

## FICHE DEMETER

(Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction)

N° DEM 006

# Styrène

### Formule

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>

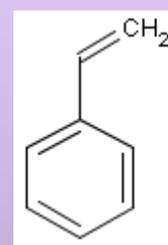
### Numéro CAS

100-42-5

### Famille chimique

Hydrocarbures aromatiques

### Formule éclatée



### Synonymes

Vinylbenzène

### Names / Synonyms

Styrene

### FT INRS

N° 2

[www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox)

### Biotox

[www.inrs.fr/biotox](http://www.inrs.fr/biotox)

### Glossaire

## SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet à faible dose
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet à faible dose
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Données insuffisantes	Embryotoxicité : pas d'effet en absence de toxicité maternelle
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : pas d'effet en absence de toxicité maternelle
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : modifications des taux de certains neurotransmetteurs et d'indices physiques du développement (à partir de 300 ppm)
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas d'effet

#### Légende



Pas d'effet



Pas d'évaluation possible



Preuves limitées d'un effet



Preuves suffisantes d'un effet

## CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

<b>Classification Mutagène</b>	UE : non classé (en cours de classification au niveau européen).
<b>Classification Cancérogène</b>	UE : en cours de classification. IARC : groupe 2B, l'agent pourrait être cancérogène pour l'homme (1994). EPA : en cours de révision.
<b>Classification Reproduction</b>	UE : non déterminé.
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	VME = 50 ppm (215 mg/m <sup>3</sup> ) (valeur française).

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physiques</b>	<b>Forme</b> : liquide incolore gras.
	<b>Solubilité</b> : très peu soluble dans l'eau, miscible à de nombreux solvants organiques.
	<b>Volatilité</b> : très volatil (tension de vapeur de 600 Pa à 20 °C).
	<b>Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poids moléculaire : 99,8</li> <li>• Pka</li> <li>• Liaison protéine</li> <li>• Coefficient de partage n-octanol/eau (<math>K_{ow}</math>) : <math>\log Kow = 3,02</math></li> </ul>
	<b>Autre</b> : l'odeur est perceptible à partir de 0,04 ppm. La pureté des préparations varient de 99,7 à 99,9 % et peuvent contenir moins de 0,1 % d'éthyle benzène, d'isopropylbenzène ou de 2-phénylpropène.
	<b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 4,33 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique et métabolisme</b>	<b>Voies d'expositions</b> : essentiellement absorbé par voies pulmonaire (sous forme vapeur) et cutanée (sous forme liquide), et exceptionnellement par voie digestive.
	<p><b>Métabolisme</b> : chez l'humain, 60 à 70 % de la quantité inhalée pénètrent dans l'organisme, l'absorption cutanée étant négligeable (5 %). Sous forme liquide, l'absorption cutanée n'excède pas 2 %.</p> <p>Le styrène se métabolise dans le foie, via les mono-oxygénases à cytochrome P450 en styrène 7,8-oxyde. Celui-ci est ensuite majoritairement transformé en styrène glycol, puis oxydé pour former l'acide mandélique et l'acide phénylglyoxylique. Plus de 90 % du styrène absorbé sont excrétés dans les urines sous forme de métabolites.</p> <p>Passage placentaire et présence dans le lait maternel du styrène et de ses métabolites chez l'animal.</p>
<b>Indices biologiques d'exposition</b>	Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1 <sup>ère</sup> page. Dans le cas contraire, les Indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

## DANGERS POUR LA REPRODUCTION

<b>Principales données humaines</b>	<p>Une série d'études épidémiologiques, mettant le plus souvent l'accent sur des effets sur le développement, ont été réalisées, mais les informations sur les conditions d'exposition et la taille des études les rendent peu exploitables. Néanmoins, les résultats des études sont le plus souvent négatifs et les données disponibles chez l'homme ne permettent certainement pas, pour les niveaux d'exposition étudiés, d'établir de relation entre l'exposition au styrène et le risque d'avortements spontanés, de malformations congénitales, le poids de naissance, les troubles des cycles menstruels, la fécondité, la fertilité masculine ou féminine ou la qualité du sperme. Dans l'ensemble, il n'existe pas de preuve évidente de l'effet du styrène sur la reproduction chez l'humain, mais les données sont trop limitées pour pouvoir l'exclure.</p> <p>Des données obtenues en milieu professionnel suggèrent une association entre l'exposition au styrène et l'augmentation du taux sérique de prolactine chez les salariés exposés par comparaison à ceux non exposés. Néanmoins, cette augmentation n'étant pas en dehors de la fourchette des valeurs normales, la fonction menstruelle et les autres effets sur la reproduction n'ayant pas été examinés, la pertinence clinique de ces résultats est incertaine. Par conséquent, il n'existe pas dans son ensemble d'éléments suffisants permettant d'affirmer que le styrène entraîne des effets indésirables sur la fonction endocrinienne chez l'humain.</p>
-------------------------------------	---

<b>Principales données animales</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Synthèse de l'évaluation des risques</b>
<p>European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment Report. Styrene. Draft for publication, June 2008. United Kingdom. R034_0806_hh_publication. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2008 : 428 p.</p>	<p><b>Effets sur la fertilité</b></p> <p>La fertilité et la capacité de reproduction de rats n'ont pas été altérées par l'exposition jusqu'à 500 ppm de styrène (2 165 mg/m<sup>3</sup> soit environ 260 mg/kg/j) administré par inhalation sur deux générations, malgré la présence d'une toxicité parentale observée à cette même dose (dégénérescence de l'épithélium olfactif et baisse de croissance pondérale).</p> <p>Aucune des études présentant des données pertinentes ne permet de justifier que le styrène puisse entraîner des effets sur la capacité de reproduction, une toxicité testiculaire, des anomalies du sperme ou atteindre les organes de la reproduction.</p> <p>Ainsi, les données prises dans leur globalité indiquent que le styrène ne présente pas de danger potentiel vis-à-vis de la fertilité ou de la capacité de reproduction chez l'animal.</p> <p><b>Effets sur le développement</b></p> <p>On dispose de nombreuses études de toxicité sur le développement réalisées par inhalation ou par voie orale sur plusieurs espèces, mais la plupart sont soit mal conçues ou trop succinctes. L'exposition par voie cutanée n'est pas documentée.</p> <p>Chez le rat, les études par inhalation n'ont pas montré d'effet sur les paramètres de toxicité foetale, classiquement examinés, aux doses non toxiques pour les mères pouvant atteindre 600 ppm. Des retards sur le développement des petits ont été rapportés dans plusieurs études non BPL ou ne répondant pas aux normes de l'OCDE pour des expositions à 300 ppm n'ayant pas entraîné de toxicité maternelle manifeste. Ces effets ont récemment été confirmés dans une étude de reproduction sur deux générations, de bonne qualité, qui rapporte en particulier chez les petits F2 exposés à la plus forte dose de 500 ppm plusieurs types de retards sur le développement (retard dans l'apparition de marqueurs du développement avant sevrage et de la séparation du prépuce, baisse de l'aptitude à la nage, léger retard dans le profil normal de l'activité motrice et diminution de la force d'agrippement des pattes antérieures) dont également une baisse de croissance pondérale. Il convient de remarquer ici que, contrairement aux études précédentes, les retards sur le développement décrits dans cette étude réalisée sous BPL et répondant aux normes de l'OCDE sont observés à des doses entraînant une toxicité maternelle (baisse pondérale de 6 à 7 % et dégénérescence de l'épithélium nasal olfactif). Aucune neurotoxicité développementale n'a spécifiquement été observée dans cette étude, y compris à la plus forte dose testée de 500 ppm.</p> <p>Les études par inhalation réalisées sur d'autres espèces (souris, lapin et hamster) n'ont pas apporté de preuves évidentes quant à la toxicité du styrène sur le développement.</p> <p>Seules des études chez le rat ont été réalisées par voie orale ; la plupart n'ont montré aucun effet significatif sur les paramètres foetaux classiquement examinés jusqu'aux doses de 250 mg/kg/j,</p>

toxiques pour les mères.

Dans l'ensemble, l'analyse des paramètres structuraux dans les études par inhalation jusqu'à 600 ppm ou 250 mg/kg/j par voie orale, et des paramètres neurologiques dans les études par inhalation jusqu'à 500 ppm, amène à conclure à une absence d'effet du styrène sur le développement. Toutefois, la croissance et le développement post-natal des petits (retard dans l'apparition de marqueurs du développement avant sevrage et de la séparation du prépuce, baisse de l'aptitude à la nage, léger retard dans le profil normal de l'activité motrice et diminution de la force d'agrippement des pattes antérieures) sont retardés chez le rat aux doses de 300 à 500 ppm, entraînant dans certains cas une toxicité maternelle. L'exposition à 150 ppm (120 mg/kg/j) de styrène sur deux générations n'entraîne aucun effet sur le développement chez le rat, si ce n'est une légère diminution (10 %) du poids corporel des petits.

À partir de l'ensemble de ces informations, il est suggéré, dans le cadre de la caractérisation des risques, de considérer la NOAEL de 150 ppm comme étant la valeur de référence d'exposition au styrène sans effet sur le développement. Malgré la baisse de poids corporelle des petits observée à cette dose de 150 ppm, cette baisse n'excédant pas 10 %, se limitant au poids des petits de la génération F2 et n'étant pas accompagnée d'autres effets, il n'a pas été jugé utile de retenir une NOAEL de plus faible concentration pour les petits. Cette information sera prise en compte pour juger de l'adéquation des marges de sécurité dans la caractérisation des risques.

- Les études sur le métabolisme réalisées chez l'homme et l'animal, tendent à suggérer que l'homme serait bien moins sensible aux produits de transformation du styrène que le rat, et plus encore que la souris (l'oxyde-styrène d'apparition plus lente, est également plus rapidement détoxifié chez l'homme que chez les rongeurs). Cet élément est essentiel à prendre en compte au cours de l'extrapolation des données de l'animal vers l'homme.
- Aucun consensus n'a pu être trouvé quant à une éventuelle classification (ou non) du styrène vis-à-vis de la reprotoxicité [Repro cat. 2 ; R61/Repro cat. 3 ; R63] (Draft Risk Assessment Report, 2008). Il est précisé que le comité d'évaluation des risques devra se prononcer sur la toxicité de la reproduction du styrène monomère avant de pouvoir l'inclure dans l'annexe VI du règlement CLP de l'Union européenne. Cela devrait avoir lieu en 2011.

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

Les effets du styrène sur la fertilité ont été testés selon des études adéquates de bonne qualité. Aucun signal d'alerte n'a été détecté.

En cas de difficultés à procréer, il n'y a pas d'élément permettant de soupçonner ce produit.

### Exposition durant la grossesse

Les effets du styrène sur le développement *in utero* ont été testés selon les règles actuellement considérées comme optimales afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement fœtal. Aucun signal d'alerte n'a été détecté. D'après ces études, on peut donc considérer qu'en cas d'exposition n'entraînant pas de signe de toxicité chez la mère, le risque d'effet sur l'embryon ou le fœtus est peu probable. Il n'y a donc pas de précaution spécifique à l'état de grossesse à prendre avec ce produit.

Cependant, l'effet « famille » des solvants organiques est à considérer. Les études épidémiologiques ont montré pour des expositions à de fortes concentrations, une augmentation des avortements ou des petits poids à la naissance. Testés individuellement sur l'animal, ces solvants ne montrent parfois pas d'effet. Nous considérons que pour les solvants organiques, il est conseillé d'exposer le moins possible les femmes enceintes. La Société française de médecine du travail recommande une exposition inférieure à 10 % de la VME ou de l'IBE\*.

En cas d'exposition concomitante à plusieurs solvants, la règle d'additivité des risques devra être utilisée  $C = C1/VME1 + C2/VME2 + \dots + Cx/VMEX$  devra être inférieur à 0,1. Si une exposition par voie cutanée est possible, cette voie d'exposition sera également prise en compte et la mesure des marqueurs biologiques d'exposition sera privilégiée.

### Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons retrouvé aucune étude publiée chez l'homme sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Dans le doute, on évitera d'exposer une femme allaitant à des niveaux supérieurs à ceux autorisés durant la grossesse. Cette position est renforcée par le fait qu'il s'agit d'un solvant, produit susceptible de passer dans le lait. En cas de signes cliniques chez l'enfant (sommolence, troubles digestifs...), une consultation pédiatrique est conseillée.

Les règles générales de prévention du risque chimique s'appliquent. Notamment l'employeur doit pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition procéder à l'évaluation des risques encourus pour la santé (art. R. 4412-5 du Code du Travail). Il prend en compte entre autre « la nature, le degré et la durée d'exposition, les conditions dans lesquelles se déroulent les activités ».

L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (art. R. 4412-15 du Code du Travail).

En cas d'impossibilité, la substitution par un autre agent chimique moins dangereux est préconisée. Si elle n'est pas possible, l'émission de polluants doit être réduite au maximum, les polluants captés à la source, et en dernier lieu des mesures de protection individuelle doivent être proposées.

\* Conso F, Contassot JC, Falcy M, Faupin F et al. - Salariées enceintes exposées à des substances toxiques pour le développement fœtal. Surveillance médicale. Recommandations de la Société française de médecine du travail, novembre 2004. Pratiques et déontologie TM 3. *Doc Méd Trav.* 2005 ; 101, 1<sup>er</sup> trimestre 2005 : 9-20.

## RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 1) Styrène (2002, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
<b>Étiquetage</b>	Aucun
<b>ECB</b> Risk assessment Summary risk assessment report	Ecb 034 (05/2002) 2002
<b>NTP CERHR</b>	Aucun
<b>NTP Organ systems toxicity abstracts</b> NTP TER NTP RDGT NTP RACB	Aucun Aucun Aucun
<b>TOXNET</b> HSDB CCRIS GENE-TOX IRIS	>= 1982 08/11/2002 08/08/2002 Aucun 04/1997
<b>Bases de données bibliographiques</b> INRS-Biblio Toxline Dart Medline	Février 2009
<b>Ouvrages spécifiques reproduction</b> Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage	2001 1991 Aucun

Seules les recherches dans les bases de données bibliographiques (INRS-Biblio, Dart, Toxline, Medline) et dans les dossiers d'expertise (ECB, CERHR, NTP, ATSDR, Dossier étiquetage européen) ont été réactualisées en février 2009 et les articles apportant des informations nouvelles pris en compte dans la rédaction de la fiche.