

TESTS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION

J. TEISINGER

Ustav hygieny práce a chorob z povolání, Praha, Československo

Il ne suffit pas, pour évaluer le risque que court le travailleur, de se contenter de mesurer la concentration de la substance toxique dans l'atmosphère. Du point de vue du médecin, une autre circonstance est plus importante encore: il s'agit de constater combien de poison est résorbé par l'homme au cours d'une exposition de travail, et quelle est la dose à laquelle, dans un temps donné, se manifestent déjà les symptômes d'une lésion de l'organisme. Au cours des expériences faites au laboratoire, il est relativement assez facile de déterminer exactement la quantité de la dose résorbé; dans la pratique, par contre, ce n'est guère faisable. Il est pourtant possible, si l'on a assez d'expérience et sait comment se comportent les poisons dans l'organisme, d'évaluer l'importance du risque selon la quantité de la substance éliminée de l'organisme, surtout par les urines ou sur la base des niveaux sanguins. Dans le cas de nombreuses substances, la quantité de la substance éliminée ne change guère si l'exposition, pendant toute la durée du travail, n'est pas modifiée. Seulement, au bout de quelques mois ou de quelques années, l'organisme réagit autrement, au point de vue biologique, à l'action du poison. En comparant les données obtenues dans la pratique, on peut mettre en un certain rapport d'un côté la durée de l'exposition pendant le travail et la quantité de la substance, et, de l'autre côté, le tableau clinique. Il est en outre possible ensuite de comparer aussi, sur la base des données expérimentales, la quantité de la substance éliminée, ou des niveaux sanguins, à la concentration de la substance examinée dans l'atmosphère (tant qu'on n'a pas affaire à la résorption par d'autres voies).

Les tests auxquels on procède ainsi et que nous pourrions nommer peut-être tests biologiques d'exposition, semblent compléter heureusement la mesure de la concentration dans l'atmosphère. L'organisme joue ici le rôle, d'après Elkins, d'un "collecteur d'échantillons" ("a sampling device"), bien que parfois assez compliqué. Parmi les obstacles qui se présentent il importe de citer, en premier lieu, la sensibilité différente de l'organisme à l'action du poison, le mode individuel de la résorption, du métabolisme et de l'élimination, la dépendance du volume-minute des poumons, la température, etc. D'autres difficultés se présentent dans le prélèvement des matériaux biologiques, le choix du moment favorable et au cours de l'analyse, etc.

Malgré toutes ces difficultés, il semble qu'un avenir considérable est réservé à l'emploi des tests biologiques d'exposition. J'ai l'intention de parler dans mon rapport de quelques-uns de ces tests, destinés à déterminer

la substance toxique ou de ses produits, surtout en tenant compte de l'analyse des urines et du sang dont on fait, pour des raisons pratiques, l'emploi le plus fréquent. Quelques-unes des substances étudiées se rencontrant normalement dans l'organisme, il faut toujours soigneusement peser ce qu'il importe de considérer comme niveau normal.

TESTS D'EXPOSITION AVEC QUELQUES SUBSTANCES INORGANIQUES

Il faut faire remarquer tout d'abord que les doses M.A.C. dans l'atmosphère ne tiennent pas d'ordinaire compte des propriétés chimiques des combinaisons de métaux; cependant, du point de vue de l'action biologique, cette circonstance a son importance. Lors de l'analyse des matériaux biologiques, on ne cherche, en règle générale, que constater la présence du métal en question.

Plomb

Pour la détermination de l'exposition, on emploie couramment, pour la plupart, la constatation de la présence du plomb dans les urines, moins souvent aussi dans le sang. On n'a pas recours à l'examen de la selle à cause de diverses difficultés qui s'y opposent.

Il résulte des travaux d'expérimentation aussi bien que des observations dans la pratique que, dans l'exposition au plomb, son niveau s'élève dans le sang aussi bien que dans les urines. Il existe de nombreuses études au sujet de la valeur normale du plomb dans le sang, constatée par des méthodes d'analyse très différentes. En les comparant, on trouve que la quantité normale moyenne est de 0,020 à 0,040 mg pour cent. La plupart des auteurs considèrent la valeur de 0,070 mg pour cent comme valeur limite, au-dessus de laquelle il est nécessaire déjà de compter avec une exposition au plomb supérieure (aux États-Unis, Kehoe, cité par Belknap¹, en France, Fabre et Petit² (cités par Langelez), en Italie, Vigliani³, puis Zeglio et Vercellesi⁴, en Tchécoslovaquie, l'auteur⁵). Les valeurs très basses constatées en Union soviétique sont en contradiction avec ces faits (Lazarev⁶) prétend qu'à la valeur de 0,03 mg pour cent on a déjà pu observer des symptômes d'intoxication), de même que les basses valeurs japonaises (d'après Horiuchi et Ida⁷, les valeurs au-dessus de 0,05 mg pour cent sont anormales). Par contre, selon les récents travaux des chercheurs de la République démocratique allemande, il est recommandé de considérer comme normale encore la valeur de 0,120 mg pour cent (Schmitt, Drasdo et Trost⁸). De très nombreux auteurs sont d'accord sur le fait que les valeurs dépassant 0,100 mg/pour cent révèlent une exposition considérable.

Comme le niveau sanguin ne s'élève que peu avec l'exposition croissante, on n'a pas encore réussi à trouver un rapport assez exact entre ce niveau et la concentration dans l'atmosphère. Parmi les peu nombreux travaux, il importe de citer l'expérience de laboratoire avec une longue inhalation d'un homme, réalisée par Kehoe⁹. À la dose de l'aérosol défini du protoxyde de plomb de 0,075 mg/m³, la plombémie s'est stabilisée à la valeur de 0,043 mg pour cent. Il ressort de l'étude japonaise (Horiuchi et Ida⁷) qu'à la concentration de 0,049 mg/m³ dans l'atmosphère, le niveau sanguin de

TESTS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION

0,070 mg pour cent n'a été dépassé que dans des cas individuels; à la concentration de 0,123 mg/m³, elle a atteint, dans plusieurs cas, même la valeur de 0,100 mg pour cent. On peut en déduire peut-être que la valeur actuelle M.A.C. de 0,2 mg/m³ aux États-Unis (1958) dépassera certainement la valeur constatée de 0,070 mg pour cent dans le sang et est, par conséquent, bien élevée. La dose soviétique tolérée qui, dans le cas du plomb, est 20 fois inférieure (0,01 mg/m³) à la dose américaine, ne fera que difficilement sortir la plombémie des limites normales.

La plombémie peut nous informer utilement si l'on a affaire à une exposition petite ou grande, mais ne nous permet pas de faire une détermination plus exacte. D'après notre expérience et celle d'autres chercheurs, la seule valeur de la plombémie ne permet pas d'établir le tableau clinique.

La constatation de la présence du plomb dans les urines est bien plus en faveur. J'ai résumé dans le *Tableau 1* les données les plus récentes (les travaux précédents ont été résumés par Cantarow et Trumper¹⁰).

Tableau 1. Valeurs normales du plomb dans les urines, d'après différents auteurs

<i>Valeurs-limite</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Réf.</i>
0,0-0,10 mg/l.	0,04 mg/l.	11
0,08 mg/l.	—	10
0,01-0,08 mg/l.	0,03 mg/l.	12
0,010-0,120 mg/24 h	—	3
0,007-0,060 mg/l.	0,035 mg/l.	13
0,1 mg/24 h	—	14
0,03 mg/l.	—	15
0,00-0,05 mg/l.	—	16
0,150 mg/24 h	0,035 mg/24 h	17
0,016-0,099 mg/24 h	0,031-0,043 mg/24 h	18

On voit que les valeurs normales les plus élevées sont indiquées dans les limites de 0,08 à 0,150 mg/l. ou en 24 h. Il faut souligner le fait que ces valeurs extrêmes ne s'appliquent qu'à très peu de personnes (parmi nos malades à 1 pour cent seulement). Les auteurs soviétiques (Lazarev⁶, Gorn et Fridland¹⁶), ainsi que quelques auteurs autrichiens (Frank *et al.*¹⁹) ne sont pas du tout d'accord avec ces valeurs élevées.

Aux États-Unis (Kehoe¹), les valeurs allant de 0,08 à 0,150 mg/l. sont considérées comme signes de l'exposition (valeur normale jusqu'à 0,08 mg/l.) et sont, d'après Belknap¹, pendant un certain temps, inoffensives. Les valeurs dépassant 0,150 mg/l. sont considérées par les mêmes auteurs et d'autres encore (Lynch²⁰, Winn et Shroyer²¹) comme critiques, au-dessus desquelles il est possible, lors d'une exposition assez longue, constater déjà des symptômes d'intoxication. Pour notre part, nous ne pouvons que confirmer cette expérience, lorsqu'il s'agit d'une valeur si élevée.

Il est intéressant de confronter ces données avec celles qui s'occupent du rapport existant entre le niveau du plomb dans les urines et la concentration dans l'atmosphère. Kehoe⁹ a constaté, au cours de l'expérience citée, qu'à la concentration de 0,075 mg/m³, le niveau du plomb dans l'urine est monté

à 0,059 mg/24 h avec la pointe probable de 0,070 mg/24 h. Horiuchi et Ida ont trouvé, à la concentration de 0,123 mg/m³ dans la moitié des cas (parmi 22 cas), des valeurs dans les urines dépassant 0,120 mg/l. exceptionnellement jusqu'à 0,240 mg/l. On peut conclure avec une certaine probabilité que la valeur actuelle M.A.C. de 0,2 mg/m³ aux États-Unis élèvera le niveau du plomb dans les urines à la valeur critique de 0,150 mg/l. et provoquera l'intoxication. À notre avis, si l'exposition a duré assez longtemps, il peut y avoir intoxication même avec les valeurs moins élevées dans les urines.

À ce propos, il ne faut pas oublier le fait qu'on ignore toujours encore sous quelle forme le plomb est éliminé par les urines. Plusieurs auteurs ont fait remarquer qu'en dehors de la forme inorganique, il s'élimine aussi sous forme organique qui prédomine lors des intoxications (Parri, Ferrari et Lelli²², Gorn²³, Dinischiotu *et al.*²⁴).

Parmi les méthodes les plus récentes, il importe de mentionner la mobilisation diagnostique du plomb à l'aide de substances formant des complexes. Au *Tableau 2* sont résumés les résultats actuels après E.D.T.A.Ca.

Tableau 2. Valeurs maxima du plomb dans les urines après la mobilisation diagnostique E.D.T.A. Ca chez les personnes normales non exposées

<i>Mode d'application</i>	<i>Dose</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Valeur maxima</i>	<i>Durée (h)</i>	<i>Réf.</i>
i.v. infusion	3 g	3	0,650 mg	24	25
i.v. infusion	100 mg/kg	10	1,0 mg	24	26
i.v. infusion	2 g	3	0,8-1,0 mg/l.	?	27
i.v. injection	3 g	50	0,350 mg	24	18
i.v. injection	12 mg/kg	20	0,300 mg/l.	3	28
i.v. injection	3 g	10	0,500 mg/l.	6-9	18
<i>per os</i>	4 g	2	0,500 mg/l.	24	27
<i>per os</i>	2 g	20	0,200-0,980 mg	24	29

Comme il résulte du tableau, on n'est pas encore d'accord sur la quantité chez les personnes non exposées après la mobilisation, sur le mode d'administration (celle *per os* nous semble peu indiquée), sur la nécessité d'examiner les urines totales de la journée ou seulement une fraction. Pour le moment, cette méthode a des avantages plus grands pour la pratique clinique que pour la pratique hygiénique, mais ouvre de bonnes perspectives pour le contrôle des doses M.A.C. Le B.A.L., utilisé dans le même but par Vigliani³⁰ et les auteurs roumains (Preda, Dinischiotu *et al.*³¹) nous semble moins efficace.

On peut dire en conclusion que la détermination du plomb dans les urines et le sang constitue un précieux test au point de vue hygiénique aussi bien que clinique.

Arsenic

Je n'ai pas réussi à trouver dans la littérature des données permettant de mettre en relation le niveau de l'arsenic dans le sang ou les urines et les concentrations dans l'atmosphère. Il existe normalement dans le sang 0,008 mg pour cent d'arsenic (Brustier³², de la littérature); quand à nous, nous avons trouvé chez les personnes exposées à l'arsenic 0,007-0,03 mg pour

cent. Dans la pratique, on n'a pas recours, pour des buts hygiéniques, à la détermination de l'arsenic dans le sang.

La quantité normale trouvée dans les urines varie de 0,015-0,06 mg/l. (Patty³⁴) de 0,0 à 0,100 mg/l. (Taeger³³, Patty³⁴, Roth³⁵); on considère aux États-Unis comme preuve d'une exposition nocive la quantité dépassant 1 mg/l. As, si c'est l'hydrogène arsénié qui en est la source, par conséquent 0,5 mg/l. seulement (cité par Elkins³⁶). Mais on sait que, chez les personnes exposées, il est possible de trouver même quelques mg/l. sans qu'il y ait des symptômes d'intoxication; nous avons constaté même 4,16 mg/l. chez des individus affligés d'une dermatite arsénique aiguë dans le visage et ayant la muqueuse nasale corrodée, sans qu'il y ait eu de symptômes d'intoxication générale (Teisinger *et al.*³⁷). C'est certainement une question de corrélation entre le temps et la sensibilité individuelle. Je pense néanmoins qu'en tout cas, le dépassement du niveau normal dans les urines est à considérer comme un test d'exposition.

Depuis de longues années, on s'intéresse tout spécialement à la teneur en arsenic dans les cheveux. D'après Brustier³², elle augmente avec l'élévation du niveau sanguin, mais jusqu'à un certain point seulement. Après la fin de l'exposition ou après l'intoxication, la teneur en arsenic dans les cheveux augmente encore. Ce test intéressant se montre difficilement applicable dans la pratique hygiénique, surtout à cause de la contamination extérieure des cheveux.

Mercure

De nombreux ouvrages sont consacrés à la teneur en mercure dans les urines ou le sang des personnes qui travaillent dans une atmosphère qui contient des vapeurs de mercure. Le niveau normal dans les urines est indiqué par 0,010 à 0,020 mg/l. Quelques auteurs cependant, et surtout les auteurs soviétiques, indiquent des valeurs bien inférieures. Il faut se rappeler que le mercure s'accumule dans le corps et qu'il met des mois et même une année avant de s'éliminer avec les urines, et encore très irrégulièrement. Friberg³⁸ suppose une périodicité hebdomadaire d'élimination. Nous avons aussi constaté une certaine périodicité, bien que pas tout à fait hebdomadaire. Voilà une grande difficulté qui rend problématiques les efforts de mettre le niveau du mercure dans les urines en rapport avec la concentration dans l'atmosphère ou avec le tableau clinique.

Aux États-Unis, on considère comme concentration maxima tolérée dans les urines, 0,25 mg/l. (cité par Fairhall³⁹), parce qu'on est d'avis que cette quantité répond à la dose M.A.C. de 0,1 mg/m³. Il y a peu d'études confirmant quelque relation plus précise du niveau dans les urines avec la concentration dans l'atmosphère. Parmi les récents travaux, je cite les observations suisses (Turrian, Grandjean et Turrian⁴⁰) qui n'ont constaté aucune corrélation.

La plupart des auteurs se sont efforcés de découvrir un rapport entre la quantité constatée dans les urines et le tableau clinique, tout en prenant en considération aussi l'exposition totale au travail. On peut dire, en résumé, qu'il n'y a pas de corrélation assez nette. On peut constater des intoxications par le mercure en présence des niveaux bas aussi bien qu'élevés. C'est pourquoi je considère les données américaines sur la concentration maximale

tolérée dans les urines comme très incertaines, même si Friberg⁴¹ affirme avoir observé des gens qui, tout en éliminant 0,2–0,3 mg/l. de mercure pendant dix ans, ne montraient pas de symptômes cliniques d'intoxication. D'autres auteurs et nous aussi ont trouvé de telles doses lors de l'intoxication. C'est la sensibilité individuelle qui doit y jouer un certain rôle.

Par contre les auteurs soviétiques qui distinguent dans le tableau clinique ce qu'ils appellent le micromercurialisme (Vigdortchik, Letavet *et al.*, cités par Lazarev⁶) considèrent la quantité dépassant 0,010 mg/l. en présence des symptômes cliniques correspondants, comme une preuve d'intoxication. Quant à nous, nous avons constaté assez souvent, dans les intoxications, des quantités bien plus élevées. Les auteurs soviétiques pensent que les doses mentionnées dans les ouvrages américains sont extrêmement élevées.

Mon avis est que tout ce qu'on peut dire pour le moment de la valeur que comporte la détermination du mercure dans les urines est que, du moment qu'on trouve dans les urines une quantité de mercure dépassant la teneur normale, on devrait se mettre à la recherche des inconvénients hygiéniques. Un test collectif s'impose à cause de l'élimination par trop irrégulière de chaque individu—comme le font remarquer aussi Boldi, Vigliani et Zurlo⁴². Chez un individu, il faut procéder à un examen se répétant pendant plusieurs jours.

Pour ce qui est du travail avec le mercure lié organiquement, Ahlmark⁴³ fait remarquer que le méthylmercure ne doit pas dépasser dans les urines 0,010–0,015 mg/l. Cela dépendra certainement du genre de liaison organique; nous avons trouvé même quelques milligrammes de phénylmercure dans les urines, sans qu'il y ait eu de symptômes, même à une exposition prolongée. Les auteurs américains (Dinman, Evans et Lynch⁴⁴) excluent du travail à la fabrication des combinaisons éthylmercurielles et phénylmercurielles les personnes qui éliminent en 24 h plus de 0,100 mg Hg, et ne permettent le retour au travail que quand la quantité descend au-dessous de 0,050 mg.

Cadmium

Il y a des auteurs qui n'ont trouvé de cadmium ni dans le sang ni dans les urines des personnes normales. Chez les individus exposés ou intoxiqués, on cite des valeurs différentes qui dépendent du degré d'exposition et de la méthode analytique employée: 0,005 à 0,010 mg pour cent (Buchalová⁴⁵), jusqu'à 0,04 (Princi⁴⁶), 0,086 à 0,102 (Truhaut et Boudène⁴⁷), jusqu'à 0,380 mg pour cent (Cotter et Cotter⁴⁸).

Quant aux urines, Smith, Kench et Lane⁴⁹ mentionnent des quantités normales allant jusqu'à 0,020 mg/l., chez les personnes exposées évidemment à des quantités plus élevées (d'après Elkins³⁶, la valeur de 0,2 mg/l. n'est dépassée que rarement, mais se présente parfois; Truhaut et Boudène⁴⁷ citent même la valeur de 1,12 mg). Selon les auteurs anglais⁴⁹, il n'y a pas de corrélation entre le degré d'exposition et l'élimination du cadmium dans les urines.

Comme le cadmium s'élimine lentement de l'organisme (Friberg⁵⁰), on doit s'attendre aux mêmes difficultés dans l'examen des urines que dans le cas du mercure.

Oxyde de carbone

Il n'est pas besoin d'insister sur l'avantage que présente COHb comme test d'exposition, qui permet dans certaines conditions de tirer une conclusion, selon les schèmes indiqués, sur la concentration de CO dans l'atmosphère. Mais ce qui mérite d'être cité, c'est une nouvelle méthode qui promet beaucoup et qui s'efforce, en utilisant l'analyseur infra-rouge, de remplacer l'analyse du sang par l'analyse de l'air expiré. D'après Roughton⁵¹, 1 p.p.m. (0,001 vol. pour cent) de CO dans l'air expiré correspond à 0,4 pour cent de COHb. Roubal et Krivucová⁵² ont étudié cette corrélation et ont trouvé que le rapport entre COHb et CO dans l'air expiré est linéaire dans la zone au-dessus de 0,003 vol. pour cent. Dans les valeurs dépassant 8 pour cent de COHb, ils ont constaté une belle concordance et recommandent par conséquent la détermination de CO dans l'air expiré comme un test d'exposition avantageux.

Sulfure de carbone

Quand on a affaire à ce poison très important, il est possible d'en déterminer la quantité dans le sang et de constater ainsi que la personne en question travaille avec le sulfure de carbone. Malheureusement, on n'a pas encore réussi à évaluer plus exactement l'importance de l'exposition, sauf dans des conditions de laboratoire. Le sulfure de carbone dans le sang et dans l'organisme se lie dans une grande mesure et se transforme, mais on ne peut pas encore déterminer ses métabolites dans le sang. Il semble que ce sont, pour la plupart, des sulfates inorganiques, qui n'arrivent que difficilement à influencer le niveau normal des sulfates dans les urines. On n'a pas d'ordinaire recours à la détermination du sulfure de carbone que dans le sang.

D'après McKee *et al.*⁵³ et d'après nos examens (Teisinger et Souček⁵⁴), le sulfure de carbone ne s'élimine par l'urine que dans une quantité minime, 0,06 pour cent en moyenne de la dose résorbée. La constatation de sa présence ne permet cependant pas de tirer des conclusions sur la concentration dans l'air; ce n'est qu'en présence des valeurs considérables (par exemple de quelques mg/l. d'urines) qu'on peut affirmer que l'exposition est grave. La détermination du sulfure de carbone dans les urines peut par contre servir à l'évaluation de la durée du travail chômé, puisque la substance s'élimine par les urines pendant plusieurs jours.

TESTS D'EXPOSITION AVEC QUELQUES SUBSTANCES ORGANIQUES

Dans le grand nombre des matières organiques utilisées dans l'industrie, il y en a très peu qui aient été étudiées d'assez près pour qu'on puisse les utiliser pour des tests d'exposition. Ce sont tout d'abord le trichloréthylène, le benzène, le toluène, quelques aminodérivés et nitrodérivés, le parathion et quelques autres matières. Pour prouver l'exposition, on a recours, en première ligne, à la détermination des métabolites de ces substances dans l'organisme, qui s'éliminent par les urines. Dans leur état originaire, ces matières ne s'éliminent par les urines qu'en quantités insignifiantes qui ne permettent pas d'établir une corrélation plus précise avec la concentration

du poison dans l'atmosphère. Elles sont éliminées, en quantités considérables, par les poumons; cependant l'analyse de l'air expiré n'est pas encore devenue une méthode courante, à cause de diverses difficultés.

Trichloréthylène

D'après les mesures concordantes auxquelles on a procédé (Ahlmarmk et Forssman⁵⁵, Souček, Teisinger et Pavelková⁵⁶, quelque 50 pour cent du trichloréthylène des vapeurs inhalées sont résorbés; 6 à 16 pour cent de la quantité absorbée⁵⁵, 16 (7-27) pour cent⁵⁶, ou 13 pour cent (Grandjean *et al.*⁵⁷, sont éliminés sous forme d'acide trichloracétique. Comme on voit des chiffres cités, la quantité du métabolite éliminée varie relativement beaucoup chez divers individus; d'après Owens et Marshal⁵⁸ qui ont observé, eux aussi, ce phénomène, on peut constater cette variation même chez la même personne, selon les jours.

L'acide trichloracétique est une substance qui n'est pas toxique, mais sa quantité augmente avec celle du trichloréthylène résorbé, bien qu'on puisse difficilement s'attendre à une corrélation linéaire. De très nombreux auteurs, surtout européens, ont examiné la question de savoir, à partir de quelle quantité de l'acide trichloracétique, s'il est possible, après une longue exposition, d'observer une atteinte à la santé. Tous ces travaux ont été exécutés en se basant sur l'observation directe des ouvriers dans les usines, ce qui dans beaucoup de cas, à cause des difficultés que présente une telle enquête, ne permet pas une interprétation assez précise des résultats obtenus. Puis il y a l'autre difficulté, à laquelle on a déjà fait allusion plus haut, de l'élimination inégale de l'acide trichloracétique selon les individus. Et il est évident qu'il ne faut pas oublier de tenir compte de la durée d'exposition, qui est aussi importante que la concentration du poison dans l'atmosphère. Je ne cite, du grand nombre de travaux qui s'occupent de ce problème, que quelques-uns (*Tableau 3*).

Il faut faire remarquer, à propos de *Tableau 3*, que presque tous les auteurs cités ont constaté, après une exposition de quelques années, des symptômes d'atteinte même dans des concentrations bien plus faibles.

Tableau 3. Corrélation des valeurs de l'acide trichloracétique dans les urines et du tableau clinique

Concentration (mg/l.)	Résultats	Réf.
40	Symptômes assez fréquents au fur et à mesure que la durée de l'exposition se prolonge	59
50	Ne doit pas être dépassée à l'exposition qui dure	60
75	Des malaises se présentent chez la plupart des personnes qui travaillent depuis plus de 3 ans	61
100	Des malaises se présentent, pendant l'exposition assez longue, chez tous les travailleurs	62
100-200	Valeur critique lors d'une exposition assez longue	63
50-400	Indice d'une exposition considérable	64

TESTS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION

Je partage, pour conclure, l'opinion d'Ahlmark et de Friberg⁶⁰ sur l'admissibilité de la concentration de 50 mg/l. de l'acide trichloracétique pendant une exposition continuée. Et nous savons tous très bien qu'il existe des individus résistants qui éliminent, pendant des années, des doses bien supérieures, ainsi que des personnes par trop sensibles.

Tableau 4. Corrélation de la quantité de l'acide trichloracétique et de la concentration du trichloréthylène dans l'atmosphère

<i>No.</i>	<i>Acide trichloracétique dans les urines</i>	<i>Concentration du trichloréthylène dans l'atmosphère</i>		<i>Réf.</i>
	(mg/l.)	(p.p.m.)	(mg/l.)	
1	200	100	500	64
2	50	10-30	53-159	60
3	95	40	212	57
4	160	75	400	65
5	80-533	75	400	66
6	220	10	53	67
	40-75			
7	114-140	20	100	68
	155	75	400	

Si l'on fait figurer ces données dans le graphique qui Fiserová-Bergerová⁶⁶ a proposé on voit qu'elles s'accroissent d'une manière acceptable du courant moyen qui respecte les divergences métaboliques individuelles. C'est la norme soviétique de 0,050 mg/l. (9 p.p.m. de trichloréthylène dans l'atmosphère qui correspond le mieux à la dose tolérée en question de 50 mg d'acide trichloracétique. Il est intéressant d'observer l'évolution de la valeur M.A.C. américaine qui a été fixée en 1947 à 150 p.p.m., pour être élevée, après une baisse passagère, à 100 p.p.m., à 200 p.p.m., c'est-à-dire 1050 µg/l.; c'est cette dernière dose qui est en vigueur maintenant. D'après le graphique cité, cette valeur correspondrait dans les urines à au moins 400 mg d'acide trichloracétique (580 mg/l. en moyenne), ce qui est par conséquent une dose élevée selon certains auteurs européens. La dose tolérée en Tchécoslovaquie (75 p.p.m., soit 400 µg/l. est aussi, à notre avis, trop élevée; on proposera sa réduction.

Une certitude plus grande pourrait être apportée dans cette question par la détermination simultanée d'un autre métabolite, qui est d'ailleurs le métabolite principal: c'est le trichloréthanol. Ce métabolite a été découvert par Butler⁶⁹ chez les chiens; Souček et Vlachová⁷⁰ ont démontré sa présence, au cours d'expériences de laboratoire, même dans les urines des personnes exposées. Il est éliminé en quantités plus importantes que l'acide trichloracétique, 35 pour cent moyenne de la dose résorbée. On a cependant de nouveau constaté de très grandes différences individuelles. La plus grande quantité en est éliminée au cours des premiers jours après l'exposition; le trichloréthanol suit après une courbe exponentielle analogue à celle de l'acide trichloracétique, et son élimination dure autant de temps. Le rapport de l'acide trichloracétique et du trichloréthanol a été de 1:2 à 1:4

dans les expériences de Souček et Vlachová⁷⁰; quand on a procédé à l'examen dans les usines mêmes (Teisinger, Stýblová et Vlachová⁶³), on a trouvé même le rapport de 1 : 7,5. Dans les doses très élevées, comme nous avons observé dans de graves intoxications produites par inhalation ou *per os*, le rapport a été même de 1 : 20 (Prerovská, Srbová et Stýblová⁷¹). Plus on s'éloigne de l'exposition, plus le rapport entre les deux métabolites diminue et peut même être renversé.

Vu le petit nombre de travaux consacrés à ce problème, il est difficile, pour le moment, de déterminer la dose maximale tolérée du trichloréthanol dans les urines. Au cours du travail mentionné plus haut, nous avons trouvé, en examinant 41 personnes travaillant avec le trichloréthylène, pour la plupart plus de trois ans, à la dose de 200 mg/24 h dans les urines, des symptômes

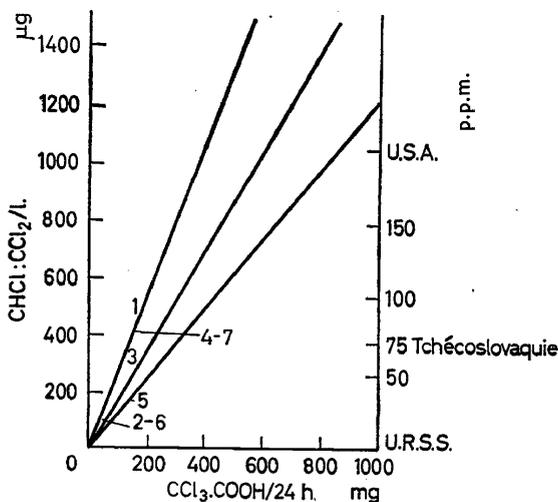


Figure 1. La relation entre l'élimination de l'acide trichloracétique dans les urines et la concentration du trichloréthylène dans l'air. La ligne médiane signifie la valeur moyenne les lignes extrêmes indiquent é.m.q. (l'écart moyen quadratique) du test collectif pour $n=10$. Les chiffres indiqués dans le graphique correspondent aux données littéraires dans le Tableau 4.

subjectifs et objectifs qui, à notre avis, répondraient à l'intoxication chronique par trichloréthylène. Mais nous avons vu aussi une femme qui avait travaillé plus de dix ans dans ce milieu, éliminait à plusieurs reprises même 1,150 mg en 24 h, ne ressentait aucun malaise, et nous n'avons trouvé aucun symptôme clinique. On voit donc qu'on a affaire aux mêmes difficultés comme dans le cas de l'acide trichloracétique.

Pour ce qui est de la corrélation du trichloréthanol dans les urines et de la concentration du trichloréthylène dans l'atmosphère, Bardodej et Krivicová⁷² disent qu'avec la relation 1:2 de deux métabolites dans les urines, la concentration de 400 µg/l. (70 p.p.m.) dans l'atmosphère répond à 320 mg/l. de trichloréthanol dans les urines (les deux métabolites additionnés représentent 500 mg/l). Indépendamment de ces auteurs, un autre auteur

TESTS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION

tchécoslovaque, Medek⁶⁸, est arrivé pratiquement à la même valeur, soit 286 mg/l. de trichloréthanol, la relation des deux métabolites étant de 1:2 à 1:4,7.

À mon avis, le test au trichloréthanol dans les urines est très avantageux; les difficultés que présente le métabolisme différent de divers individus peuvent être surmontées par l'examen d'un nombre de personnes assez élevé. La détermination du trichloréthanol et de l'acide trichloracétique pourrait contribuer à élucider le problème des doses tolérées des métabolites dans les urines et leur corrélation avec la concentration du trichloréthylène dans l'atmosphère.

Benzène

On est très satisfait du test au sulfate, utilisé depuis longtemps et avec les meilleurs succès. Elkins⁶⁴ pense que 35 p.p.m. (à peu près 110 µg/l.) de benzène dans l'atmosphère correspondent à la diminution à 70 pour cent des sulfates inorganiques. Et il a raison de faire remarquer que ce qu'il importe est de constater à partir de quelle valeur normale cette diminution se produit. Aussi recommande-t-il de constater les rapports des sulfates avant et après l'exposition; la diminution de quelque 15 pour cent répondrait, d'après lui, à l'influence de 35 p.p.m. de benzène dans l'atmosphère. D'après nos propres expériences (Teisinger et Fiserová⁷³), le test au sulfate reste, à la dose considérée, dans les limites normales (80-95 pour cent); il reste dans ces limites probablement chez la plupart de personnes, même à la concentration de quelque 150 µg/l. (45 p.p.m.). C'est dans les limites de ces concentrations qu'il peut y avoir un diminution de 10 à 15 pour cent, qui répond par conséquent à la valeur indiquée par Elkins.

À la valeur M.A.C. américaine actuelle de 25 p.p.m. (80 µg/l.) et plus encore à la valeur soviétique de 10 p.p.m. (50 µg/l.), le test ne s'écartera certainement pas, à notre avis, des limites normales. Les valeurs anormales du test au sulfate indiquent avec la plus grande probabilité le travail fait dans une concentration dépassant 150 µg/l. de benzène dans l'atmosphère ou la résorption opérée par une autre voie (à travers la peau, par exemple).

Il y a quelques années, nous avons recommandé⁷³ l'utilisation du test au phénol à la place du test au sulfate, à cause de son exécution plus facile. On sait que le phénol est le métabolite principal du benzène; selon nos expériences (Srbová, Teisinger et Skramovský⁷⁴, l'homme en élimine 30 (9-42) pour cent en moyenne de la dose absorbée. On voit que même ici, on a affaire à des différences individuelles considérables. Le phénol se trouve normalement dans les urines en petites quantités; nous considérons comme élevées les valeurs dépassant 20 mg/24 h. On compense les différences individuelles dans l'élimination du phénol en examinant un nombre plus grand de personnes du même lieu de travail comportant à peu près la même exposition. Si nous trouvons les valeurs moyennes du phénol inférieures à 40 mg/24 h, nous en pouvons déduire que les personnes en question travaillent dans une concentration inférieure à 100 µg/l. (30 p.p.m.) si la valeur moyenne du phénol varie autour de 100 mg, on peut conclure à la concentration de 100 µg/l. à peu près de benzène dans l'atmosphère.

En Tchécoslovaquie, la possibilité d'utiliser ce test a été vérifiée, avec de très bons succès, sur plusieurs lieux de travail, dans un grand nombre d'usines (Jindrichová⁷⁵, Vlasák⁷⁶, Fuchs⁷⁸). Bardoděj⁷⁷ est d'avis que 0,050 mg/l. de benzène correspondent à quelque 50 mg/l. de phénol. Ces auteurs déterminent la concentration en mg/l. et prélèvent les urines à la fin du travail.

On ne possède pas encore assez de résultats de la corrélation qu'il y a entre la quantité du phénol dans les urines et le tableau clinique, après une exposition assez longue. Timár⁷⁹ dit qu'à la constatation de 300 à 400 mg de substances phénoliques dans les urines (il a travaillé avec le réactif Millon), on peut conclure à l'intoxication. Jindrichová⁷⁵ ne confirme pas cette affirmation; elle est d'avis cependant qu'en présence du phénol dépassant 100 mg/l., il importe de soumettre l'individu en question à un contrôle médical régulier.

La détermination du benzène dans les urines et le sang n'est qu'un indice disant que l'homme en question est en contact avec le benzène. Pour une petite quantité du benzène éliminé par les urines, il est impossible de trouver une corrélation avec la concentration dans l'atmosphère. Nous nous contentons de parler d'une faible exposition lorsque nous trouvons une petite quantité de benzène dans les urines (par exemple 50 µg/l.), tandis que, en présence d'une quantité plus importante (par exemple 4 mg/l. d'urines) l'exposition est pour nous assez élevée.

La détermination d'autres métabolites du benzène, tels que pyrocatéchine et hydroquinone, ne donne pas beaucoup d'espoir—du moins d'après nos expériences—puisque la quantité de ces substances dans les urines est minime.

Toluène

On sait que cette substance se transforme dans l'organisme en acide benzoïque, en moyenne à 84 pour cent d'après nos expériences (80–100 pour cent, Srbová et Teisinger⁸⁰). L'acide benzoïque s'élimine rapidement par les urines, au bout de 14 h après la fin de l'exposition, pour la plupart, sous forme d'acide hippurique (von Oettingen *et al.*⁸¹), fait que nous sommes aussi en état de confirmer. Une partie de l'acide benzoïque entre en conjugaison avec l'acide glucuronique, quelque 10 à 20 pour cent d'après nous.

Elkins⁸⁴ est d'avis, d'après les résultats des expériences entreprises par von Oettingen *et al.*, que la concentration de l'acide hippurique de 3 g/l. dans les urines correspond approximativement à la valeur M.A.C. de 200 p.p.m. (quelque 800 µg/l.) de toluène dans l'atmosphère.

Nous avons essayé d'élaborer un test à l'acide benzoïque total dans les urines (Teisinger et Srbová⁸²). L'avantage que présente ce test est la quantité considérable d'acide benzoïque qui se produit et son élimination rapide; mais il y a aussi un inconvénient, c'est qu'une grande quantité de cet acide s'élimine par les urines aussi normalement et en quantités inégales. D'après nos observations (faites à Prague) sont éliminés en moyenne 0,75 g d'acide benzoïque par jour avec une dispersion de 0,5 à 1,5 g/24 h. Nous avons essayé⁸² de représenter graphiquement le rapport qui existe entre l'acide benzoïque dans les urines, et la concentration du toluène dans l'atmosphère. La conclusion à laquelle nous sommes arrivés est que la

TESTS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION

constatation de 2,1 g d'acide benzoïque en 24 h permet d'affirmer que la personne en question a travaillé dans une dose inférieure à la dose M.A.C. américaine, c'est-à-dire de 200 p.p.m. (quelque 800 $\mu\text{g/l.}$). La dose soviétique de 100 $\mu\text{g/l.}$ (25 p.p.m.) ou surtout la dose nouvelle de 0,05 $\mu\text{g/l.}$ est très certainement située dans les limites de l'élimination normale de l'acide benzoïque.

À notre avis, le test à l'acide benzoïque est très avantageux, mais il faut s'en servir surtout comme test collectif.

Aniline

On sait depuis longtemps que l'aniline se métabolise dans le corps avant tout en *p*-aminophénol. D'après les expériences faites avec les lapins (Smith et Williams⁸³), quelques 28 pour cent de la dose sont éliminés sous forme de sulfates éthers *o*- et *p*-aminophénol et 4-aminoresorcinol, les 10 à 15 pour cent suivants comme *p*-acétamide *o*- et *p*-aminophénylglucuronide.

Le test au *p*-aminophénol est utilisé pour démontrer l'exposition à l'aniline. Autant que je peux me faire une idée d'après les ouvrages qu'il m'est possible de consulter, ce test n'est pas encore élaboré d'une manière assez précise. Selon Piotrowski⁸⁴, on peut s'attendre, pendant la concentration de 0,005 mg/l. d'aniline dans l'atmosphère, à trouver dans les urines 10 mg/l. de *p*-aminophénol. Le même auteur a trouvé aussi une corrélation entre le *p*-aminophénol dans les urines et le méthémoglobine dans le sang: au fur et à mesure que les doses du *p*-aminophénol augmentent, la teneur en méthémoglobine dans le sang augmente aussi. Par contre, il n'a pas remarqué de baisse considérable de sulfates inorganiques dans les urines même en présence d'une grande quantité du *p*-aminophénol (par exemple 400 mg). D'après les récents travaux (Dutkiewicz et Vlachová⁸⁵) il y a normalement dans les urines 4 à 10 mg/l. de *p*-aminophénol.

Il semble en attendant que le travail fait à la valeur M.A.C. américaine (5 p.p.m., soit 19 $\mu\text{g/l.}$) augmenterait la quantité du *p*-aminophénol dans les urines au-dessus de la valeur normale, tandis que la valeur soviétique est tellement petite (pas tout à fait 1 p.p.m., soit 3 $\mu\text{g/l.}$) qu'elle ne provoquerait pas cette augmentation.

Selon Hill⁸⁶, il est possible de trouver dans les urines, sous l'action de l'aniline, une quantité bien plus importante de métabolites diazotables (chromogènes).

Nitrobenzène

On peut facilement constater la présence du nitrobenzène dans le sérum sanguin jusqu'à 0,010 mg pour cent à peu près; jusqu'au niveau de 0,050 mg pour cent, il est possible de sentir le nitrobenzène dans l'air expiré, comme nous l'avons constaté nous-mêmes.

Comme le *p*-aminophénol est aussi son métabolite, on peut utiliser la présence de cette substance dans les urines comme preuve de l'exposition au nitrobenzène. Ce test n'a pas encore été élaboré en détail.

Dans le cas de l'exposition au dinitrobenzène, on peut également constater la présence de cette substance dans le sérum sanguin. Et comme elle s'accumule dans les matières grasses pendant un temps assez long, on peut essayer sa mobilisation diagnostique à l'aide d'alcool (Rejsková et Rejssek⁸⁷).

Bibliographie

- ¹ R. A. Kehoe. Cité par E. L. Belknap. *J. Am. Med. Assoc.*, **139**, 818 (1949)
- ² R. Fabre et J. Petit. Cités par A. Langelez. *Traité des Maladies professionnelles*, Desoer, Liège (1951)
- ³ E. C. Vigliani. *Med. lavoro*, **41**, 105 (1950)
- ⁴ P. Zeglio et P. Z. Vercellesi. *Rass. med. ind.*, **23**, 406 (1954)
- ⁵ J. Teisinger, S. Škrámovský et J. Srbová. *Les méthodes d'analyses chimiques des matières biologiques utilisées dans la toxicologie industrielle* (en tchèque), Státní zdravotnické nakladatelství, Praha (1956)
- ⁶ N. V. Lazarev. *Vrednyje věčestva v promyšlenosti*, Vol. II, Goschimisdat Leningrad (1954)
- ⁷ K. Horiuchi et N. Ida. *Osaka City Med. J.*, **2**, 57 (1955)
- ⁸ F. Schmitt, A. Drassdo et W. Trost. *Med. Wochschr.*, **11**, 362 (1957)
- ⁹ R. A. Kehoe. *Occupational Health*, **12**, 161 (1952)
- ¹⁰ A. Cantarow et M. Trumper. *Lead Poisoning*, Williams, Baltimore (1944)
- ¹¹ H. B. Elkins, J. F. Ege et B. P. Ruotolo. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **23**, 256 (1941)
- ¹² R. A. Kehoe et F. A. Patty. *Industrial Hygiene and Toxicology*, Vol. II, p. 662, Interscience, New York (1948)
- ¹³ T. Dutkiewicz. *Med. Pracy*, **3**, 17 (1952)
- ¹⁴ E. Pfeil et P. Schmidt. Cités par G. Frede. *Deut. Gesundheitsw.*, **7**, 953 (1952)
- ¹⁵ F. Lachnitt et O. Frank. *Wien. Z. inn. Med. u. Grenzg.*, **35**, 189 (1954)
- ¹⁶ F. V. Gorn et I. Fridland. *Gigiena i Sanit.*, **No. 3**, 41 (1955)
- ¹⁷ K. Horiuchi et N. Fakada. Cités par Y. Jamamura. *Osaka City Med. J.*, **3**, 167 (1957)
- ¹⁸ J. Teisinger et J. Srbová. *Pracovní lékařství*, **10**, 402 (1958)
- ¹⁹ O. Frank, H. Jansch, V. Lachnitt et F. X. Mayer. *Wien klin. Wochschr.*, **65**, 588 (1953)
- ²⁰ J. G. B. Lynch. *Can. Med. Assoc. J.*, **60/5**, 495 (1949), ref. *Excerpta Med. Sect. VI*, **4**, 1138 (1950)
- ²¹ G. S. Winn et C. Shroyer. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **29**, 351 (1947)
- ²² W. Parri, G. Ferrari-Lelli et F. Micheli. *Rass. med. appl. lavoro ind.*, **9**, 167 (1938)
- ²³ L. F. Gorn. Communication verbale
- ²⁴ G. T. Dinischiotu et al. *Med. interna (Bucharest)*, **7**, 64 (1955)
- ²⁵ H. L. Hardy, H. B. Elkins, B. P. Ruotolo et J. Quimby. *J. Am. Med. Assoc.*, **154**, 1171 (1954)
- ²⁶ F. Rieders et H. Brieger. *Proc. 7th Ann. Meeting, Am. Acad. Occupational Health* (1955)
- ²⁷ H. Desoille, C. Albahary, R. Truhaut et C. Boudène. *Proc. 12th Intern. Congr. Occupational Health, Helsinki*, Vol. III, p. 287, (1957)
- ²⁸ H. Bastenier, P. Deslypère et de Graef-Millet. *Proc. 12th Intern. Congr. Occupational Health, Helsinki*, Vol. III, p. 243 (1957)
- ²⁹ Z. Mýslak. *Med. Pracy*, **9**, 285 (1958)
- ³⁰ E. C. Vigliani et N. Zurlo. *Brit. J. Ind. Med.*, **8**, 218 (1951)
- ³¹ N. Preda, G. T. Dinischiotu, L. Pilat et C. Ionescu. *Arch. maladies profess. méd. travail et sécurité sociale*, **18**, 145 (1957)
- ³² V. Brustier. *Maroc. méd.*, **31**, 101 (1952)
- ³³ H. Taeger. *Die Klinik der entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten*, Springer, Berlin (1941)
- ³⁴ F. A. Patty. *Industrial Hygiene and Toxicology*, Vol. II, p. 568, Interscience, New York (1949)
- ³⁵ F. Roth. *Z. Krebsforsch.*, **61**, 287 (1956)
- ³⁶ H. B. Elkins. *The Chemistry of Industrial Toxicology*, New York (1950)
- ³⁷ J. Teisinger, S. Škrámovský et J. Srbová. *Les méthodes d'analyses chimiques des matières biologiques utilisées dans la toxicologie industrielle* (en tchèque), Státní zdravotnické nakladatelství, Praha (1956)
- ³⁸ L. Friberg. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **12**, 411 (1956)
- ³⁹ L. T. Fairhall. *Industrial Toxicology* (2^e édition), p. 77, Williams, Baltimore (1957)
- ⁴⁰ H. Turrian, E. Grandjean et V. Turrian. *Schweiz. med. Wochschr.*, **86**, 1091 (1956)
- ⁴¹ L. Friberg. *Arch. Ind. Hyg. Occupational Med.*, **5**, 596 (1952)
- ⁴² G. Baldi, E. C. Vigliani et N. Zurlo. *Med. lavoro.*, **44**, 161 (1953)
- ⁴³ A. Ahlmark. *Brit. J. Ind. Med.*, **5**, 117 (1948)
- ⁴⁴ B. D. Dinman, E. Evans et A. L. Lynch. *Ind. Health*, **18**, 248 (1958)
- ⁴⁵ D. Buchalová. *Compt. rend. congr. sur la polarographie pratique (Bratislava)* (en tchèque) (1952)
- ⁴⁶ F. Princi. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **29**, 315 (1947)
- ⁴⁷ R. Truhaut et C. Boudène. *Arhiv hig. rada*, **5**, 19 (1954)

TESTS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION

- ⁴⁸ L. H. Cotter et B. H. Cotter. *Arch. Ind. Hyg. Toxicol.*, **3**, 495 (1951)
- ⁴⁹ J. C. Smith, J. E. Kench et R. E. Lane. *Biochem. J.*, **61**, 698 (1955)
- ⁵⁰ L. Friberg. *A.M.A. Arch. Ind. Health*, **16**, 27 (1957)
- ⁵¹ F. J. W. Roughton. *Am. J. Physiol.*, **143**, 609 (1945)
- ⁵² J. Roubal et M. Krivucová. *Českoslov. hyg.* (1959), sous presse
- ⁵³ R. W. McKee et al. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **23**, 151 (1941)
- ⁵⁴ J. Teisinger et B. Souček. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **31**, 67 (1949)
- ⁵⁵ A. Ahlmark et S. Forssman. *Acta Physiol. Scand.*, **22**, 326 (1951)
- ⁵⁶ B. Souček, J. Teisinger et E. Pavelková. *Pracovní lékařství*, **4**, 31 (1952)
- ⁵⁷ E. Grandjean, R. Münchinger, V. Turrian et P. Maas. *Z. Unfallmed.*, **47**, 289 (1954)
- ⁵⁸ A. H. Owens et E. K. Marshall. *Bull. John Hopkins Hosp.*, **97**, 320 (1955)
- ⁵⁹ E. Grandjean, R. Münchinger et V. Turrian. *Brit. J. Ind. Med.*, **12**, 131 (1955)
- ⁶⁰ A. Ahlmark et L. Friberg. *Nord. Hyg. Tidskr.*, **36**, 165 (1955)
- ⁶¹ A. Anderson. *Acta Med. Scand., Suppl.*, 323 (1957)
- ⁶² A. Waelschová. *Pracovní lékařství*, **6**, 165 (1954)
- ⁶³ J. Teisinger, V. Stýblová et D. Vlachová. *Pracovní lékařství*, **9**, 212 (1954)
- ⁶⁴ H. B. Elkins. *Arch. Ind. Hyg. Toxicol.*, **9**, 212 (1954)
- ⁶⁵ Z. Bardoděj et M. Krivucová. *Pracovní lékařství*, **7**, 217 (1955)
- ⁶⁶ V. Fišerová-Bergerová. *Pracovní lékařství*, **7**, 220 (1955)
- ⁶⁷ U. Weitbrecht. *Zentr. Arbeitsmed.*, **7**, 55 (1957)
- ⁶⁸ V. Medek. *Pracovní lékařství*, **10**, 135 (1958)
- ⁶⁹ T. C. Butler. *J. Pharmacol Exptl. Therap.*, **92**, 49 (1948)
- ⁷⁰ B. Souček et D. Vlachová. Communication non publiée (1954)
- ⁷¹ I. Prerovská, J. Srbová et V. Stýblová. *Pracovní lékařství*, **10**, 417 (1958)
- ⁷² Z. Bardoděj et M. Krivucová. *Českoslov. hyg.*, **3**, 268 (1958)
- ⁷³ J. Teisinger et V. Fišerová-Bergerová. *Arch. maladies profess. méd. travail et sécurité sociale*, **16**, 221 (1955)
- ⁷⁴ J. Srbová, J. Teisinger et S. Škramovský. *Arch. Ind. Hyg. Occupational Med.*, **2**, 1 (1950)
- ⁷⁵ J. Jindřichová. *Pracovní lékařství*, **10**, 131 (1958)
- ⁷⁶ R. Vlasák. *Compt. rend. colloques tchécoslovaque-polonais sur la toxicologie industrielle, St. Smokovec* (1958)
- ⁷⁷ Z. Bardoděj. *Compt. rend. colloques tchécoslovaque-polonais sur la toxicologie industrielle, St. Smokovec* (1958)
- ⁷⁸ A. Fuchs, B. Palecková et M. Bartonová. *Českoslov. hyg.*, **4**, 437 (1959)
- ⁷⁹ M. Timár. *Ifjargészségügyi Kezlemények*, **2**, 36 (1948)
- ⁸⁰ J. Srbová et J. Teisinger. *Pracovní lékařství*, **5**, 259 (1953)
- ⁸¹ W. T. von Oettingen, P. A. Neal, D. Donahue et al. *Public Health Bull.*, **No. 279** (1942)
- ⁸² J. Teisinger et J. Srbová. *Arch. maladies profess. méd. travail et sécurité sociale*, **16**, 216 (1955)
- ⁸³ J. N. Smith et R. T. Williams. *Biochem. J.*, **44**, 242 (1949)
- ⁸⁴ J. Piotrowski. *Med. Pracy*, **5**, 299 (1954)
- ⁸⁵ T. Dutkiewicz et D. Vlachová. Communication non publiée (1958)
- ⁸⁶ D. L. Hill. *Arch. Ind. Hyg. Occupational Med.*, **8**, 347 (1953)
- ⁸⁷ M. Rejsková et K. Rejsek. *Acta med. leg. et soc.*, **1**, No. 2 (1949)