comparées au tableau 12. Les valeurs d'exposition les plus élevées ont été retrouvées chez les opérateurs de fusil-hachoir (moyenne géométrique de 554 mg/m³, maximum 1346 mg/m³) et les concentrations les plus faibles chez les lamineurs d'usines où il n'y avait pas de fabrication de bateaux (moyenne géométrique 124 mg/m³, maximum 1346 mg/m³).

Dans une autre étude canadienne, Truchon et coll, (211) ont examiné 136 travailleurs de 3 manufactures

d'articles en plastique renforcé à la fibre de verre au Québec. Les concentrations environnementales de styrène ont été mesurées le jeudi ou le vendredi. L'exposition au styrène pondérée sur une période de 8 h se situait entre 6 et 937 mg/m³ selon le poste de travail. Le tableau 12 montre que les opérateurs de fusil-hachoir, les peintres et les lamineurs sont les travailleurs les plus exposés. En comparaison à d'autres études, les travailleurs du Québec, toutes catégories de postes de travail confondues, ont été les plus exposés au styrène tant au niveau des moyennes qu'au niveau des valeurs individuelles.

Au Danemark, 50 sujets furent sélectionnés dans 2 usines productrices de réservoirs, de yachts et d'hélices de moulin à vents (212). La majorité des employés ont travaillé avec des résines de polyester dans des activités variant de l'application manuelle de la résine ("hand lay-up") à l'application de peinture. La concentration moyenne individuelle de styrène pondérée sur une période de 8h était de 76 mg/m³ avec des concentrations allant de 2 à 230 mg/m³. Dans la peinture, l'application de la résine au rouleau et le nettoyage, les concentrations mesurées dans 8 ateliers étaient de 124-175, 72-175 et 150 mg/m³, respectivement. La concentration moyenne à l'intérieur des réservoirs était de 1000 mg/m³.

Une évaluation de l'exposition au styrène au Danemark a été réalisée par Jensen et coll (213). Un total de 2528 échantillons d'air recueillis dans 256 lieux de travail durant les années 1955 -1988 ont été évalués. Les concentrations moyennes ont diminué de 714 mg/m³ durant la première période (1955-1970) à 274 mg/m³ durant la période de 1971-1980 et à 172 mg/m³ durant la dernière période (1981-1988). Les activités de pulvérisation et de laminage, ainsi que la production de bateaux, de véhicules et de réservoirs stationnaires ont été associées aux concentrations les plus élevées (voir tableau 12). Des concentrations maximales dépassant 4000 mg/m³ ont été mesurées durant les périodes 1955-70 et 1981-88.

Galassi et coll (30) ont fait une analyse de données biologiques et environnementales de 1978-1990 dans une région d'Italie. Les concentrations moyennes de styrène dans l'air trouvées chez les lamineurs à la main, les lamineurs utilisant le procédé par pulvérisation et les opérateurs de rouleaux ont été de 227, 134 et 163 mg/m³, respectivement.

Ikeda et coll (214) ont mené une étude sur l'exposition au styrène dans 5 petites et moyennes usines de bateaux en utilisant des échantillonneurs fixes et individuels pour mesurer l'exposition moyenne pendant 4h durant les quarts de travail de l'après-midi. La plus forte exposition, au-delà de 1091 mg/m³ par échantillonnage personnel et 741 mg/m³ par échantillonnage fixe, a eu lieu durant les procédures de laminage dans un moule devant produire la coque; le fait de travailler à l'intérieur de cales étroites a résulté en des expositions comparables.

Geusken et coll (81) ont mesuré les concentrations de styrène dans 4 usines allemandes. Les concentrations moyennes des travailleurs impliqués dans le procédé d'enroulement filamenteux variaient de 134 à 716 mg/m³, pour ceux qui appliquaient le procédé par pulvérisation, de 48 à 602 mg/m³ et pour ceux qui laminaient de façon manuelle, de 18 à 538 mg/m³.

5.3.2 Les pics de concentration

En Ontario, une évaluation de l'exposition au styrène a été réalisée dans 10 usines en 1981 (215). L'accent était mis sur l'analyse des valeurs plafond. La moitié des industries étudiées comprenait des industries de manufacture de bateaux, l'autre moitié était impliquée dans la manufacture d'une variété d'autres produits. Les échantillons ont été principalement recueillis au cours d'une période de 30-60 minutes. Les valeurs des échantillons individuels dans 10 usines variaient entre <4.3 et 643 mg/m³.

Quinze pourcent (15%) de tous les échantillons des usines de manufacture de bateaux dépassaient 852 mg/m³, comparativement à seulement 4% des autres usines et 43% des échantillons d'usines de bateaux étaient au-dessus de 426 mg/m³ comparativement à environ 29% pour les autres usines. Les concentrations de styrène furent plus élevées dans les procédés de laminage par pulvérisation et de laminage manuel, quelques-unes dépassant 1278 mg/m³. Toutes les autres catégories de poste de travail, regroupant principalement les peintres et les mélangeurs, se retrouvèrent dans le groupe faiblement exposé (0-213 mg/m³). Les auteurs ont démontré une grande variabilité des concentrations trouvées dans certaines usines. Ces variations étaient plus grandes lorsque l'on comparait les différentes opérations, beaucoup plus que pour la même opération.

Todd (216) a rapporté une étude réalisée pour NIOSH dans 3 usines de fabrication de yachts. Les échantillons individuels ont été recueillis de façon simultanée pendant des périodes de 30 minutes. Des pics de 264-413 mg/m³ ont été rapportés. Chez des lamineurs, la moyenne sur 8h variait entre 55 et 307 mg/m³. Dans cette étude, le laminage de pont a produit des niveaux plus élevés que le procédé de laminage de coques.

Andersson et coll (217) ont mesuré des concentrations de styrène durant les procédures de laminage manuel de moules de pièces de bateaux allant jusqu'à 5 m de long chez des travailleurs Suédois. Grâce à un système de ventilation sophistiqué, la moyenne pondérée variait de 20 à 47 mg/m³. La variation de l'exposition durant une longue période de laminage manuel de 18 minutes a été mesurée. L'exposition moyenne était de 26 mg/m³. Le pic le plus élevé de l'exposition durant cette période était de 149 mg/m³ (six fois la moyenne pondérée). Les pics de l'exposition qui représentaient seulement 10% de la durée de l'exposition ont contribué pour le tiers de l'exposition.

Dans une autre étude, Andersson et coll (218) ont mesuré les concentrations de styrène durant une période de laminage de 15 minutes en laboratoire. La concentration moyenne de styrène durant cette période était de 242 mg/m³ avec des pics de plus de 550 mg/m³. Les moyennes pour différentes tâches ont varié de 200 à 300 mg/m³.

En 1982, Flodin et coll (78), une équipe suédoise, ont réalisé des mesures de courte durée (30 min) des concentrations de styrène de la plupart des tâches durant les procédures de laminage par pulvérisation, de laminage au rouleau et d'autres tâches reliées au contexte de laminage (n=417). La moyenne pondérée pendant 8h était de 50 mg/m³. Des pics d'exposition supérieurs à 150 et 300 mg/m³ (3 et 6 fois la moyenne pondérée) ont été trouvés dans 6 et 1% de toutes les mesures respectivement.

Edling et coll (82), dans une autre étude suédoise, ont rapporté en 1993 des mesures en continu de la concentration de styrène dans la zone respiratoire de 23 travailleurs exposés au styrène pendant une journée (les postes de travail ne sont pas rapportés). Les mesures furent prises (moyennes sur 15 secondes) durant toute la journée de travail. La concentration moyenne mesurée par la dosimétrie passive était de 37 mg/m³ (allant de 0,17 à 215 mg/m³). Des concentrations de plus de 213 mg/m³ (près de 6 fois la moyenne), exprimées sous forme de moyennes de 15 minutes, ont été trouvées chez 9 personnes.

Niemela et coll (219) ont mesuré les niveaux d'exposition au styrène dans 17 usines finlandaises. L'enroulement filamenteux était utilisé dans une usine, alors que les autres usines utilisaient des opérations de laminage manuel, de pistolet-hachoir et de laminage par pulvérisation. La plupart des manufactures fabriquaient des bateaux. Les concentrations de styrène ont varié considérablement dans le temps dans le même site d'échantillonnage. La variation était fortement dépendante des procédés de

manufacture. Près de 88% des concentrations de TWA 8h personnel allaient de 4 à 341 mg/m³ et près de 12% dépassaient 341 mg/m³. Les pics de concentration relevés durant le laminage manuel étaient de 2 ou 3 fois plus élevés que la concentration moyenne, alors que les opérations de laminage par pulvérisation ont fait monter les pics de concentration à environ 5 fois la valeur moyenne.

Dans une étude présentée dans une autre section, Geusken et coll (81) ont mesuré les niveaux d'exposition de courte durée (5-20 min) pour 5 types de tâches. Les concentrations les plus élevées dans 4 usines étaient de 880-1320 mg/m³ pour l'enlèvement de l'excès de résine, 420-720 mg/m³ pour l'opération de la machine d'enroulement filamenteuse, 665-1000 mg/m³ pour le laminage manuel, 850-1500 mg/m³ pour le procédé de laminage par pulvérisation et 300-2500 mg/m³ pour l'enlèvement des bulles d'air avec un rouleau. Ces niveaux étaient plus de 5 fois plus élevés que les moyennes dans les catégories de travail correspondantes.

Pfaffli et Saamanen (220) ont réalisé une étude visant à caractériser le temps de l'exposition au styrène durant le laminage manuel de petites pièces et durant le laminage par pulvérisation d'un bateau. Les mesures furent enregistrées comme étant des moyennes de 15 secondes durant de longues périodes de 130 et de 140 min chez deux sujets. Durant le procédé de laminage manuel les concentrations de 15 min (TWA) ont varié entre 130 et 490 mg/m³, avec des pics de plus de 1300 mg/m³. Durant le laminage par pulvérisation, les concentrations TWA ont varié entre 85 et 550 mg/m³, avec des pics allant jusqu'à 1150 mg/m³.

Guillemin et coll (221) ont réalisé une étude dans 10 usines suisses (n= 90 travailleurs). Les concentrations moyennes pondérées sur 8 h de styrène variaient de 8.5 à 848 mg/m³ avec une moyenne de 201 mg/m³. Les sources principales de l'exposition (le laminage manuel et le laminage par pulvérisation) ont généré des concentrations allant de 852 à 1278 mg/m³, mais des valeurs jusqu'à 1576 mg/m³ ont pu être enregistrées pour le laminage par pulvérisation. En général, les lamineurs ont été en moyenne 3 fois plus exposés que les autres travailleurs dans cette industrie (moyennes de 285 et 85 mg/m³, respectivement).

Todd et Shulman (222) ont mesuré l'exposition au styrène dans une manufacture américaine de grands yachts. L'exposition moyenne TWA chez 4 travailleurs de laminage mesurée pendant 3 jours était de 89 mg/m³. Des pics de trente minutes variaient entre 124 et 584 mg/m³.

Dix-sept travailleurs suédois exposés au styrène dans 4 usines différentes ont été étudiés au printemps et à l'automne de 1971 par Gotell et coll (89). Les concentrations moyennes pondérées sur 8h ont varié entre 72 et 1244 mg/m³. Des pics de concentrations d'environ 4700 mg/m³ ont été observés durant de plus courtes périodes de travail, soit "5 à 10 minutes".

L'exposition de 20 travailleurs italiens employés dans 3 différents cycles de production de conteneurs de réfrigération, de canoes et de réservoirs a été évaluée par De Rosa et coll (223). L'évaluation de l'exposition a été réalisée à partir de 4 échantillonnages successifs prélevés durant un quart de travail de 8 h, chaque échantillonnage ayant une durée de 2 heures. Les concentrations moyennes pondérées sur 8 h étaient de 94 mg/m³ avec des valeurs maximales individuelles de 2 h allant de 187 à 423 mg/m³.

5.3.3 Discussion

La quantité de styrène émise dans l'air d'une usine de plastique renforcée à la fibre de verre dépend de la quantité de résine utilisée, de la taille de la pièce en fabrication, de l'épaisseur du laminage, du rapport résine/renfort, de la température, de la durée de chaque étape dans le processus et, finalement de la ventilation aussi bien locale que générale (220). L'équipement dans cette industrie varie avec le type et la grosseur des produits. Les usines de grande production sont portées à avoir des lignes opérant continuellement qui divisent la tâche sur chaque article. Ce processus permet à un travailleur de rester à une seule place où le contrôle de la vapeur de styrène est plus facile. D'autres procédures ont une production par lots qui donne à chaque personne la responsabilité de produire un article en particulier depuis le début jusqu'à la fin du processus de production. Le laminage est parfois effectué en dehors des cabines ventilées. Cette façon d'opérer augmente la possibilité d'exposition élevée au styrène (207).

La manufacture d'objets de grande surface, tels que les bateaux, par le procédé à moule ouvert entraîne une exposition plus élevée (209,210,214,215). Les différences dans les valeurs de concentration moyenne parmi les catégories de produits sont plus grandes pour les postes de travail à moule ouvert, directement exposés, allant de 21mg/m³ pour la production de ventilateurs à 349 mg/m³ dans la fabrication de bateaux (208). Les données de 28 usines américaines ont montré que l'exposition moyenne au styrène dans les procédés à moule ouvert (102-349 mg/m³) était de 2 à 3 fois supérieure à celle dans les procédés de presse à moules fermés (208).

Les concentrations de styrène les plus élevées sont atteintes durant les procédés de laminage dans les espaces clos. Par exemple, dans une étude danoise (212) réalisée dans 2 usines, les concentrations moyennes à l'intérieur des réservoirs étaient de 1000 mg/m³ alors que les concentrations moyennes individuelles durant d'autres procédures variaient de 2 à 230 mg/m³. Des concentrations semblables ont été trouvées dans une étude japonaise (214) durant le travail à l'intérieur de cales étroites.

Les postes de travail directement exposés sont ceux des lamineurs, des opérateurs de rouleaux, des peintres, des opérateurs de fusil-hachoir (travaux de moules ouverts), des mélangeurs et des opérateurs de presse (travaux de moules fermés). Une étude impliquant 12 usines aux États-Unis a montré que les opérateurs de fusil-hachoir avaient l'exposition la plus élevée, suivis des lamineurs et des peintres (209). Des résultats semblables ont été rapportés dans une étude réalisée dans 7 usines impliquées dans la fabrication de bateaux aux États-Unis (205) et dans 10 usines en Ontario (210,215). Dans d'autres études réalisées aux États-Unis (206,208,224) et dans une étude japonaise (214), les lamineurs de bateaux avaient les moyennes d'exposition les plus élevées. Le tableau 12 montre qu'il y a un chevauchement considérable dans l'exposition au styrène parmi les catégories de postes de travail classées comme directement exposées. Les expositions moyennes rapportées depuis 1970 dans différents pays varient entre 48 et 517 mg/m³ chez les peintres, entre 60 et 502 mg/m³ chez les lamineurs et les opérateurs de rouleaux, et entre 85 et 564 chez les opérateurs de fusil-hachoir. Il est évident que pour la même catégorie de travail, il existe d'énormes différences dans l'exposition au styrène parmi les usines. Par exemple, dans l'étude de Crandal et Hartle (206,224) réalisée dans 7 usines de fabrication de bateaux aux États-Unis, les concentrations les plus élevées étaient de 4 à 5 fois supérieures aux moyennes les plus faibles pour les procédures de laminage et d'application de peinture. En comparaison avec d'autres études, les travailleurs du Québec pour toutes les catégories de travail ont été les plus exposés au styrène tant au niveau des moyennes qu'au niveau des concentrations individuelles.

Une meilleure maîtrise des technologies et l'installation d'une ventilation adéquate peuvent diminuer de

façon substantielle l'exposition au styrène. Par exemple, une étude de l'exposition dans 256 lieux de travail au Danemark a montré une diminution des concentrations moyennes, allant de 714 mg/m³ durant une première période de 1955-1970 à 172 mg/m³ durant la période ultérieure de 1981-1988 (213).

Les pics d'exposition à court terme méritent d'être évalués en détails. Quand les procédés de travail manuels sont utilisés, l'exposition varie habituellement de façon considérable durant la phase active de laminage, et des pics très élevés peuvent apparaître fréquemment. Dans une étude finlandaise, Niemela et coll (219) ont montré que les concentrations de styrène varient considérablement dans le temps pour un même site d'échantillonnage et que cela dépendait du procédé de fabrication. Les pics de concentration durant la laminage manuel atteignaient de 2 à 3 fois la concentration moyenne, alors que les opérations de laminage par pulvérisation pouvaient produire des pics allant jusqu'à 5 fois la valeur moyenne. Une étude réalisée pour NIOSH (216) rapporte un pic de 30 minutes qui était de 3 fois supérieur à la concentration pondérée pendant 8 h chez un travailleur de laminage. De la même façon, dans une étude suisse par Guillemain et coll (221), les pics étaient de 3 fois à 4 fois supérieure à la moyenne des lamineurs manuels. Dans une étude allemande par Geuskens et coll. (81), les concentrations pour une exposition de courte durée (5-20 minutes) étaient plus de 5 fois supérieures aux moyennes trouvées dans une étude suédoise par Todd et Shulman (222). Mentionnons aussi que dans une étude suédoise très détaillée réalisée par Andersson et coll. (217), le pic le plus élevé durant une longue procédure de laminage manuel d'une durée de 18 minutes était de 6 fois supérieure à la moyenne pondérée. Le pic de l'exposition représentait seulement 10% de la durée de l'exposition mais il a contribué pour 33% de l'exposition. Dans une autre étude détaillée de mesures en continu, menée par Edling et coll (82) en Suède, les pics étaient environ 6 fois supérieurs à la moyenne. Dans des conditions de laboratoire, Andersson et coll (218) ont mesuré des pics qui ont atteint environ deux fois la moyenne durant une procédure de laminage de 15 minutes; cependant les conditions reproduites en laboratoire ne sont pas tout à fait comparables aux conditions réelles de travail dans les usines.

La durée des pics rapportés pourrait jouer un rôle important dans la production des effets aigus et chroniques sur la santé lors de l'exposition professionnelle au styrène, surtout lorsqu'il s'agit des effets neurotoxiques. Comme on peut le voir au tableau 11, les pics qui ont dépassé d'environ 6 fois la concentration moyenne pondérée ont une durée de 15 à 30 minutes. Pis encore, dans une étude italienne (223), les maxima individuels d'une durée de 2h étaient de 5 fois supérieurs à la concentration moyenne pondérée chez 20 travailleurs.

5.3.4 Conclusion

Le paramètre ayant le plus affecté l'exposition potentielle était la catégorie du poste de travail. A l'intérieur d'une catégorie, la taille de la pièce, la configuration, la surface et la température sont des déterminants importants de l'exposition. La raison principale des expositions élevées est l'absence de technologies contrôlées et, en particulier, l'absence de ventilation adéquate.

La fabrication d'objets de grande surface, tels que les bateaux, provoque les expositions les plus élevées. L'exposition moyenne au styrène dans un procédé à moules ouverts était de 2 à 3 fois plus élevée que dans les procédés à moules fermés. Les concentrations les plus élevées de styrène sont atteintes durant les procédés de laminage dans des enceintes closes.

Les opérateurs de fusil-hachoir et les lamineurs reçoivent l'exposition la plus élevée, suivis par les

peintres. Il existe un chevauchement considérable dans l'exposition au styrène parmi les catégories de travail classifiées comme directement exposées. Pour la même catégorie de travail, il existe de grandes différences dans l'exposition au styrène parmi les différentes usines.

Un meilleur contrôle des technologies avec installation de ventilation adéquate peut diminuer de façon substantielle l'exposition au styrène. Il n'est pas possible d'extrapoler au passé, avec une grande certitude, les valeurs des expositions mesurées dans le temps présent sans avoir de l'information sur les changements technologiques, ainsi que sur les transformations que l'on a fait subir aux systèmes de ventilation par le passé.

Les concentrations de styrène subissent une grande variation dans le temps dans le même site d'échantillonnage et dépendent des procédures de fabrication. Durant le laminage, quand les résines sont appliquées manuellement ou par pulvérisation dans des moules ouverts, les pics de concentration atteignent généralement de 3 à 6 fois les concentrations moyennes pondérées sur 8 h dans toute la gamme des concentrations moyennes pondérées sur 8 h rapportées (37-714 mg/m³). Des pics d'une durée de plus de 30 minutes ont été mesurés dans différents pays, même lors d'études récentes, ce qui suggère que c'est un phénomène courant dans cette industrie.

En conclusion, les pics des concentrations doivent être pris en considération dans l'évaluation des effets aigus et chroniques sur la santé suite à l'exposition professionnelle au styrène. Il n'est pas facile évidemment de quantifier l'influence qu'exercent les pics de concentrations sur la production des effets aigus et chroniques du styrène. Il apparaît cependant évident qu'il n'est pas justifié d'établir un lien entre les effets observés en se basant uniquement sur les concentrations moyennes pondérées sur 8 h, surtout pour les effets aigus du styrène. Ceci pourrait conduire à une surestimation de la toxicité du styrène. Dans l'évaluation critique que nous faisons des études épidémiologiques sur la neurotoxicité de styrène, études sur lesquelles nous nous appuyons pour définir un niveau acceptable d'exposition au styrène, nous avons toujours pris en considération l'existence de pics de concentrations et leur conséquence possible sur l'expression de la toxicité de styrène.

Table 11. Profil de l'exposition au styrène dans des usines de plastique renforcé à la fibre de verre situées dans différents pays

Pays	Année ^a	Industrie	No. d'usines	Concentration de styrène			Durée du pic (min)	Bibliographies
				Moyenne (mg/m ³)	Plage ^b (mg/m ³)	Pic (mg/m ³)		
Danemark	1955-70	Div act	30	714		4700		Jensen et coll. (213)
Suède	1971		4		(72-1244)	6390	5-10	Gotell et coll. (89)
Finlande	1971-75	Div act	16		223-865			Kalliokoski (225)
Finlande	1976		22	388	98-1125	1278		Kalliokoski (225) ^f
Suède	1977	Bateaux	4		13-718	2146		Bergman (226) ^{f,d}
USA	1978-79	Bateaux	7	252	(7-780)			Crandall (224), Crandall et Hartle (206)
Danemark	1971-80	Div act	97	274		1905		Jensen et coll. (213)
USA	1969-81	Div act	28		13-349			Lemasters et coll. (208)
USA	(1981)	Div act	12		166-865	3173	15	Schumacher et coll. (209)
Canada	1981	div act	10		<4-643	1393	30-60	Anonyme (215)
USA	1981-82	Bateaux	3	132	90-187 (55-307)		30	Todd (216)
Japon	(1982)	Bateaux	5	170-213	(<4-1090)			Ikeda et coll.(214)

Suisse	(1982)	Div act	10	201	9-848	852-1576	spot sample	Guillemin et coll. (221)
USA	1982	Bateaux	1	89		124-583	30	Todd et Shulman (222)
Suède	1982	Bateaux	1	50		> 300	30	Flodin et coll. (78)
Finlande	1976-83	Div act	44		71-470			Kalliokoski (225)
Finlande	1984-85	Div act	14		311-412			Kalliokoski (225) ^d
Canada	(1986)	Div act	10	405	4-643			Sullivan et Sullivan (210)
Danemark	1981-88	Div act	129	172		4020		Jensen et coll. (213)
Italie	(1988)	Div act	1	94	(16-208)	187-423	120	De Rosa et coll. (223)
Italie	1988-91		27	217	60-464			Sala et Catelani (227) ^f
Finlande	(1991)	Div act	17		(4- > 341)	2-5 x moyenne		Niemela et coll. (219)
Pays-Bas	(1992)	Div act	4		(18-716)	300-2500	15-20	Geuskens et coll. (81)
Finlande	1992		32	183	21-524	1376		Pfaffli et coll. (228) ^f
Suède	(1993)	Div act	1	37	??	213-400	15	Edling et coll. (82)

^a () = Année de publication si l'année de réalisation de l'étude n'est pas rapportée; ^b Plage de moyenne des usines ou () plage des moyennes individuelles; ^c Rapporté par Pfaffli et Saamanen (220); ^d Rapporté par Jensen et coll. (213)

Lamineurs		60-200	124-430 (jusqu'à 1393)	542 ^b 279 ^c 142 ^d	227	(jusqu'à > 1278)	124 (34-256)	94-392	(18-538)	(55-307)	502 (292-865)	jusqu'à > 1278)
Contremaitre		55									97 (18-279)	
Enroulement filamentaire									(134-716)			

^a Fourchette des moyennes ou () valeurs individuelles ^b, en 1955-1970; ^c en 1971-1980; ^d en 1981-1988

Tableau 13. Fiabilité des études neurotoxiques

Auteur	Sujets	Profession	Durée moyenne (plage) d'exposition (an)	Concentration du styrène dans l'air (mg/m ³)			Concentration des AM/APG (mmol/mol créat.)	Description d'échantillonnage/ jour d'examination de la neurotoxicité	Effets mesurés	Effets aigu/ chron.	NOAEL/ LOAEL (mg/m ³)	Remarques	Fiabilité d'exposition ^a et d'effet ^b / fiabilité totale ^c
				Moyenne	Plage	Pics							
Arfini et coll. (113)	16 F	?	5 (0,4-28)	300 (est.)	105 - 762	ND	110-800; moyenne 315	AM + APG environ 15 h après l'exposition/ samedi matin	Tests neurochimiques			Signification des résultats reste obscure	C=2 K=3/ M
Campagna et coll. (98)	79 H + 2 F	Diverses professions de 3 usines	5 (0,5 et plus)	206	6 - 937	ND	0-1900	Une fois le jour des tests (exposition typique)/ samedi matin	Perception des couleurs	chron.		Groupe témoin absent, mais corrélation avec l'exposition individuelle calculée	C=3 i=3/ E
Checkoway et coll. (84)	44 H + 16 F	Diverses professions de 3 usines	3-4	1 ^{re} gr.: <46 2 ^{ème} gr.: 46-81 3 ^{ème} gr.: > 213	4,3 - 682	ND	Styrène sanguin: <0,05- > 0,2 µg/mL	Une fois, le jour des tests	Sympt. préнар. et neuropsych.		46/81	Influence probable d'autres facteurs (2-3 x plus de fumeurs dans le gr. exposé)	C=2 c=1/ F
									Tests neurochimiques				
Cherry et coll. (92)	(1) 17 H, (2) 27 H	Fabrication des bateaux: (1) pulvérisation de la résine, utilisation de rouleaux; (2) mise en place, peinture	?	(1) 396 (2) 85	26 - 133 47 - 814	ND	oui	Une fois, air - jour non spécifié, AM le jour des tests/ lundi matin et quelques mois plus tard	Temps de réaction	aigu		Corrélation entre l'AM du lundi matin et le temps de réaction	C=2 I=4/ M

Cherry et coll.(71)	27 H	Fabrication de bateaux	?	392	222 - 498	ND	581	Une fois, le jour des tests	Sympt.prénar.	aigu		Groupes mal appariés; d'autres facteurs responsables des symptômes et de temps de réaction changé	C=2 c=1/ F
Cherry et Gautrin (72)	70 H	Fabrication de bateaux; postes différents	semaines - > 20 ans	?	Jusqu' à > 426		Jusqu'à 3,49 g/g creat.	Le jour des tests; exposition typique des 30 derniers jours; air-une fois; tous les échantillons d'urine pendant 24 h du lundi au mardi	Sympt.prénar.	aigu	486/-	Groupe témoin absent; pas de corrélation avec l'exposition pour sympt.; sous-groupes non appariés pour le temps de réaction;	C=3 i=3 E
									Vitesse de conduction nerv.		-/213		C=3 c=1 F
Chia et coll. (94)	21 H	Fabrication de bateaux	19 (5-23)	26 (est., <43 dans le passé)	8,5 - 128 (dans le passé)	ND	84 (1-504)/66 (0,3-297) mg/g créat.	Plusieurs analyses dans le passé et aussi le jour des tests/ lundi	Perception des couleurs; Tests psychométriques	chron.	-/ < 43	Pas de relation dose-effet avec l'AM et APG	G=5 j=3/ E
Chmielewski et coll. (85)	101	?	?	?	100 - 300 (nos est.)		> 400 mg/L chez 36 sujets	Deux fois dans l'air; AM ???	Sympt. divers			Groupe témoin absent; exposition mal caractérisée	C=2 a=1/ F
Dolmierski et coll. (88)	46 F + 14 H	?	0,5-7	ND	ND	ND	ND	?	EEG			Aucune donnée sur l'exposition; Pas de groupe témoin	0 a=1/ F
Edling et coll. (82)	20 H	?	1-15	37	0,17 - 215	> 213 (15 min)	oui, "sous la limite de l'ACGIH"	Le jour des tests/tests répétés 2-5 semaines après la fin d'exposition	Sympt. neuropsych. et prénar.		-/37	Étude non aveugle pour les témoins	C=3 h=2/ M

Edling et Ekberg (76)	12 H	Fabrication des tuyaux.	2,5 (0,5-4)	43 (quart du matin) et 54 (quart de l'après midi)		ND	oui, ?	Le jour des tests/ deux lundis consécutifs; TR avant et après le quart	Sympt. neuropsych. Temps de réaction	aigu aigu	54/- 54/-	Groupes non caractérisés; petit nombre de sujets	F=4 d=1/ F
Eguchi et coll. (96)	64 H + 5 W	Diverses professions de 6 usines	7 (0,2-27)	79	28 - 155	ND	220 mg/L	air ?; AM, une fois, le jour des tests/ une fois, lundi	Perception des couleurs	chron.	34/396 (2 sous-groupes comparés)	Pas de données sur les niveaux d'exposition à long terme	C=2 I=4/ M
Fallas et coll. (97)	60 H	Fabrication de bateaux	6,5 (1-29)	104		1998	230 (2-1460)/ 57,4 (0,4-421) mg/g créat.	Échantillonnage stationnaire pendant 3 mois; AM/PGA, une fois le jour des tests	Perception des couleurs			Pas d'échantillonnage personnel pour l'air; échantillonnage n'a pas reflété le travail dans les espaces restreints	B=2 k=3/ M
Flodin et al. (78)	9 + 8 H	1 ^{er} gr.: lamineurs; 2 ^{ème} gr.: assembleurs etc.	11,6 (6-21)	1 ^{er} gr.: <25 2 ^{ème} gr.: 50		> 300 (15 min; 4 ans avant)	ND	Analyse de l'air pendant 11 ans dans le 1 ^{er} gr./ après 1 semaine et 7 mois sans l'exposition	Sympt. neuropsych. Tests psychométriques	chron. chron.	-/50 50/-	Groupes non caractérisés; pas de surveillance biologique; petit nombre de sujets	H=5 d=1/ F
Gamberale et coll. (90)	106	Fabrication de bateaux; 4 usines; applicateurs de résine, assembleurs	0,1-11		23 - 507	1056-1329 (41 min) chez assembleurs	ND	3 jours/ Examen le matin et après midi	Temps de réaction		-/71	Pas de relation dose-effet; pas de différences entre matin et après-midi; sous-groupes mal appariés; pas de surveillance biologique	F=3 c=1/ F
Geuskens et coll. (81)	68	Diverses professions de 4 usines	?		18 - 716	300-2500	ND	3-4 jours consécutifs/ pas précisé	Sympt. divers			Groupe témoin non défini et probablement non apparié	F=3 c=1/ F

Gobba et coll. (95)	34 H + 41 F	Diverses profession de 7 usines	7 (0,1 - 27)	69	3,2 - 549	ND	343 (15-3002) mg/L	Une fois le jour de l'examen/ jeudi	Perception des couleurs	chron.		Pas de données sur l'exposition à long terme	C=2 I=4/ M
Gobba et coll. (86)	2 H	Lamineurs	5 et 11	216 et 320 (est.)		ND	763-1001 mg/g créat.	Deux fois AM, le jour de l'examen	Sympt. neuropathiques	chron.	-/216	Seulement deux sujets	C=3 g=2/ M
Gotell et coll. (89)	17 H	Non spécifié; de 4 usines	quelques jours - 12 ans	1 ^{er} gr.: < 639 (n=6) 2 ^{ème} gr.: > 639	72 - 1243	6390 (5-10 min)	Faible corrélation avec styrène dans l'air	Une fois le jour de l'examen	Temps de réaction		-/639	Petit nombre de sujets; groupes mal appariés	C=2 c=1/ F
Harkonen (64,65)	98 H	Lamineurs	méd. = 50 (0,5-14)	172 (est.)		ND	7-4715; méd. = 808 mg/L	Une fois par semaine pendant 5 semaines	Sympt. prénar.		-/172	Pas de relation dose-effet (sympt.); groupe témoin non approprié (sympt.) ou non caractérisé (EEG); groupes non appariés (EEG)	G=5 c=1/ F
									EEG		-/132		G=5 c=1/ F
									Tests neuropsychol.				G=5 c=1/ F
Jegaden et coll. (100)	30	Fabrication de bateaux; mouleurs	5 (1-14)	97; (128, est. à long terme)	17 - 234	ND	AM + APG lundi soir: 575 (90-2180) mg/g créat.; moyenne de 43 semaines: 722	Urine une fois par semaine depuis 43 semaines; air le jour de tests/ lundi matin et soir	Tests neuropsychol.		-/97	Amélioration dans les tests pendant la journée; aucune preuve convaincante d'effets chron.	G=5 k=1/ F
Kjellberg et coll. (91)	7 H	Fabrication de bateaux	10,5	37	11 -60	ND	styrène dans l'air alvéolaire	Une fois le 1 ^{er} jour de l'examen/ examen aussi 4 et 35 jours après l'exposition	Temps de réaction	aigu	-/37	Petit nombre de sujets; pics ND	C=3 g=3/ E

Letz et coll. (99)	105 H	Fabrication de bateaux; 6 usines	4,6	58	16 - 156	ND	164 mg/g creat.	Une fois le jour de tests	Tests neuropsychol.				Pas de groupe témoin mais analyse par les corrélations; hasard pourrait être responsable des résultats	C=2 i=3/ M
Lindstrom,K. et coll. (66)	98 H	Lamineurs	méd. = 5 (0,5-15)	172 (est)		ND	7-4715; méd. = 808 mg/L	Une fois par semaine pendant 5 semaines/20 h après l'exposition	Tests neuropsychol.	chron.	-/320		Groupes mal appariés; pas d'échantillonnage personnel de l'air	F=4 c=1/ F
Lorimer et coll.(68,69); Lillis et al. (70)	478 H + 10 F	Fabrication du polysty- rène	(0,1- >20)	1 ^{er} gr.: <4,3 (est.) 2 ^{ème} gr.: >21 (est.)		ND	?	?	Sympt. prénar.		-/ centaines de ppm		Groupes non appariés; exposition estimée	A=1 c=1/ F
Mackay et Kelman (93)	10 F	Fabrication des coques; application de résine	?	3 ^{ème} gr.: 315 (est.)	3 ^{ème} gr.: 179- 464 (est.)	ND	1 ^{er} gr.: 0 2 ^{ème} gr.: < 500 3 ^{ème} gr.: > 500	Une fois le jour des tests, après le quart/ lundi au début et à la fin du quart	Temps de réaction	aigu	-/315 (est.)		Groupes non caractérisés; pas de groupe témoin; petit nombre de sujets	C=3 a,c,d=1/ F
Matikainen et coll. (83)	99	52 lamineurs; d'autres non spécifiés	12,8 (0,5-32)	126	1,7 - 780	ND	100-39200	Une fois sans spécification/ ?	Sympt.prénar. et neuropsych. EEG				Pas de groupe témoin; 3 sous- groupes non appariés	C=2 a,c=1/ F
Mergier et coll. (79)	115 H + 2 F	?	5	206; 1 ^{er} gr.: <213 (est.) 2 ^{ème} gr.: >213 (est.)	28 - 564	ND	21-1260	Le jour des tests/ 16 h après la dernière exposition	Sympt.divers		-/> 213		Pas de groupe témoin; sous- groupes non appariés pour la durée d'exposition	C=3 a,c=1/ F
Moller et coll. (111)	18 H	Fabrication de bateaux	10,8 (6-15)	1 ^{er} gr.: <25 2 ^{ème} gr.: 50-100		>300	ND	Analyse de l'air pendant 11 ans/?	PC + tests neurophysiol. et neuropsychol.		-/> 213		Petit nombre des sujets; pas d'information sur la date des tests	H=5 g=2/ M

Muijser et coll. (109)	59 H	?	8,6 (<1 mois -24)	1 ^{er} gr.: 61 2 ^{ème} gr.: 138	700	ND	3 jours consécutifs/ dernier jour d'échantillonnage	Otoneuro- toxicité	chron.		Pas de mesures individuelles d'exposition au bruit; sous-groupes non appariés	F=2 c=1/ F
Murata et coll. (106)	11 H	Fabrication de bateaux, lamineurs	5 (0,5-9)	94 (est.); 128 (3 mois avant); 60 (2 mois après)	ND	APG: 31-419; moyenne = 169 mg/g créat.	APG le jour des tests/ mardi, mercredi	Vitesse de conduction nerveuse		94/-	Petit nombre de sujets; résultats non convainquants de l'effet	G=5 g=2/ M
Mutti et coll. (112)	30 F	Fabrication de silos et de bateaux	6,2	554 (est.)	277 - 1278	AM + APG = 580	APG+AM le lendemain des tests	Tests neurochimiques		-554	Signification des résultats reste obscur	C=2 k=3/ M
Mutti et coll. (103)	50	Fabrication de silos	8,6		43 - 1278	AM + APG = 306	AM le jour des tests/une fois, samedi	Tests neuropsychol.		-107	Pas d'information si l'exposition a été estimée ou mesurée	C=2 l=4/ M
Rosen et coll. (87)	33 H	Non spécifié; provenant des 3 usines (une de production de polystyrène)	1-21		<21 - 746 (est.)	ND	1 an avant l'examen/ 48 h après la dernière exposition	EEG Vitesse de conduction nerv.	chron.		Groupes non appariés; aucune donnée précise sur l'exposition; pas de surveillance biologique	A=1 c=1/ F
Sass-Kortsak et coll. (110)	299 H	1 ^{er} gr.: lamineurs 2 ^{ème} gr.: assembleurs, contre- maîtres; provenant de 14 usines	?	1 ^{er} gr.: 13 2 ^{ème} gr.: 59	ND	ND	Le jour des tests	Otoneuro- toxicité	chron.	59/-	Pas de surveillance biologique; sous- groupes mal appariés; pas d'information sur l'exposition à long terme	C=1 c=1/ F

Sassine et al. (80)	105	?	5	195; 1 ^{er} gr.: < 213 (est.) 2 ^{ème} gr.: > 213 (est.)	éten- due de 932	ND	390	Le jour des test/ 16 h après la dernière exposition	Sympt. neuropsych.	chron.	- / > 213	Pas de groupe témoin	C=3 a=3/ M
Schneider et Seeber (104)	35 et 46	?	4,5	300 et 700		ND	ND	??	Sympt. neuropsychol.			Informations insuffisantes pour faire une évaluation	A=1 d=1/ F
Schoenhuber et Gentilini (102)	38 H + 17 F	?	?	1 ^{er} gr.: < 143 (est.) 2 ^{ème} gr.: (n=14): > 143 (est.)		ND	AM + APG: 1 ^{er} gr.: < 700; 2 ^{ème} gr.: > 700	AM le jour du 1 ^{er} examen (vendredi)/ examen aussi 2 jours après l'exposition	Tests neuropsychol.	Aigu	- / > 143	Groupe témoin absent; pas d'échantillonnage dans l'air; sous- groupes probablement non appariés	C=2 a,c=1/ F
Seppäläinen et Harkonen (67)	40 H	Lamineurs à la main de 24 usines	0,5-13,5	181 (est.)		ND	30-3811; moyenne = 852 mg/L	AM une fois par semaine, pendant 5 semaines avant l'examen	Vitesse de conduction nerveuse		181/-	Groupes mal appariés; pas d'échantillonnage dans l'air	G=4 c=1/ F
Sietkarova et coll. (75)	5 H + 15 F	Lamination sans spécification	11	140-570 (moyennes de 10 ans)		1250	200-1400	Pendant 10 ans	Sympt. divers Vitesse de conduction nerveuse			Groupes non appariés; exposition le jour d'examen pas rapportée	H=3 c=1/ F
Triebig et coll. (107)	11 H	Fabrication de bateaux	méd. = 4 (3-7)	486 (en 1982); 413(en 1982); 392 (en 1983)	183 - 656; 192 - 707; 209 - 652	ND	AM: méd. = 816- 1660; APG: méd. = 200- 336 mg/g créat.	Air: trois fois en 1982 et 1983; urine 4 fois en 1980, 1982, 1983/ en 1980 et 1983	Vitesse de conduction nerveuse	Chron.	392/-	Petit nombre de sujets; groupes non caractérisés	G=5 d=1/ F
Triebig et coll. (73)	36 H	Majorité utilisation de rouleaux	méd. = 7 (1-16)	méd. = 77	13 - 1069	596- 2556	10-3640/ 10-870 mg/L	Le jour des tests et AM pendant 6 ans/lundi	Sympt. préнар.	Aigu	- / 426	Groupes pas assez caractérisés	H=6 f=2/ M
									Tests neuro- comportementaux	Aigu, chron.	426/-		

Yokoyama et coll. (101)	12 H	Fabrication de bateaux; pulvérisation et utilisation de rouleaux	??	94 (est.); 111 (3 mois avant)	0 - 260 (est.) (4.3 - 328)	ND	324 (0-855) mg/g creat.; AM + APG = 511 (60-1274)	Le jour des tests et 3 mois avant les tests	Tests neuropsychol.	94/-	Échantillonnage stationnaire de l'air; petit nombre de sujets	C=3 g=2/ M
-------------------------	------	--	----	-------------------------------	----------------------------	----	---	---	---------------------	------	---	------------------

Exp. = exposition; H = homme; F = femme; est. = estimé; méd. = médian; chron. = chronique; gr. = groupe; sympt.prénar. = symptômes pré-narcotiques; ND = Non déterminé; ? = non rapporté; TR = temps de réaction; PC = perception des couleurs

Grille de la fiabilité:

- A - Estimation à partir des concentrations trouvées généralement dans l'industrie ou pas d'estimation = 1
- B - Concentration moyenne mesurée à l'aide d'un échantillonneur stationnaire, représentant l'exposition à des postes différents = 1 (si noté qu'il s'agit de l'exposition typique = 2)
- C - Concentration moyenne mesurée à l'aide des échantillonneurs personnels ou estimée par la surveillance biologique (1 mesure) = 2 (si noté qu'il s'agit de l'exposition typique = 3)
- D - Concentration moyenne et pics mesurée à l'aide des échantillonneurs personnels ou estimée par la surveillance biologique (1 mesure) = 2 (si noté qu'il s'agit de l'exposition typique = 3)
- E - Concentration moyenne mesurée à l'aide des échantillonneurs personnels ou estimée par la surveillance biologique (plusieurs mesures pendant une semaine) = 3
- F - Concentration moyenne et pics mesurée à l'aide des échantillonneurs personnels ou estimée par la surveillance biologique (plusieurs mesures pendant une semaine) = 4
- G - Concentration moyenne mesurée à l'aide des échantillonneurs personnels ou estimée par la surveillance biologique (plusieurs mesures pendant plusieurs semaines) = 5
- H - Concentration moyenne et pics mesurée à l'aide des échantillonneurs personnels ou estimée par la surveillance biologique (plusieurs mesures pendant plusieurs semaines) = 6
- Si l'exposition n'est pas confirmée par la surveillance biologique, soustraire 1 point

Grille de la fiabilité:

- a - Groupe témoin absent = 1
- b - Statistique non appropriée = 1
- c - Groupes non ou mal appariés = 1
- d - Groupes non caractérisés = 1
- e - Groupe témoin non approprié = 2
- f - Groupe pas assez caractérisé = 2
- g - Petit nombre de sujets = 2
- h - Possibilité de facteurs autres que le styrène = 2
- i - Groupe témoin absent, mais corrélation avec exposition individuelle calculée = 3
- j - Pas de relation dose-effet = 3
- k - Signification des effets reste obscure = 1-3
- l - Étude bien menée = 4

Grille de la fiabilité totale:

- F = faible (si au moins une des classifications de la fiabilité d'exposition ou de la fiabilité d'effet = 1)
- M = moyenne (si au moins une des classifications de la fiabilité d'exposition ou de la fiabilité d'effet = 2 et l'autre ≥ 2)
- E = élevée (si au moins une des classifications de la fiabilité d'exposition ou de la fiabilité d'effet = 3 et l'autre ≥ 3)
- TE = très élevée (si les classifications de la fiabilité d'exposition et de la fiabilité d'effet = 4, 5 ou 6)

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Stéphane Babo, Ph.D. en toxicologie de l'environnement, pour sa participation à la rédaction document.