

Surveillance biologique : vers un nouveau dispositif de recueil urinaire

La surveillance biologique implique le mesurage, généralement dans l'urine et (ou) le sang, de paramètres (produits chimiques ou biochimiques) révélateurs d'une exposition. Le recueil des échantillons d'urine est réalisé par le biais de flacons, tubes ou seringues destinés à leur stockage et à leur transfert vers les laboratoires d'analyse. Pour la plupart des substances recherchées, la chaîne du froid et des délais brefs d'acheminement sont impératifs pour garantir leur conservation.

L'objectif de ce travail était de développer, dans une première étape, un dispositif mécanique simple et polyvalent de recueil d'urine permettant de s'affranchir des contraintes du conditionnement et du factage de l'échantillon sous forme liquide. La deuxième étape consistait en l'adaptation de ce dispositif au prélèvement de divers métabolites et en la recherche d'un support de piégeage susceptible d'en assurer la conservation, suivies d'une expérimentation en milieu industriel par application du dispositif à la surveillance de travailleurs exposés au disulfure de carbone, au benzène, au styrène et aux hydrocarbures aromatiques polycycliques. Le développement de méthodes analytiques impliquant une manipulation minimum des échantillons (élaboration de méthodes automatisées utilisables par les laboratoires d'analyse) faisait également partie des préoccupations avec comme perspective, la réduction du coût des analyses.

L'évaluation d'une exposition des travailleurs aux substances chimiques présentes au poste de travail est généralement réalisée par le mesurage atmosphérique ou (et) la surveillance biologique. Le mesurage atmosphérique permet de déterminer la concentration en polluants dans l'air ambiant. Cette mesure, pertinente lorsque la voie de pénétration du toxique se fait essentiellement par inhalation, est cependant insuffisante lors d'une exposition incluant les voies de pénétration percutanée ou digestive. La surveillance biologique est alors utilisée comme moyen complémentaire d'investigation, permettant une meilleure évaluation de l'imprégnation par la mesure de marqueurs. Ces marqueurs peuvent être la substance elle-même ou son (ses) métabolite(s).

Parmi les milieux biologiques concernés, le sang, la salive et l'urine sont les plus fréquemment utilisés pour effectuer de telles mesures, avec prédominance de l'urine. En effet, contrairement au sang dont le prélèvement, plus délicat, nécessite un « geste » invasif, l'urine permet des recueils aisés tout en fournissant des indications relativement fiables et précises sur l'exposition. De plus, le recueil d'urine est mieux accepté par le salarié. Il permet, en outre, la récupération de toutes les mictions émises sur une période

de temps déterminée afin de réaliser un meilleur suivi de l'excrétion des substances recherchées (étude d'une cinétique d'élimination).

Ces substances possèdent généralement des valeurs de référence, les indices biologiques d'exposition (IBE) [1] destinés à aider le médecin du travail ou l'hygiéniste dans l'évaluation des risques pour la santé et à compléter les résultats du contrôle d'ambiance. Ces paramètres sont mesurés par des laboratoires spécialisés [2]. Pour ce faire, les échantillons sont généralement recueillis dans un flacon ou une seringue, en principe supposés hermétiques, en vue de leur transport vers les laboratoires d'analyse. Selon les paramètres recherchés, notamment les substances instables, l'échantillon doit parvenir au laboratoire dans les plus brefs délais avec, éventuellement, nécessité d'une réfrigération, voire d'une congélation.

En raison des contraintes induites par le système de recueil classique associées aux problèmes de précarité matérielle auxquels le personnel médical de la médecine du travail est susceptible d'être confronté (absence de réfrigérateur, impossibilité de stockage, etc.), le développement d'un nouvel outil de recueil facile d'emploi a été entrepris. Cet outil devrait offrir de meilleures conditions de transport et de conservation des échantillons. A plus ou moins longue échéance, son

R. SIMON¹, F. ANDRÉ¹,
P. DELSAUT¹, H. KIVISTÖ²,
C. GENDRE¹, N. FABRE³,
M. LAFONTAINE¹,
M. LAROCHE⁴
T. NICOT¹, I. PARK²,
T. REISER⁵,
P. SALIGNAC⁵,
A. STINES⁶

¹ INRS, Centre de Lorraine

² Finnish institute of occupational health, Helsinki, Finlande

³ GMSI d'Avignon, Groupement médico-social interprofessionnel d'Avignon

⁴ ASTER, Association pour la santé au travail d'Epinal et sa région

⁵ SIMTEM, Service inter-entreprises de médecine du travail de l'Est de la Moselle

⁶ MT 71, Service inter-entreprises de médecine du travail de Saône-et-Loire

INRS

Documents pour le Médecin du Travail
N° 93
1^{er} trimestre 2003

évolution vers un système de type «test rapide» a été envisagée afin de permettre le dosage semi-quantitatif, voire quantitatif, de ces substances sur les lieux même du travail.

Sur la base de travaux antérieurs [3, 4, 5], un dispositif de recueil d'urine a été élaboré et optimisé sous une forme mécanique dans un premier temps, puis sous un aspect physico-chimique dans un deuxième temps. Ce dernier aspect a consisté en la recherche, parmi divers matériaux, d'un support de piégeage idoine. Des essais ont ensuite été entrepris en laboratoire afin d'étudier son application au prélèvement et au dosage des métabolites :

- du styrène : les acides mandélique (AM) et phényl-glyoxylique (APG),
- du di-sulfure de carbone : l'acide 2-thiothiazolidine-4-carboxylique (TTCA),
- du benzène : l'acide *t,t* muconique,
- des hydrocarbures aromatiques polycycliques : le 1-hydroxypyrene (1-OHP).

La créatinine a également fait l'objet de travaux, une correction par ce paramètre étant souvent pratiquée.

Cette première phase achevée, une expérimentation pratique du dispositif a été réalisée avec, pour objectifs, de tester sa facilité d'emploi dans le cadre classique d'une surveillance biologique, de recueillir les avis critiques des utilisateurs et de valider, sur des échantillons urinaires de personnes exposées, les résultats obtenus en laboratoire (*annexe 1*).

Stockés dans des conditions différentes, ces échantillons ont été examinés au cours du temps (trois périodes définies) afin d'observer leur évolution et l'influence respective des paramètres de conservation. Ce document résume les résultats de plus de trois mille analyses effectuées au cours de ces trois dernières années de recherche, d'essais en laboratoire et d'études d'application de ce dispositif au sein d'entreprises mettant en œuvre ou générant les composés chimiques étudiés.

Protocole et méthodes

LE DISPOSITIF

Il est constitué des éléments en plastique inerte suivants (*figure 1 et photos ci-contre*) :

- une seringue à volume fixe : seringue à butée (1,2 ml ou 4,5 ml),
- une cartouche de recueil (L = 50 mm, d = 15 mm) étiquetée et remplie d'un support destiné à piéger l'urine ou les substances d'intérêt,
- un adaptateur permettant de relier la seringue à

la cartouche,

- un cône (embout de prélèvement).

Selon les substances d'intérêt, le support de prélèvement inclus dans la cartouche peut être modifié. Il fait principalement appel, pour le piégeage, soit au principe de l'absorption, soit au principe de l'adsorption-concentration.

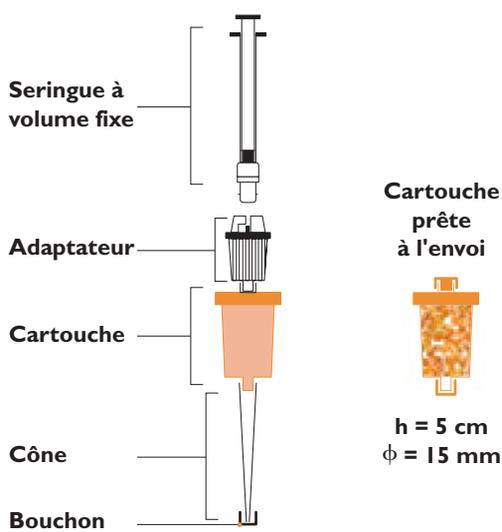
L'ensemble («kit»), simple d'utilisation, est fourni pré-monté avec un mode d'emploi et des bouchons destinés à obturer la cartouche après le recueil. Dans le cas du piégeage par absorption (AM et APG, TTCA, acide *t,t* muconique), les cartouches sont pesées au

Le dispositif avant le recueil urinaire.



laboratoire avant et après le prélèvement afin de connaître la masse exacte d'urine piégée. Dans le cas du piégeage par adsorption-concentration (1-OHP), c'est le volume fixe de la seringue utilisée (4,5 ml) qui permet de déterminer le volume total d'urine ayant percolé au travers de la cartouche.

Fig. 1 : Schéma du dispositif mécanique de recueil urinaire.



Le dispositif après le recueil.



Après recueil de l'échantillon dans un flacon ou un verre à pied, l'opération de prélèvement est effectuée comme suit :

- l'embout est plongé dans le liquide,
- le piston de la seringue est tiré en butée,
- le liquide imbibe progressivement le support de la cartouche (entre 10 à 20 secondes pour le piégeage par absorption, et 45 à 60 secondes pour le piégeage par adsorption - concentration),
- l'embout, puis la seringue et son adaptateur sont déconnectés de la cartouche,
- la cartouche est obturée avec les bouchons prévus à cet effet.

Cette dernière peut alors être stockée à température ambiante, à l'abri de la lumière en attendant son envoi au laboratoire sous simple enveloppe postale (la stabilité des échantillons étudiés est assurée pour une durée de 15 à 21 jours après le recueil, voire plus selon les cas).

LES ESSAIS EN LABORATOIRE

Pour chaque métabolite étudié, des essais d'absorption et de désorption ont été systématiquement réalisés sur des échantillons dopés (trois concentrations étudiées correspondant généralement à l'IBE, IBE/4 et l'IBE/10) avec, pour but, la recherche du meilleur support de piégeage parmi divers matériaux (silice divisée nue, silice divisée greffée, Kieselguhr®, Florisil®, etc.), suivie de la recherche d'un solvant de désorption optimal, compatible avec le support et la méthode analytique utilisée. L'ensemble devait fournir un taux de récupération optimum pour chaque substance.

Cette première étape réalisée, le comportement des échantillons dopés et déposés sur le support sélectionné était examiné. Les temps de séjour sur la cartouche étaient respectivement de 1, 7 et 30 jours à température ambiante, puis de 3 mois dont 1 mois à température ambiante suivi de 2 mois au réfrigérateur ou au congélateur.

Après confirmation de la bonne conservation des métabolites sur la cartouche et de leur récupération quasi quantitative, le dispositif était expérimenté en milieu industriel.

LES RECUEILS EN ENTREPRISE ET LA CONSTITUTION DES SÉRIES

Le but de cette étude n'était pas d'établir une corrélation entre l'exposition et l'imprégnation chez des sujets exposés à ces solvants mais de valider le disposi-

tif de recueil et la cartouche associée en milieu industriel. Les recueils d'urine ont donc été effectués un jour quelconque de la semaine, en début et fin de poste (urines spots) afin de disposer d'échantillons réels pour ces validations.

Chaque fois que cela était possible, les deux systèmes, flacon traditionnel en polyéthylène et «kit», étaient confiés au personnel médical des entreprises concernées. Ces entreprises fabriquaient des résines polyesters dans le cas du styrène (≈ 80 échantillons) et de la viscosse dans le cas du disulfure de carbone (≈ 50 échantillons). Pour le benzène (≈ 80 échantillons), des tests ont eu lieu dans une entreprise pratiquant la distillation de jus pyrolytique (notamment lors de l'opération de démontage et de nettoyage de colonnes de distillation). Pour les HAP, une fabrique de disques de carbone et une entreprise d'imprégnation de bois à la créosote nous ont permis de tester les dispositifs à adsorption-concentration (≈ 50 échantillons).

Afin de suivre l'évolution des échantillons au cours du temps et d'observer l'influence respective des conditions de conservation, cinq séries ont été constituées comme suit après recueil de l'urine :

→ série «flacon», fraction de l'urine conditionnée dans les flacons classiques d'acheminement et réfrigérée ; analyses effectuées dans les 24 - 72 h (au plus tard dans les cinq jours) ayant suivi le recueil,

→ série «kit 7 jours», fraction de l'urine prélevée avec le «kit», conservée 7 jours à température ambiante et à l'abri de la lumière ; analyses effectuées généralement à partir du 7^e jour ayant suivi le recueil,

→ série «kit 1 mois», fraction de l'urine prélevée avec le «kit», conservée 1 mois à température ambiante et à l'abri de la lumière ; analyses faites environ 1 mois après le jour du recueil,

→ série «kit 3 mois», fraction de l'urine prélevée avec le «kit», conservée 1 mois à température ambiante et à l'abri de la lumière puis deux mois (voire trois mois selon les cas) au réfrigérateur (ou au congélateur) ; analyses réalisées après cette période,

→ série «flacon congelé» ; quand les volumes d'urines recueillis le permettaient, fractions de l'urine conditionnées en petits volumes et conservées au congélateur ; analyses réalisées à un moment quelconque après le recueil, la congélation étant censée assurer la conservation intégrale de l'échantillon.

Le choix de la température ambiante a été dicté par l'intérêt de s'affranchir de la contrainte de la réfrigération (opération indispensable dans le cas du prélèvement classique par flaconnage). Quant aux temps de vieillissement de 7 jours et 1 mois, ils ont été choisis en partant de l'hypothèse que les délais de transport pouvaient être sujets à de larges fluctuations.

TRAITEMENT ET ANALYSE DES ÉCHANTILLONS

Après réception au laboratoire, la cartouche est pesée puis soit désorbée par simple percolation avec le solvant de désorption approprié en vue d'une analyse immédiate, soit conservée à température ambiante ou au réfrigérateur dans l'attente d'un dosage ultérieur.

Le solvant de désorption est fonction des métabolites recherchés ainsi que de la technique analytique utilisée. Ainsi, différents désorbants ont été testés et utilisés : un mélange eau méthanol (8 : 2 ; v/v), une solution aqueuse d'acide formique 1 %, une solution d'acide perchlorique 0,1 M, une solution aqueuse d'acide acétique 1 % et une solution aqueuse de chlorure de sodium 0,2 M. Le volume de percolation (2,5 à 5 ml) est soit prédéfini puis pesé pour plus de précision, soit ajusté après le recueil du désorbat dans une fiole jaugée. La technique de désorption choisie dépend du degré de précision souhaité et des techniques utilisées. Elle dépend également des habitudes du laboratoire d'analyse. Pour le 1-OHP, la cartouche est lavée avec 2 ml de méthanol puis 2 ml d'un tampon acétate de sodium 0,4 M. Le mélange récupéré est ensuite dilué avec 10 ml du même tampon en vue de l'hydrolyse.

Les méthodes d'analyse utilisées étaient des méthodes classiques décrites dans la littérature [6 à 11]. Ainsi, selon les composés, les analyses ont été réalisées soit par électrophorèse capillaire, soit par chromatographie liquide haute performance (voire les deux). Des méthodes automatisées, spécialement élaborées pour l'occasion, ont également été utilisées. Ces méthodes présentent l'avantage de n'impliquer ni purification, ni manipulation spéciale de l'échantillon préalable à l'analyse. Son injection se fait directement dans le système de chromatographie, la purification étant réalisée en ligne par le biais d'une technique originale de commutation de colonnes [8, 11]. Le traitement se limite à une simple désorption des cartouches avec une hydrolyse dans le cas des HAP.

Dans tous les cas, il a été recherché un solvant de désorption compatible avec les méthodes analytiques classiquement utilisées par les laboratoires d'analyse et avec les méthodes automatisées développées. Ainsi, lorsque la méthode classique est utilisée, et qu'une étape d'extraction est requise par le protocole (cas des métabolites du styrène), celle-ci est effectuée sur la fraction de liquide issue de la cartouche.

Dans le cas de l'acide *t,t* muconique, après désorption du «kit», la fraction de liquide recueillie est passée sur la cartouche échangeuse d'anions préconisée dans la méthode analytique [10]. Pour plus de commodité, les deux cartouches peuvent même être connectées en série.

A l'exception de quelques échantillons, une duplication systématique des analyses n'a pu être effectuée. En

effet, en raison de leur nombre, les délais de vieillissement des échantillons n'auraient pu être respectés si chaque analyse avait été doublée. A noter qu'il a été également nécessaire de composer avec les opportunités des déplacements en entreprise.

TRAITEMENT STATISTIQUE DES RÉSULTATS

Afin d'apprécier leur degré de similitude et pour déterminer l'existence ou l'apparition d'un biais éventuel lié aux conditions de prélèvement ou de conservation des échantillons, une inter-comparaison des séries a été réalisée. Outre les éléments de statistiques descriptives, l'analyse statistique des résultats a fait intervenir les tests classiques (quand ils étaient applicables) tels que les tests de Wilcoxon, les tests t de séries appariées (les échantillons n'étant pas indépendants) et principalement l'analyse par régression linéaire avec transformations logarithmiques ou non, etc. Pour plus de commodité de lecture des outils de comparaison simples et visuels, dont les graphes des droites de corrélation et ceux de la méthode de Bland et Altman [12, 13] (assimilables aux graphes des différences ou des résidus), ont été utilisés. Le niveau de confiance choisi a généralement été celui de 95 %, niveau classiquement utilisé.

Cette analyse devait permettre de répondre aux questions suivantes :

- existe-t-il des différences significatives entre les résultats des séries en fonction du mode de prélèvement et de conservation ?
- si des différences sont constatées, sont-elles dues à des erreurs systématiques ou proportionnelles, des erreurs aléatoires, des erreurs de manipulations, etc. ?
- l'interprétation des résultats est-elle influencée par les différences ainsi quantifiées ?

REMARQUE :

Bien que les séries de mesures aient été réalisées sur les mêmes échantillons et que les conditions de normalité des distributions aient été vérifiées au préalable, l'application du test t sur séries appariées n'était pas toujours, a priori, la plus appropriée, selon Miller et Miller [14], pour comparer certaines séries entre elles. Soit l'étendue de la gamme des valeurs comparées était trop large (supérieure à plusieurs facteurs de 10 et, dans de tels cas, les erreurs, qu'elles soient dues au hasard ou systématiques, ne sont pas indépendantes de la concentration), soit les séries ne sont pas considérées comme appariées de par les critères de réalisation. Ainsi, et selon les auteurs précités, la régression linéaire resterait alors la méthode statistique la plus appropriée, surtout associée à la méthode de Bland et Altman.

Résultats

ASPECT PRATIQUE DU DISPOSITIF

Les utilisateurs ont montré un intérêt marqué pour le dispositif « prototype ». Quelques critiques ont été formulées à son encontre, notamment la mauvaise visualisation de l'imprégnation de la cartouche par le fluide (du fait de l'opacité de l'étiquette), le délai d'imprégnation de la cartouche (le remplissage de la cartouche n'est pas immédiat étant donné la perte de charge engendrée par le support), et l'inconvénient d'utiliser une seringue hypodermique classique qui nécessite le positionnement du piston face à un repère pour aspirer le volume de fluide requis, impliquant un geste malaisé.

Parmi ces imperfections, certaines ont été corrigées ou sont en passe de l'être. Ainsi, il est prévu de remplacer les étiquettes en papier par des étiquettes transparentes afin de mieux visualiser l'imprégnation de la cartouche par l'urine. Quant aux seringues hypodermiques classiques, elles ont été remplacées par des seringues à volume fixe : des seringues à butée. Le principe de ces dernières consiste à tirer simplement le piston à fond, jusqu'à son pincement par une butée, pour obtenir le volume souhaité.

Pour ce qui concerne les aspects positifs du système, les médecins ont apprécié la disparition des diverses contraintes associées à l'emploi du flacon telles que :

- les problèmes liés au factage (confection du colis postal, emballage, pesée pour affranchissement, etc.),
- les impératifs de l'acheminement (délais brefs, nécessité d'une réfrigération, etc.),
- la nécessité éventuelle d'un stockage en milieu réfrigéré ou congelé en cas d'envoi différé au laboratoire,
- les aléas d'un manque d'herméticité des flacons.

LES MÉTABOLITES DU STYRÈNE

Etude en laboratoire (échantillons dopés)

Lors des premiers essais en laboratoire, relatifs à l'étude de stabilité des métabolites sur le support, des ajouts dosés ont été réalisés sur un « pool » d'urines (concentrations voisines de l'IBE/5 et de l'IBE, soit



30 et 150 mg/l pour l'APG et 90 et 450 mg/l pour l'AM). Les résultats ont montré (tableau I) que les deux métabolites pouvaient être récupérés avec des rendements moyens supérieurs à 90 %, notamment pour l'acide phényl-glyoxylique, après un vieillissement de 7 jours à température ambiante et ce indépendamment de la concentration. Après un vieillissement de 3 semaines dans les mêmes conditions, le rendement reste supérieur à 80 % pour l'IBE/5 et à 90 % pour l'IBE. Ces observations se devaient d'être vérifiées «sur le terrain».

Expérimentation en milieu industriel (échantillons réels)

Avec la participation des médecins du travail, plus de 70 échantillons prélevés chez des salariés exposés à des vapeurs de styrène ont été recueillis pour la constitution des différentes séries, la série «flacon» et les séries «kit 7 jours», «kit 1 mois» et «kit 3 mois». Cette dernière série ne comprenait qu'une cinquantaine d'échantillons. En effet, selon les échantillons d'urine, seuls deux prélèvements sur cartouche ont pu être réalisés étant donné le faible volume d'urine recueilli.

Acide phényl-glyoxylique

Le tableau II regroupe les principaux paramètres de statistique descriptive relatifs à chacune de ces séries.

Pour ce qui concerne les droites de corrélation (figure 2), les séries «kit» 7 jours, 1 mois et 3 mois sont bien corrélées avec la série flacon (échantillons au temps $t = 0$) ; les pentes sont proches de l'unité (0,975 à 0,977) laquelle est encadrée par les intervalles de confiance, la valeur nulle de l'ordonnée à l'origine est également encadrée par les intervalles de confiance respectifs et les coefficients de corrélation sont supérieurs à 0,960. Ces résultats indiquent qu'il n'y a pas de biais apparent entre les séries.

L'examen des graphes de distribution des écarts absolus (graphes de Bland-Altman, figure 3) et des graphes de distribution des écarts relatifs (non représentés) confirme l'inexistence de biais apparent. Les moyennes (m) des écarts absolus sont respectivement de 3,5, -3,7 et 4,8 mg/l, soit environ moins de 4 % de la moyenne des valeurs de chaque série et les moyennes des écarts relatifs sont respectivement de 1,9, -2,6 et 6,4 %. L'existence de quelques points «aberrants» est notée mais ils représentent moins de 5 % du nombre total des échantillons.

En prenant en considération les incertitudes relatives associées aux mesures de cet acide par la technique d'électrophorèse capillaire, soit 3 à 8 % selon le domaine de concentration mesurée, le dispositif permet la bonne conservation de ce métabolite sur la cartouche au cours du temps. Ces résultats sont d'autant plus intéressants que l'instabilité de l'APG est connue [7, 15, 16].

TABLEAU I

APG - AM - Rendement des cartouches «kit»

		Rendement en % (n=6)		
		t initial	t 7 jours	t 1 mois
APG	IBE (150 mg/l)			
	Moyenne arithmétique	94,0	97,0	81,0
	Ecart-type	7,0	3,0	4,0
	IBE/5 (30 mg/l)			
	Moyenne arithmétique	91,0	82,0	89,0
	Ecart-type	2,0	3,0	6,0
AM	IBE (450 mg/l)			
	Moyenne arithmétique	103,0	94,0	78,0
	Ecart-type	2,0	3,0	3,0
	IBE/5 (90 mg/l)			
	Moyenne arithmétique	84,0	94,0	78,0
	Ecart-type	3,0	2,0	6,0

TABLEAU II

APG - Comparaison flacons / kits. Indicateurs statistiques de dispersion.

	Concentration en APG (mg/l)				
	«flacon»	«kit 7 jours»	«kit 1 mois»	«flacon»	«kit 3 mois»
	n=70	n=70	n=70	n=48	n=48
Extrêmes	3 - 710	2,5 - 734	2,5 - 688	3 - 710	2 - 776
Médiane	144,5	146,5	158,0	115	116,5
Moyenne géométrique	105,9	103,8	108,6	76,8	71,9
Moyenne arithmétique	181,5	177,8	185,2	153	148,2
Déviations standard	156,1	153,9	153,9	165,5	165,4



Faits complémentaires

Les bonnes capacités de conservation du dispositif élaboré ont été confirmées par l'expérience suivante. Il a été procédé à des ajouts dosés d'APG (4 concentrations, respectivement 25, 50, 100 et 200 mg/l) dans

divers échantillons d'urine (n = 20). Puis, après imprégnation des cartouches, les deux systèmes de recueil, flacons et cartouches, ont été placés à 35°C pendant 7 jours. La *figure 4* résume les résultats de cette expérience.

Après analyse, l'examen des valeurs trouvées en

Fig. 2. APG urinaire - Comparaison série flacon / séries « Kit » : influence du temps de stockage et de la température, droites de corrélation.

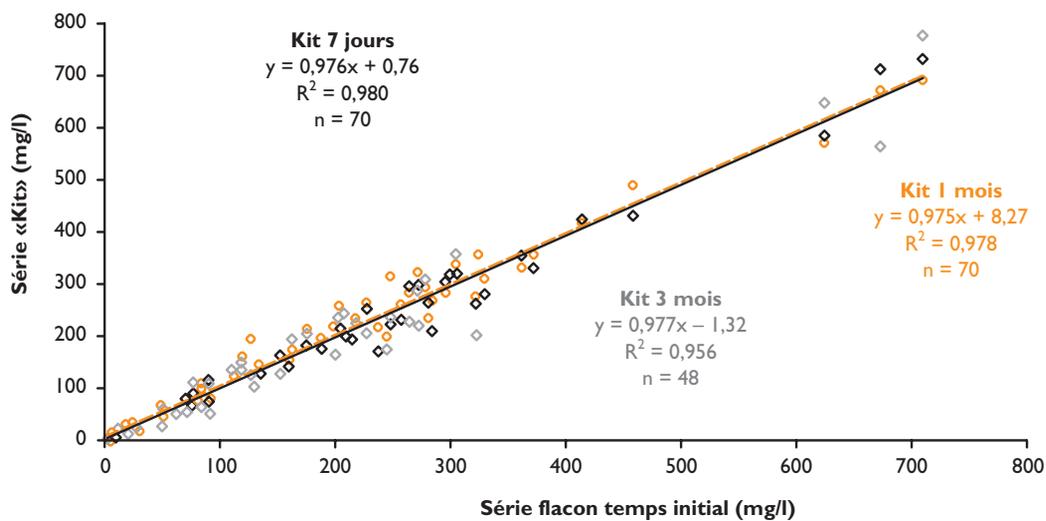


Fig. 3. APG urinaire - Comparaison série flacon / séries « Kit » : influence du temps de stockage et de la température, distribution des écarts absolus.

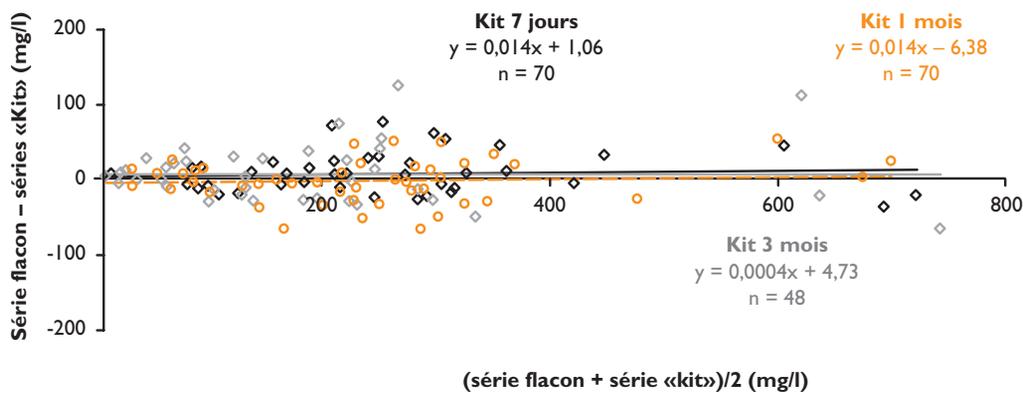
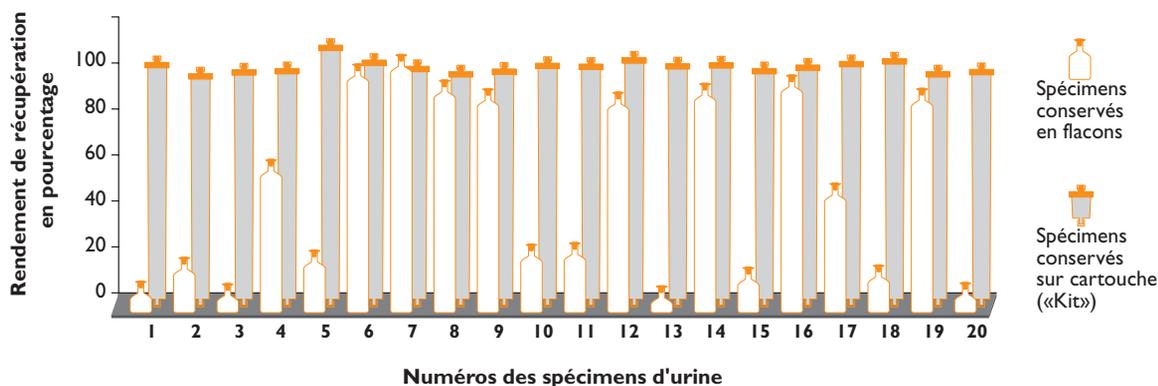


Fig. 4. Mise en évidence des propriétés de conservation de la cartouche du «Kit» par rapport au flacon pour l'APG (20 spécimens d'urine dopés et maintenus 7 jours à 35 °C).



* CLHP :
chromatographie
liquide à haute
performance

APG dans les échantillons issus du flacon et de la cartouche est explicite. Au sein du flacon, une diminution significative en APG (supérieure à 40 %), voire une disparition quasi totale, est notée pour plus de la moitié des échantillons, et ce, indépendamment de la concentration de départ. Conjointement, pour 8 échantillons sur 20, la formation d'AM et d'acide benzoïque est observée, et ce, en des proportions variables, fortement dépendantes du spécimen d'urine. Sur la cartouche, au contraire, la perte est minime (< 4 % en moyenne) et aucune formation significative d'AM n'est observée.

Ces données expérimentales ont été confirmées sur des échantillons «de terrain» reçus après de mauvaises conditions de transport (délai de 7 jours, températures de 25 à 35°C). Le prélèvement classique en flacon et le recueil sur dispositif avaient été réalisés conjointement. Après analyse, la concentration en APG des échantillons issus du flacon était inférieure de 30 % en moyenne à celle des échantillons issus de la cartouche. Inversement la concentration en AM était supérieure (environ 25 % en moyenne). Ces résultats corroborent les observations expérimentales précédentes (dégradation de l'APG avec augmentation conjointe des teneurs en AM pour les échantillons conservés en flacon). Dans de telles situations, l'intérêt de la cartouche est indéniable.

Acide mandélique

Le *tableau III* regroupe les principaux paramètres de statistique descriptive relatifs à chacune des séries. Pour le vieillissement 7 jours, une bonne corrélation est observée (*figure 5*) entre la série flacon et la série «kit». Pour les séries vieillissement 1 mois et 3 mois il n'en est pas de même ; les pentes sont respectivement de 0,885 et 0,920 et les intervalles de confiance n'encadrent pas l'unité, laissant supposer l'existence d'un léger biais. Ce biais traduirait une perte d'environ 10 % en moyenne. Les coefficients de corrélation sont supérieurs à 0,975. A l'examen des graphes de Bland et Altman (*figure 6*), l'existence de ce léger biais est confirmée ; cependant,

son amplitude n'augmente pas avec le vieillissement. Le biais pour la courbe «vieillissement 3 mois» est même inférieur à celui de la courbe «vieillissement 1 mois». Cette anomalie est principalement due à la présence de 2 valeurs «aberrantes» pour le vieillissement 1 mois ; supprimées de la sélection, la pente passe de 0,885 à 0,953 et la valeur du biais est réduite (assimilable à une perte moyenne < à 6 %) devenant inférieure à celle du biais observé pour la série vieillissement 3 mois, rendant les résultats plus cohérents.

Au regard des incertitudes relatives associées aux mesures de cet acide par la technique d'électrophorèse capillaire, soit 5 à 9 % selon le domaine de concentration mesuré, cette perte est faible, confirmant les observations obtenues lors des essais au laboratoire. Le dispositif est utilisable pour le prélèvement de l'acide mandélique.

Cette étude a été mise à profit pour développer et tester une méthode de dosage automatisée de ces acides par CLHP* (avec commutation de colonnes). Elle implique l'injection directe de l'échantillon dans le système de chromatographie, sans traitement préalable, et permet ainsi de s'affranchir de l'étape d'extraction liquide-liquide classiquement employée dans les diverses méthodes d'analyse de ces métabolites.

LE MÉTABOLITE DU DISULFURE DE CARBONE

Etude en laboratoire (échantillons dopés)

L'étude en laboratoire a été réalisée sur des urines (n=6) dopées à trois concentrations de TTCA, 0,8 mg/l, 2 mg/l et 8 mg/l. Les analyses ont été réalisées après des vieillissements respectifs de 7 jours, 1 mois et 3 mois à température ambiante. Les pertes en acide étaient inférieures à 5, 10 et 20 % pour les «kit 7 jours», «kit 1 mois» et «kit 3 mois» respectivement, et ce indépendamment de la concentration de départ (*tableau IV*).

TABLEAU III

AM - Comparaison flacons / kits.
Indicateurs statistiques de dispersion.

	Concentration en AM (mg/L)				
	«flacon» n=70	«kit 7 jours» n=70	«kit 1 mois» n=70	«flacon» n=50	«kit 3 mois» n=50
Extrêmes	1 - 1545	1 - 1460	1 - 1348	1 - 1396	1 - 1280
Médiane	125	132,0	130,0	78	69,5
Moyenne géométrique	103,7	103,3	101,8	77,3	62,9
Moyenne arithmétique	232,5	233,3	215,1	197,2	177,6
Déviations standard	307,9	305,3	276,1	281,6	277,8



Expérimentation en milieu industriel (échantillons réels)

L'expérimentation du dispositif sur des échantillons urinaires représentatifs d'une exposition au disulfure de carbone a été effectuée dans une fabrique de fibres synthétiques. L'exposition des salariés survenait lors de la

préparation et la mise en œuvre de la viscosse. Vingt salariés ont été concernés par les recueils, représentant 49 spécimens d'urine, répartis en 250 échantillons (flacon et cartouches). Comme décrit précédemment, les échantillons ont été partagés en cinq séries afin de suivre leur comportement au cours du temps selon les conditions de conservation et les modes de conditionnement.

Fig. 5. AM urinaire - Comparaison série flacon / séries «Kit» : influence du temps de stockage et de la température, droites de corrélation.

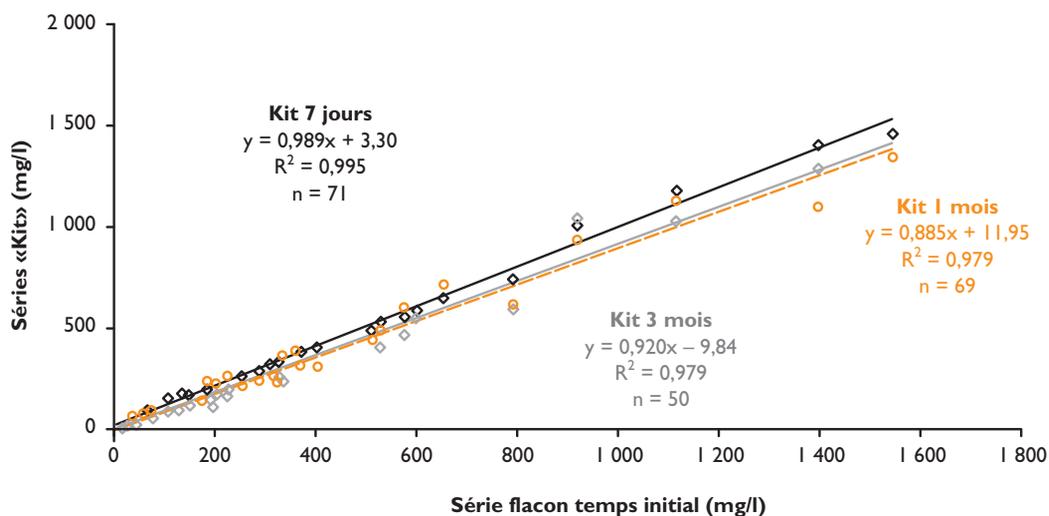
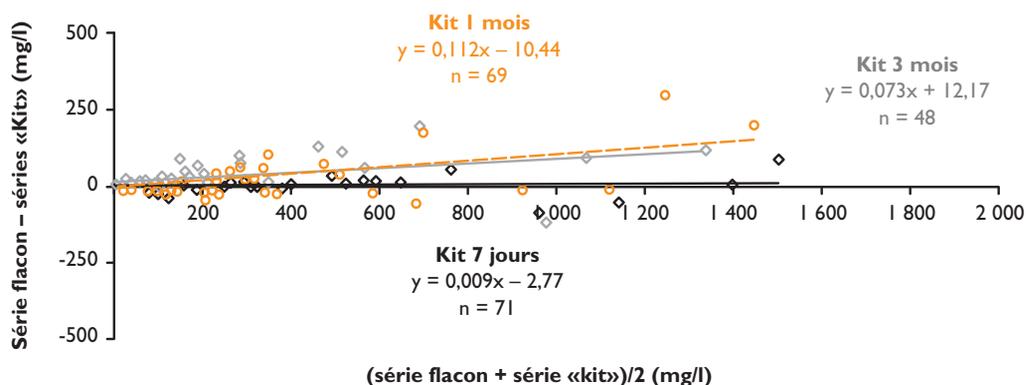


Fig. 6. AM urinaire - Comparaison série flacon / séries «Kit» : influence du temps de stockage et de la température, distribution des écarts absolus.



	Rendement en % (n=6)			
	t initial	t 7 jours	t 1 mois	t 3 mois
IBE (8 mg/l)				
Moyenne arithmétique	94,9	97,1	88,9	78,2
Ecart-type	1,2	1,8	0,8	1,0
IBE/4 (2 mg/l)				
Moyenne arithmétique	95,2	96,6	90,5	82,8
Ecart-type	1,4	2,0	1,7	0,7
IBE/10 (0,8 mg/l)				
Moyenne arithmétique	98,3	96,5	93,1	83,3
Ecart-type	1,5	1,5	2,7	4,1

TTCA-Rendement des cartouches « kit».

TABLEAU IV

INRS

Documents pour le Médecin du Travail N° 93 1^{er} trimestre 2003

L'examen des graphes (figures 7 et 8) confirme les conclusions de l'étude théorique. Comparativement au flacon, une perte moyenne de 3 % est enregistrée sur la cartouche après 7 jours et de 12 % après 1 mois à température ambiante. Pour la série «kit 1 mois» la pente est inférieure à 1 (0,877) et les intervalles de confiance n'encadrent pas l'unité laissant supposer l'existence d'un léger biais indiquant une perte moyenne d'environ 10 % en TTCA. Ce biais est à relier principalement aux trois valeurs «aberrantes» inexplicables et nettement visibles sur les graphes. Cette anomalie n'a pas été observée pour la série «kit 3 mois». Au regard de l'incertitude globale de la méthode (15 à 25 % selon les concentrations), ces pertes ne peuvent être considérées comme significatives.

Autre phénomène non élucidé et récurrent, l'effet de la congélation. Une augmentation de la concentration en TTCA d'environ 10 % en moyenne a été en effet notée suite à la congélation des échantillons après leur conservation à température ambiante et ce quelque soit le mode de conditionnement (flacon ou cartouche).

Le phénomène est flagrant pour trois ou quatre échantillons avec un taux d'augmentation supérieur à 50 %. Cette influence du froid reste inexplicée et mériterait d'être confirmée par des essais complémentaires.

Comparaison inter-laboratoires

Pour compléter l'étude d'application du dispositif, une comparaison a été effectuée avec un laboratoire du Finnish Institute of Occupational Health (FIOH) afin d'apprécier la reproductibilité. Quarante échantillons réels ont été envoyés selon les deux modes de conditionnement, en flacon ($t \text{ } ^\circ\text{C} < 0$) et sur cartouche ($t \text{ } ^\circ\text{C} = \text{ambiante}$). Trois séries avaient été constituées, une série flacon et deux séries «kit» destinées à être analysées après un, puis deux mois de vieillissement à température ambiante. En fait, pour cette dernière série, les laboratoires ont procédé au traitement des échantillons en des temps de vieillissement différents. Les analyses ont ainsi été effectuées après un séjour de un mois à température ambiante suivi de deux mois au réfrigéra-

teur par le laboratoire A (INRS) et après un séjour de deux mois à température ambiante par le laboratoire B (FIOH). L'analyse de la série flacon (échantillons congelés), a mis en évidence qu'il n'y avait pas de différence significative entre les résultats des deux laboratoires, indiquant que leurs performances analytiques étaient identiques. Pour la série «kit» conservée 1 mois à température ambiante, un biais correspondant à une perte moyenne comprise entre 15 et 18 %, a été mis en évidence. Les différences trouvées entre les valeurs s'inscrivent cependant dans le domaine de l'incertitude totale de la méthode qui est respectivement de 19 % pour une concentration en TTCA $> 0,8 \text{ mg/l}$ et de 27 % pour une concentration en TTCA $< 0,8 \text{ mg/l}$. Ce biais reste inexplicé car un deuxième essai inter-laboratoires portant sur une douzaine d'échantillons n'a révélé aucune différence significative.

L'histogramme (figure 9) résume et montre, pour les deux laboratoires, les effets de la température et des conditions de stockage. Les rendements de récupération moyens en TTCA obtenus pour chaque série «kit» par rapport à la série de référence (flacon congelé) diminuent avec la durée du stockage à température ambiante. La série intitulée «labo A kit 3 mois», pour laquelle la perte est inférieure à 4 % en moyenne, met en évidence l'influence de la réfrigération sur le taux de récupération de l'acide.

LE MÉTABOLITE DU BENZÈNE

Etude en laboratoire (échantillons dopés)

L'étude en laboratoire a été réalisée en utilisant deux types de support : le support échangeur d'anions Bond Elut SAX, classiquement employé dans le protocole d'analyse de l'acide *t,t* muconique [10], et le support développé par l'INRS. L'étude du vieillissement (tableau V) a montré que, pour des urines dopées avec le métabolite ($n = 6$ par concentration et par intervalle de temps), le support échangeur d'anions ne permettait pas une bonne récupération du métabolite au-delà

TABLEAU V

Acide *t,t* muconique - Rendements des cartouches «kit» et SAX

	Rendement en % (n=6)							
	t initial		t 7 jours		t 1 mois		t 3 mois	
	«kit»	SAX	«kit»	SAX	«kit»	SAX	«kit»	SAX
IBE (2 mg/L)								
Moyenne arithmétique	97,8	87,0	95,3	76,0	90,4	73,0	89,8	48,0
Ecart-type	1,3	7,1	0,6	25,0	1,3	15,0	3,3	10,0
IBE/4 (0,5 mg/L)								
Moyenne arithmétique	97,2	99,0	94,0	93,0	88,7	43,0	94,7	68,0
Ecart-type	1,0	5,3	1,2	7,5	1,8	31,9	2,5	38,8
IBE/20 (0,1 mg/L)								
Moyenne arithmétique	94,4	103,5	92,8	105,0	85,8	39,0	95,5	75,0
Ecart-type	2,6	3,1	3,6	2,9	3,2	18,1	3,0	18,6



Fig. 7. TTCA urinaire - Comparaison série flacon / séries « Kit » : influence du temps de stockage et de la température, droites de corrélation.

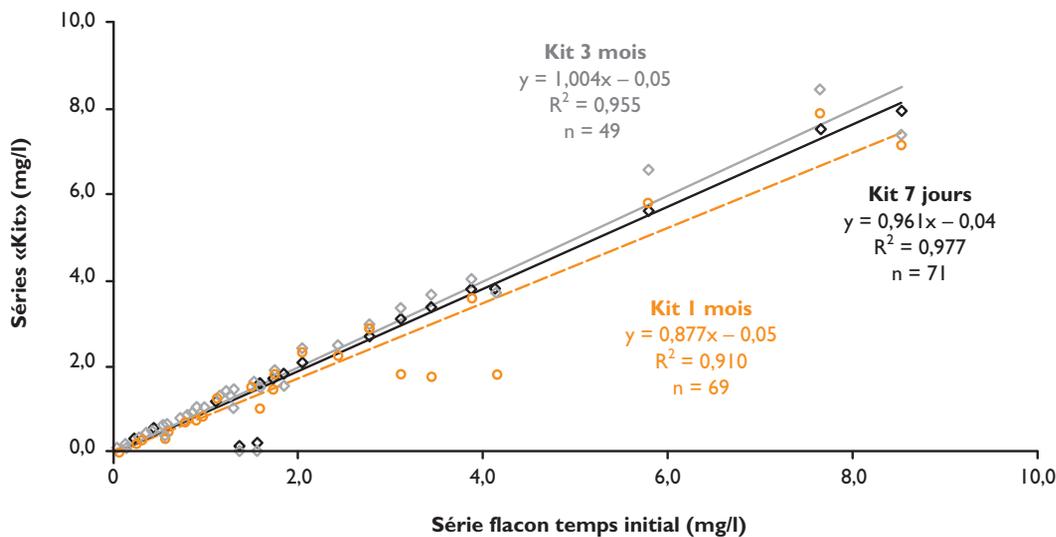


Fig. 8. TTCA urinaire - Comparaison série flacon / séries « Kit » : distribution des écarts absolus montrant l'influence du temps de stockage et de la température.

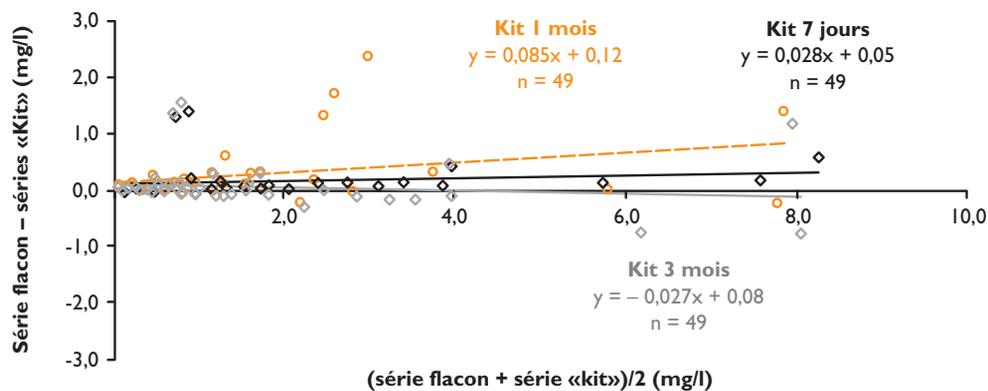
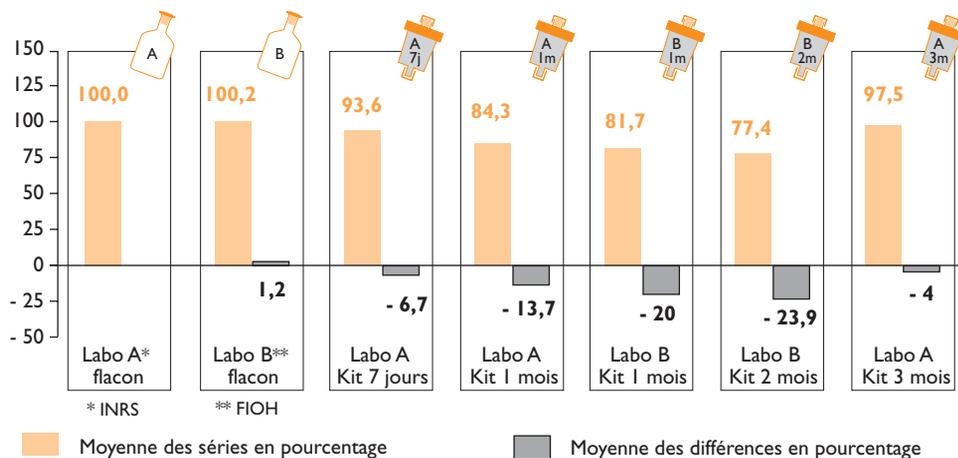


Fig. 9. TTCA urinaire - Histogramme des rendements de récupération pour les différentes séries étudiées résumant l'influence du temps de stockage et de la température.



de 7 jours de vieillissement. Les pertes dépassaient 30 en moyenne après un mois. Ces rendements médiocres restent inexpliqués, l'acide *t,t* muconique étant réputé relativement stable. A contrario, avec le support développé, les pertes moyennes en acide *t,t* muconique étaient inférieures à 8 % après une semaine de vieillissement à température ambiante et inférieures à 15 % après un mois.

Expérimentation en milieu industriel (échantillons réels)

L'expérimentation du dispositif sur des échantillons représentatifs d'une exposition au benzène

a été réalisée dans un atelier de distillation de jus pyrolygineux. Des prélèvements ont été effectués lors du démontage et du nettoyage de colonnes de distillation et après leur remise en service. Vingt-sept salariés ont été concernés par les recueils, soit 95 spécimens d'urine. Comme pour les substances précédemment étudiées, les échantillons ont été répartis en diverses séries afin de suivre leur évolution au cours du temps selon les diverses conditions de conservation (congélation, réfrigération et température ambiante) et les modes de conditionnement déjà évoqués (traditionnel en flacon ou via le dispositif). Le tout représentait un total de 400 échantillons.

Cinquante-cinq spécimens d'urine de la série

Fig. 10. Acide *t,t* muconique urinaire - Comparaison série flacon / séries « Kit » : influence du temps de stockage et de la température, droites de corrélation.

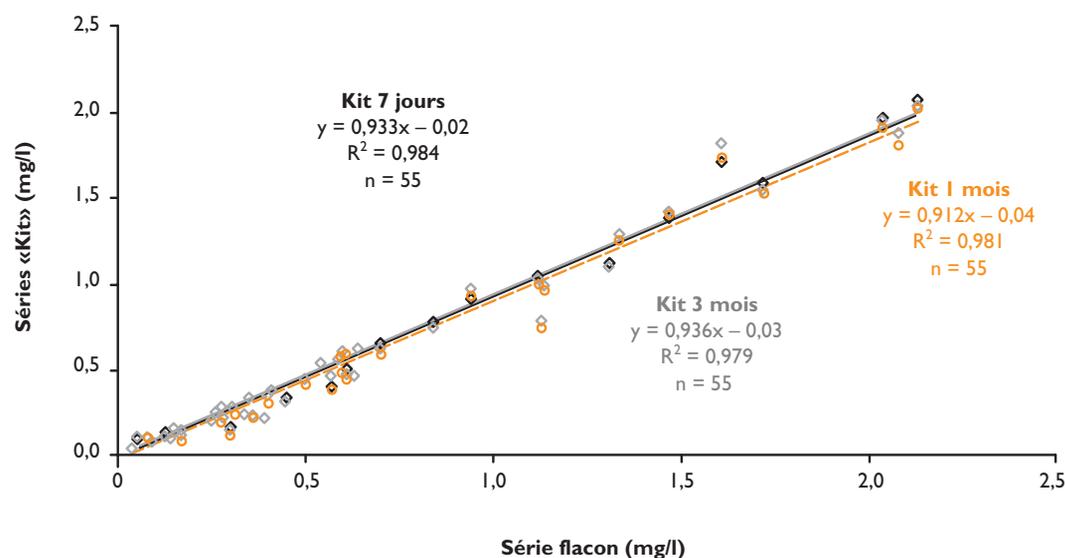
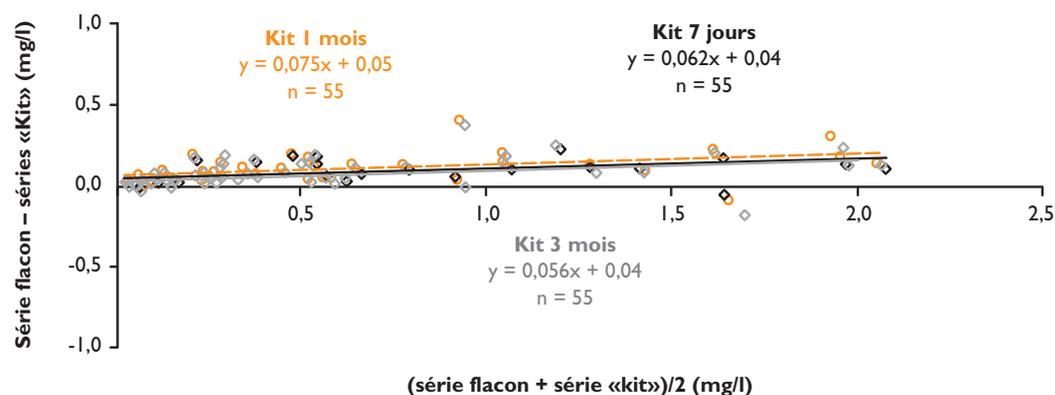


Fig. 11. Acide *t,t* muconique urinaire - Comparaison série flacon / séries « Kit » : influence du temps de stockage et de la température, distribution des écarts absolus.



«flacon» ont constitué la série de référence. La série «flacon» et la série «kit» ont été traitées et analysées par CLHP selon la méthode classique [10]. Les graphes des figures 10 et 11 résument les comparaisons effectuées avec les séries provenant des «kits». L'examen des droites de corrélation entre les différentes séries (figure 10) et des graphes de distribution des différences absolues (figure 11), montre l'existence d'un léger biais systématique inexplicé. Ce biais, assimilable à un déficit moyen inférieur à 10 % quelle que soit la série considérée, «kit 7 jours», «kit 1 mois» ou «kit 3 mois», est indépendant du vieillissement des échantillons au sein de la cartouche. En effet, aucune différence significative

n'est observée lorsque les séries «kit» sont comparées entre elles (figures 12, 13). Les résultats et les rendements observés lors de l'étude théorique sont confirmés, le support est applicable au prélèvement et à la conservation de l'acide *t,t* muconique.

Au cours de cette étude, une méthode de dosage automatisée de cet acide par CLHP avec commutation de colonnes a également été développée, testée et comparée à la méthode classique. Comme précédemment, l'échantillon est directement injecté dans le système de chromatographie, sans traitement préalable. Cette nouvelle méthode supprime l'usage de la cartouche échangeuse d'anions préconisé dans le protocole

Fig. 12. Acide *t,t* muconique urinaire - Comparaison série «Kit 7 jours» / séries «Kit 1 et 3 mois» : propriétés de conservation de la cartouche, droites de corrélation.

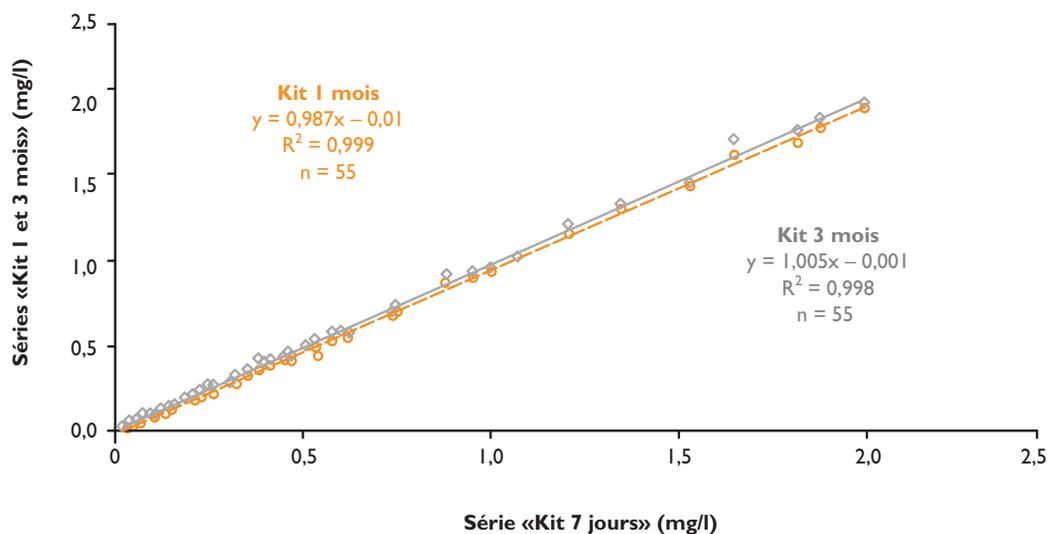


Fig. 13. Acide *t,t* muconique urinaire - Comparaison série «Kit 7 jours» / séries «Kit 1 et 3 mois» : propriétés de conservation de la cartouche, distribution des écarts absolus.

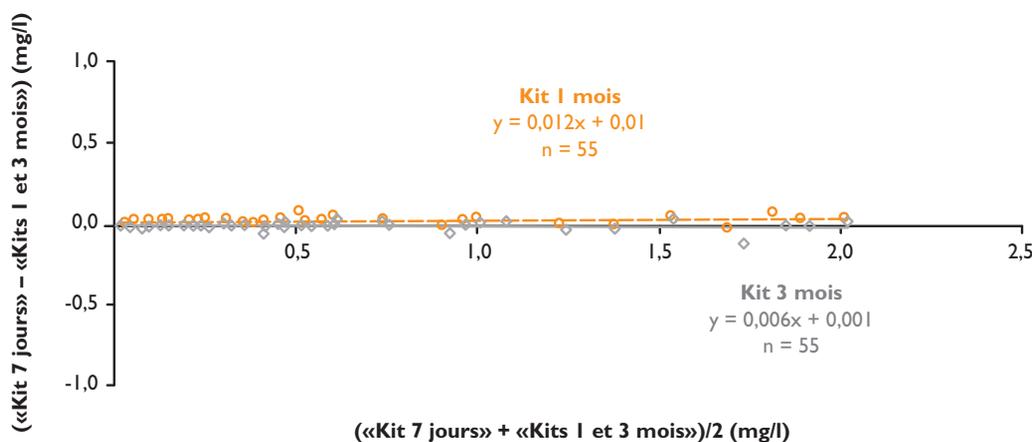


Fig. 14. Créatinine - Comparaison des moyennes et écarts types des séries ainsi que des moyennes et écarts types des différences.

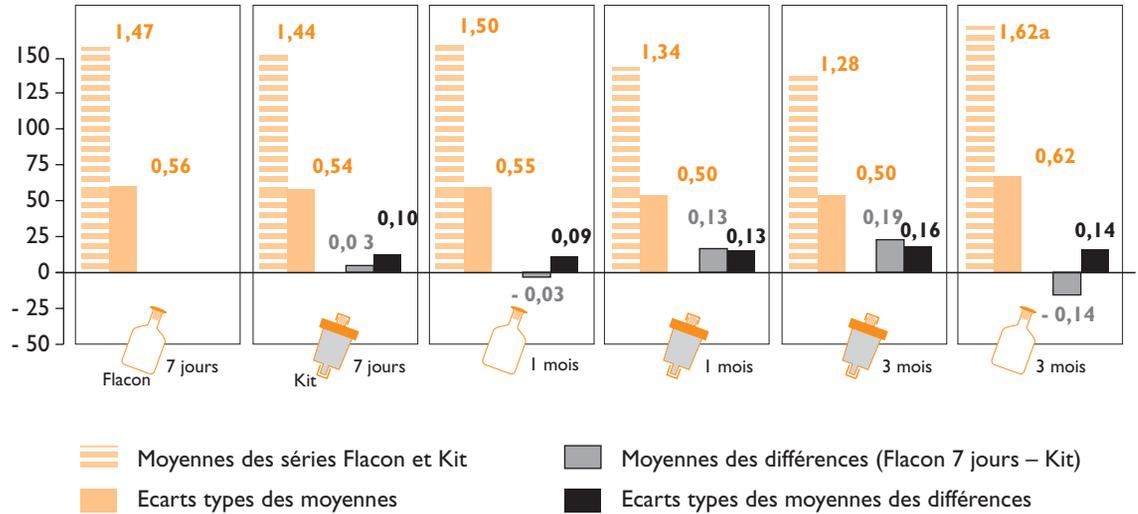


Fig. 15. Créatinine urinaire - Comparaison des deux droites de corrélation : droite série flacon 1 (1^e mesure) - série flacon 2 (2^e mesure) et droite série flacon 1 - série « Kit » 7 jours.

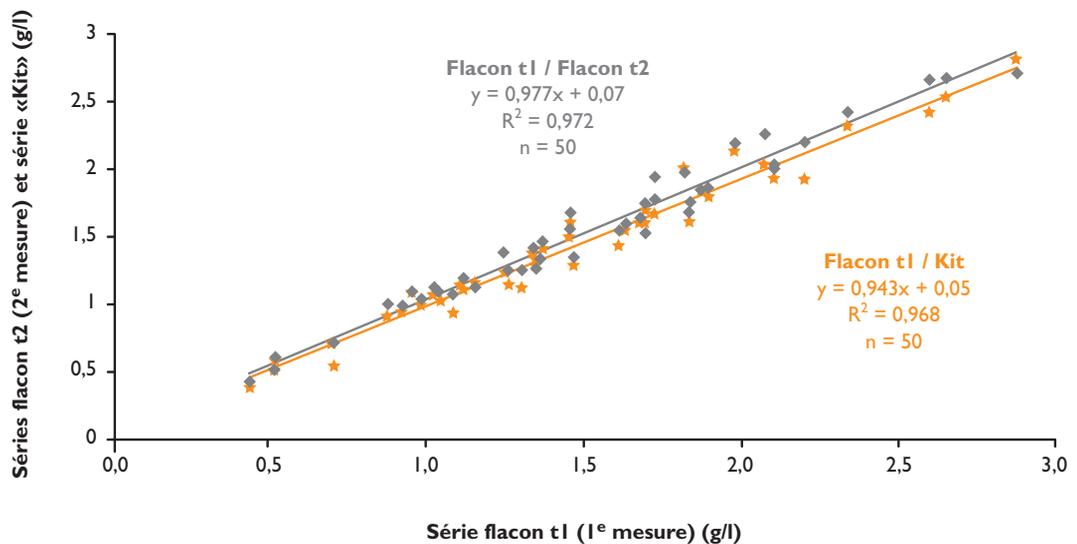
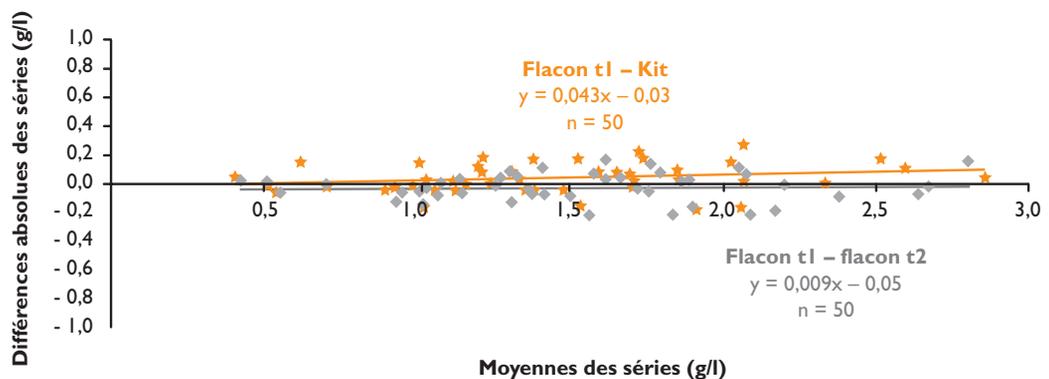


Fig. 16. Créatinine urinaire - Distributions des écarts absolus et des écarts relatifs pour les séries flacon 1 (1^e mesure) - flacon 2 (2^e mesure) et les séries flacon 1 - « Kit » 7 jours.



d'analyse classique pour la purification et la concentration des échantillons.

LA CRÉATININE

Etude en laboratoire (échantillons dopés)

En raison du caractère endogène de la créatinine, l'étude de laboratoire de vieillissement d'échantillons avec ajouts dosés n'a pas été effectuée. En effet, étant donné les concentrations naturelles non négligeables, de 0,5 g/l à 4 g/l, les échantillons issus « du terrain » pouvaient permettre de réaliser cette étude.

Expérimentation en milieu industriel (échantillons réels)

Ce sont donc les échantillons urinaires prélevés dans le cadre des autres expérimentations en milieu industriel, qui ont été utilisés pour expérimenter l'efficacité du dispositif sur la créatinine. Celle-ci et la substance recherchée étaient désorbées simultanément de la cartouche avec le même solvant de désorption et dans un même volume. Comme pour les autres substances étudiées, 5 séries ont été constituées et l'évolution de la créatinine sur le support a été suivie au cours du temps dans les diverses conditions précédemment définies.

L'histogramme de la [figure 14](#) résume l'analyse statistique descriptive effectuée sur ces 5 séries.

Pour apprécier cette évolution, les deux droites de corrélation ont été comparées entre elles ([figure 15](#)). L'une a été obtenue par comparaison de la série de référence (série « flacon 1 ») avec la série cartouche (série « Kit 7 jours » à température ambiante), l'autre par comparaison de la série de référence avec elle-même (série « flacon 2 »), congelée et re-dosée 7 jours après (test de répétabilité de la méthode de dosage).

Plus ces droites seront parallèles voire confondues, plus les valeurs des créatinines ($n = 50$) issues de la série « kit » seront analogues à celles issues la série « flacon 1 » de référence. L'examen de ces droites de régression montre qu'il n'y a pas de différence significative entre ces deux séries. Les graphes de distribution des différences ([figure 16](#)) confirment ces résultats. Une perte moyenne de 2 % est enregistrée sur la cartouche après 7 jours à température ambiante. Cette perte s'élève à environ 10 % après un vieillissement de 1 mois à cette même température et à environ 15 % lorsque ce vieillissement est suivi d'un séjour de 2 mois à -20°C . Au regard de l'incertitude globa-

le associée à la méthode analytique (10 à 15 % selon les concentrations), les pertes après 7 jours et 1 mois ne peuvent être considérées comme significatives. Les essais de comparaison seront néanmoins poursuivis afin de confirmer ces observations.

Comparativement aux échantillons réfrigérés ou congelés en flacon, le dispositif permet une bonne conservation de la créatinine. Le support de prélèvement à base de Kieselghur[®] permet le piégeage simultané de la créatinine et du (des) métabolite(s) recherché(s).

Remarque

Il a été fait état de mauvaises conditions d'acheminement d'échantillons lors d'un suivi de salariés exposés à des vapeurs de styrène (délai anormal de transport supérieur à 7 jours, associé à des températures comprises entre 25 et 35°C). Le conditionnement classique en flacon avait été utilisé parallèlement à l'emploi du dispositif. Les résultats du dosage de la créatinine ont montré qu'une perte quasi systématique était survenue pour les échantillons issus du flacon par rapport à ceux conservés sur la cartouche (comme dans le cas de l'acide phénylgyoxylique). Cette perte d'environ 15 % en moyenne pouvait atteindre 80 %.

L'HYDROXYPYRÈNE, UN DES MÉTABOLITES DES HAP

Pour les substances précédentes le piégeage faisait appel majoritairement au principe de l'absorption. Dans le cas du 1-OHP, le principe, différent, fait intervenir l'adsorption - concentration. A cet effet, la nature du support contenu dans la cartouche a été modifiée. Ce support permet le piégeage du 1-OHP libre et des dérivés conjugués correspondants. La cartouche d'adsorption-concentration utilisée est une cartouche commerciale de type SPE (extraction sur phase solide) constituée d'une silice greffée octadécyle. La contrainte principale de l'application du principe d'adsorption-concentration réside en la nécessité d'un conditionnement préalable de la cartouche. Le volume d'urine traversant la cartouche peut varier de 1 à 10 ml. Dans le cas présent, il était de 4 ml.

Expérimentation en milieu industriel

L'application du dispositif a été effectuée directement sur des urines provenant du milieu industriel [17]. Le schéma habituel relatif à l'étude de comportement des échantillons a été utilisé. Comme pour le TTCA, la méthode analytique employée fait appel à la CLHP associée à la technique de commutation de

colonnes. Les résultats de ces essais sont regroupés figures 17 et 18.

L'examen des graphes montre, qu'en moyenne, aucune perte significative n'est enregistrée sur les cartouches après 7 jours, 1 et 2 mois de vieillissement à température ambiante, par rapport aux flacons conservés à 4°C et -18°C. Le tableau VI résume ces résultats. Si les déviations standards des rendements sont relativement importantes, elles restent néanmoins de l'ordre des incertitudes globales associées à la méthode analytique de ce composé (10 à 20 % selon les concentrations en métabolite). Le principe d'adsorption - concentration peut être utilisé pour le piégeage, le transport et la conservation de ce composé sur la cartouche et sans ajout conservateur.

* Si l'intérêt d'un tel dispositif se confirme, la cartouche devra être soumise à des épreuves d'étanchéité, de pression interne, de gerbage, de perforation, etc. standardisées et effectuées par des laboratoires agréés (LNE, BVT) afin de garantir sa conformité aux prescriptions de sa classe d'emballage.

TABLEAU VI

I-OHP - Rendements des cartouches « Kit »

	Rendement en pourcentage (N = 51)		
	4°C	20°C	-18°C
Moyenne arithmétique *	101,4	96,2	97,9
Ecart-type	20,1	20,6	11,0

* Moyenne des résultats

Conclusion

Un outil polyvalent de recueil d'urine, pratique et opérationnel est désormais à la disposition du médecin du travail. Cet outil, prêt à l'emploi, se réduit à une cartouche de la taille d'un capuchon de stylo destinée à l'envoi des échantillons sous simple pli postal. Ses principaux atouts sont :

- la suppression des risques de fuites et d'épandage du liquide (le fluide biologique étant absorbé au sein du support solide de piégeage*);
- une garantie de la conservation des échantillons;
- un stockage et factage facilités;
- la dispense d'une réfrigération des échantillons durant le stockage ou le transport;

Fig. 17. I-OHP urinaire - Comparaison série flacon / séries « Kit » : influence du temps de stockage et de la température, droites de corrélation.

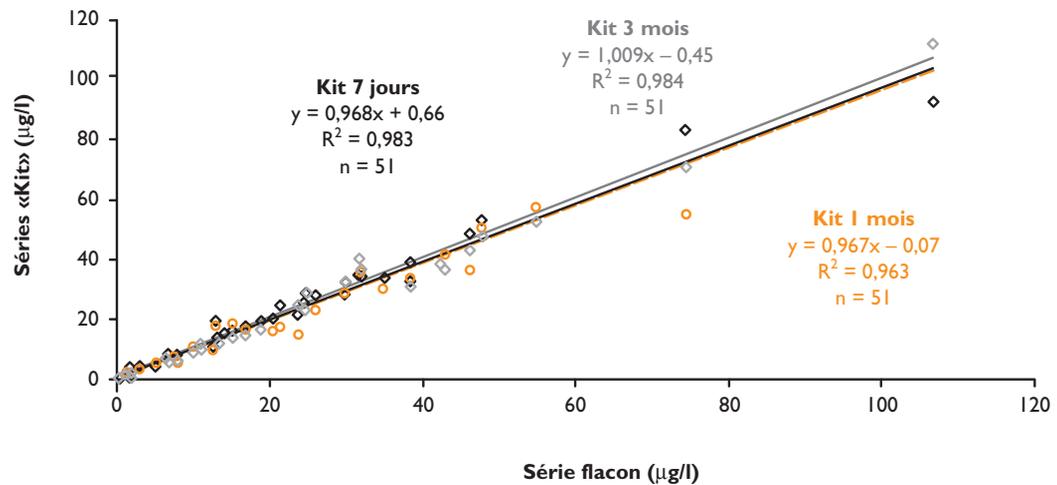
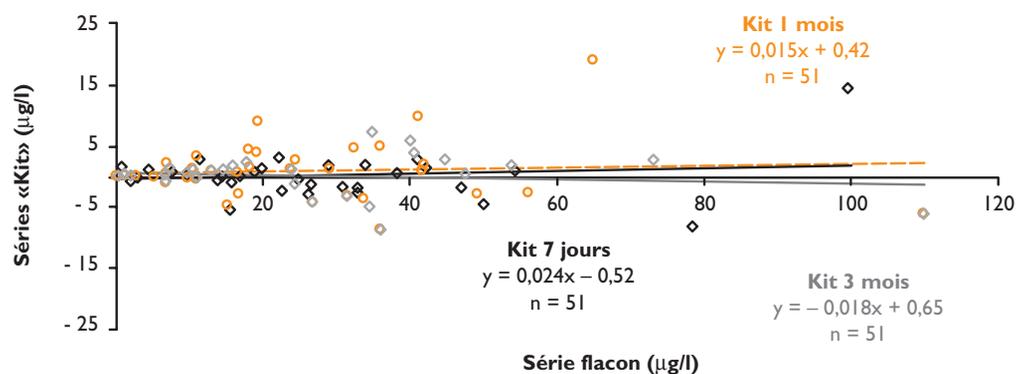


Fig. 18. I-OHP urinaire - Comparaison série flacon / séries «Kit» : influence du temps de stockage et de la température, distribution des écarts absolus.



→ la possibilité, après un recueil, de différer le transport (supérieure à 7 jours).

Les travaux rapportés ont montré que ce dispositif est utilisable pour le prélèvement de divers métabolites de solvants organiques, à savoir : les métabolites du styrène, du disulfure de carbone, du benzène et un des métabolites de HAP, le 1-hydroxypyrene. Il est également possible de prélever conjointement, sur la même cartouche, la créatinine, indispensable à une éventuelle correction des résultats. Le dispositif est utilisable par les laboratoires d'analyse répertoriés dans Biotox, le désorbit de la cartouche pouvant subir le même traitement que celui réservé habituellement aux échantillons d'urine. Un document plus technique à destination de ces laboratoires est en préparation ; il leur permettra une familiarisation avec ce nouvel outil et inclura la description détaillée des méthodes automatisées développées.

La cartouche garantit la conservation de ces métabolites durant une période de 7 jours à température ambiante et assure une perte de 10 % en moyenne après une période de 1 mois à la même température. Cette propriété a été plus particulièrement mise en évidence pour l'acide phényl-glyoxylique. Elle permet au médecin de s'affranchir des contraintes et impératifs associés au flaconnage et de différer les envois avec suppression des problèmes de stockage et des obligations de réfrigé-

tion. Cet aspect peut être mis à profit lors des recueils d'échantillons en fin de semaine. De l'avis du personnel médical qui a testé le prototype, le système est simple d'emploi et remplace avantageusement le dispositif classique de recueil par flaconnage. Une duplication du prélèvement pour chaque spécimen d'urine est cependant recommandée, afin de pallier un mauvais recueil ou prélever un aléa.

Pour la poursuite des travaux, il est prévu d'étendre l'application d'un tel dispositif à d'autres substances organiques possédant un IBE, ainsi qu'aux métaux. Le choix des éléments à étudier sera fortement dépendant des résultats de l'enquête d'opinion (voir questionnaire joint à cet article).

A l'heure actuelle, le dispositif constitue un moyen de prélèvement et de transport, destiné à faciliter la tâche du médecin du travail. A plus ou moins longue échéance, il est envisagé de le faire évoluer vers un système réactif avec mesure directe. L'objectif est de pouvoir mettre à la disposition du praticien un outil lui permettant d'apprécier qualitativement, voire quantitativement, le degré d'imprégnation du salarié au sein de l'entreprise.

Remerciements

Les auteurs remercient M.B. Roure et A. M. Lambert-Xolin pour la réalisation des dosages de la créatinine.

Bibliographie

- [1] BRONDEAU M.T., SCHNEIDER O. - Indicateurs biologiques d'exposition. Principes de base et valeurs guides utilisables en France. *Cahiers de Notes Documentaires - Hygiène et Sécurité du Travail*, 1997, ND 2065, 169, pp. 289-296
- [2] PILLIÈRE F., CONSO F. - Biotox. Inventaire des laboratoires effectuant des dosages biologiques de toxiques industriels. Paris, INRS, 2002, ED 791
- [3] MAGADUR J., GAUNTHEY P., KREIGER O., GRADISKI D. - Dépistage du saturnisme. Une bandelette de prélèvement de l'acide delta-aminolévulinique urinaire. *Cahiers de Notes Documentaires - Hygiène et Sécurité du Travail*, 1976, 84, pp. 341-353.
- [4] MAGADUR J. - Etude d'un dispositif de transport et de dosage de métaux urinaires : application au Cadmium. Vandœuvre, INRS, Document de travail, 1984, 291.971/Jmu,
- [5] BEYDON D. - Etude d'un dispositif de transport et de dosage de métaux urinaires: application au Cobalt, Nickel, Mercure, Chrome. Vandœuvre, INRS, Document de travail, 1986, 291.106/DB.
- [6] SIMON P., NICOT T. - Capillary electrophoresis and supercritical chromatography, complementary and alternative techniques for the determination of urinary metabolites of styrene. *Journal of Chromatography B*, 1996, 732, pp. 103-112.
- [7] KIVISTÖ H., PEKARI K., AITIO A. - Analysis and stability of phenylglyoxylic and mandelic acids in the urine of styrene-exposed people. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1993, 64, pp. 399-403.
- [8] SIMON P., NICOT T. - Automated column-switching high performance liquid chromatography method for the determination of 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid. *Journal of Chromatography B*, 1993, 620, pp. 47-53.
- [9] KIVISTÖ H. - TTCA measurements in biomonitoring of low level exposure to carbon disulphide. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 2000, 73, pp. 263-269.
- [10] DUCOS P. ET COLL. - Improvement in HPLC analysis of urinary trans,trans-muconic muconic acid, a promising substitute for phenol in the assessment of benzene exposure. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1990, 62, pp. 529-534.
- [11] SIMON P., MORELE Y., DELSAUT P., NICOT T. - Automated column-switching high performance liquid chromatography method for the determination of 1-hydroxypyrene in urine. *Journal of Chromatography B*, 1999, 732, pp. 91-101.
- [12] BLAND J. M., ALTMAN D. G. - Statistical methods for assessing agreement between measurement. *Biochimica Clinica*, 1987, 11, pp. 39-404.
- [13] BLAND J. M., ALTMAN D. G. - Comparing two methods of clinical measurement : a personal history. *International Journal of Epidemiology*, 1995, 24, pp. S7 - S14.
- [14] MILLER J. C., MILLER J. N. - Statistics for analytical chemistry, Second Edition, New York, John Wiley & Sons, 1988, pp. 58-59.
- [15] ENGSTRÖM K. - Styrene. In: Aitio A, Rihimäki V, Vainio H. (ed.). Biological monitoring and surveillance of workers exposed to chemicals. Washington, Hemisphere, 1984, pp. 99-110.
- [16] GUILLEMIN M. P., BAUER D. - Human exposure to styrene II. Quantitative and specific gas chromatographic analysis of urinary mandelic and phenylglyoxylic acid as an index of styrene exposure. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1976, 37, pp. 57-64.
- [17] SIMON P. ET COLL. - Dispositif polyvalent de recueil, de transport et de conservation d'urine : application au 1-hydroxypyrene. *Archives des Maladies Professionnelles*, 2002, 63 (3-4), pp. 221.



QUESTIONNAIRE

REMARQUE PRÉLIMINAIRE : Ce questionnaire est un questionnaire d'opinion, anonyme, destiné à connaître la perception que vous pouvez avoir de l'outil décrit, afin de mieux orienter les travaux futurs. Néanmoins, si vous le souhaitez, vous pouvez communiquer vos coordonnées.

A renvoyer à :

**Mr. P. Simon, INRS, Avenue de Bourgogne
B.P. n°27 - 54501 Vandœuvre cedex**

1. ■ Les salariés de(s) l'entreprise(s) dont vous avez la charge, sont-ils exposés à des produits chimiques (composés organiques ou minéraux) ?

Oui Non

2. ■ Dans l'affirmative, pratiquez-vous la surveillance biologique et dans quel milieu ?

Oui Non

Milieu :

- urine
- sang
- autre

Lesquels :

3. ■ Connaissez-vous BIOTOX ?

Oui Non

4a. ■ Si vous pratiquez la surveillance biologique, quel est en moyenne le nombre annuel de prélèvements effectués et quel(s) laboratoire(s) sollicitez-vous pour la réalisation des analyses ?

Nombre (urine) :

Nombre (sang) :

- laboratoire public (faculté, institut universitaire de médecine du travail, etc.)
- laboratoire privé
- autres

Lesquels :

4b. ■ Si vous ne pratiquez pas la surveillance biologique, pouvez-vous en expliquer les raisons (plusieurs réponses possibles) :

- les cas d'exposition à des toxiques sont sporadiques
- vous rencontrez des obstacles pratiques, matériels, à la mise en œuvre de la surveillance biologique

- la conjoncture (économique, sociale...) est (était) peu propice à la réalisation d'une surveillance biologique
- le coût du prélèvement est un facteur limitant
- le coût de l'analyse est un facteur limitant
- la surveillance atmosphérique est privilégiée
- autres

Lesquels :

Si vous ne pratiquez pas la surveillance biologique, passez à la question 10.

5. ■ Quelle est généralement l'origine de la demande de cette surveillance ?

- votre propre initiative
- une demande de l'employeur
- une demande du CHSCT
- une demande du salarié
- autres

Lesquels :

6. ■ Quels sont les métabolites urinaires dont vous demandez le plus fréquemment l'analyse ?

.....

7. ■ Le recueil de l'urine est-il réalisé :

- par vous-même ou l'infirmière au service médical
- par (ou dans) le laboratoire qui effectue l'analyse
- par (ou dans) un laboratoire intermédiaire de celui qui effectue l'analyse
- autres

Lesquels :

8. ■ Si vous ou l'infirmière réalisez le recueil,

a) pouvez-vous décrire brièvement le matériel utilisé (flacons, tubes, vacuettes, etc...)?

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

b) aviez-vous pris contact avec un laboratoire recensé par BIOTOX au préalable?

Oui Non

9. ■ Lors de cette pratique, rencontrez-vous des problèmes ou des contraintes au niveau:

• des manipulations

Précisez :

.....

• du stockage ou de la conservation de l'échantillon

Précisez :

.....

• du factage et transport de l'échantillon vers le laboratoire

Précisez :

.....

• aucun problème ou contrainte

10. ■ Connaissez-vous la bandelette « ALA » ou « TRICHLO » ?

Oui Non

11. ■ Voyez-vous des avantages à l'utilisation du nouveau dispositif de recueil d'urine décrit?

Oui

Précisez :

.....

Non

Précisez :

.....

Sans opinion

12. ■ Si oui, pensez-vous que, dans le cadre de la surveillance biologique, la généralisation de l'usage d'un tel dispositif par les services médicaux soit souhaitable ?

• Oui

Précisez :

.....

• Non

Pourquoi :

.....

• Sans opinion

13. ■ Voyez-vous des améliorations ou développements possibles à apporter au dispositif ?

• Oui

Lesquels :

.....

• Non

• Ne sais pas

14. ■ Pour la poursuite des travaux de l'INRS, quels seraient les polluants organiques et minéraux (rencontrés ou non dans vos entreprises) qui, selon vous, mériteraient d'être étudiés en priorité dans le cadre de la surveillance biologique?

Polluants organiques :

• Polluants organiques

.....

.....

.....

.....

• Polluants minéraux

.....

.....

.....

(Facultatif)

Coordonnées éventuelles du répondeur :

.....
.....

Merci de votre participation



Documents pour le Médecin du Travail N° 93 1^{er} trimestre 2003