

Mesure de l'exposition au plomb dans un collectif de jeunes filles

Ph. Hotz, H. J. Russenberger et H. U. Wanner

Institut d'Hygiène et de Physiologie du Travail, EPF- Z, CH-8092 Zürich

1. Introduction

1.1. Buts du travail

Le présent travail a 3 buts principaux:

- Obtenir des renseignements sur la *plombémie d'enfants citadins*. Divers travaux ont en effet montré une plombémie plus élevée chez les habitants des villes [55, 87]. En outre une fréquence surprenante de plombémies hautes a été observée chez l'enfant [14, 34]. Les raisons en sont encore discutées, mais le trafic pourrait jouer un rôle [5, 18, 31, 53, 54, 68, 76].

De plus, des lignes directrices éditées par le «Health Protection Directorate» de la communauté européenne [27] insistent sur l'importance du plomb en tant que polluant.

Il paraît donc utile d'avoir des données précises renseignements sur l'état actuel de la pollution par le plomb et pouvant servir de base de comparaison pour des enquêtes ultérieures.

- Recueillir des renseignements sur le *comportement des tests biologiques* d'exposition au plomb.

Les valeurs «normales» présentent en effet fréquemment des variations liées à l'âge, au sexe, à l'état hormonal, etc. [29, 36, 69]. Comme l'un des tests utilisés (protoporphyrines) donne des résultats différents selon le sexe et qu'une influence hormonale a été suspectée [58, 71, 86, 93], se posait la question de l'influence de la puberté sur le domaine normal.

- Obtenir des *résultats comparables* à ceux obtenus dans d'autres pays européens par l'utilisation de méthodes si possible standardisées. En effet, des mesures faites avec des procédés différents, mais sur un même sang, peuvent donner des résultats variables selon la méthode appliquée. Afin d'assurer la comparabilité des résultats finaux, il est essentiel d'exclure cette source de variations, qui n'a aucun rapport avec une différence d'exposition [12, 50].

1.2. Choix des tests

La *déshydratase de l'acide δ-aminolévulinique* (ALAD) est une enzyme inhibée par le plomb, les *protoporphyrines érythrocytaires* (FEP), un métabolite qui s'accumule dans les globules rouges, suite à l'inhibition de l'hème-synthétase (Figure 1).

La relation logarithmique avec la plombémie (PbB), positive pour les FEP, négative pour l'ALAD, permet d'observer des variations non négligeables déjà pour des taux de plomb sanguin bas.

Quelle est l'exposition au plomb en ville et en campagne? Les valeurs sont-elles dans la limite normale? On a mesuré des paramètres différents dans le sang de jeunes filles âgées de 11 à 16 ans.

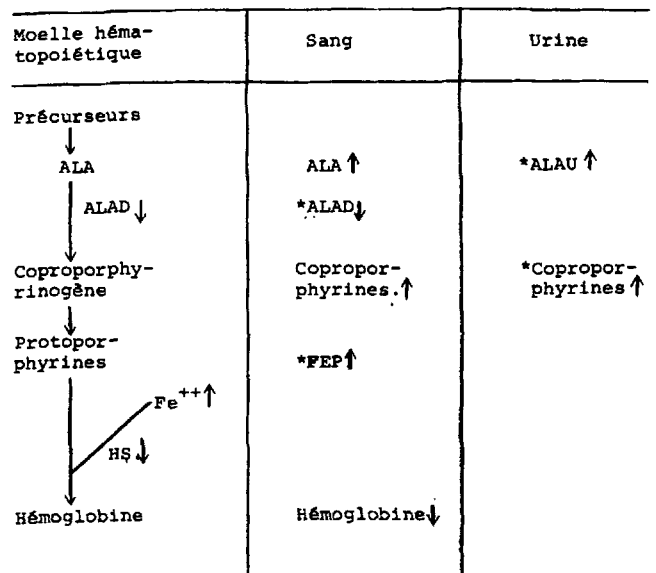


Figure 1. Schéma simplifié de l'hématopoïèse et de quelques tests d'exposition au Plomb.

↑ : accumulation du métabolite

↓ : diminution de l'activité enzymatique ou de la concentration du métabolite.

ALAD et HS (= hème-synthétase) sont des enzymes.

ALAD, ALAU, FEP: voir texte

*: tests d'exposition

Ces 2 tests biologiques ont été choisis car ils paraissent les plus avantageux quant à leur spécificité et sensibilité épidémiologiques et leur sensibilité chimique [1, 2, 19, 22, 35, 41, 44, 45, 56, 61, 64, 67, 75, 81, 83, 89, 95, 96]. A noter cependant que les FEP sont moins sensibles et spécifiques que l'ALAD. La teneur érythrocytaire en protoporphyrines augmente par exemple lors de certaines affections sanguines comme l'anémie par manque de fer.

La combinaison de ces 3 méthodes associe une mesure de référence (PbB), un test biologique suivant fidèlement les variations de PbB (ALAD) [39, 40, 42, 82, 88] et un 2e test biologique, qui lui ne revient à la normale que passé un certain délai après la fin de l'exposition (FEP). Une exposition antérieure exagérée peut ainsi être décelée alors que la PbB se normalise [2, 75].

Des déterminations de l'acide δ-aminolévulinique urinaire (ALAU) paraissent peu adaptées à notre collectif pour les raisons suivantes: variations dues à la diurèse [37, 65, 69]; valeur épidémiologique chez l'enfant; problèmes méthodologiques [10, 59]; excrétion liée à l'âge [6, 46].

Les 2 premiers points sont valables également pour les coproporphyrines urinaires, qui sont de plus moins spécifiques.

Il existe encore d'autres mesures d'exposition au plomb qui paraissent peu judicieuses pour notre collectif. Des études des différents tests possibles ainsi que de leur intérêt ont été publiées [4, 8, 16, 17, 32, 49, 51, 63, 73, 74, 96, 97].

2. Méthodes

2.1. Collectif

Le collectif total comprend 3 sous-groupes correspondant à 2 quartiers de la ville de Zurich (O et L) et 1 village de la campagne glaronnaise (N), ce dernier servant de témoin.

Le choix de ces endroits, décrits de manière plus détaillée dans [90], est lié au fait que des mesures de Pb dans les poussières s'y faisaient simultanément [90]. Il n'a pas été possible d'avoir des renseignements sur la teneur en Pb de l'eau potable.

Comme certains auteurs suspectent une plus grande sensibilité de l'enfant d'une part [93, 94] et que l'effet de la puberté devait être étudié d'autre part, les prises de sang se firent chez des fillettes de 11 à 16 ans. (5-7e année scolaire.) Les écolières habitent et vont à l'école au même endroit.

Dans chaque cas toutes les 5e et 6e (aussi 7e pour le groupe N) classes scolaires ont été englobées dans l'enquête et chaque enfant a reçu un formulaire de participation pour exclure toute pré-sélection de notre part.

L'adjonction du 7e niveau scolaire pour N était nécessaire afin d'avoir un groupe de dimension suffisante (>50).

Le choix de ce collectif s'inspire en particulier des recommandations de [23, 72, 94]. Ce collectif n'est donc pas représentatif de l'ensemble des enfants de toutes les classes d'âge habitant la ville de Zurich. Par contre il est «reproductible» au cas où une nouvelle enquête se ferait dans quelques années.

2.2. Méthodes

2.2.1. Questionnaire

Les parents de chaque enfant ont rempli un questionnaire concernant l'âge, la durée de résidence, les endroits de jeu préférés, les habitudes alimentaires, leur nationalité et leur profession, le contact éventuel d'un membre de la famille avec du plomb.

2.2.2. Déterminations

La prise de sang s'effectuait toujours entre 9 et 10 heures de manière à pouvoir terminer les analyses d'ALAD, d'Ht et d'Hb dans la journée. Le sang était recueilli dans des tubes héparinés (Hématocrite,

ALAD) ou contenant de l'EDTA (Plomb, Protoporphyrines, Hémoglobine), exempts de plomb.

Les mesures d'hémoglobine (Hb), d'hématocrite (Ht) et d'ALAD se faisaient au plus tard dans les 3 heures (ALAD) ou 5 heures (Hb et Ht). Les déterminations de Pb et de FEP se faisaient avec un certain délai ne dépassant toutefois jamais les limites de conservation selon divers auteurs [20, 66].

L'Ht a été mesuré avec la micro-méthode, l'Hb par l'extinction due à la cyanhémoglobine à 540 nm [70]. La technique standardisée européenne a été utilisée pour l'ALAD [11, 77], celle de *Piomelli* pour les FEP [20, 66], la spectrométrie d'absorption atomique (A.A.S.) pour le Pb.¹

Les contrôles de qualité pour Hb et Ht ont été effectués selon [69, 70]. Les contrôles de qualité interne et externe¹ ont été appliqués d'après [78, 79, 80]. Voir Figures 2 et 3.

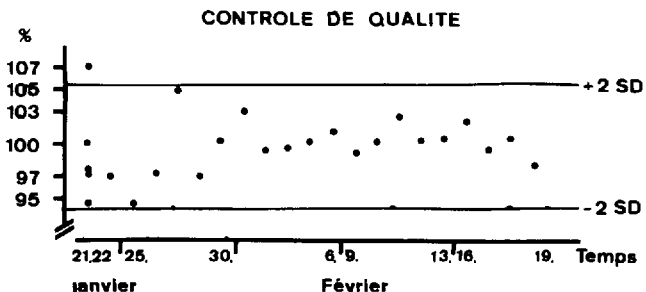


Figure 2. Contrôle de qualité interne de l'ALAD. 6 sangs témoins dont un était analysé avec chaque série de mesure. Pour avoir une unité commune (les échantillons ALAD avaient tous une activité ALAD différente) les valeurs ont été transformées en %. 100 % = valeur théorique attendue pour l'échantillon. Domaine des variations acceptables: ± 2 SD. Contrôle externe a eu lieu pour les 6 sangs.

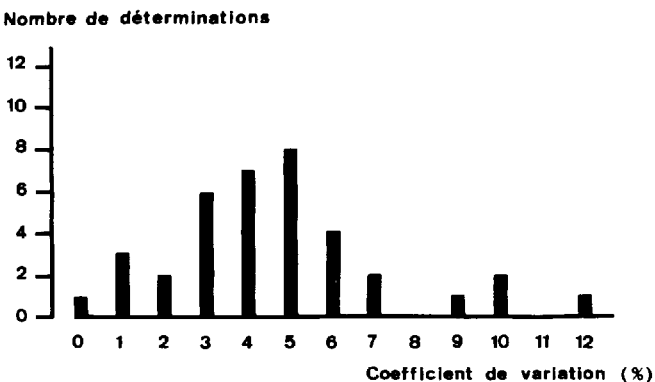


Figure 3. Coefficients de variation lors de la mesure des FEP. Les déterminations sur une même prise ont été répétées à 2 (n = 31), 3 (n = 4), 4 (n = 1) et 23 (n = 1) jours différents. Principes du contrôle: voir texte.

Comme il n'était pratiquement pas possible de mesurer l'ALAD et les FEP chez chacun, ces mesures se sont faites dans les sous-groupes O et L chez un enfant sur deux, le choix s'opérant au hasard. Des

¹ Les mesures de plombémie et les contrôles de qualité externe ont été aimablement faits par le Dr M. Guillemin, Centre de recherche sur l'environnement professionnel et les polluants chimiques à Lausanne. Pour les contrôles de qualité du plomb voir [33].

NP: nombre d'enfants non retenus (maladie, prise de sang impossible, etc.) dont les parents avaient consenti. (% : % de NF)

Age: en années (moyenne \pm déviation standard)

NT: nombre total d'enfants de la classe d'âge choisie dans cette école

NF: nombre d'enfants dont les parents acceptent la prise de sang. (% : % de NT)

Sous-groupe	Lieu	NT	NF	NP	Age
Oerlikon (O)	ville	96	68 (70,8%)	4 (5,9%)	12,7 \pm 0,7
Langstrasse (L) und Umgebung	ville	88	55 (62,5%)	0	12,8 \pm 0,8
Netstal (N)	campagne	57	54 (94,7%)	0	13,6 \pm 1,1
O + L + N	mixte	241	177 (73,4%)	4 (2,3%)	13 \pm 0,9

Tableau 1. Age et participation

variations du n de quelques unités sont dues à une quantité de sang insuffisante. (Seulement quelques mesures possibles.)

Toutes les prises de sang ont eu lieu entre le 22 janvier et le 19 février 1976 pour éviter que l'extension sur une période plus longue n'introduise des variations de plombémie liées à la saison [13, 14, 26, 34, 73].

Les résultats ont été interprétés par les tests statistiques usuels avec les programmes SPSS [62].

3. Résultats

3.1. Participation

Le nombre de participants, leur répartition dans les sous-groupes et leur âge figurent dans le Tableau 1.

3.2. Réponses au questionnaire

90 % des fillettes habitent à leur adresse actuelle depuis 1 an au moins et vivent à cet endroit 25 jours par mois au minimum. Il n'y a pas de différences en fonction du sous-groupe ou de la nationalité.

55,7 % des jeunes filles ont les deux parents de nationalité suisse. 44,3 % sont de père et/ou mère étranger, l'écrasante majorité des non suisses possédant la nationalité italienne. Ces proportions ne diffèrent pas significativement entre la ville et la campagne ($p > 0,3$).

Par contre des différences statistiquement significatives existent quant à:

- la profession du père. Ceci est dû en premier lieu à la surreprésentation des employés et fonctionnaires dans les branches techniques et commerciales dans le collectif de ville ($p < 0,01$).
- l'âge puisqu'il fallut compléter le groupe N (afin qu'il atteigne un effectif suffisant) par des enfants du 7e niveau scolaire ($p < 0,001$). La distribution des âges n'est pas influencée par la nationalité.

3.3. Examens de sang

Les valeurs moyennes (\pm déviation standard = SD) calculées pour les différents examens sur l'ensemble du collectif figurent dans le Tableau 2.

Les pourcentages simples par classes de PbB sont indiqués pour les différentes mesures de plombémie dans le Tableau 3 et illustrés pour le Pb et l'ALAD par les figures 4-5.

Tableau 2. Valeurs moyennes (\bar{X}) et S.D. de quelques paramètres. Pour les variations du n: voir texte

	\bar{X}	S.D.	domaine	n
PbB ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$)	12,6	3	6 - 20	168
ALAD (U/l)	51	8	33 - 88	118
FEP ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ globules rouges)	57	12	36 - 98	120
Hb (g %)	14,7	0,9	11,5 - 17	173
Ht (%)	43	2,4	36 - 50	172
MCHC (g Hb/100 ml G.R.)	34	1,3	30 - 41	172

Une légère différence entre les valeurs moyennes de Pb et d'ALAD existe entre la ville et la campagne, mais n'est statistiquement significative que si la comparaison se fait sur la base de l'ALAD ($p < 0,05$). Ceci est probablement dû au fait que la précision de la détermination de l'ALAD est meilleure que celle du taux de Pb sanguin.

Cette observation est en accord avec [94] lequel indique qu'à des fins de comparaisons, l'ALAD est le meilleur test. Cette très faible différence n'a évidemment aucune importance médicale.

La comparaison de l'exposition au plomb (mesurée par PbB, ALAD ou FEP) entre des sous-groupes formés d'après l'âge, la nationalité, la profession du père et la profession de la mère ne révèle aucune différence autre que due au hasard.

Les différents coefficients de corrélation possible (également après transformation logarithmique) ont été calculés. Quelques uns d'entre eux sont significatifs mais le coefficient est trop faible pour que la corrélation soit vraiment valable. (Tableau 4; ainsi: corrélation Pb-ALAD: $n = 116$; $p < 0,01$; $r = -0,20$). Ce résultat est habituel quand les plombémies sont si basses et groupées [91].

Quant à l'Hb, l'Ht et le MCHC ($= (\text{Hb} \cdot 100) : \text{Ht}$), ils se situent dans le domaine normal [25].

Comme les FEP augmentent dans l'anémie par manque de fer, les enfants suspects d'une telle affec-

PbB (µg %)	O + L		N	
	n	%	n	%
0-5	0	0	0	0
6-10	28	24	20	38
11-15	67	58	24	46
16-20	21	18	8	16
Total	116	100	52	100
$\bar{X} \pm S.D.$	12,8 \pm 3		12,2 \pm 3,2	

FEP	O + L		N	
	n	%	n	%
30-45	7	10	9	17
46-60	38	57	26	49
61-75	15	23	17	32
≥ 76	7	10	1	2
Total	67	100	53	100
$\bar{X} \pm S.D.$	57 \pm 12		57 \pm 12	

ALAD (U/l)	O + L		N	
	n	%	n	%
76-90	0	0	2	3
61-75	4	6	4	8
46-60	47	72	36	68
30-45	14	22	11	21
Total	65	100	53	100
$\bar{X} \pm S.D.$	49,8 \pm 6,9		52,9 \pm 9,6	

Tableau 3. Nombre absolu et fréquence simple par classe de PbB, ALAD et FEP à la ville (O+L) et la campagne (N)
n: nombre d'enfants dans le groupe
 \bar{X} : moyenne
S.D.: déviation standard
 ALAD: U/l = acide δ-aminolévulinique, µ mol/min l erythrocytes
 FEP: en µg/100 ml de globules rouges

tion devraient être considérés à part. Ainsi que l'indiquent les résultats précités, ceci n'a pas été nécessaire dans notre cas.

En ce qui concerne la différence entre ces quartiers des teneurs en plomb et en poussières de l'air, voir [90].

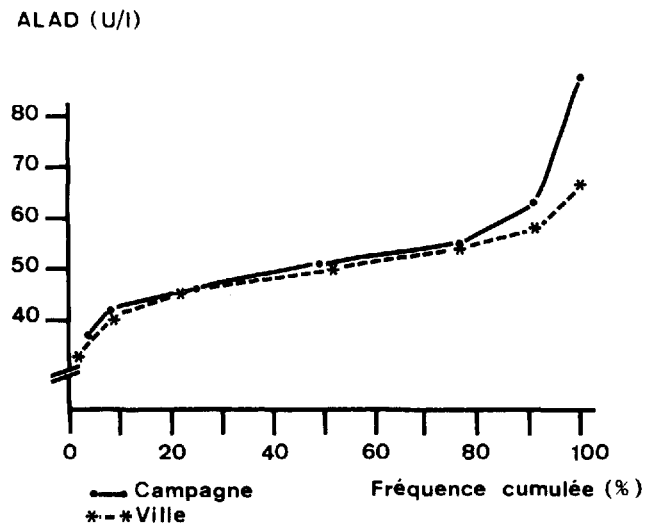


Figure 5. Fréquences cumulées selon l'ALAD.

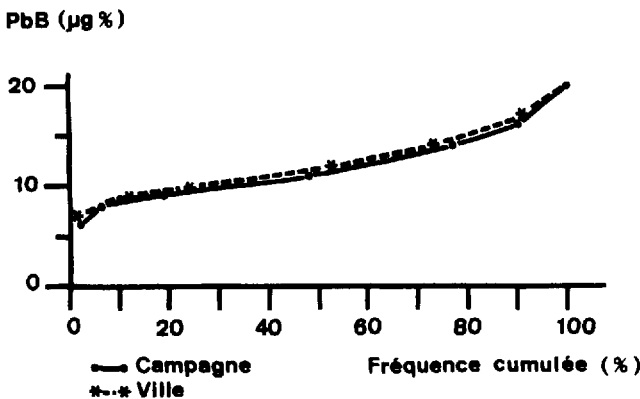


Figure 4. Fréquences cumulées selon la plombémie.

Tableau 4. Coefficients de corrélation (Pearson) entre diverses variables et leurs logarithmes.
 log.: logarithme a) $p < 0,02$ b) $p < 0,05$

	ALAD	FEP	log. ALAD	log. FEP
PbB	-0,20 a)	0,09	-0,19 a)	0,11
ALAD	-	0,006	-	-0,01
FEP	-	-	-0,04	-
log. PbB	-0,20 a)	0,09	-0,19 b)	0,11
log. ALAD	-	-	-	-0,06

4. Discussion

La plombémie normale peut être définie comme un taux sanguin de Pb suffisamment bas, compte tenu d'une certaine marge de sécurité, pour être sans danger chez l'enfant. Les valeurs proposées seront alors plus basses que si la valeur normale est considérée comme la plombémie acceptable dans la population générale ou dans un petit groupe d'ouvriers adultes exposés.

Cette différence dans la définition de la valeur normale s'explique en particulier ainsi:

- il est fort possible que l'enfant soit plus sensible que l'adulte
- les personnes exposées sont soumises à un contrôle régulier, permettant le dépistage précoce d'une éventuelle intoxication débutante. Des mesures préventives rapides et précoces sont donc possibles. Chez l'enfant, en l'absence de contrôles réguliers, le risque de découvrir l'intoxication seulement à un stade relativement avancé est plus élevé. La combinaison de ces 2 facteurs exige donc que la marge de sécurité soit plus grande chez l'enfant, ce qui revient à abaisser la limite supérieure admissible.

Enfin si la plombémie normale est celle inférieure à celle signant le diagnostic clinique d'intoxication, la limite supérieure admissible s'élèvera encore.

Comme de plus, le critère choisi pour définir l'état de santé varie selon les auteurs et n'est pas toujours facile à définir exactement, il n'est guère étonnant que la valeur «normale» proposée varie considérablement. Cette question est particulièrement discutée dans [7, 9, 21, 24, 28, 30, 47, 52, 85, 92, 94, 97]. Le *Tableau 5* indique les valeurs les plus basses actuellement proposées chez l'enfant.

Comparativement à ces chiffres, les fillettes de notre collectif ont des valeurs relativement basses tant sur le plan individuel (aucune valeur >20 µg/100 ml) que collectif (92 % <17 µg %; 75 % <14 µg %). Cette conclusion est confirmée par l'ALAD dont le domaine normal oscille de 30-60 U/l [10].

En comparant nos résultats avec ceux de l'enquête lausannoise [33], il est frappant de voir que la PbB y est presque identique, l'ALAD légèrement inférieure et l'âge nettement inférieur: Il ne s'agit cependant certainement pas d'un effet de l'âge, car la constitution des collectifs n'est pas comparable (enfants des 2 sexes habitant uniquement la ville) [15, 26]. En outre 11 enfants lausannois ont une PbB supérieure à 20 µg % (x = 26 µg %) et une ALAD naturellement abaissée (x = 30 U/l).

En l'absence de collectifs et d'exposition strictement comparables, il paraît donc difficile d'attribuer cette différence, d'ailleurs faible, à l'âge ou la puberté. On est même tenté de conclure que ces 2 facteurs sont sans influence, au moins dans le groupe étudié ici.

Ceci est d'autant plus vraisemblable que les résultats mentionnés ici sont similaires à ceux de *Roels et al.* [72] qui ont étudié un collectif mixte d'enfants de 10-14 ans (PbB, valeur moyenne: 9,4 µg/100; ALAD, valeur moyenne: 53,6 U/l. Les FEP n'ont pas été

Tableau 5. Quelques valeurs supérieures limites de la PbB proposées chez l'enfant sur la base de critères variables (système nerveux central, hématopoïèse par exemple)

Limite supérieure proposée (PbB)	Référence
24,5 µg/100 ml	David (1972)
37 "	Betts (1973)
30 "	Kuetson et Bridborg cités dans Ghelerter (1974)
35 " (pour 98 % de la population)	Zielhuis (1973)

déterminées par la même méthode. Ces valeurs valent pour le collectif «campagne» de l'étude belge, qui ne comprend pas de collectif «ville» comparable.)

En conclusion, ces résultats indiquent, au moins dans le collectif étudié, une exposition au plomb faible et une hématopoïèse fonctionnant normalement.

Pour ce collectif particulier (fillettes de 11 à 16 ans, examinées en janvier-février 1976) il ne semble donc pas y avoir de risque dû à une exposition exagérée au plomb. Ceci ne signifie cependant pas pour autant qu'il ne faille pas rester vigilant. En effet:

- l'écart entre nos valeurs les plus élevées et les limites supérieures admissibles précitées n'est pas considérable,
- notre collectif n'est pas représentatif de toutes les classes d'âges. Or, en un même lieu, les enfants de 2 à 6 ans ont des plombémies généralement plus élevées que leurs aînés.

Résumé

En janvier-février 1976, 2 collectifs (ville et campagne) de jeunes fille (âge: 11-16 ans) ont été examinés par la mesure des paramètres suivants: PbB, ALAD, FEP, hémoglobine, hématocrite. Les résultats indiquent une exposition au plomb faible (PbB ≤ 20 µg/100 ml; ALAD (méthode européenne) ≥ 33 U/l) et une différence ville-campagne minime, statistiquement confirmée uniquement sur la base des mesures d'ALAD.

Zusammenfassung

Messung der Bleiexposition bei einem Kollektiv junger Mädchen

Bei zwei Gruppen junger Mädchen (Stadt und Land) im Alter von 11-16 Jahren wurden im Januar und Februar 1976 Blutuntersuchungen durchgeführt. Dabei wurden folgende Werte bestimmt: PbB, ALAD, FEP, Haemoglobin und Haematokrit. Die Ergebnisse zeigten eine nur geringe Blei-Belastung (PbB ≤ 20 µg/100 ml; ALAD (europäische Methode) ≥ 33 U/l; eine geringe, statistisch jedoch gesicherte Differenz zwischen der Stadt- und Land-Gruppe ergab sich lediglich bei den ALAD-Werten.

Summary

Lead exposures in a group of young girls

In January-February 1976 blood analyses were performed for two groups (rural and urban) of young girls aged 11-16 years. The following parameters were measured: PbB, ALAD, FEP, haemoglobin and hematocrit. Results indicate only low blood lead levels (PbB ≤ 20 µg/100 ml; ALAD by European method ≥ 33 U/l). A small but statistically significant difference was observed in case of rural/urban ALAD values.

Remerciements

Nous remercions Mme E. Sancin pour les mesures de FEP et d'ALAD, Mme Scholz pour les déterminations d'hémoglobine, M. Gierer pour son assistance technique. Nous remercions aussi le Dr M. Guillemain pour son aide et ses conseils, les Drs Blumer et Bodmer ainsi que les instituteurs et institutrices pour nous avoir facilité l'entrée dans les écoles.

Bibliographie

- [1] Alessio, A., Bertazzi, P. A., et al., Free Erythrocyte Porphyrin as an Indicator of the Biological Effect of Lead in Adult Males; I. Relationship between Free Erythrocyte Porphyrin and Indicators of Internal Dose of Lead, *Int. Arch. Occup. Environm. Hlth.* 37, 73 (1976); II. Comparison between Free Erythrocyte Protoporphyrin and other Indicators of Effect. *Int. Arch. Occup. Environm. Hlth.* 37, 89 (1976).
- [2] Alessio, L., Bertazzi, P. A., et al., Free Erythrocyte Protoporphyrin as an Indicator of the Biological Effect of Lead in Adult Males. III. Behaviour of Free Erythrocyte Protoporphyrin in Workers with Past Lead Exposure, *Int. Arch. Occup. Environm. Hlth.* 38, 77 (1976).
- [3] Angerer, J., Schaller, K. H., Erfahrungen mit der statistischen Qualitätskontrolle im arbeitsmedizinisch-toxikologischen Laboratorium; 1. Teil, Arbeits-, Sozial-, Präventivmedizin, 12, 311 (1976); 2. Teil, idem, 1, 33 (1977).
- [4] Baloh, R. W., Laboratory Diagnosis of Increased Lead Absorption, *Arch. Environm. Hlth.* 28, 198–208 (1974).
- [5] Bartrop, D., Children and Lead, *Amer. J. Dis. Child* 127, 165/166 (1974).
- [6] Bartrop, D., The Excretion of δ -Aminolevulinic Acid by Children, *Acta Paediatrica Scandinavica* 56, 265 (1967).
- [7] Beattie, A. D., Hagg, J. H., et al., Lead Poisoning in Rural Scotland, *Brit. med. J.* 2, 488–491 (1972).
- [8] Beattie, A. D., Moore, M. R., et al., Environmental Lead Pollution in an Urban Soft-water Area, *Brit. med. J.* 2, 491–493 (1972).
- [9] Berk, E. G., Manojloric, N., Blei. Inst. für Lufthygiene und Silikoseforschung, Jahresbericht, 31–40 (1972).
- [10] Berlin, A., Schaller, K.-H., et al., Standardisation of ALAD-Activity Determinations at the European Level; Intercalibration and Application, Commission of the European Communities, World Health Organization, United States EPA, International Symposium Paris, 24–28, June 1974.
- [11] Berlin, A., Schaller, K. H., European Standardized Method for the Determination of δ -Aminolevulinic Acid Dehydratase Activity in Blood, *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.* 12, 389/390 (1974).
- [12] Berlin, A., Smeets, J., European Intercomparison Programmes and Harmonization of Techniques with Special Reference to Heavy Metals in Biological Fluids, Commission of the European Communities, V/F/1970/74e, 17–19 June (1974).
- [13] Betts, P. R., Astley, R., et al., Lead intoxication in children in Birmingham, *Brit. med. J.* 1, 402–406 (1973).
- [14] Blankensma, L. A., Sachs, H. K., et al., Incidence of high blood lead levels in Chicago children, *Pediatrics* 44, 661–667 (1969).
- [15] Bovet, P., et Lob, M., Problèmes d'échantillonnage lors d'une enquête sur la plombémie d'enfants citadins, *Sozial- und Präventivmedizin* 21, 128 (1976).
- [16] de Bruin, A., Certain Biological Effects of Lead upon the Animal Organism, *Arch. Environm. Hlth.* 23, 249–264 (1971).
- [17] de la Burilé, B., Shapiro, J. M., Dental Lead, Blood Lead and Pica in Urban Children, *Arch. Environm. Hlth.* 30, 281–284 (1975).
- [18] Caprio, J. R., Margulis, H. L., et al., Lead Absorption in Children and its Relationship to Urban Traffic Densities, *Arch. Environm. Hlth.* 28, 195–197 (1974).
- [19] Chisholm, J. J., Screening Technique for Undue Lead Exposure in Children: Biological and Practical Considerations, *The Journal of Pediatrics* 79, 719 (1971).
- [20] Chisholm, J. J., Brown, D. H., Micro Scale Photofluorometric Determination of Free Erythrocyte Porphyrin (Protoporphyrin IX). *Clinical Chemistry* 21, 1669–1682 (1975).
- [21] Chisholm, J. J., Is Lead Poisoning Still a Problem? *Clin. Chem.* 23, 252 (1977).
- [22] Cigula, M., Jakovic, T., et al., Some biological consequences of mercury exposure, 18. Int. Congress on Occup. Environm. Hlth. 14–19. Sept. 1975.
- [23] Commission of the European Communities, Guidelines for Biological Sampling for Monitoring Population Exposure to Lead, Galway Seminar, 5–7 July 1975.
- [24] David, O., Clark, J., et al., Lead and Hyperactivity, *The Lancet*, Oct. 28, 1972.
- [25] Diem, K., Lentner, C., Wissenschaftliche Tabellen, Documenta Geigy, Georg Thieme Verlag 1971.
- [26] Einbrodt, H. J., Rosmanith, J., et al., Einflüsse der Kollektivauswahl auf die Bewertung bei epidemiologischen Untersuchungen am Beispiel des Blutbleispiegels bei Kindern, *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B* 161, 38–45 (1975).
- [27] European Community Draft Directives Regarding the Environmental Health Aspects of Lead, *Int. Arch. Occup. Environm. Hlth.* 35, 189–192 (1975).
- [28] Gheleter, L., Störungen der Hämsynthese als Kriterium der Bleiwirkung, Inst. für Hygiene und Silikoseforschung, Jahresbericht 1974, Verlag W. Girardet, Essen.
- [29] Goldberg, D. M., Demographic and analytic factors affecting the normal range of serum enzyme activities, *Clin. Biochem.* 9, 168 (1976).
- [30] Goldwater, L. J., Hoover, A. W., An International Study of Normal Levels of Lead in Blood and Urine, *Arch. Environm. Hlth.* 15, 60–63 (1967).
- [31] Göthe, C. J., Öhmann, H., et al., Exposure to airborne lead in city atmosphere, *Work-Environm.-Hlth.* 10, 13–18 (1973).
- [32] Granick, S., Sasso, S., et al., Assays for Porphyrins, δ -Aminolevulinic Acid Dehydratase and Porphyrinogen Synthetase in Micro Liter Samples of Whole Blood: Application to Metabolic Defects Involving the Heme Pathway, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 69, 2381–2385 (1972).
- [33] Guillemain, M., Bérode, M., Lob, M., Bovet, P., à paraître.
- [34] Guinee, V. F., Lead Poisoning, *Amer. J. Med.* 52, 283–288 (1972).
- [35] Haas, Th., Mache, K., et al., Die δ -Aminolövlinsäure-Dehydratase als wertvoller biochemischer Parameter bei der Überwachung von Bleiarbeitern, *Arb. med. soz. med. Arb. Hyg.* 6, 303–305 (1971).
- [36] Haas, Th., Wieck, A. G., et al., Die usuelle Bleibelastung bei Neugeborenen und ihren Müttern, *Zbl. Bakt. Hyg. I Abt. Orig. B* 155, 341 (1972).
- [37] Haas, Th., Schaller, K. H., et al., Über die Beziehungen zwischen Blutbleispiegel δ -Aminolövlinsäure Dehydratase-Aktivität und δ -Aminolövlinsäure-Ausscheidung bei stoffförmiger beruflicher Bleibelastung, *Arbeitsmedizin-Sozialmed.-Arbeitshyg.* 3, 67–71 (1972).
- [38] Haas, Th., Mache, K., et al., Untersuchungen über die ökologische Bleibelastung im Kindesalter, *Zbl. Bakt. Hyg. I Abt. Orig. B* 156, 353 (1972).
- [39] Haeger-Aronsen, B., Abdullah, M., et al., Effect of Lead on δ -Aminolevulinic Acid Dehydrase Activity in Red Blood Cells, *Arch. Environm. Hlth.* 23, 440–445 (1971).
- [40] Haeger-Aronsen, B., Abdullah, M., et al., Effect of Lead on δ -Aminolevulinic Acid Dehydratase Activity in Red Blood Cells: II. Regeneration of Enzyme after Cessation of Lead Exposure, *Arch. Environm. Hlth.* 29, 150–153 (1974).
- [41] Hernberg, S., Occupational Poisoning from Inorganic Lead, Mercury and Cadmium, *Ther. Umsch.* 32, 166–172 (1975).
- [42] Hernberg, S., Tola, S., Erythrocyte δ -Aminolevulinic Acid Dehydratase in New Lead Exposure: A Longitudinal Study, *Arch. Environm. Hlth.* 25, 109–113 (1972).
- [43] Hilscher, W., Die Wirkung von Schwermetallen auf die weibliche gametogenese und die Pränatalentwicklung, *Lufthygiene*

- u. Silikoseforschung, Jahresbericht 1974, 109–121, Verlag W. Girardet, Essen.
- [44] *Joselow, M. M., Narayani, P. S.*, Micro-Analysis for Lead in Blood with Built-in Contamination Control, *Amer. industr. hyg. assoc. J.* 35, 793–799 (1974).
- [45] *Kammholz, L. P., Thatcher, L. G.*, et al., Rapid Porphyrin Quantitation for Detection of Lead Poisoning, *Pediatrics* 50, 625–631 (1972).
- [46] *Käser, H., Koblet, H.*, et al., Die Ausscheidung von Porphyrin Präkursoren im Urin bei Kindern verschiedenen Lebensalters, *Schweiz. med. Wschr.* 93, 1052 (1963).
- [47] *Kehoe, R. A.*, Standards for the Prevention of Occupational Lead Poisoning, *Arch. Environm. Hlth.* 23, 245–248 (1971).
- [48] *Kommission*: Vorschläge für die Richtlinien des Rates. I. betreffend die biologischen Normen von Blei und die Überwachung der Gefährdung der Bevölkerung durch Blei. II. betreffend die Qualitätsnormen für den Bleigehalt in der Luft; Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften. Vorberatende Rechtsakte, von der Kommission dem Rat vorgelegt am 24. April 1975.
- [49] *Lacranjan, I., Popes, W. H. J.*, et al., Reproductive Ability of Workman Occupationally Exposed to Lead, *Arch. Environm. Hlth.* 30, 396–401 (1975).
- [50] *Lauwerys, R., Buchet, J.-P.*, Intercomparison Program of Lead, Mercury and Cadmium Analysis in Blood, Urine and Aqueous Solutions, *Clin. Chem.* 21/4, 551 (1975).
- [51] *Lauwerys, R.*, Biological Criteria for Selected Industrial Toxic Chemicals: A review, *Scan. J. Work Environm. Hlth.* 1, 139 (1975).
- [52] *Lin-Fu, J. S.*, Undue absorption of lead among children, A new look at an old problem, *New Engl. J. of Med.* 286, 702–710 (1972).
- [53] *Lob, M., Desbaumes, P.*, Lead and Criminality, *Brit. J. Industr. Med.* 33, 125 (1976).
- [54] *Lob, M., Desbaumes, P.*, Etude de la plombémie et de la plomburie chez 2 groupes de détenus, les uns internés à la campagne, les autres à proximité immédiate d'une autoroute, *Schweiz. med. Wschr.* 101, 357–361 (1971).
- [55] *Lob, M., Guillemin, M.*, et al., Plombémie; acide δ -aminolévulinique et déhydratase de l'acide δ -aminolévulinique; résultats comparés entre les écoliers de la ville et de la campagne, *Schweiz. med. Wschr.* 102, 1751–1760 (1972).
- [56] *Magid, E., Hilden, M.*, Elevated Levels of Blood Lead in Alcoholic Liver Disease, *Int. Arch. Occup. Environm. Hlth.* 35, 61–65 (1975).
- [57] *Matter, L., Schenker, D.*, et al., Schwermetallkonzentrationen in partikelförmigen Luftbeimengungen der Atmosphäre von Industrieballungsgebieten, *Umwelthygiene* 8, 232/233 (1975).
- [58] *Miller, K.-M., Kappos, A.*, The Effects of Progesterone on Activities of δ -Aminolévulinic Acid Synthetase and δ -Aminolévulinic Acid Dehydratase in Estrogen-Primed Avian, *Gener. Comp. Endocr.* 22, 238 (1974).
- [59] *Mogadur, J. L., Gauntley, P.*, et al., Dépistage du saturnisme. Une bandelette de prélèvement de l'acide Δ -aminolévulinique urinaire, *Cahiers de notes documentaires* 84, 341 (1976).
- [60] *Mueller, P. K.*, Lead-Containing Particles, Letter to the Editor. *Arch. Environm. Hlth.* 14, 73 (1967).
- [61] *Nakao, K., Wada, O.*, et al., δ -aminolévulinic acid dehydratase activity in erythrocytes for the evaluation of lead poisoning, *Clin. Chim. Acta* 19, 319–325 (1968).
- [62] *Nie, N. H., Hull, C. H.*, et al., Statistical Package for the Social Sciences, Second Edition, McGraw-Hill (1975).
- [63] *Nieburg, D. I., Lawrence, S. W.*, et al., Red Blood Cell δ -Aminolévulinic Acid Dehydratase Activity, An Index of Body Lead Burden, *Amer. J. Dis. Child* 127, 348–350 (1974).
- [64] *Nordmann, C. H., Hernberg, S.*, et al., Blood lead levels and erythrocyte δ -aminolévulinic acid dehydratase activity in people living around a secondary lead smelter, *Work-Environm.-Hlth.* 10, 19–25 (1973).
- [65] *Pawel, M.-A., Frantz, N. F.*, et al., Screening for Lead Poisoning with the Urinary ALA-Test, *HSMHA Health Reports* 86/11, 1030 (1971).
- [66] *Piomelli, S.*, A micromethod for free erythrocyte porphyrins: The FEP test, *J. Lab. Clin. Med.* 81, 932–940 (1973).
- [67] *Piomelli, S., Davidow, B.*, et al., The FEP test (free erythrocyte porphyrins): a screening micro-method for lead poisoning, *Pediatrics* 51, 254–259 (1973).
- [68] *Reichel, G., Wobith, F., Ulmer, W. T.*, Akute und chronische Wirkung von Strassenluft an verkehrsreicher Kreuzung auf die Lungenfunktion des Menschen, den CO-, Hb- und Bleigehalt des Blutes, *Int. Arch. Arb. Med.* 26, 84–96 (1970).
- [69] *Richterich, R.*, *Klinische Chemie, Theorie und Praxis*, 3. Auflage, S. Karger 1971.
- [70] *Rick, W.*, *Klinische Chemie und Mikroskopie*, 3. Auflage, Springer Verlag 1974.
- [71] *Roels, H. A., Lauwerys, R. R.*, et al., Response of Free Erythrocyte Porphyrin and Urinary δ -Aminolévulinic Acid in Men and Women Exposed to Lead, *Int. Arch. Arb. Med.* 34, 97–108 (1975).
- [72] *Roels, H. A., Buchet, J.-P., Lauwerys, R.*, et al., Impact of Air Pollution by Lead on the Heme Biosynthetic Pathway in School-Age Children, *Arch. Environm. Hlth.* 31, 310 (1976).
- [73] *Rosmanith, J., Einbrodt, H. J.*, et al., Beziehungen zwischen Blei- und Zinkniederschlägen und den Schwermetallgehalten (Pb; Zn; Cd) im Blut, Urin und in den Haaren bei Kindern, *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B* 161, 125 (1975).
- [74] *Sakurai, H., Sugita, M.*, et al., Biological Response and Subjective Symptoms in Low Level Lead Exposure, *Arch. Environm. Hlth.* 29, 157–163 (1974).
- [75] *Sassa, S., Granick, J. L.*, et al., Studies in Lead Poisoning; I. Microanalysis of Erythrocyte Protoporphyrin Levels by Spectrofluorometry in the Detection of Chronic Lead Intoxication in the Subclinical Range, *Biochem. Med.* 8, 135–148 (1973).
- [76] *Sayre, J. S., Charney, E.*, et al., House and Hand Dust as a Potential Source of Childhood Lead Exposure, *Amer. J. Dis. Child* 127, 167–170 (1974).
- [77] *Schaller, K. H.*, Environmental Exposure to Lead: Analytical and Epidemiological Investigations using the European Standardized Method for Blood δ -ALAD-Activity Determination; to be published: *Int. Arch. Occup. Med. and Environm. Med.*
- [78] *Schaller, K. H., Wagner, H. M.*, et al., Eine externe Qualitätssicherung von Blutuntersuchungen bei Personen aus einem bleibelasteten Gebiet; to be published in *Zbl. Bakt. Hyg.*
- [79] *Schaller, K. H.*, Zur Analytischen Zuverlässigkeit der Blutblei- und der δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase Aktivitätsbestimmung im ökologischen Bereich, Interpretation der Resultate nationaler und europäischer Vergleichsprogramme; Sitzung der Arbeitsgruppe der Kommission für Umweltgefahren des Bundesgesundheitsamtes, Berlin, 4.–5. Dez. (1975).
- [80] *Schaller, K. H.*, Blood Sample Taking, Sample Analysis and Methods of Quality Control for the Pb-B and ALAD-Determination, Seminar in Galway, Irland, July (1975).
- [81] *Schiele, R., Schaller, K. H.*, et al., Die Bestimmung der freien Erythrozytenporphyrine als schneller Suchtest einer erhöhten Bleiexposition und seine Validität zum Vergleich zum Blutbleispiegel und zur δ -Aminolävulinsäure-Aktivität, *Schr. Reihe Ver. Wass.-Boden Lufthyg., Berlin-Dahlem, H41, Stuttgart* (1974).
- [82] *Schütz, A., Skerfving, S.*, A Study of Lead and ALAD, ALA and CP excretion in Urine after a short, heavy Exposure to Lead Oxide Dust, *Scan. J. Work Environm. Hlth.* 3, 176 (1976).
- [83] *Schütz, A., Skerfving, S.*, Blood cell δ -aminolévulinic acid dehydratase activity in humans exposed to methyl mercury, *Scan. J. Work Environm. Hlth.* 1, 54–59 (1975).
- [84] Séminaire sur le métabolisme du plomb dans le corps humain, Commission des Communautés Européennes 25–26 avril 1972;
- a) Karhausen, L., Intestinal Absorption of Lead;
- b) Pribilla, O., Über die Bleilast des menschlichen Organismus.
- [85] *Seppäläinen, A. M., Tola, S., Hernberg, S.*, Subclinical Neurotoxicity at «Safe» Levels of Lead Exposure, *Arch. Environm. Hlth.* 30, 180–183 (1975).
- [86] *Stuik, E. J.*, Biological Response of Male and Female Volunteers to Inorganic Lead, *Int. Arch. Arb. Med.* 33, 83–97 (1974).

- [87] *Thomas, H. V., Milmore, B. K., et al.*, Blood Lead of Persons Living Near Freeways, *Arch. Environm. Hlth.* 15, 695–702 (1967).
- [88] *Tola, S.*, Erythrocyte δ -aminolevulinic-acid dehydratase activity after termination of lead exposure, *Work-Environm.-Hlth.* 9, 66–70 (1972).
- [89] *Tola, S.*, The effect of blood lead concentration, age, sex and time of exposure upon erythrocyte δ -aminolevulinic acid dehydratase activity, *Work-Environm.-Hlth.* 10, 26–35 (1973).
- [90] *Turrian, V., Wanner, H. U., Magyar, B., Suter, M., und Deuber, A.*, Schwebstaub-, Blei- und Benzpyrenimmissionen in der Stadt Zürich, *Sozial- und Präventivmedizin*, 22, in diesem Heft!
- [91] *Vallotton, M. N., Guillemin, M., et al.*, Plombémie et activité de la déhydratase de l'acide δ -aminolévulinique dans une population lausannoise, *Schweiz. med. Wschr.* 103, 547–550 (1973).
- [92] *Waldron, H. A.*, The Blood Lead Threshold, *Arch. Environm. Hlth.* 29, 271–273 (1974).
- [93] *Weissman, E. B., Cheng, L. L., et al.*, The Combined Effects of Pregnanolone and Porphyrinogenic Agents on Hepatic δ -Aminolevulinic Acid Synthetase in Mice, *Biochem. Med.* 9, 334 (1974).
- [94] *Zielhuis, R. L.*, Biological Quality Guide for Inorganic Lead, *Int. Arch. Arb. Med.* 32, 103–127 (1973).
- [95] *Zielhuis, et Verberk*, Validity of Biological Tests in Epidemiological Toxicology, *Int. Arch. Arb. Med.* 32, 167 (1973).
- [96] *Zielhuis, R. L.*, Dose – Response Relationship for Inorganic Lead: I. Biochemical and Biological Response, *Int. Arch. Occup. Environm. Hlth.* 35, 1–18 (1975).
- [97] *Zielhuis, R. L.*, Dose – Response Relationship for Inorganic Lead: II. Subjective and Functional Response; Chronic Sequelae – No-Response Level, *Int. Arch. Occup. Environm. Hlth.* 35, 19–35 (1975).

Adresses des auteurs:

Dr. med. Ph. Hotz, Institut Universitaire de Médecine sociale et préventive, Rue César-Roux 18, CH-1005 Lausanne
Dr. H. J. Russenberger et PD Dr. H. U. Wanner, Institut für Hygiene und Arbeitsphysiologie, ETH-Zentrum, CH-8092 Zürich