

## Styrène

Famille \_\_\_\_\_ Hydrocarbures aromatiques

Fiche(s) toxicologique(s) \_\_\_\_\_ 2

Fiche(s) VLEP \_\_\_\_\_ ■ Styrène

Mention "peau" signalant la possibilité de pénétration cutanée importante proposée par l'Anses

Numéro CAS principal \_\_\_\_\_ 100-42-5

Synonymes \_\_\_\_\_ Vinylbenzène  
Ethénylbenzène  
Phényléthylène

## Dosages disponibles pour cette substance

- Acide mandélique + acide phénylglyoxylique urinaires
- Styrène urinaire
- Styrène sanguin

## Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

### Toxicocinétique - Métabolisme

Le styrène est absorbé en milieu industriel surtout par inhalation de façon rapide, sous forme de vapeurs (plus de 60 % du produit inhalé sont absorbés), et par voie cutanée, de façon non négligeable pour la forme liquide (et moins de 5 % pour les vapeurs).

Le styrène est largement distribué, principalement dans les tissus graisseux.

Il est métabolisé en majeure partie dans le foie par les mono-oxygénases à cytochrome P450 principalement en styrène-7,8-oxyde (composé au potentiel génotoxique) mais aussi en styrène-1,2-oxyde et styrène-3,4-oxyde.

Le styrène-7,8-oxyde est détoxifié ensuite selon 2 voies métaboliques distinctes :

- principalement (pour plus de 95 % de la quantité totale de styrène absorbé) transformation par hydrolyse en styrène glycol puis oxydation rapide (via l'alcool- et l'aldéhyde-déshydrogénases) en acide mandélique (AM) qui peut donner lui-même naissance à l'acide phénylglyoxylique (PG) et, pour une très faible part, en acide benzoïque et acide hippurique ;

- et pour 1 % de la quantité totale de styrène absorbé, conjugaison au glutathion et production des acides phénylhydroxyéthylmercapturiques sous la forme de leurs différents diastéréoisomères : formes R et S.

Les styrène-1,2-oxyde et styrène-3,4-oxyde sont transformés en 2- et 4-vinylphénols respectivement. Ce dernier, excrété sous forme glucuro- ou sulfo-conjuguée, représente 0,5-1 % des métabolites excrétés.

Le styrène induit son propre métabolisme.

Le styrène sanguin atteint un plateau dans la 2<sup>ème</sup> moitié du poste de travail de 8 heures. La demi-vie du styrène sanguin est biphasique : 0,6 heure et 13 heures.

Environ 95 % du styrène absorbé sont excrétés dans les urines sous forme des métabolites AM (85 %) et PG (10 %), le ratio acide mandélique/acide phénylglyoxylique urinaire pouvant varier avec le temps et selon les niveaux d'exposition.

L'élimination pulmonaire du styrène inchangé représente moins de 4 % ; une très faible quantité est éliminée sous forme inchangée dans les urines et la sueur (< 1 %).

L'élimination des AM et PG est biphasique : demi-vies respectivement de 4-9 heures / 17-26 heures pour l'AM et de 10 / 26 heures pour le PG. Les concentrations sont maximales en fin de poste. L'élimination du styrène est quasi totale en 4 jours ; une accumulation minime est possible tout au long de la semaine.

### Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage des acides mandélique (AM) et phénylglyoxylique (PG) urinaires en fin de poste de travail et en fin de semaine de travail sont le témoin de l'exposition du jour même mais aussi de la semaine (du fait de la possible accumulation d'AM au cours de la semaine de travail) et sont valables au niveau d'un groupe de travailleurs, en raison des larges variations individuelles.

Le dosage combiné des deux métabolites est à privilégier car il permet d'explorer complètement cette voie métabolique (AM + PG représentent à eux

seuls plus de 90 % de la quantité de solvant absorbé) et de s'affranchir des problèmes d'instabilité du PG dans l'urine qui se transforme en AM. Les concentrations d'AM augmentent dès le début de l'exposition (2<sup>ème</sup> heure) pour atteindre un pic à la fin du poste de travail. Au-delà de 150 ppm, le métabolisme du styrène arrive à saturation et le dosage de l'AM + PG n'est plus adéquat. AM et PG sont des indicateurs non spécifiques de l'exposition au styrène.

Les dosages d'AM + PG et d'AM seul sont bien corrélés à l'intensité de l'exposition, tandis que le dosage du PG seul (qui ne représente que 10 % des métabolites) l'est moins bien. Pour certains auteurs, la somme des AM et PG urinaires apparaît également bien corrélée aux effets neurologiques (altération de l'audition et dyschromatopsie).

La valeur limite biologique (VLB) de l'ANSES (AM + PG urinaires) est basée sur une exposition à la VLEP-8h réglementaire et contraignante de 100 mg/m<sup>3</sup> (23,3 ppm). Les prélèvements doivent être réalisés en fin de poste et fin de semaine (reflet de l'exposition de la semaine).

Chez des salariés du secteur des polyester renforcés aux fibres de verre exposés au styrène (niveaux médians de 24 à 94 mg/m<sup>3</sup>), les médianes des concentrations urinaires d'AM + PG sont de 7,3 à 331 mg/g de créatinine en fin de poste.

La concentration moyenne de AM + PG urinaires (101 prélèvements analysés) chez des salariés du même secteur en France est de 83 [6-1106] mg/g de créatinine en fin de semaine et fin de poste ; elle est influencée par la concentration en début de semaine et début de poste, la proximité avec la source d'émission, le procédé (le procédé en moule ouvert plus exposant que le travail en moule fermé), le contenu en styrène des résines. Les expositions sont nettement inférieures dans d'autres secteurs (effectif faible) avec des concentrations urinaires moyennes de AM + PG de 5 [1,2-41,4] mg/g de créatinine dans la production de polymères thermoplastiques ; 1,8 [1-3,6] mg/g de créatinine dans les garages (utilisation de mastics ou peintures contenant du styrène) ; 20,6 [8-71,5] mg/g de créatinine dans la réparation *in situ* de canalisations avec une résine thermodurcissable à base de styrène.

**Le dosage du styrène dans les urines** immédiatement en fin de poste de travail est recommandé comme indicateur biologique d'exposition : ce serait le paramètre le mieux corrélé aux concentrations atmosphériques de styrène, spécifique, non influencé par l'exposition à d'autres solvants (reflet de l'exposition du jour même). Il n'est pas influencé par les co-expositions à d'autres solvants ou à l'alcool.

La valeur limite biologique (VLB) de l'ANSES est basée sur une exposition à la VLEP-8h réglementaire et contraignante de 100 mg/m<sup>3</sup>.

Chez 13 verisseurs et 8 employés de l'industrie des matières plastiques renforcées exposés au styrène (concentrations atmosphériques médianes de 3,4 et 18,2 mg/m<sup>3</sup> respectivement), les concentrations médianes de styrène urinaire en fin de poste sont de 4,3 [1,8-53,6] µg/L et 7,5 [2,1-29,7] µg/L respectivement.

**Le dosage du styrène sanguin veineux** immédiatement en fin de journée de travail reflète l'exposition du jour même. Ce dosage spécifique est à utiliser comme test de confirmation en complément du dosage des métabolites urinaires. Une bonne corrélation existe entre les concentrations de styrène sanguin, de styrène urinaire et l'intensité de l'exposition. Par contre le styrène sanguin est mal corrélé avec la durée de l'exposition. Le BEI de l'ACGIH a été supprimé en 2015 ; il était accompagné d'une notation SQ "semi quantitative" (voir "Questions-réponses" en page d'accueil).

**Le dosage du styrène dans l'air expiré**, immédiatement en fin de poste de travail, reflèterait l'exposition très récente, mais pose le problème de la conservation et du transport de l'échantillon.

**Le dosage urinaire des acides phénylhydroxyéthylmercapturiques** spécifiques : N-acétyl-S-(1-phényl-2-hydroxyéthyl)-L-cystéine et N-acétyl-S-(2-phényl-2-hydroxyéthyl)-L-cystéine a été proposé ; ce marqueur spécifique du styrène, mais soumis à de larges variations individuelles, est bien corrélé à l'intensité de l'exposition ainsi qu'à l'excrétion urinaire des acides mandélique et phénylglyoxylique ; cependant il ne s'agit pas encore d'une méthode utilisable en routine.

**Le dosage du 4-vinylphénol urinaire** en fin de poste de travail a pu être proposé pour la surveillance de salariés exposés. Ce paramètre semble bien corrélé à l'intensité de l'exposition ainsi qu'à l'excrétion urinaire de AM + PG. Mais il s'agit d'un métabolite extrêmement minoritaire dont le dosage n'est pas recommandé pour des expositions faibles (interférence avec le tabagisme).

**Le dosage du styrène salivaire** a été proposé comme indicateur mais les données sont insuffisantes.

## Interférences - Interprétation

Dans l'interprétation du dosage des acides mandélique et phénylglyoxylique urinaires, on tiendra compte de la charge de travail (activité physique), de l'absorption cutanée, des médicaments (certains médicaments sont susceptibles d'inhiber le métabolisme du styrène), de la co-exposition à des solvants métabolisés en AM (éthylbenzène, phénylglycol, styrène glycol, styrèneoxyde...), de l'exposition à d'autres solvants (acétone, toluène, xylènes...) du fait d'une inhibition compétitive des systèmes enzymatiques. L'ajustement à la créatinine pour AM + PG urinaires est nécessaire.

Une consommation d'alcool en milieu de poste inhibe le métabolisme et retarde l'élimination de l'acide mandélique de 3 heures environ et diminue jusque 3 fois le taux d'acide mandélique urinaire. La consommation d'alcool devra être évitée le jour du prélèvement.

Il existe une variabilité inter-individuelle dans l'excrétion des métabolites urinaires du styrène du fait du polymorphisme génétique des enzymes impliquées qui pourrait expliquer des taux plus bas retrouvés chez certains individus dans un groupe homogène d'exposition.

Le dosage du PG doit être fait idéalement dans les 48 heures car il se dégrade rapidement en se transformant en AM.

Des précautions sont à prendre lors du recueil urinaire pour le dosage de styrène urinaire pour la contamination des échantillons : prélèvements réalisés au mieux en dehors des locaux de travail, après une douche et changement de vêtements. Les échantillons doivent être prélevés dans des flacons en verre presque complètement remplis et fermés avec un bouchon en polytétrafluoroéthylène.

Dans l'interprétation des résultats du styrène veineux, il faudra systématiquement tenir compte de l'absorption cutanée, d'une éventuelle contamination, de la charge physique, de la technique de dosage.

## Bibliographie spécifique

- Apostoli P, Alessandro G, Plaacidi D, Alessio L - Metabolic interferences in subjects occupationally exposed to binary styrene-acetone mixtures. *Int Arch Occup Environ Health*. 1998 ; 71 (7) : 445-52.
- Bonanni RC, Gatto MP, Paci E, Gordiani A et al. - Biomonitoring for exposure assessment to styrene in the fibreglass reinforced plastic industry: determinants and interferences. *Ann Occup Hyg*. 2015 ; 59 (8) : 1000-11.
- Brugnone F, Perbellini L, Wang GZ, Maranelli G et al. - Blood styrene concentrations in a "normal" population and in exposed workers 16 hours after the end of the workshift. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993 ; 65 (2) : 125-30.
- Carbonari D, Mansi A, Proietto AR, Paci E et al. - Influence of genetic polymorphisms of styrene-metabolizing enzymes on the levels of urinary biomarkers of styrene exposure. *Toxicol Lett*. 2015 ; 233 (2) : 156-62.
- De Rosa E, Cellini M, Sessa G, Scapellato ML et al. - The importance of sampling time and coexposure to acetone in the biological monitoring of styrene-exposed workers. *Appl Occup Environ Hyg*. 1996 ; 11 : 471-75.
- Fustinoni S, Campo L, Manini P, Buratti M et al. - An integrated approach to biomonitoring exposure to styrene and styrene-(7,8)-oxide using a repeated measurements sampling design. *Biomarkers*. 2008 ; 13 (6) : 560-78.
- Ghittori S, Maestri L, Imbriani M, Capodaglio E et al. - Urinary excretion of specific mercapturic acids in workers exposed to styrene. *Am J Ind Med*. 1997 ; 31 (5) : 636-44.
- Gobba F, Galassi C, Ghittori S, Imbriani M et al. - Urinary styrene in the biological monitoring of styrene exposure. *Scand J Work Environ Health*. 1993 ; 19 (3) : 175-82.
- Linhart I, Mraz J, Dabrowska L, Malis M et al. - Vinylphenylmercapturic acids in human urine as biomarkers of styrene ring oxidation. *Toxicol Lett*. 2012 ; 213 (2) : 260-65.
- Manini P, De Palma G, Andreoli R, Goldoni M et al. - Determination of urinary styrene metabolites in the general Italian population by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Int Arch Occup Environ Health*. 2004 ; 77 (6) : 433-36.
- Persoons R, Richard J, Hervé C, Montlevier S et al. - Biomonitoring of styrene occupational exposures: Biomarkers and determinants. *Toxicol Lett*. 2018 ; 298 : 99-105.
- Prado C, Marin P, Simon P, Periago JF - SPE-GC-MS for the sampling and determination of unmetabolized styrene in urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2006 ; 830 (1) : 18-24.
- Richard J, Maitre A, Hervé C, Marques M et al. - Surveillance biologique de l'exposition professionnelle au styrène : déterminants de l'exposition et recommandations de prévention. *Arch Mal Prof Environ*. 2017 ; 78 (3) : 262-71.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PUBIRSST/T-03.pdf>).
- Styrene. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 261-86, 638 p.
- Styrene. Update 2015. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le styrène. [no CAS : 100-42-5]. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : ANSES ; 2010 : 81 p.
- Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition pour le styrène en vue de la construction de valeurs limites biologiques. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : ANSES ; 2014 : 78 p.

## Bibliographie générale

- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2023. Cincinnati : ACGIH ; 2023 : 287 p.
- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) ([https://www.dfg.de/en/dfg\\_profile/statutory\\_bodies/senate/health\\_hazards/index.html](https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html)).

## Pour en savoir plus

## Renseignements utiles pour le dosage de *Acide mandélique + acide phénylglyoxylique urinaires*

<b>Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte</b>	Acide mandélique + acide phénylglyoxylique urinaires : 3 mg/g de créatinine (95 <sup>ème</sup> percentile) (VBR Anses, 2014) [Anses, 2014]
<b>Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte observationnelles (OBS)</b>	<i>valeur non déterminée</i>
<b>VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)</b>	Acide mandélique + acide phénylglyoxylique urinaires : 600 mg/g de créatinine en fin de poste (de préférence en fin de semaine) (VLB Anses, 2014) [Anses, 2014]
<b>VBI européennes (BLV)</b>	<i>valeur non déterminée</i>
<b>VBI américaines de l'ACGIH (BEI)</b>	Acide mandélique + acide phénylglyoxylique urinaires : 150 mg/g de créatinine en fin de poste (ACGIH, 2023) [G1]
<b>VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)</b>	Acide mandélique + acide phénylglyoxylique urinaires : 600 mg/g de créatinine en fin d'exposition ou fin de poste (Valeur BAT, DFG 1996) [G2]
<b>Moment dans la semaine</b>	fin de semaine
<b>Moment dans la journée</b>	fin de poste
<b>Facteur de conversion</b>	1 mmol/L = 152 mg/L (acide mandélique) ; 1 mmol/L = 151 mg/L (acide phénylglyoxylique)
<b>Intervalle de coût</b>	Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur à barrette de diodes : de 12.0 € à 38.0 €, prix moyen 25.0 € Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 45.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 16.5 € Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détection en ultraviolet : de 33.1 € à 47.0 €, prix moyen 39.75 €

## Renseignements utiles pour le dosage de *Acide phénylglyoxylique urinaire*

<b>Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte</b>	Acide mandélique + acide phénylglyoxylique urinaires : 3 mg/g. de créatinine (95 <sup>ème</sup> percentile) (VBR ANSES, 2014) [Anses, 2014]
<b>VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)</b>	Acide mandélique + acide phénylglyoxylique urinaires : 600 mg/g de créatinine en fin de poste (de préférence en fin de semaine) (VLB ANSES, 2014) [Anses, 2014]
<b>VBI européennes (BLV)</b>	<i>valeur non déterminée</i>
<b>VBI américaines de l'ACGIH (BEI)</b>	Acide phénylglyoxylique + acide mandélique urinaires : 150 mg/g de créatinine en fin de poste (proposition de modification 2022) [ACGIH, 2022]
<b>VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)</b>	Acide mandélique + acide phénylglyoxylique urinaires : 600 mg/g de créatinine en fin de poste, après plusieurs postes (dernière modification 2002)
<b>Moment dans la semaine</b>	fin de semaine
<b>Moment dans la journée</b>	fin de poste
<b>Facteur de conversion</b>	1 mmol/L = 151 mg/L
<b>Intervalle de coût</b>	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 16.5 € Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 45.0 € Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur à barrette de diodes : de 12.0 € à 38.0 €, prix moyen 25.0 €

Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détection en ultraviolet : de 33.1 € à 43.0 €, prix moyen 38.42 €

## Renseignements utiles pour le dosage de *Styrène urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	_____	<i>valeur non déterminée</i>
Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte observationnelles (OBS)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	_____	Styrène urinaire : 40 µg/L en fin de poste (quel que soit le jour de la semaine) (VLB ANSES, 2014) [Anses, 2014]
VBI européennes (BLV)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	_____	Styrène urinaire : 20 µg/L en fin de poste (ACGIH, 2023) <b>[G1]</b>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	_____	indifférent
Moment dans la journée	_____	fin de poste
Facteur de conversion	_____	1 mmol/L = 104 mg/L
Intervalle de coût	_____	Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 48.0 €

## Renseignements utiles pour le dosage de *Styrène sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	_____	indifférent
Moment dans la journée	_____	immédiatement fin de poste
Facteur de conversion	_____	1 mmol/L = 104 mg/L
Intervalle de coût	_____	Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 48.0 €

## Historique

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	2022
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Renseignements utiles sur la substance</li> <li>▪ Renseignements utiles pour le dosage</li> <li>▪ Bibliographie</li> </ul>	2024