

**Synthèse des connaissances
scientifiques sur les risques
d'atteinte à la santé
suite à une exposition
professionnelle au manganèse**



**ÉTUDES ET
RECHERCHES**

Claude Ostiguy
Sylvain Malo
Paul Asselin

Mai 2003

R-339

RAPPORT





Solidement implanté au Québec depuis 1980, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) est un organisme de recherche scientifique reconnu internationalement pour la qualité de ses travaux.

NOS RECHERCHES *travaillent* pour vous !

MISSION

- ▶ Contribuer, par la recherche, à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles ainsi qu'à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes.
- ▶ Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.
- ▶ Assurer la diffusion des connaissances, jouer un rôle de référence scientifique et d'expert.

Doté d'un conseil d'administration paritaire où siègent en nombre égal des représentants des employeurs et des travailleurs, l'IRSST est financé par la Commission de la santé et de la sécurité du travail.

POUR EN SAVOIR PLUS...

Visitez notre site Web ! Vous y trouverez une information complète et à jour.
De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement.
www.irsst.qc.ca

Pour connaître l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement au magazine *Prévention au travail*, publié conjointement par l'Institut et la CSST.
Abonnement : 1-817-221-7046

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec
2003

IRSST - Direction des communications
505, boul. De Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : (514) 288-1551
Télécopieur : (514) 288-7636
publications@irsst.qc.ca
www.irsst.qc.ca

© Institut de recherche Robert-Sauvé
en santé et en sécurité du travail,
mai 2003.

Synthèse des connaissances scientifiques sur les risques d'atteinte à la santé suite à une exposition professionnelle au manganèse

Claude Ostiguy
Direction des opérations, IRSST

Sylvain Malo et Paul Asselin
Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec

ÉTUDES ET
RECHERCHES

RAPPORT

Cliquez recherche
www.irsst.qc.ca



Cette publication est disponible
en version PDF
sur le site Web de l'IRSST.

Cette étude a été financée par l'IRSST. Les conclusions et recommandations sont celles des auteurs.

CONFORMÉMENT AUX POLITIQUES DE L'IRSST

Les résultats des travaux de recherche publiés dans ce document
ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs.

SOMMAIRE

Le présent rapport constitue une synthèse des connaissances scientifiques actuelles basée principalement sur plusieurs revues critiques réalisées par différents experts et groupes d'experts scientifiques internationaux ainsi que sur certains articles originaux. Il répond à une demande d'information adressée à l'IRSST par la CSST et visant à documenter l'état des connaissances actuelles sur les principales atteintes potentielles à la santé des travailleurs suite à une exposition professionnelle au manganèse (Mn), particulièrement au niveau du système nerveux central.

Le manganèse est un élément de trace essentiel retrouvé dans tout être vivant et le niveau dans l'organisme est normalement bien contrôlé par le processus homéostatique. Retrouvé en faibles concentrations dans les sols, l'eau, l'air et la nourriture, chacun en absorbe de petites doses quotidiennes qui sont faiblement absorbées (3-5%) par le système digestif et cette absorption chronique à faibles doses est considérée comme essentielle.

L'exposition professionnelle peut perturber l'équilibre homéostatique et substantiellement accroître la teneur en Mn dans l'organisme d'autant plus que l'absorption par voie pulmonaire de la fraction respirable est très élevée. Le Mn se concentre alors dans divers organes-cibles dont certaines parties du cerveau où il exercera les effets toxiques les plus graves. En effet, des expositions professionnelles chroniques par inhalation chez l'humain peuvent conduire à des atteintes du système nerveux central (SNC), la manifestation la plus grave étant le manganisme, maladie professionnelle anciennement confondue avec la maladie de Parkinson. Des effets sur la reproduction, telle la diminution de la fertilité et l'impuissance ont été observés chez l'homme et l'animal. Une incidence accrue de bronchites et de paramètres pulmonaires altérés ont aussi été documentés suite à des expositions professionnelles. Des pneumonies chimiques ont également été remarquées chez les mineurs. Ces effets apparaissent normalement à des concentrations supérieures aux effets sur le SNC. Le temps de latence pour le développement d'effets mesurables sur le SNC varie de quelques mois à plus de 20 ans et la susceptibilité individuelle semble y jouer un rôle important. Le manganèse n'est pas actuellement considéré comme carcinogène.

Quoique des signes cliniques de manganisme ont rarement été rapportés à des concentrations de Mn inférieures à 5 mg/m^3 (norme québécoise actuelle pour le manganèse et les poussières totales), plusieurs études démontrent clairement des signes précoces d'atteinte du système nerveux central à des concentrations d'exposition beaucoup plus faibles. En 2000, l'agence américaine ATSDR a établi un niveau de concentration où aucun effet (NOAEL) ne se produirait sur le SNC ou sur le système pulmonaire. Ce niveau est de $0,07 \text{ mg Mn/m}^3$ dans la poussière respirable. D'autre part, les études épidémiologiques suggèrent que l'exposition cumulative à vie soit le meilleur indicateur permettant de corréliser les expositions professionnelles aux effets précoces observés sur le SNC. Par contre, lorsque l'on mesure des atteintes neurologiques, elles sont rarement réversibles et tendent à s'aggraver avec le temps, même en absence d'exposition professionnelle. Il est en conséquent important d'intervenir le plus rapidement possible, dans une phase possiblement encore réversible. Il semble actuellement se dessiner un consensus dans la communauté scientifique au niveau d'atteintes du SNC à un stade pré-clinique et de l'irréversibilité de certains effets. Dans ce sens, différents organismes tels l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists, l'ACGIH, considèrent actuellement une révision à la baisse de leurs recommandations. Pour l'ACGIH, la valeur actuellement considérée passerait de $0,20 \text{ mg Mn/m}^3$ en poussières totales à $0,030 \text{ mg Mn/m}^3$ en poussières respirables (Intended change 2002).

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	1
1. INTRODUCTION	3
1.1 Le manganèse dans l'environnement	3
1.2 L'exposition professionnelle au manganèse.....	4
2. MÉTABOLISME ET DISTRIBUTION.....	5
2.1 Absorption	5
2.2 Distribution.....	6
2.3 Métabolisme	7
2.4 Excrétion.....	7
2.5 Mécanismes de toxicité	7
3. BIOMARQUEURS	8
3.1 Biomarqueurs d'exposition.....	8
3.2 Biomarqueurs d'effets	9
4. EFFETS.....	10
4.1 Extrapolation des résultats des études animales à l'homme	10
4.2 Effets sur le système respiratoire	11
4.3 Effets sur la reproduction.....	12
4.4 Effets sur le système nerveux central	13
4.4.1. Mécanismes de neurotoxicité	13
4.4.2. Le manganisme.....	14
4.4.3. Différences et similarités entre manganisme et parkinsonisme	16
4.4.4. Traitement.....	16
4.4.5. Les effets neurologiques précoces	17
4.4.6. Réversibilité des effets neurotoxiques	22
5. NORMES ET RECOMMANDATIONS ACTUELLES	24
5.1 Normes actuelles.....	24
5.2 Recommandations-guides actuelles.....	25
6. CONCLUSION	27
7. BIBLIOGRAPHIE	28

1. INTRODUCTION

1.1 Le manganèse dans l'environnement

Le manganèse (Mn, numéro CAS 7439-96-5) constitue environ 0,10 % de la croûte terrestre et représente le 12^e élément le plus abondant (Francis & Forsyth 1995). Il peut être retrouvé à plusieurs états d'oxydation de -3 à +7, la forme la plus répandue dans l'environnement étant le +4 (Keen et Leach 1988). Le Mn est retrouvé naturellement dans les sols, l'eau des rivières, des lacs et des sources souterraines, dans l'air ambiant de même que dans la nourriture. Chacun d'entre nous est exposé à des traces dans l'air et en consomme par voie orale à travers la nourriture et l'eau. Les niveaux de base sont de l'ordre de 0,004 ppm dans l'eau, 0,02 µg/m³* dans l'air, 40 à 900 ppm dans le sol (Cooper 1984; US EPA 1985a; Schroeder et al. 1987; Eckel & Langley 1988; Rope et al. 1988). L'apport quotidien à travers la nourriture est de l'ordre de 1 à 10 mg (ATSDR 2000, WHO 1997). L'absorption respiratoire est estimée à moins de 2 µg/jour (WHO 1981).

Le manganèse est considéré comme un élément de trace essentiel pour une bonne santé et est le plus fréquemment retrouvé à l'état de valence +2 dans les organismes vivants (Keen et Leach 1988; Stokinger 1981). Le corps humain contient de petites quantités de Mn et, dans des conditions normales, notre système homéostatique contrôle très bien les quantités présentes. La dose quotidienne recommandée est de 2500 à 5000 µg avec un taux d'absorption gastro-intestinal de l'ordre de 3 à 5% (ATSDR 2000).

Les activités humaines peuvent accroître la teneur en manganèse dans l'environnement que ce soit au niveau industriel ou de la combustion de matières fossiles. De plus, la remise en suspension de sol contenant du Mn peut contribuer à la teneur atmosphérique (EPA 1984a, 1985b, 1985c, 1987; Liou 1983). Les plus importantes sources de manganèse environnemental reliées à l'activité industrielle proviennent des usines de production de ferro-alliages, les fonderies de fer et d'acier, des centrales thermiques, des fours à coke et de poussières provenant d'opérations minières (EPA 1983, 1985b, 1985c; ATSDR 2000). Au Québec, la combustion d'essence contenant du méthylcyclopentadiényle manganèse tricarbonyl (MMT) comme agent antidétonant contribue également à augmenter la concentration dans l'air, principalement dans les régions à forte densité de circulation (Zayed 1999a et 1999b).

La moyenne annuelle de Mn dans l'air en milieu urbain ou rural sans pollution significative est de l'ordre de 0,01 à 0,07 µg/m³ (WHO 1981). Dans les régions avec des fonderies majeures, l'absorption respiratoire totale quotidienne peut atteindre 4 à 6 µg alors que dans les régions avec des industries de ferromanganèse et silicomanganèse, la dose inhalée peut atteindre 10 µg/jour (WHO 1981). La teneur en Mn dans l'air tend à diminuer continuellement suite à diverses mesures de contrôle. Par exemple, en milieu non urbain américain, la quantité était de l'ordre de 60 ng/m³ (60 nanogrammes/m³) de 1953 à 1957, 12 ng/m³ de 1965 à 1967 et 5 ng/m³ en 1982 (EPA 1984a). En milieu urbain, on mesurait respectivement 110, 73 et 33 ng/m³ dans la même période.

* 1 milligramme (mg) = 1 000 microgrammes (µg) = 1 000 000 nanogrammes (ng)

Au Canada, Loranger et Zayed (1997a et 1997b) ont rapporté 24 ng/m³ en poussières respirables (cyclone avec point de coupure à 5 µm) et 50 ng/m³ en poussières totales (cassette fermée de 37 mm) dans une zone de forte circulation comparativement à 15 et 27 ng/m³ dans un site de faible densité de circulation pour Montréal où les véhicules automobiles utilisent un agent antidétonant à base de Mn.

1.2 L'exposition professionnelle au manganèse

Le Mn et certains de ses composés sont utilisés dans différents procédés industriels. Les formes les plus courantes sont le Mn métallique, le Mn⁺², Mn⁺³ et Mn⁺⁴ retrouvés principalement sous forme de MnCl₂, MnSO₄, MnPO₄, MnO₂ et Mn₃O₄. Sous forme d'alliages avec différents métaux, principalement le fer, le Mn confère à ces produits une dureté accrue. Le chlorure de manganèse est utilisé comme catalyseur mais aussi comme supplément alimentaire animal. Le dioxyde de manganèse de même que le chlorure entrent tous deux dans la fabrication de piles sèches. Le dioxyde de Mn trouve aussi plusieurs autres applications: feux d'artifice, allumettes et porcelaine. Le sulfate de Mn sert de fertilisant, dans la céramique, les glaçures et les vernis, comme supplément alimentaire ainsi que comme fongicide (ACGIH 2001). Les composés organiques du Mn ont trois principales utilisations: le MMT comme additif antidétonant dans l'essence, deux pesticides, le maneb et le mancozeb ainsi que le mangafodipir utilisé dans le diagnostic de certaines formes de cancers hépatiques. (ATSDR 2000; ACGIH 2001).

Les expositions professionnelles aux composés inorganiques du Mn se produisent presque uniquement par inhalation de poussières et de fumées contenant du Mn. Elles sont surtout reliées aux émissions des véhicules automobiles et des camions lors de l'entretien de même qu'aux poussières de minerais lors de l'extraction et du traitement, aux opérations de préparation d'acier au Mn, dans les usines de fabrication de piles sèches de même que dans les opérations de soudage d'acier au manganèse et utilisant des électrodes à fortes teneurs en Mn. (ATSDR 2000; ACGIH 2001; WHO 1986; HSDB 1993)

Des concentrations de 1,5 à 450 mg Mn/m³ ont été rapportées dans des mines (US EPA 1984a), 0,30 à 20 mg Mn/m³ dans des fonderies de production de ferro-alliages (Saric et al. 1977), 3 à 18 mg Mn/m³ dans le secteur de la fabrication de piles sèches (Emara et al. 1971), de 1 à 4 mg Mn/m³ dans les opérations de soudage (Sjögren et al. 1990) et jusqu'à 14 mg Mn/m³ dans les opérations de soudage avec fil à souder (CICADS 1999). Des études plus récentes ont par contre rapporté des concentrations moyennes beaucoup plus faibles de 1 mg/m³ et moins dans plusieurs de ces milieux de travail (Roels et al. 1985, 1987a, 1987b et 1992; Mergler et al. 1994; Lucchini et al. 1995). Pour les travailleurs exposés, l'absorption de Mn peut devenir beaucoup plus importante par inhalation que par ingestion à travers les aliments.

2. MÉTABOLISME ET DISTRIBUTION

2.1 Absorption

L'absorption du manganèse se produit principalement au niveau du système gastro-intestinal après ingestion ou des alvéoles pulmonaires après inhalation. L'absorption par la voie gastro-intestinale est de l'ordre de 3 à 5% seulement (Mena et al. 1969; Davidsson et al. 1988; Oberdoerster 1988; EPA 1995b et 1995c). Le métabolisme du manganèse chez l'homme est rigoureusement contrôlé par des mécanismes d'homéostasie qui s'exercent principalement sur l'absorption gastro-intestinale et l'excrétion. Le manganèse absorbé par voie gastro-intestinale est séquestré par le foie. La majeure partie est excrétée par voie biliaire et est susceptible de subir un cycle entérohépatique. Le manganèse est principalement éliminé par voie fécale. Pour les travailleurs, la voie d'inhalation pulmonaire est d'autant plus importante que le taux d'absorption est très important et avoisine les 100 % pour les poussières fines déposées au niveau alvéolaire et qui ne sont pas repoussées vers le système digestif par le mécanisme de clairance mucociliaire (ATSDR 2000). Les poussières plus grossières déposées au début de l'arbre pulmonaire sont rejetées dans le système digestif par le processus mucociliaire. Morrow (1970) a déterminé une demi-vie de l'ordre de 66 jours chez l'humain après inhalation de particules sous-microniques.

Une autre source possible d'accumulation de manganèse et de toxicité clinique a été identifiée dans des niveaux excessifs de manganèse dans les solutions d'alimentation parentérale, données par voie intraveineuse aux patients porteurs de maladies gastro-intestinales chroniques (Alves et al. 1997). De plus, comme le manganèse est presque complètement excrété via le tractus biliaire, les individus porteurs d'insuffisance hépatique chronique sont à risque de développer une encéphalopathie hépatique, qui serait probablement causée par une accumulation de manganèse dans le cerveau (Krieger et al. 1995 ; Pomier-Layrargues et al. 1995).

Plusieurs études animales démontrent que le facteur déterminant l'efficacité d'absorption est la voie de pénétration dans l'organisme de même que la solubilité dans les fluides biologiques de la substance sous laquelle le Mn est présent (Smith et al. 1995; Roels et al. 1997). Roels et al. (1997) ont étudié les niveaux de manganèse dans le sang et les tissus cérébraux de rats exposés à des doses répétées de chlorure et de dioxyde de Mn administré par voies orales, par injections intrapéritonéales et par instillation intra-trachéale. Le chlorure de Mn (soluble) était rapidement absorbé par ces trois voies et distribué à différents endroits, notamment au niveau du cerveau. Par contre, pour le dioxyde de Mn, l'absorption suite à une dose orale était très faible alors qu'il était absorbé à différents degrés par les deux autres approches. De plus fortes concentrations de Mn étaient retrouvées après administration de chlorure de Mn comparativement à l'oxyde. Les auteurs en ont conclu que la voie d'absorption de même que la nature du produit pouvaient constituer un déterminant critique dans l'absorption du Mn au niveau du cerveau. De plus, lorsque le dioxyde de Mn était administré par gavage oral ou par instillation intra-trachéale, les niveaux sanguins de Mn ont augmenté puis diminué plus lentement que lorsque le chlorure de Mn était administré, indiquant ainsi une différence marquée dans la cinétique d'absorption de ces deux substances. Le fait que le corps réagisse plus lentement au dioxyde de Mn suggère que celui-ci pourrait demeurer plus longtemps dans l'organisme, contribuant ainsi plus longtemps à la charge corporelle, même si cela se produit à plus faibles concentrations. Ces données ne

permettent pas de prédire l'impact sur la santé humaine suite à une exposition chronique à faibles concentrations de dioxyde de manganèse (CICADS 1999).

Une étude de Tjälve et al. (1996) a aussi démontré que la voie d'exposition influence l'absorption de Mn. L'instillation intra-nasale de Mn^{2+} chez le rat a conduit à une absorption de Mn directement au niveau du bulbe olfactif via le nerf olfactif alors que l'administration intra-péritonéale n'a conduit qu'à une faible augmentation au niveau du bulbe olfactif. Les auteurs ont ainsi suggéré que les neurones olfactifs pouvaient servir de voie d'entrée du Mn au cerveau (Tjälve et Henriksson 1999). Ces résultats ont été confirmés par plusieurs chercheurs qui stipulent que l'absorption par le nerf olfactif peut être substantielle (Brenneman et al. 2000; Dorman et al. 2001, 2002; Dorman et Struve 2002; Fechter et al. 2002; Henriksson et Tjalve 2000; Normandin et al. 2002; Vitarella et al. 2000).

Il y a des évidences claires d'études animales dans lesquelles l'absorption gastro-intestinale de Mn est inversement reliée aux concentrations de fer dans la diète. Ainsi, de fortes concentrations de fer conduisent à une absorption moindre de manganèse alors que de bas niveaux de fer favorisent l'absorption du Mn (Baldwin et al. 1999; Chandra et Tandon 1973; Davis et al. 1992a, 1992b; Diez-Ewald et al. 1968; Rehnberg et al. 1982). Mena et al. (1969) ont aussi suggéré qu'une faible absorption de fer favorisait l'absorption du Mn.

Finalement, notons que quelques études animales suggèrent que l'absorption gastro-intestinale du Mn pourrait varier avec l'âge (Rehnberg et al. 1980 et 1981). Le pourcentage d'absorption à travers le système gastro-intestinal est de l'ordre de 3 à 5% (Mena et al. 1969; Davidsson et al. 1988; Oberdoerster et Cherian, 1988) alors que les particules fines déposées profondément dans les voies pulmonaires sont probablement totalement absorbées et que les particules les plus grosses dans les voies pulmonaires supérieures sont repoussées vers le système digestif par le mécanisme de clairance mucociliaire.

2.2 Distribution

Le Mn est un constituant normal de tout tissu et fluide humain et animal. Chez l'homme, la concentration dans la plupart des tissus est de l'ordre de 0,1 à 1 μg Mn/g de poids humide (Sumino et al. 1975). Une fois absorbé, le Mn est transporté vers les organes riches en mitochondries où il est rapidement concentré. L'accumulation dans le SNC, suite à une forte exposition chez l'animal, se produit lentement et atteint un maximum après environ 30 jours (Stokinger 1981). Les concentrations normales de Mn dans le sang de travailleurs en bonne santé et non exposés (4–14 $\mu g/L$), l'urine (moins de 10 $\mu g/L$) et le sérum (0.15–2.65 $\mu g/L$) sont relativement stables et l'excès de Mn est normalement évacué rapidement de l'organisme (ATSDR 2000; Minoia et al. 1990; Davis et Greger 1992; EPA, 1984a; Greger et al. 1990). Il devient donc difficile d'estimer l'exposition passée par la mesure du Mn dans ces fluides biologiques.

L'exposition professionnelle au Mn a montré des concentrations plus élevées en Mn dans les divers fluides biologiques mais il n'y a pas de bonne corrélation avec le niveau d'exposition (Abel-Hamid et al. 1990; Alessio et al. 1989; Jarvisalo et al. 1992; Roels et al. 1992; Siquiera et al. 1991).

2.3 Métabolisme

Le Mn est un élément essentiel dans la nutrition humaine et contribue à la formation de tissu conjonctif et dans le métabolisme des lipides et des carbohydrates (ATSDR 2000; Beliles 1994). Le manganèse joue un rôle dans la minéralisation des os, dans le métabolisme des protéines, dans la régulation métabolique, dans le fonctionnement du système nerveux (Schroeder et al. 1966; Freeland-Graves et al. 1987; Hurley et Keen 1987; Freeland-Graves et Llanes et al. 1994; Wedler 1994; ATSDR 2000; Beliles 1994), dans la protection cellulaire contre les radicaux libres (Doisy 1973) et dans la formation des glycosaminoglycans (Wedler 1994) et la synthèse du cholestérol (Freeland-Graves et al. 1987; Friedman et al. 1987). Il joue aussi un rôle enzymatique important (Keen et Zidenberg-Cher 1990; NRC 1989; Wedler 1994). Il peut se lier à différents substrats tel l'ATP ou directement à une protéine (Keen et Zidenberg-Cher 1990).

2.4 Excrétion

Indépendamment de l'absorption de Mn, le système homéostatique maintient généralement un niveau de concentration stable en régulant l'excrétion (US EPA 1984a et 1984b). Une réserve de l'ordre de 20 mg de Mn est normalement conservée dans le foie et l'excès est excrété dans l'intestin via la bile. De petites quantités sont aussi excrétées dans l'urine, les phanères et la transpiration (EPA 1993). La concentration urinaire moyenne est d'environ 1 µg/L pour un groupe non exposé. Des travailleurs exposés de façon chronique dans une fonderie ont démontré une excrétion urinaire significativement supérieure à un groupe témoin non exposé avec une concentration moyenne de 5,7 µg/L comparée à 0,7 µg/L (Alessio et al. 1989). Plusieurs autres études ont confirmé cette tendance (Lucchini et al. 1995; Roels et al. 1987a, 1992). Pour les travailleurs ayant inhalé du MnCl₂ ou du Mn₂O₃, environ 60% du matériel initialement déposé dans les poumons étaient retrouvés dans les fèces après 4 jours (Mena et al. 1969).

2.5 Mécanismes de toxicité (Voir aussi section 4.3.1.)

Même s'il est connu que le Mn est un toxique cellulaire qui peut détériorer les systèmes de transport des influx nerveux, les activités enzymatiques et les fonctions réceptrices, la façon exacte par laquelle la neurotoxicité du Mn se produit n'a pas encore été clairement établie (Aschner et Aschner 1991). Les changements neuropathologiques sont détectables dans les ganglions de la base des personnes souffrant de manganisme et les aires spécifiques d'atteinte se situent principalement dans le striatum et le globus pallidus; la substantia nigra est quelquefois affectée mais normalement à un niveau moins élevé (Yamada et al. 1986). Des études chez les primates ont conduit aux mêmes conclusions (Newland et Weiss 1992). Des auteurs rapportent aussi des niveaux plus bas de dopamine dans le noyau caudé et le putamen chez les patients (à l'autopsie) atteints de manganisme (Bernheimer et al. 1973).

3. BIOMARQUEURS

3.1 Biomarqueurs d'exposition

Le Mn peut être mesuré avec une bonne sensibilité dans les fluides et les tissus biologiques et les niveaux dans le sang, l'urine, le fèces et les cheveux ont été investigués comme biomarqueurs potentiels d'exposition. Comme groupe, des travailleurs exposés à 1 mg Mn/m³ ont démontré des niveaux statistiquement plus élevés de Mn sanguin et urinaire qu'un groupe témoin non exposé (Roels et al. 1985; Roels et al. 1987b). Les résultats ont suggéré que le sang serait un indicateur de charge corporelle alors que l'urine serait un reflet d'une exposition récente. Parmi toutes les études disponibles, Lucchini et al. (1995) sont les seuls à suggérer que les niveaux de Mn sanguin et urinaire soient corrélés aux expositions environnementales sur une base individuelle. Cette étude a par contre la particularité d'être la seule qui s'adresse à des travailleurs après que leur exposition ait cessé et qui ne mette en jeu qu'une substance, le MnO₂. Dans une autre étude s'adressant à des travailleurs exposés de façon chronique et en emploi, Lucchini et al. (1999) ont trouvé une corrélation positive entre les niveaux de Mn dans la poussière totale et le niveau sanguin. Dans cette étude, aucune corrélation n'a été trouvée entre l'exposition cumulée à vie et le Mn sanguin. Roels (2002) propose finalement d'investiguer la teneur en manganèse dans les tissus osseux par une méthode non invasive d'analyse par activation neutronique, ce qui pourrait être une bonne représentation de la charge corporelle globale. La relation n'a pas été déterminée à ce jour et la portée de cette approche reste à documenter.

Plusieurs autres études ont par contre indiqué que, sur une base individuelle, la corrélation entre l'exposition en milieu de travail et le Mn sanguin ou urinaire n'est pas un prédicteur fiable d'exposition (Jarvisalo et al. 1992; Roels et al. 1987b, 1992; Smyth et al. 1973). D'autre part, deux études, (Jarvisalo et al. 1992; Roels et al. 1992) suggèrent que les niveaux de Mn sanguin et urinaire peuvent être utilisés pour suivre l'exposition d'un groupe de travailleurs. Il n'y a pas de corrélation significative entre l'excrétion fécale et l'exposition professionnelle (Valentin et Schiele 1983). Une étude de Baldwin et al. (1999) indique une corrélation entre les niveaux de Mn sanguin et les niveaux élevés de Mn aéroporté.

Jarvisalo et al. (1992) ont évalué l'exposition professionnelle de quelques soudeurs au Mn et ont mesuré leur taux de Mn urinaire et sanguin. Le taux est statistiquement plus élevé que chez des travailleurs non exposés et les mesures ne sont applicables qu'à un groupe, le résultat individuel étant peu significatif.

L'ensemble des données disponibles suggèrent que la surveillance biologique des niveaux de Mn sanguin ou urinaire peut être utile pour déterminer qu'un groupe est plus exposé qu'un autre, mais les valeurs individuelles ont une signification très limitée sauf dans les cas où la concentration urinaire individuelle est beaucoup plus élevée que la normale, indiquant ainsi une exposition sans possibilité d'en estimer la concentration dans l'air. La variabilité interindividuelle semble très importante.

Un test médical connu sous le nom d'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut détecter la présence de substances paramagnétiques, tel le manganèse, à des concentrations anormales. Ce test est utilisé afin de déterminer si un patient a accumulé un niveau anormalement élevé de Mn dans certaines parties du cerveau. Cet outil est parfois utilisé lorsqu'un travailleur démontre des

signes sérieux de toxicité au manganèse et doit être accompagné d'une histoire médicale complète car d'autres substances et d'autres maladies peuvent aussi produire une image anormale (Wolters et al. 1989; ATSDR 2000). Il faut être prudent car l'IRM ne détectera pas nécessairement le Mn après cessation de l'exposition car l'organisme élimine cette substance continuellement. L'IRM démontre que le Mn est concentré dans le cerveau au niveau du globus pallidus, du striatum et de la substantia nigra (Mergler 1996; Normandin 2002). Un soudeur surexposé aura un IRM normal après 6 mois de retrait (Mergler 1996). Certaines personnes pourraient aussi conserver un taux élevé car leur organisme est inefficace dans l'élimination du Mn. C'est le cas notamment pour les personnes souffrant de problèmes hépatiques chroniques (Devenyi et al. 1994; Hauser et al. 1996; Pomier-Layrargues et al. 1998; Spahr et al. 1996; Gasparoti et al. 2002). Gasparoti et al. (2002) rapportent un IRM anormal au niveau du globus pallidus chez 7 travailleurs examinés et qui étaient exposés à de faibles concentrations environnementales de manganèse alors que Kim et al. (1999) ont rapporté un IRM anormal chez 73% des soudeurs exposés au manganèse. L'IRM de même qu'une batterie de tests neuro-comportementaux peuvent être utiles pour déterminer une surexposition au Mn en milieu de travail (Dietz et al. 2001; Greger 1998; Lucchini et al. 2000; Nelson et al. 1993). Cheong et al (2002) ont trouvé une corrélation positive entre l'intensité du signal IRM et les atteintes neurologiques reliées à l'exposition au manganèse.

Ces approches sont potentiellement des biomarqueurs utiles mais nécessitent des évaluations additionnelles pour déterminer leur validité. Quoi qu'il soit bien établi qu'une surexposition conduise à des niveaux de Mn plus élevés dans l'organisme, la corrélation entre les niveaux d'exposition, la teneur dans les tissus, et les effets à la santé n'est pas bien documentée. De plus, puisque les mécanismes homéostatiques préviennent les fluctuations de Mn dans le sang et que le Mn est principalement excrété via la bile, il ne semble pas possible d'identifier un marqueur biologique pour estimer l'intensité de l'exposition ou de la concentration dans l'organe cible (Lauwerys et al. 1992). De plus, même si les niveaux dans les tissus sont augmentés, ceux-ci tendent à revenir à la normale lorsque l'exposition cesse (Yamada et al. 1986).

3.2 Biomarqueurs d'effets

Certains biomarqueurs d'effets ont été identifiés mais aucun ne permet de relier l'exposition à la quantité mesurée. Parmi ceux-ci, on retrouve la prolactine sérique (Smargiassi et Mutti 1999). De plus, l'activité lymphocytaire de la dismutase superoxyde dépendante du Mn s'accroît avec une augmentation de la quantité de Mn absorbée (Yiin et al. 1996). Il a été suggéré que cette enzyme peut être utile pour déterminer des niveaux d'exposition bas et moyens chez des travailleurs (Davis et Greger 1992; Greger 1999). Cette enzyme se retrouve à fortes concentrations chez les femmes ingérant des suppléments de manganèse alors que les niveaux sont déprimés chez des animaux déficients en Mn.

Pour des informations relatives aux biomarqueurs d'effets rénaux ou hépatiques, consulter le rapport du sous-comité ATSDR/CDC (1990) sur les indicateurs biologiques et pour les biomarqueurs d'effets neurologiques, voir OTA (1990).

4. EFFETS

Les principaux effets à la santé reliés à l'exposition au manganèse sont les effets respiratoires (inflammation pulmonaire, pneumonie, fonction respiratoire réduite), le syndrome neurologique extrapyramidal de manganisme et des effets neurologiques précliniques de même que des problèmes au niveau reproducteur (impuissance et fertilité réduite). Le Mn ne semble pas être un carcinogène et les effets sur les autres organes ne seront pas décrits ici. Les informations retenues seront donc limitées à ces trois systèmes et aux études réalisées chez l'homme: système nerveux central, système respiratoire et système reproducteur et impliqueront une absorption à partir de poussières et fumées aéroportées, donc pénétrant l'organisme premièrement par les voies respiratoires. Le lecteur désirant en savoir davantage sur les autres voies d'absorption, les autres organes-cibles ou sur les résultats sur animaux peut se référer aux différents documents de revue dont ATSDR 2000, ACGIH 2001, CICADS 1999, RAIS 2002, IRIS 1998, NTP 1993, WHO 1981, 1986, 1987, 1999, 2001 HSDB 2001, Francis et Forsyth 1995, Lundberg 1997 de même qu'aux articles originaux en référence. Mergler et Baldwin (1997) et Iregren (1992 et 1999) ont fait des revues des effets neurotoxiques alors que Inoue et Makita (1996) et Pal et al. (1999) ont fait une revue des aspects cliniques.

Rappelons que l'on connaît peu la toxicité relative des différents composés de Mn mais le Mn inhalé tend à produire des effets toxiques plus sévères que le Mn ingéré. Ceci est probablement attribuable au taux d'absorption très différent selon la voie d'entrée : 3 à 5% pour la voie gastro-intestinale (Davidsson et al. 1988, 1989a et 1989b; Mena et al. 1969) et près de 100% pour la voie pulmonaire au niveau des alvéoles. Ceci se reflète bien au niveau de la concentration sanguine de Mn chez des rats exposés à des concentrations identiques par inhalation et par ingestion (Tjälve et al. 1996; Roels et al. 1997).

4.1 Extrapolation des résultats des études animales à l'homme

Beaucoup d'informations sont disponibles dans la littérature scientifique sur l'analyse toxicologique du Mn chez l'animal et chez l'homme mais, avec les grandes variations de doses administrées, la variété des réponses et les différences mesurées, la comparaison des effets inter-espèces n'est pas facilement extrapolable.

Le primate non humain a été un modèle utile de prédiction de neurotoxicité chez l'homme puisque le singe a présenté des symptômes neuro-comportementaux très semblables à l'humain (Eriksson et al. 1987; Gupta et al. 1980; Newland et Weiss 1992; Shinotoh et al., 1995; Olanow et al. 1996). De plus, le singe a montré des changements neurologiques issus d'exposition au Mn (Bird et al. 1984). Les symptômes notés chez le singe sont semblables à ceux observés chez les mineurs surexposés et incluent l'ataxie, la bradykinésie, une démarche instable, des grimaces et du tremblement (Eriksson et al. 1992; Newland et Weiss 1992; Olanow et al. 1996). De plus, on a noté une accumulation de Mn dans les ganglions de la base tel qu'observé par IRM (Eriksson et al. 1992; Newland et Weiss 1992). Ce même phénomène se produit chez les travailleurs surexposés ou chez les personnes incapables d'éliminer adéquatement le Mn (Devenyi et al. 1994; Fell et al. 1996; Hauser et al. 1996; Ono et al. 1995; Pomier-Layrargues et al. 1998; Rose et al. 1999; Spahr et al. 1996). L'extrapolation de ces résultats à l'homme a ses limites puisque les voies d'absorption sont différentes et que les réponses inter-espèces peuvent être différentes.

Les données disponibles suggèrent que les effets neurologiques peuvent se produire suite à des expositions chroniques chez l'homme et des expositions intermédiaires ou chroniques chez l'animal. Les effets ont par contre été notés à des niveaux inférieurs chez l'homme (Bird et al. 1984; Newland et Weiss 1992). Ces données suggèrent que les modèles animaux, particulièrement les rongeurs, peuvent être d'une utilité limitée pour l'extrapolation à l'homme si l'on désire établir des relations dose-réponse mais peuvent être utiles pour comprendre les mécanismes de ces effets.

4.2 Effets sur le système respiratoire

Aucune étude permettant de déterminer exactement le taux d'absorption de Mn inhalé dans des poussières ou des fumées n'a été répertoriée dans la présente revue. En général, il est considéré que l'absorption par inhalation est fonction de la granulométrie des particules puisque celle-ci déterminera le site de déposition dans l'arbre respiratoire ainsi que la solubilité du composé de Mn. Les particules très fines déposées dans les voies profondes sont probablement totalement absorbées (ATSDR 2000) alors que les particules déposées dans les voies supérieures peuvent être repoussées dans la gorge puis le système digestif par le mécanisme de clairance mucociliaire. Ce dernier mécanisme a été démontré dans différentes études (Drown et al. 1986; Mena et al. 1969; Newland et al. 1987). Une certaine quantité pourrait aussi être absorbée au niveau du nerf olfactif (Brenneman et al. 2000; Dorman et al. 2001, 2002; Dorman et Struve 2002; Fechter et al. 2002; Henriksson et Tjalve 2000; Normandin et al. 2002; Tjälve et al. 1996; Vitarella et al. 2000). Par contre, les quantités absorbées au niveau de chacun des sites ne sont pas précisément connues.

Chez l'homme, l'inhalation de particules de Mn peut conduire à une réponse inflammatoire au niveau du poumon. Cette situation est caractérisée par une infiltration de macrophages et de leucocytes qui phagocytent les particules déposées (Lloyd Davies 1946). Les dommages au tissu pulmonaire ne sont normalement pas importants mais peuvent inclure des zones d'œdème (Lloyd Davies 1946). Les symptômes et les signes d'irritation pulmonaire peuvent inclure une toux, une bronchite, une pneumotite et des réductions mineures des fonctions pulmonaires (Abdel Hamid et al. 1990; Akbar-Khanzadeh 1993; Lloyd Davies 1946; Roels et al. 1987a). Dans certains cas, une pneumonie chimique peut être observée parmi les travailleurs exposés aux scories et aussi dans les mines de Mn, les usines fabriquant du ferromanganèse et du permanganate de potassium. Elle se caractérise par de la fièvre, de la toux, une expectoration souvent très visqueuse, non rouillée, « comme du miel épais » et les signes cliniques et radiologiques habituels de la pneumonie (Lauwerys 1999). La concentration minimale pour produire ces effets est inconnue mais l'expérience industrielle suggère que plusieurs mg/m^3 sont nécessaires pour produire ces effets. Même si les effets respiratoires sont semblables dans différentes études (ATSDR 2000), il n'existe pas de biomarqueurs spécifiques d'effets autres que les symptômes décrits et la fonction respiratoire réduite.

À titre d'exemple, Roels et al (1987a) ont fait une étude épidémiologique transversale parmi 141 travailleurs mâles exposés au Mn inorganique dans une usine fabriquant des oxydes et des sels de Mn à partir de minerai. L'âge moyen des travailleurs était de 34,3 ans et l'ancienneté variait de 1 à 19 ans avec une moyenne de 7,1 ans. Les résultats des travailleurs étaient comparés à un groupe contrôle apparié de 104 travailleurs sans exposition au Mn. La concentration totale moyenne de Mn dans l'air variait de 0,07 à 8,61 mg/m^3 pendant l'étude avec une moyenne et une médiane respectives de 1,33 et 0,97 mg/m^3 . Dans cette étude, les auteurs ont démontré une prévalence significativement plus élevée de toux durant la saison froide, de la dyspnée à l'exercice et des

épisodes de bronchite aiguë chez les travailleurs exposés. Ces symptômes, mesurés objectivement par des tests de fonctions respiratoires, étaient légèrement différents seulement chez les travailleurs exposés et fumeurs. Les effets n'étaient pas reliés à la teneur en Mn dans le sang ou l'urine et les auteurs n'ont pas observé d'effet synergique entre l'exposition au manganèse et le tabagisme dans aucun des paramètres spirométriques. D'autres études suggèrent par contre un effet synergique entre tabagisme et effets pulmonaires reliés au manganèse (Boojar, 2002; Saric et al., 1977).

Dans le cas de soudeurs, l'inhalation de fumées d'oxydes de manganèse peut conduire à des frissons, de la fièvre, de la transpiration, de la nausée et une toux et le tout est normalement appelé la fièvre des soudeurs. Ces symptômes débutent de 4 à 12 heures après l'exposition et diminuent après 24 heures. La fièvre des soudeurs ne cause normalement pas de dommages permanents sauf si l'exposition est continuellement répétée (Proctor et al. 1988).

Ces effets du Mn sur le système respiratoire ont été notés principalement chez les travailleurs exposés au Mn en milieu de travail mais certains cas ont aussi été notés chez les populations vivant à proximité d'usines de ferromanganèse (WHO 1987). Il a été noté dans au moins une étude que la fréquence des effets diminuait avec une diminution de la concentration de poussières totales dans l'air. Une valeur limite sans effet n'a pas pu être établie et la réponse inflammatoire débute normalement rapidement après l'exposition et se poursuit tout au long de l'exposition. Cet effet n'est pas nécessairement spécifique au Mn et se produit avec de nombreuses particules inhalables (EPA 1985c). Ceci suggère que ce n'est peut-être pas le manganèse lui-même qui cause cet effet, mais plutôt les particules solides. Une prévalence accrue de maladies respiratoires (surtout la pneumonie) a été notée dans plusieurs études de travailleurs exposés de façon chronique à la poussière de manganèse (Lloyd Davies 1946) et pour les résidents qui vivent à proximité des usines de ferromanganèse (WHO 1987; Tanaka 1994). Il est suggéré par plusieurs auteurs que cette plus grande susceptibilité aux infections pulmonaires soit une conséquence de l'irritation et de l'inflammation pulmonaire causée par les matières particulaires.

4.3 Effets sur la reproduction

L'impuissance et la perte de libido sont des symptômes communs de travailleurs affligés d'un manganisme cliniquement identifiable pour des travailleurs exposés au Mn pour des périodes de 1 à 21 ans (Emara et al. 1971; Mena et al. 1967; Rodier 1955; Schuler et al. 1957). Conséquemment, ces symptômes peuvent conduire à un taux de reproduction plus bas.

Une fertilité statistiquement plus faible, établie à partir de la diminution moyenne d'enfants par couple, a été observée chez une cohorte de 85 travailleurs mâles exposés pour des périodes de 1 à 19 ans et appariés à un groupe témoin de 81 personnes. La concentration de poussières totales variait de 0,07 à 8,61 mg Mn/m³ avec une valeur médiane de 0,97 mg Mn/m³ soit à des concentrations qui ne produisaient pas de manganisme franc (Lauwerys et al. 1985). Ceci suggère que des fonctions sexuelles anormales chez l'homme pourraient être une des manifestations cliniques les plus hâtives de manganisme. Aucune information dose – réponse n'a été présentée de sorte qu'aucun NOAEL n'a pu être établi.

ATSDR (2000) rapporte que Jiang et al. (1996) ont réalisé une étude épidémiologique de reproduction sur 314 hommes travaillant dans des usines de Mn et avec une ancienneté allant jusqu'à 35 ans. La moyenne géométrique en Mn dans les poussières totales aéroportées était de

0,145 mg Mn/m³ sous forme de MnO₂. Les chercheurs n'ont trouvé aucune différence statistiquement significative au niveau reproducteur entre les travailleurs et les contrôles appariés mais l'impuissance et le manque de désir sexuel étaient plus élevés chez le groupe exposé. Gennart et al. (1992) ont réalisé une étude sur 70 travailleurs mâles appariés et exposés à une concentration médiane de 0,71 mg Mn/m³ dans la poussière totale de MnO₂ pour une durée moyenne de 6,2 ans dans une usine de piles sèches. Ils n'ont trouvé aucun effet sur le taux de reproduction.

4.4 Effets sur le système nerveux central

4.4.1. Mécanismes de neurotoxicité

Même s'il est connu que le manganèse est un toxique cellulaire qui peut détériorer les systèmes de transport des influx nerveux, les activités enzymatiques et les fonctions réceptrices, la façon exacte par laquelle la neurotoxicité du manganèse se produit n'a pas encore été clairement établie (Aschner et Aschner 1991).

Une réduction importante des niveaux de dopamine dans le noyau caudé, le putamen, une réduction de noradrénaline dans l'hypothalamus et une sérotonine normale dans ces régions ont été observées chez une patiente atteinte d'encéphalopathie chronique au manganèse (Bernheimer et al. 1973).

Les changements histologiques majeurs comprennent une diminution marquée des fibres myélinisées et une prolifération des astrocytes (Yamada et al 1986), contrastant ainsi avec ceux observés dans le parkinsonisme : dépigmentation et perte neurale dans le système nerveux central, le locus ceruleus et le noyau dorsal du nerf vague ; présence occasionnelle de corps de Lewy et d'enchevêtrement neurofibrillaire dans le cortex cérébral.

Les effets néfastes sur le système nerveux résultent probablement de l'échec des enzymes protecteurs à détoxifier les excès de manganèse ou à altérer son potentiel d'oxydation. En fait, d'une part, le fondement de la neurotoxicité du manganèse repose sur la capacité de la forme bivalente Mn²⁺ à s'oxyder à la forme trivalente Mn³⁺, forme oxydante très puissante. D'autre part, le manganèse démontre une haute affinité pour les aires riches en neuromélanine, comme le tractus nigrostrié (Lyden et al 1984). Ainsi, le manganèse favorise l'auto-oxydation de la dopamine par une réaction de transfert d'un électron unique, générant des semiquinones et des orthoquinones et la production de radicaux libres toxiques (Donaldson et al 1982; Segura-Aguilar et Lind 1989) qui peuvent causer des lésions substantielles du système dopaminergique. Cotzias (1976) a présumé que, dans l'intoxication au manganèse, la dopamine du cerveau est initialement élevée pour être déprimée par la suite.

Wolters et al (1989) ont examiné quatre sujets avec des caractéristiques cliniques de parkinsonisme léger causé par une exposition au manganèse. Les IRM et les TEP - scans au 6 - fluorodopa étaient normaux, suggérant que dans le manganisme précoce, le dommage peut survenir à la suite de dérangements fonctionnels au niveau post-synaptique dans le striatum ou même dans les neurones du globus pallidus, plutôt qu'à une réduction de la dopamine tel que constaté dans les autopsies de cas de manganisme sévère.

On ne peut conclure qu'une dysfonction simple soit le mécanisme de base de la neurotoxicité du manganèse. Il apparaît plus probable que le mécanisme de base soit multifactoriel, impliquant un stress oxydatif induit par le fer et l'interaction directe du manganèse avec les mitochondries dans la partie terminale des nerfs dopaminergiques, conduisant à une dysfonction mitochondriale sélective et à l'excito-toxicité consécutive (Verity 1999). Cette hypothèse pourrait expliquer la lente évolution de la maladie, l'affinité pour les neurones dopaminergiques, et les avantages thérapeutiques potentiels de la Fe-chélation et des anti-oxydants.

4.4.2. Le manganisme

Une exposition chronique au Mn peut conduire à une atteinte grave du système nerveux central (SNC), appelé le manganisme. Le manganisme est un syndrome neurologique progressif et invalidant qui commence typiquement avec des symptômes relativement légers, non spécifiques et qui évoluent graduellement. Le manganisme totalement développé peut être diagnostiqué selon un patron caractéristique de symptômes et de signes neurologiques (Mena et al. 1967; Rodier 1955; Inoue et Makita 1996), mais les signes précoces et les symptômes sont non spécifiques au manganèse.

Un examen neurologique et psychomoteur attentif couplé à une exposition connue au Mn peut permettre de détecter une incidence accrue de signes pré-cliniques d'effets neurologiques précoces chez des personnes apparemment en bonne santé (Iregren 1990; Roels et al. 1987a). Par contre, ces tests ne sont pas suffisamment spécifiques pour déterminer si un individu a été exposé à des niveaux trop élevés de Mn et de plus, aucun indicateur biochimique n'est actuellement disponible pour la détection d'effets neurotoxiques précoces qui pourrait clairement indiquer une surexposition prolongée au Mn. Des tests par imagerie de résonance magnétique (IRM) (Lucchini et al 2000) et de tomographie par émission de positrons (TEP) aident au diagnostic du manganisme et à la différenciation de la maladie de Parkinson (Pal et al. 1999). Contrairement à la maladie de Parkinson, l'efficacité du traitement par la lévodopa est cependant controversée (Lu et al. 1994).

Dans une revue récente, Pal et al (1999) décrivent le syndrome clinique de la neurotoxicité du Mn comme étant grossièrement divisée en trois stades selon les manifestations prédominantes : i) les changements comportementaux, ii) les traits spécifiques au manganisme iii) la dystonie accompagnée de troubles sérieux de démarche.

Les symptômes précoces de dommages neurologiques attribuables au manganèse peuvent inclure des symptômes subjectifs, quelquefois associés à la fatigue, des maux de tête, des crampes musculaires, du lumbago, une perte d'appétit, de l'apathie, de l'insomnie ou de la somnolence, une perte de mémoire, une concentration réduite, une libido diminuée, de l'impuissance et une diminution de vitesse de mouvements (Pal et al. 1999). D'autres auteurs rapportent aussi de la tristesse, une démarche altérée, des tremblements fins, la langueur (perte progressive des forces d'un individu), de la faiblesse dans les jambes, de l'anorexie, la nervosité et l'irritabilité (Fairhall 1957; Rodier 1955; Whitlock et al. 1966; Mena et al. 1967; Tanaka & Lieben 1969; Sjögren et al. 1996; Pal et al. 1999). Ces signes sont fréquemment accompagnés de comportements agressifs ou destructifs et d'activités compulsives bizarres tel un rire ou des cris spasmodiques incontrôlables ou des impulsions à chanter ou à danser. Les patients réalisent leur situation mais ne réussissent pas à contrôler leur comportement. (Rodier 1955; Schuler et al. 1957; Mena et al. 1967; Emara et al. 1971; Abdel-Hamid et al. 1990; Wennberg et al. 1991; Chu et al. 1995; Pal et al. 1999).

Par la suite, des signes extrapyramidaux apparaissent. Le parler devient lent ou hésitant, sans ton ni inflexion, une expression faciale terne et sans émotion souvent interrompue par un rire spasmodique ou une grimace dystonique, un mouvement lent et maladroit des membres, difficulté à écrire (Rodier 1955; Schuler et al. 1957; Mena et al. 1967; Tanaka et Lieben 1969; Smyth et al. 1973; Yamada et al. 1986; Ky et al. 1992; Wennberg et al. 1991; Hochberg et al. 1996; Mergler et Baldwin, 1997, Pal et al. 1999). Les signes atypiques du Parkinson peuvent aussi inclure de la difficulté à se lever d'une chaise basse, de l'antéropulsion, de la rétropulsion et une torsion en bloc. Les patients démontrent une difficulté particulière à marcher de reculons car ils deviennent extrêmement instables et tendent à tomber (Huang et al. 1989; Pal et al. 1999).

Dans les cas les plus avancés, les patients développent un syndrome semblable à la maladie de Parkinson qui est souvent accompagné de dystonie sévère du tronc et des extrémités. La marche devient difficile et une démarche erratique caractéristique se développe, la « démarche du coq », dans laquelle le patient avance sur les orteils avec les bras fléchis et le tronc est tendu (Huang et al. 1993, 1998; Pal et al. 1999; Calne et al. 1994).

Les muscles deviennent hypertoniques et les mouvements volontaires peuvent être accompagnés de faible tremblement (Chu et al. 1995; Mergler et Baldwin 1997). Dans certains cas, les perturbations psychologiques appelées la psychose du manganèse et la manie du manganèse précèdent ou accompagnent les stades finaux de la maladie (Rodier 1955; Mena et al. 1967; Cook et al. 1974; Mergler et Baldwin 1997).

Certains symptômes cliniques de même que les tests d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et de tomographie par émission de positrons (TEP) permettent de contribuer à distinguer le manganisme de la maladie de Parkinson. Barbeau (1984) a noté que l'hypokinésie et le tremblement présents dans les patients souffrant de manganisme diffèrent du Parkinson. Calne et al. (1994) ont aussi noté d'autres différences avec la maladie de Parkinson : les perturbations psychiatriques tôt dans la maladie, la « démarche du coq », une propension à tomber lorsque déplacé, du tremblement moins fréquent au repos, une dystonie plus fréquente et l'absence de réponse à certains médicaments utilisés dans la maladie de Parkinson. D'autres différences pathologiques ont aussi été décrites (Barbeau 1984; Beuter et al. 1994; Calne et al. 1994; Pal et al. 1999).

La majorité des cas de manganisme rapportés dans la littérature provenaient d'opérations dans les mines où les concentrations étaient extrêmement élevées et pouvaient atteindre 900 mg/m^3 (Flinn et al. 1990; Rodier 1955) ou dans des fonderies (Whitlock et al. 1966; Smyth et al. 1973). Schuler et al. (1957) ont documenté des empoisonnements chroniques au Mn chez des mineurs exposés de façon chronique et pour lesquels un tiers des échantillons d'air excédaient 5 mg/m^3 . La période de latence varie de quelques mois à quelques décennies. Quelques symptômes du manganisme peuvent s'améliorer suite au traitement mais cette situation est normalement de courte durée et les dommages au cerveau sont non seulement permanents mais ont tendance à progresser, même après la cessation de l'exposition (ATSDR 2000). Les principaux symptômes rencontrés en milieu de travail à l'extérieur des mines sont moins sévères que le manganisme et sont principalement reliés à de la difficulté à tenir les mains stables, à réaliser des mouvements rapides des mains et à conserver son équilibre, suggérant ainsi que les effets sont reliés à la concentration d'exposition (ATSDR 2000). Plusieurs études de cas sont rapportés dans la littérature.

Tanaka et Lieben (1969) ont rapporté 7 cas de manganisme et 15 cas à la limite du diagnostic chez 144 travailleurs exposés à des poussières ou des fumées de manganèse à des concentrations supérieures à 5 mg/m³. Aucun cas n'a été rapporté chez 48 travailleurs exposés à moins de 5 mg/m³.

4.4.3. Différences et similarités entre manganisme et parkinsonisme

Les caractéristiques de la neurotoxicité clinique au manganèse ressemblent à celles du parkinsonisme idiopathique. Néanmoins, une analyse soignée de cas d'empoisonnement au manganèse par Calne et al. (1994) et Feldman (1999) ont révélé des différences cliniques, pathologiques, pharmacologiques et d'imagerie.

Les similarités dans le paysage clinique incluent la présence de bradykinésie généralisée et de rigidité étendue, tandis que les dissimilarités sont représentées, dans le manganisme par : a) tremblement au repos moins fréquent ; b) dystonie plus fréquente ; c) une tendance particulière à tomber par derrière ; d) échec à obtenir une réponse thérapeutique soutenue avec les médicaments anti-parkinsoniens ; et e) échec à détecter une réduction de la captation du fluorodopa au TEP-scan.

Du côté anatomo-pathologique, les quelques autopsies pratiquées sur des cas de parkinsonisme induit par le manganèse ont montré principalement des lésions dégénératives du globus pallidus et du noyau sous-thalamique, du noyau caudé et du putamen, avec des lésions moins fréquentes et moins sévères de la substantia nigra. C'est une manifestation typiquement différente de celle du parkinsonisme idiopathique dans lequel la substantia nigra est typiquement impliquée et le complexe pallido-striatal est épargné (Yamada et al. 1986). Le globus pallidus est connu comme étant sensible à la déprivation d'énergie et aux lésions d'excitotoxicité anormale et il contient des neurones et des récepteurs dopaminergiques. Cependant, même si le manganisme et le parkinsonisme semblent deux entités différentes, plusieurs observations ont été faites dans le passé sur le rôle possible de l'exposition au manganèse dans l'étiologie du parkinsonisme.

En fait, même si le parkinsonisme est une des maladies neurologiques les plus communes, son étiologie est toujours inconnue et l'hypothèse d'une interaction entre des facteurs environnementaux et une susceptibilité génétique individuelle a été soulevée (Calne 1983; Bleecker 1998; Zuber et Alperovitch 1991). De façon particulière, une relation possible entre le parkinsonisme, le travail agricole et l'emploi de pesticides ont été pointés du doigt (Barbeau et al 1987; Hertzman et al 1990; Goldsmith et al 1990; Semchuck et al 1992; Engel et al. 2001; Di Monte et al. 2002).

4.4.4. Traitement

Partant de l'hypothèse que les principaux mécanismes de neurotoxicité sont les radicaux libres et le stress oxydatif qu'ils génèrent, certaines études ont examiné les possibles bénéfices des agents antioxydants dans les déficits neurocomportementaux avec des degrés de succès très variables.

On sait déjà que les médications anti-parkinsoniennes peuvent avoir un effet positif sur les symptômes et signes du manganisme, mais ces effets positifs ne sont que temporaires et habituellement de courte durée. Certains auteurs ont attribué ces bénéfices temporaires à l'effet placebo (Lu et al 1994).

Les traitements par chélation, principalement au moyen du CaNa₂EDTA, ont été utilisés avec des succès variables chez des cas aigus et chroniques d'intoxication (Discalzi et al. 2000; Hernandez et al 2002; Komaki et al 1999; Fitzgerald et al 1999).

Le traitement principal consiste donc en la cessation de l'exposition dans la phase précoce de la maladie où les symptômes et signes semblent encore réversibles. Et cela passe par une détection des signes précoces.

4.4.5. Les effets neurologiques précoces

Il a été suggéré que les effets à la santé, spécialement au niveau du système nerveux central, se produisent dans un « continuum de dysfonctions » qui est relié à la dose (Mergler et al. 1999; ATSDR 2000; ACGIH 2001). En d'autres mots, des effets légers et imperceptibles peuvent être causés par des quantités faibles mais physiologiquement excessives de Mn et ces effets s'accroissent en sévérité comme le niveau d'exposition et la durée d'exposition augmentent. Mergler et al. (1999) ont décrit la progression vers le manganisme comme une lente détérioration du bien-être qui peut initialement être détecté comme des altérations neuro-fonctionnelles précoces détectables uniquement au niveau de groupes exposés; plus tard, comme des signes pré-cliniques puis cliniques individuels et finalement, comme une maladie neurologique complète, le manganisme, où le développement est fonction de la dose d'exposition, de la durée d'exposition et de la susceptibilité individuelle.

Les études épidémiologiques et de cas rapportées dans cette section abordent ce continuum de dysfonctions et contribuent à mettre en évidence la relation apparente dose-réponse. Il est clair que l'exposition chronique au manganèse à très fortes concentrations peut conduire à des dommages neurologiques permanents, tel que vu dans les cas de mineurs fortement exposés qui développent le manganisme. Des expositions chroniques à de beaucoup plus faibles concentrations comme celles que l'on retrouve actuellement en milieu de travail ont été associées à différents déficits neurologiques dont la capacité de performer des mouvements rapides des mains, une certaine perte de coordination et d'équilibre et une augmentation de symptômes tels l'oubli, l'anxiété ou l'insomnie. Par contre, on ne connaît pas encore le niveau minimal où aucun effet ne se produit sur le système nerveux central (NOAEL) suite à une exposition chronique à faible concentration. Seules les études épidémiologiques les plus fréquemment citées dans la littérature seront rapportées dans le présent document. Ces effets neurotoxiques précoces ont été rapportés à des concentrations d'exposition dans l'air de 0,027 mg Mn/m³ à 1 mg Mn/m³.

Un groupe de 60 soudeurs provenant de 3 usines différentes (20 par usine) ont été étudiés par Chandra et al (1981) et appariés à 20 travailleurs non exposés. Les électrodes utilisées aux usines A, B et C contenaient respectivement 2,10%, 0,55% et 0,45% de manganèse alors que les concentrations moyennes de Mn en zone respiratoire étaient respectivement de 0,31 (0,044 à 0,99), 0,57 (0,50 à 0,80) et 1,74 mg Mn/m³ (0,88 à 2,6). Plusieurs soudeurs se plaignaient de problèmes pulmonaires et d'insomnie. L'âge moyen était respectivement de 42,6, 43,1 et 35,7 ans. L'ancienneté moyenne dans l'usine A était de plus de 10 ans. Dans l'usine B, 3 soudeurs avaient moins de 2 ans d'ancienneté et les autres en avaient plus de 20. Dans l'usine C, la moitié des soudeurs y était depuis moins de 10 ans et l'autre moitié depuis plus de 15 ans. Les tests neurologiques ont démontré des fonctions anormales respectivement chez 5 travailleurs de l'usine

A, 10 de l'usine B et 9 de l'usine C. Les auteurs ne rapportent que les expositions récentes sans être en mesure de documenter les expositions passées. Néanmoins, 40% des soudeurs ont démontré des fonctions neurologiques anormales à une concentration maximale documentée de 2,6 mg Mn/m³.

Parmi les études les plus fréquemment citées dans la littérature, Roels et al (1987a et 1987b) ont fait une étude épidémiologique transversale dans une cohorte de 141 travailleurs mâles exposés au Mn inorganique dans une usine fabriquant des oxydes et des sels de Mn à partir de minerai et tous cliniquement en bonne santé. L'âge moyen des travailleurs était de 34,3 ans (étendue de 19 à 59 ans) et l'ancienneté variait de 1 à 19 ans avec une moyenne de 7,1 ans. Les résultats des travailleurs étaient comparés à un groupe contrôle apparié de 104 travailleurs sans exposition au Mn. La concentration totale moyenne de Mn dans l'air variait de 0,07 à 8,61 mg/m³ pendant l'étude avec une moyenne et une médiane respectives de 1,33 et 0,97 mg/m³. Les auteurs ont utilisé des questionnaires et ont réalisé des examens neurologiques standardisés de même que des tests psychomoteurs (tremblement des mains, mémoire à court terme et temps de réaction simple). La prévalence des symptômes subjectifs n'a pas varié de façon significative entre les contrôles et les travailleurs exposés sauf pour la fatigue, le tremblement des doigts et l'irritabilité. L'examen neurologique standardisé n'a démontré aucune différence entre les travailleurs exposés et le groupe témoin sauf pour la rigidité du tronc. Par contre, les test psychomoteurs ont révélé que les travailleurs exposés au Mn ont démontré un temps de réaction significativement plus long, ont significativement moins bien performé dans le test de mémoire audio-verbale à court terme et ont différé de façon significative dans la prévalence de valeurs anormales dans les tests de coordination mains-yeux et les paramètres de stabilité des mains. Cette étude suggère qu'une valeur d'exposition moyenne pondérée (VEMP) de 1 mg/m³ de Mn pour la poussière totale peut conduire à l'apparition d'effets pré-cliniques pulmonaires et du SNC chez des travailleurs exposés pour moins de 20 ans.

Iregren (1990) a réalisé une étude chez 30 travailleurs de fonderies en Suède appariés à un groupe témoin de 60 personnes non exposées. Les concentrations d'exposition par inhalation variaient de 0,02 à 1,4 mg/m³ en poussières totales avec une médiane de 0,15 mg/m³ en poussières totales et le temps d'exposition variait de 1 à 35 ans avec une moyenne de 9,9 ans. Des évaluations de fonctions neuro-comportementales et de dextérité manuelle ont été réalisées et des différences significatives par rapport au groupe témoin ont été rapportées pour le temps de réaction simple et la dextérité manuelle. Les performances ont aussi été moins bonnes chez les travailleurs exposés au niveau de tests de mouvements rapides alternants des mains. Des effets avaient été notés à des expositions inférieures à 0,2 mg Mn/m³ en poussières totales.

Plus récemment Roels et al. (1992), ont réalisé une autre étude épidémiologique transversale chez 92 travailleurs mâles exposés au MnO₂ dans une usine de fabrication de piles sèches. L'âge moyen des travailleurs était de 31,3 ans (22,0 à 49,6) avec une ancienneté moyenne de 5,3 ans sur une plage de 0,2 à 17,7 ans. Les résultats ont été comparés à un groupe contrôle apparié de 101 travailleurs non exposés. La moyenne géométrique des concentrations d'exposition était de 0,215 mg Mn / m³ (0,021 à 1,317 mg Mn/m³) pour la fraction respirable et de 0,948 mg Mn/m³ (0,046 à 10,840 mg Mn/m³) pour les poussières totales. Dans cette étude, les concentrations en poussières totales étaient fortement corrélées avec la fraction respirable correspondant en moyenne à 25% de la teneur en Mn dans la poussière totale. La valeur d'exposition intégrée à vie pour l'exposition au Mn dans la fraction respirable a été évaluée pour chaque travailleur et s'exprime donc en mg Mn/m³-année. La moyenne géométrique des concentrations de poussières respirables déterminée était de 0,793 mg Mn/m³-année avec une plage de 0,040 à 4,433 mg Mn/m³-année alors que la

moyenne géométrique des poussières totales était de 3,505 mg Mn/m³-année dans une plage de 0,191 à 27,465 mg Mn/m³-année .

Sur une base de groupe, les concentrations de Mn sanguin (0,81 vs 0,68 µg/100mL) et urinaires (0,84 vs 0,09 µg/g créatinine) mesurées dans l'étude de Roels et al. (1992) étaient plus élevées que chez le groupe témoin. Par contre, sur une base individuelle, aucune corrélation significative n'a été trouvée entre ces paramètres biologiques et différents paramètres externes telle la durée de l'exposition ou l'exposition intégrée. Sur une base de groupe, ils ont trouvé une association significative entre le niveau de Mn urinaire et le niveau de Mn dans l'air. L'analyse de questionnaires sur les perceptions de problèmes neurotoxiques n'a démontré aucune différence significative entre les travailleurs exposés et le groupe témoin. Par contre, les travailleurs exposés ont moins bien performé à plusieurs tests. En effet, les travailleurs exposés ont démontré un temps de réaction visuelle significativement plus long que le groupe contrôle. Les résultats de cinq paramètres de coordination œil-main ont été plus erratiques chez les travailleurs exposés que chez le groupe témoin. De même, les résultats mesurant la stabilité des mains a démontré une tendance systématique vers des résultats plus élevés de tremblement des mains. Même si les travailleurs exposés au Mn ont moins bien performé dans les tests de mémoire audio-verbale à court terme que le groupe témoin, les scores moyens relatifs à la mémoire et à la reconnaissance des mots n'était pas significativement différents. De l'analyse de ces résultats, les auteurs ont conclu que le tremblement des mains représente le paramètre le plus approprié pour définir une limite d'exposition. Ils concluent de leur étude que l'exposition intégrée à vie aux poussières totales de Mn supérieures à 3575 µg Mn/m³-année ou de poussières respirables supérieures à 730 µg Mn/m³-année peut conduire à un risque accru de tremblement. Cette quantité correspond à une exposition moyenne de Mn dans la poussière respirable de 37 µg Mn/m³ pour une période de 20 ans. À partir de ces résultats, Roels et Lauwerys (1992) ont suggéré une VEMP de 90 µg Mn/m³ de poussières totales ou 18 µg Mn/m³ de poussières respirables pour des normes de 8 heures par jour et visant une carrière de 40 ans. Ces niveaux visent à protéger la majorité des travailleurs du développement d'effets neurotoxiques précoces reliés à l'exposition professionnelle au Mn.

Chia et al (1993a et 1993b) ont étudié deux petits groupes de travailleurs (N=17, N=13) de deux usines de manganèse appariées (N=17 et N=18) à des travailleurs d'entretien d'un hôpital et de travailleurs manuels sans exposition à des agents neurotoxiques. La moyenne d'exposition était de 7,4 ans et, avant 1985, les expositions excédaient 5 mg Mn/m³. Pour la période 1981 à 1991, l'exposition moyenne était de 1,59 mg Mn/m³. Dans un premier article, ils rapportent que les travailleurs exposés ont moins bien performé que les témoins dans les tests de fonctions motrices, de mémoire et de d'autres fonctions intellectuelles. Dans un second article, les chercheurs rapportent que la stabilité posturale des travailleurs exposés était moins bonne que celle du groupe témoin. Ces études informent peu sur l'effet des concentrations d'exposition puisque les expositions ont été diminuées de façon drastique au cours de la période de l'étude et que les concentrations rapportées de manganèse sanguin et urinaire étaient beaucoup plus élevées que dans les autres études retrouvées dans la littérature.

Mergler et al. (1994) ont fait une étude épidémiologique transversale dans une usine d'alliages de ferromanganèse et silicomanganèse avec une cohorte de 115 travailleurs appariés. Les travailleurs étaient exposés aux fumées et aux poussières de manganèse. Le niveau de poussière totale variait de 0,014 à 11,48 mg/m³ (médiane de 0,151 mg/m³ et moyenne arithmétique de 1,186 mg/m³) alors que les poussières respirables se situaient de 0,001 à 1,273 mg/m³ (médiane 0,032 mg/m³ et moyenne arithmétique de 0,122 mg/m³). Tous les niveaux de poussières rapportés avaient été

évalués en postes fixes. L'âge moyen était de $43,4 \pm 5,4$ ans avec une durée d'exposition moyenne de $16,7 \text{ ans} \pm 3,2$ ans. Les travailleurs exposés démontraient des niveaux statistiquement plus élevés de Mn sanguin ($1,03$ vs $0,68 \mu\text{g}/100\text{mL}$) mais aucune différence significative n'a été mesurée avec le manganèse urinaire. Les auteurs ont rapporté des différences au niveau des symptômes rapportés, de l'état émotionnel particulièrement au niveau de la tension, de la colère, de la fatigue et de la confusion. Certaines fonctions motrices sont modifiées par rapport aux contrôles particulièrement au niveau des mouvements alternants et rapides des mains. La flexibilité cognitive et le seuil de perception olfactive sont aussi différents chez les groupes de travailleurs exposés. Les atteintes au système nerveux central se font selon un continuum d'effets.

Lucchini et al. (1995) ont réalisé une étude sur une cohorte de 58 travailleurs asymptomatiques dans une usine de ferro-alliage. L'ancienneté variait de 1 à 28 ans (moyenne 13 ± 7) et l'exposition en poussières totales de MnO_2 variait de $0,070 \text{ mg}/\text{m}^3$ à $1,59 \text{ mg}/\text{m}^3$. Au cours des 10 dernières années, l'exposition avait été réduite à une plage de $0,027 \text{ mg}/\text{m}^3$ à $0,270 \text{ mg}/\text{m}^3$ en poussières totales. Les travailleurs ont été examinés pendant une période de mise à pied temporaire forcée sur une période de 1 à 42 jours suivant la dernière exposition. Les auteurs ont trouvé une corrélation entre les niveaux de Mn sanguin et les performances aux tests d'additions, de tapotement des doigts, de mémoire des chiffres et des symboles. Par contre, aucune corrélation n'a été trouvée pour le test de temps de réaction. C'est la seule étude où une corrélation a été trouvée entre la concentration urinaire et sanguine et l'exposition cumulée à vie. Selon les auteurs, il est possible que cette situation soit due au fait que c'est la première étude impliquant des travailleurs qui ne sont plus exposés au Mn depuis un passé récent (1 à 42 jours), d'autant plus que les coefficients de corrélation augmentaient en fonction du temps sans exposition.

Sjögren et al. (1996) ont étudié les effets sur le système nerveux de soudeurs exposés au manganèse ou à l'aluminium. Au niveau du manganèse, 12 soudeurs d'âge moyen 40,4 ans (étendue de 27 à 61 ans) ont été évalués. Chacun avait travaillé plus de 100 heures avec des électrodes à haute teneur en manganèse (22 à 24% de Mn dans la fumée) et moins de 25 heures avec du plomb et de l'aluminium, deux autres substances neurotoxiques. L'exposition moyenne au manganèse était de 270 heures (100 à 1760 heures) et les soudeurs ont démontré des fonctions motrices diminuées dans plusieurs tests en dépit du fait que leur niveau de manganèse sanguin n'était pas plus élevé que chez les contrôles. Ces soudeurs démontraient de moins bons résultats que les contrôles pour les perturbations du sommeil, la vitesse de tapotement des doigts, la dextérité des mains, la mémoire. Ces résultats corroborent ceux que ces chercheurs avaient obtenu dans leur étude de 1990.

Dans une autre étude, Lucchini et al. (1999) ont regardé les effets neurotoxiques associés à une exposition à long terme à des concentrations de plus en plus faibles d'oxydes de Mn (MnO_2 et Mn_3O_4) dans une usine de ferro-alliage avec une cohorte de 61 travailleurs appariés à 87 contrôles non exposés. Les concentrations moyennes de poussières ont changé dans l'entreprise de 1981 à 1997. Dans la zone des fours, la moyenne géométrique des concentrations pour les poussières totales a chuté de $1597 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en 1981 à $239 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en 1997. Dans l'aire de moulage, la concentration a augmenté de 151 à $255 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Dans les opérations de soudage, elle a chuté de 167 à $54,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ durant la même période.

Les chercheurs ont divisé le groupe en trois : fortes expositions avec des concentrations moyennes en Mn dans les poussières totales qui ont chuté de 1,6 à $0,165 \text{ mg}/\text{m}^3$, des concentrations moyennes ($0,151$ à $0,067$) et des faibles concentrations ($0,057$ à $0,012$). La teneur

de Mn dans la poussière totale correspondait approximativement à trois fois la moyenne géométrique et 2,6 fois la moyenne arithmétique de celle dans la poussière respirable. Les niveaux de manganèse sanguin et urinaire étaient significativement plus élevés chez les exposés que chez les contrôles. Les chercheurs ont noté beaucoup moins de plaintes de la part des travailleurs que dans l'étude de Mergler et al. (1994).

Les performances de ces travailleurs qui avaient été testés en 1990 et 1991 ne s'est pas améliorée avec le temps ou avec la diminution des taux d'exposition. Un indice d'exposition cumulatif (IEC) moyen a été déterminé pour chaque travailleur et l'indice de moyenne géométrique cumulé était de $1205 \mu\text{g Mn/m}^3\text{-année}$. Des différences significatives pour plusieurs tests neurotoxiques ont été notées entre les groupes ayant un IEC faible ($<0,5 \text{ mg Mn/m}^3\text{-année}$), moyen ($0,5 \text{ à } 1,8 \text{ mg Mn/m}^3\text{-année}$) et élevé ($>1,8 \text{ mg Mn/m}^3\text{-année}$).

Une plus forte prévalence de symptômes a été établie chez les travailleurs exposés que chez le groupe témoin pour l'irritabilité, la perte d'équilibre et la rigidité. Les paramètres de tremblement incluant la fréquence centrale et sa dispersion étaient statistiquement différents chez les travailleurs exposés. Les fonctions motrices de coordination rapide et alternée des mouvements et les fonctions de mémoire étaient diminuées. Une relation dose-effet a été observée entre l'indice d'exposition cumulatif et quelques-uns des résultats des tests. Les auteurs ont conclu que pour que l'exposition protège le travailleur sur toute sa durée de vie professionnelle, la concentration moyenne devrait être de moins de $100 \mu\text{g Mn/m}^3$ dans la poussière totale et $38 \mu\text{g Mn/m}^3$ dans la poussière respirable.

Gibbs et al. (1999), ont fait une étude chez une cohorte de 75 travailleurs exposés au Mn dans une usine américaine de production électrolytique de métal et appariés à des contrôles. Les niveaux d'exposition personnels ont été établis à chacun des 12 types d'emploi (Mn dans les poussières totales et respirables) et l'exposition moyenne était de $0,066 \pm 0,059 \text{ mg Mn/m}^3$ en Mn respirable (médiane de $0,051 \text{ mg Mn/m}^3$) et de $0,18 \pm 0,21 \text{ mg Mn/m}^3$ (médiane de $0,086 \text{ mg Mn/m}^3$) en poussières totales. Les réponses à un questionnaire ont été semblables entre les exposés et le groupe témoin. L'étude de Gibbs et al. (1999) est la première qui ne rapporte pas d'effets sur le système nerveux central de travailleurs exposés de façon chronique au manganèse.

Iregren (1992) a fait une revue des tests psychologiques pour les effets neurotoxiques et a rapporté une image cohérente des effets sur la vitesse de réponse, les fonctions motrices et la mémoire. La cohérence de cette image est quelque peu affaiblie par les résultats de Lucchini (1992) et Mergler (1992) qui ne démontrent pas toujours une sensibilité consistante pour les tests de vitesse de réponse, de fonctions motrices et de mémoire. Dans une seconde revue impliquant 13 études, Iregren (1999) conclut que chaque étude, prise individuellement comporte des lacunes mais que dans l'ensemble, 12 des 13 études indiquent des effets attribués à l'exposition au Mn. Il en conclut que ces effets sont rencontrés même à des concentrations inférieures à $0,2 \text{ mg Mn/m}^3$ en poussières totales. L'auteur rappelle que les tests utilisés dans ces dépistages précoces sont significatifs dans des études de groupes mais ne peuvent être utilisés pour évaluer un travailleur individuel. Mergler et Baldwin ont aussi publié une telle revue en 1997.

4.4.6. Réversibilité des effets neurotoxiques

Peu de données sont disponibles relativement à la réversibilité des effets neurotoxiques associés à une surexposition chronique au manganèse. Les chercheurs croient que les effets sont plutôt irréversibles (Ellenhorn et Barceloux 1988). Il existe par contre quelques évidences qu'une récupération peut se produire lorsque l'exposition cesse (Smyth et al. 1973). Des médicaments anti-parkinsoniens tel le levodopa, ont pu renverser certains des signes neuro-musculaires du manganisme (Ejima et al. 1992; Rosenstock et al. 1971), mais ces médicaments ont plusieurs effets secondaires et les rapports indiquent qu'ils n'améliorent pas les symptômes neurotoxiques des patients (Calne et al. 1994; Chu et al. 1995; Cook et al. 1974; Ellenhorn et Barceloux 1988; Haddad et Winchester 1990; Huang et al. 1989). La revue de l'ATSDR (2000) rapporte que les symptômes du manganisme peuvent être améliorés par certains traitements médicaux, mais l'amélioration est habituellement temporaire et les atteintes au cerveau sont permanentes.

Huang et al (1993, 1998) ont documenté la progression de manganisme chez cinq travailleurs exposés de façon chronique au Mn dans le secteur du ferro-alliage. Ces travailleurs ont été examinés jusqu'à 10 ans après toute cessation d'exposition et le score moyen de la maladie de Parkinson est passé de $15,0 \pm 4,2$ en 1987 à $28,3 \pm 6,7$ en 1991 puis à $38,1 \pm 12,9$ en 1995 pour leurs patients alors âgés entre 48 et 56 ans et après 3 à 13 ans d'exposition à vie. L'examen a démontré une détérioration continue de l'état de santé au niveau de la perturbation de la démarche, la vitesse de tapotement du pied, la rigidité et l'écriture. La bradykinésie, se lever d'une chaise, la stabilité étaient aussi détériorés. La douleur musculaire, les crampes, les perturbations de l'expression verbale, la fatigue, la difficulté à dormir et à écrire tendaient aussi à se détériorer. Quoique des niveaux élevés de Mn dans les fluides biologiques aient été trouvés au moment du diagnostic initial, un retrait de l'exposition pour une période prolongée a conduit à un retour à de faibles niveaux de Mn dans les fluides biologiques. L'analyse utilisant l'imagerie par résonance magnétique n'a démontré aucune région de concentration anormalement élevée de Mn. Ces résultats démontrent que la progression de la maladie se poursuit encore 10 ans après le retrait du milieu de travail.

Roels et al (1999) ont réalisé une étude longitudinale de huit ans dans la même cohorte que celle étudiée en 1992 afin de déterminer la réversibilité de trois effets neurotoxiques: la coordination mains-yeux (CMY), la stabilité des mains (SM) et le temps de réaction visuelle simple (TRVS). Le groupe contrôle était constitué de 37 travailleurs d'une entreprise voisine où l'exposition au manganèse est nulle. Les travailleurs étaient suivis alors que les concentrations ambiantes étaient mieux contrôlées, donc les travailleurs devenaient de moins en moins exposés. De plus, pendant cette période, une partie des travailleurs ont quitté l'entreprise et ont été intégrés à l'étude de sorte qu'on pouvait mesurer l'effet de l'absence totale d'exposition. La cohorte a diminué en cours d'étude mais aucun départ n'était relié à des symptômes ou des signes neurologiques. La diminution globale d'exposition est passée d'environ $800 \mu\text{g Mn/m}^3$ en 1987 à environ $250 \mu\text{g Mn/m}^3$ en 1995. Les travailleurs ont été séparés en trois groupes en fonction de leur niveau d'exposition. Le groupe ($n=23$) de basse exposition en poussières totales ($0,16$ à $0,31 \text{ mg Mn/m}^3$), le groupe médian ($n=55$) d'exposition de $0,25$ à $0,90 \text{ mg Mn/m}^3$) et le groupe de forte exposition ($n=14$) de $1,2$ à $3,0 \text{ mg Mn/m}^3$ dans les poussières totales. L'âge moyen était de 38,5 ans (plage de 32 à 51 ans) et des données d'exposition étaient disponibles en échantillonnage personnel pour les poussières totales et respirables.

De cette étude, Roels et al. (1999) ont conclu que les tests utilisés étaient reproductibles et fiables tout au long de l'étude. Ils ont aussi démontré que la sévérité passée de l'exposition au Mn déterminait l'importance relative du déficit dans la précision du mouvement des mains et des avant-bras (CMY) chez les travailleurs exposés comparativement au groupe témoin de même que leur potentiel de récupération. Les auteurs ont remarqué une détérioration de la précision des mouvements mains-bras de 1987 à 1990 puis une amélioration par la suite. En effet, chez les deux sous-groupes les plus exposés, la récupération n'a été que partielle suite à une forte diminution d'exposition alors qu'elle a été totale chez le groupe le moins exposé, démontrant, pour ce paramètre, un effet partiellement réversible. Par contre, pour les deux autres tests, SM et TRVS, aucune récupération n'a été notée, suggérant un caractère irréversible de ces atteintes. L'étude chez les ex-employés de cette entreprise a confirmé les résultats obtenus à savoir qu'un des trois effets est partiellement réversible alors que les deux autres sont irréversibles.

5. NORMES ET RECOMMANDATIONS ACTUELLES

5.1 Normes actuelles

Plusieurs pays ont établi des normes relatives à l'exposition au manganèse dans l'air. Ces normes ont force de loi et les entreprises doivent respecter ces niveaux pour les lois relatives à la qualité du milieu de travail. Chacun des pays a sa propre démarche permettant de déterminer le niveau de ses normes. Quelques-unes de ces normes sont listées dans le Tableau 1 et incluent la qualité de l'air en milieu de travail et de l'atmosphère extérieure générale.

Tableau 1 : Normes de quelques pays relatives au manganèse et à ses composés

Substance	Organisme/pays	VEMP/VECD mg Mn/m ³	Explications	Références
Fumées	RSST/Québec HSE/Grande-Bretagne	1,0 / 3,0		RSST 2001 ATSDR 2000
Fumées	OSHA/ É.U.	5,0	Valeur plafond	OSHA 1998 (29 CFR 1910.1000) (Table Z-1)
Poussières totales	RSST/Québec HSE/Grande-Bretagne	5,0		RSST 2001 ATSDR 2000
Mn cyclopentadiényle tricarbonyle	RSST/Québec OSHA / É.U.	0,1	Absorption percutanée	RSST 2001 OSHA 1998 (29 CFR 1910.1000) (Table Z-1)
Manganèse méthyl cyclopentadiényle tricarbonyle	RSST/Québec	0,2	Absorption percutanée	RSST 2001
Manganèse tétroxyde	RSST/Québec HSE/Grande-Bretagne OSHA/ É.U.	1,0		RSST 2001 ATSDR 2000 OSHA 1998 (29 CFR 1910.1000) (Table Z-1)
Manganèse	NAOHS/Australie	1,0	Poussières et fumées	ATSDR 2000
Manganèse méthyl cyclopentadiényle tricarbonyle	EPA	BANNI		EPA 1978, 1979, 1981, 1995a
Mn élémentaire et composés inorganiques	OSHA/ É.U.	5,0	Valeur plafond	OSHA 1998 (29 CFR 1910.1000) (Table Z-1)
Mn élémentaire et composés inorganiques	Allemagne	0,5	Valeur MAK	DFG 2000

5.2 Recommandations-guides actuelles

Certains organismes tels l'ACGIH, EPA et l'OMS font des revues de littérature afin d'intégrer les dernières connaissances scientifiques dans une démarche d'évaluation des risques à la santé humaine et des niveaux qui seraient sécuritaires pour préserver l'intégrité de la santé de la majorité des travailleurs pendant toute leur carrière professionnelle ou de la population générale incluant les enfants et les personnes âgées pour leur vie durant. Sans avoir force de loi, de tels organismes ont proposé des valeurs-guides qui ne sont pas des normes mais qui visent, à partir de l'état des connaissances scientifiques actuelles, à établir des niveaux qui ne devraient pas être excédés afin de ne pas compromettre l'intégrité de la santé des travailleurs ou de la population générale. La tendance actuelle de ces organismes ou regroupements de chercheurs est de prévenir les atteintes précoces au niveau du système nerveux central et aux autres organes cibles.

Le Tableau 2 suivant présente quelques-unes de ces valeurs relatives à l'exposition professionnelle au manganèse de même que l'exposition de la population générale par la pollution environnementale.

Tableau 2 : Quelques recommandations de valeurs guides pour l'exposition au manganèse

Agence	Milieu	Description	Valeur-guide mg/m ³	Référence
OMS	Milieu de travail	Poussières respirables	0,30	WHO 1986
OMS	Air extérieur	Qualité de l'air extérieur (moyenne annuelle)	0,00015	WHO 1997
ACGIH	Milieu de travail	Poussières totales Poussières respirables (en considération)	0,2 0,03 (en considération)	ACGIH 2001 ACGIH 2002 (notice of intended changes)
EPA	Air extérieur	Qualité de l'air extérieur	0,00005	IRIS 1998
NIOSH	Milieu de travail	Poussières et fumées	1,0	NIOSH 1997
NIOSH	Milieu de travail	Poussières et fumées - VECD	3,0	NIOSH 1997

Le raisonnement utilisé par ces organismes pour en arriver à proposer ces valeurs est décrit sommairement ici à partir de l'exemple de l'ACGIH.

L'ACGIH (2002) considère actuellement la possibilité de modifier sa proposition de « TLV » pour passer de 0,20 mg Mn/m³ en poussières totales à 0,03 mg Mn/m³ en poussières respirables pour un travailleur œuvrant 40 heures par semaine. Cette proposition de modification, actuellement à l'étude, est basée premièrement sur la prévention des effets neurotoxiques précoces mais aussi sur la prévention des effets respiratoires et sur la reproduction. Actuellement, une relation dose-réponse n'a pu être établie à partir de l'ensemble des études épidémiologiques

disponibles mais des signes précoces d'atteintes au système nerveux central par inhalation ont été observés à des niveaux de 0,027 à 1,0 mg Mn/m³ (Chia et al. 1993a, 1993b, 1995; Iregren 1990; Lucchini et al. 1995; Mergler et al. 1994; Roels et al. 1987a, 1992; Wennberg et al. 1991) alors que des cas de manganisme ont été déclarés à des niveaux aussi bas que 2 à 22 mg/m³ (Cook et al. 1974; Rodier 1955; Saric et al. 1977; Schuler et al. 1957; Tanaka et Lieben 1969; Whitlock et al. 1966). Ces effets neurotoxiques ont été observés suite à des expositions variant de 1 à 35 ans (Schuler et al. 1957; Whitlock et al. 1966; Tanaka et Lieben 1969; Cook et al. 1974; Saric et al. 1977; Roels et al. 1987a, 1992; Iregren 1990; Wennberg et al. 1991; Chia et al. 1993a, 1993b, 1995; Mergler et al. 1994; Lucchini et al. 1995). Dans le cas du manganèse, les études de Roels, qui ont été corroborées par plusieurs autres études, sont les plus utilisées et la majorité des organismes partent de ces résultats afin de proposer des valeurs cibles selon leurs approches respectives.

6. CONCLUSION

Le manganèse est un oligo-élément essentiel mais une surexposition professionnelle au manganèse peut conduire à une perturbation de contrôle homéostatique et occasionner différents problèmes de santé : atteintes du système nerveux central, problèmes pulmonaires et effets sur la reproduction.

L'atteinte la plus grave est au niveau du système nerveux central et un travailleur surexposé peut développer une maladie professionnelle appelée le manganisme. De nombreux cas ont été rapportés dans la littérature et la majorité d'entre eux se situaient à de très fortes expositions dans le secteur minier. Des cas ont aussi été rapportés dans les fonderies et chez des soudeurs à des concentrations plus faibles de 2 mg Mn/m³ et plus. Cette maladie se développe de façon progressive et les études des 15 dernières années ont permis de mettre en évidence une série d'atteintes précoces du système nerveux central à des concentrations de moins de 1 mg Mn/m³ dans les poussières totales. À partir des études de Roels et Iregren, l'ATSDR (2000) a déterminé un NOAEL de 0,07 mg Mn/m³ dans la poussière respirable. Cette valeur est confirmée par l'étude de Gibbs (1999) où aucun effet n'a été observé à une concentration médiane de 0,051 mg Mn/m³.

Les normes québécoises actuelles sont semblables aux normes américaines, britanniques et australiennes mais les organismes et regroupements de chercheurs dans le domaine préconisent actuellement de rendre ces normes plus restrictives pour tenir compte des effets précoces sur le système nerveux central.

Quoique les risques neurotoxiques associés aujourd'hui au travail atteignent rarement le niveau des pathologies des décennies antérieures, l'exposition au manganèse peut encore causer des changements de certaines fonctions cérébrales supérieures du SNC. Il en résulte qu'il faudrait rassembler une série de tests capables d'évaluer les fonctions d'intégration cérébrale les plus précocement atteintes lors d'exposition chronique au manganèse. Ces batteries de tests pourront servir pour la détection des symptômes et signes précoces d'intoxication et également pour la surveillance médicale chez les travailleurs présentant des symptômes et signes précoces et qui pourraient être retirés du travail ou déplacés vers des aires de travail où l'exposition serait moindre et acceptable.

Un programme complet visant le contrôle strict des expositions professionnelles demeure le meilleur moyen de prévention permettant d'éviter les atteintes à la santé causées par le manganèse en milieu de travail.

7. BIBLIOGRAPHIE

Les documents précédés d'un astérisque sont des documents de revues synthèses

Abdel-Hamid MM, El-Desoky SA et Magdi SM, 1990. Estimation of manganese in blood between exposed workers to different concentrations at industrial units. *Egypt J Pharm Sci* 31:143-150.

*ACGIH, 2001. Manganese and Inorganic Compounds, Documentation of TLV's. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, OH.

ACGIH, 2002. TLVs and BEIs. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, OH.

Akbar-Khanzadeh F, 1993. Short-term respiratory function changes in relation to workshift welding fume exposures. *Int Arch Occup Environ Health* 64:393-397.

Alessio L, Apostoli P, Ferioli A et al., 1989. Interference of manganese on neuroendocrinal system in exposed workers. Preliminary report. *Biol Trace Elem Res* 21:249-253.

Alves G, Thebot J, Tracqui A, Delangre T, Guedon C et Lerebours C, 1997. Neurologic disorders due to brain manganese deposition in a jaundiced patient receiving long term parenteral nutrition. *J Parent Enter Nutr* 21:41-45.

Aschner M et Aschner JL, 1991. Manganese neurotoxicity: cellular effects and blood-brain barrier transport. *Neurosci Biobehav Rev* 15:333-340.

ATSDR/CDC, 1990. Subcommittee report on biological indicators of organ damage. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta GA.

*ATSDR, 2000. Toxicological Profile For Manganese (updated). Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U.S. Department of Health and Human Services. PB2000108025, September.

Baldwin M, Mergler D, Larribe F, Bélanger S, Tardif R, Bilodeau L, Hudnell K, 1999. Bioindicator and exposure data for a population based study of manganese. *Neurotoxicology* 20:343-354.

Barbeau A, 1984. Manganese and extrapyramidal disorders (a critical review and tribute to Dr. George C. Cotzias). *Neurotoxicology* 5:13-35.

Barbeau A, Roy M, Bernier G, Campanella G et Paris S, 1987. Ecogenetic and Parkinson's disease prevalence and environmental aspects in rural areas. *Can J Neurol Sci* 14:35-42 .

Beliles RP, 1994. The Metals. In : *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 4th ed., Vol.II, Part C, Toxicology, pp. 2106-2124. GD Clayton and FE Clayton, Eds. John Wiley & Sons, New-York.

Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O et al., 1973. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington: clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 20:415- 455.

Beuter A, Mergler D, de Geoffroy A, Bélanger S, Carrière L, Varghese L, Skeekumar J et Gauthier S, 1994. Diadochokinesimetry: a study of patients with Parkinson's disease and manganese-exposed workers. *Neurotoxicology* 15:655-664.

- Bird ED, Anton AH et Bullock B, 1984. The effect of manganese inhalation on basal ganglia dopamine concentrations in rhesus monkey. *Neurotoxicology* 5:59-65.
- Bleecker ML, 1998. Parkinsonism, a clinical marker of exposure to neurotoxins. *Neurotoxicol and Teratol* 10:475-478.
- Boojar MM et al, 2002. "A longitudinal follow-up of pulmonary function and respiratory symptoms in workers exposed to manganese". *J. Occup Environ Med*, 44:282-290.
- Brenneman KA, Wong BA, Buccellato MA, Costa ER, Gross EA, Dorman DG, 2000. Direct olfactory transport of inhaled manganese ($^{54}\text{MnCl}_2$) to the rat brain: toxicokinetic investigations in a unilateral nasal occlusion model. *Toxicol Appl Pharmacol* 169:238-248.
- Calne DB, 1983. Aetiology of Parkinson's disease. *Lancet*, December 24/31, pp. 1457-1459.
- Calne DB, Chu NS, Huang CC et al., 1994. Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology* 44:1583-1586.
- Chandra SV et Tandon SK, 1973. Enhanced manganese toxicity in iron-deficient rats, *Environ Physiol Biochem* 3:230-235.
- Chandra SV, Shukla GS et Srivastava RS, 1981. An exploratory study of manganese exposure to welders. *Clin Toxicol* 18:407-416.
- Cheong HK, Cho S, Kim KS, Jin Y, Kim E, Kang SK et Kim Y, 2002. High signal intensity on magnetic resonance imaging as a predictor of neurobehavioral performance of workers exposed to manganese. 8th International Symposium on Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health, Brescia, Italie, 23-26 juin 2002. Abstract Book p. 113.
- Chia SE, Foo SC, Gan SL, Jeyaratnam J et Tian C, 1993a. Neurobehavioral functions among workers exposed to manganese ore. *Scand J Work Environ Health* 19:264-270.
- Chia S, Goh J, Lee G, Foo S, Gan S, Bose K et Jeyaratnam J, 1993b. Use of a computerized postural sway measurement system for assessing workers exposed to manganese. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 20:549-553.
- Chia SE, Gan SL, Chua LH et al., 1995. Postural stability among manganese exposed workers. *Neurotoxicology* 16:519-526.
- Chu NS, Hochberg FH, Calne DB et al., 1995. Neurotoxicity of manganese. In: Chang L, Dwyer R, eds. *Handbook of Neurotoxicology*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc., 91-103.
- *CICADS, 1999. World Health Organization, Manganese and its compounds, consulté 26 mars 2002, <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad12.htm>.
- Cook DG, Fahn S et Brait KA, 1974. Chronic manganese intoxication. *Arch Neurol* 30:59-64.
- Cooper WC, 1984. The health implications of increased manganese in the environment resulting from the combustion of fuel additives: a review of the literature. *J Toxicol Environ Health* 14:23-46.
- Cotzias GC, Miller ST, Papavasiliou PS et Tang LC, 1976. Interactions between manganese and brain dopamine. *Med Clin North Am* 60:729-738.
- Davidsson L, Cederblad A, Hagebo E et al., 1988. Intrinsic and extrinsic labeling for studies of manganese absorption in humans. *J Nutr* 118:1517-1524.

- Davidsson L, Cederblad A, Lönnerdal B et al., 1989a. Manganese retention in man: a method for estimating manganese absorption in man. *Am J Clin Nutr* 49:170-179.
- Davidsson L, Cederblad A, Lönnerdal B et al., 1989b. Manganese absorption from human milk, cow's milk, and infant formulas in humans. *Am J Dis Child* 143:823-827.
- Davis CD et Greger JL, 1992. Longitudinal changes of manganese-dependent superoxide dismutase and other indices of manganese and iron status in women. *Am J Clin Nutr* 55:747-752.
- Davis CD, Malecki EA et Greger JL, 1992a. Interactions among dietary manganese, heme iron and non-heme iron in women. *Am J Clin Nutr* 56:926-932.
- Davis CD, Wolf TL et Greger JL, 1992b. Varying levels of manganese and iron affect absorption and gut endogenous losses of manganese by rats. *J Nutr* 122:1300-1308.
- Devenyi AG, Barron TF et Mamourian AC, 1994. Dystonia, hyperintense basal ganglia, and whole blood manganese levels in Alagille's syndrome. *Gastroenterology* 106:1068-1071.
- DFG 2000. Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of Mak and Bat values 2000. Maximum concentrations and biological tolerance values at the workplace. Commission of the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, Report No. 36. Weinheim, Germany: Wiley-Verlag GmbH, VCH, 72.
- Dietz MC, Ihrig A, Wrazidlo W, Bader M, Jansen O, Triebis G, 2001. Results of magnetic resonance imaging in long term manganese dioxide-exposed workers. *Environ Res* 85:37-40.
- Diez-Ewald M, Weintraub LR et Crosby WH, 1968. Interrelationship of iron and manganese metabolism. *Proc Soc Exp Biol Med* 129:448-451.
- Di Monte DD, Lavasani M, Manning-Bog AB, 2002. Environmental factors in Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 23:487-502.
- Disalzi G, Pira E, Hernandez EH, Valentini C, Turbiglio M, Meliga F, 2000. Occupational Mn parkinsonism: magnetic resonance imaging and clinical patterns following CaNa₂EDTA chelation. *Neurotoxicology* 21:863-866.
- Doisy EA, 1973. Effects of deficiency in manganese upon plasma levels of clotting proteins and cholesterol in man. *Trace Element Metabolism*. In: *Animals-2*, 2nd ed., (WG Hoekstra, JW Suttie, AE Ganther, W Mertz, eds.) University Park Press, Baltimore, pp. 668-670.
- Donaldson J, McGregor D et LaBella F, 1982. Manganese neurotoxicity: a model for free radical mediated neurodegeneration? *Can J Physiol Pharmacol* 60:1398-1405.
- Dorman DC, Struve MF et Wong BA, 2001. Pharmacokinetic factors that influence manganese delivery to the brain. *CIIT Activities*, 21(7-8):1-8.
- Dorman DC, Brennehan KA, McElveen AM, Lynch SE, Roberts KC, Wong BA, 2002. Olfactory transport: a direct route of delivery of inhaled manganese phosphate to the rat brain. *J Toxicol Environ Health* 65:1493-1511.
- Dorman DC et Struve MF, 2002. Manganese neurotoxicity: insights gained from experimental animal studies. 8th International Symposium on Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health, Brescia, Italie, 23-26 juin 2002. Abstract Book p. 98.
- Drown DB, Oberg SG et Sharma RP, 1986. Pulmonary clearance of soluble and insoluble forms of manganese. *J Toxicol Environ Health* 17:201-212.

Eckel WP et Langley WD, 1988. A background-based ranking technique for assessment of elemental enrichment in soils at hazardous waste sites. In: Superfund '88: Proceedings of the 9th National Conference. Washington, DC, 282-286.

Ejima A, Imamura T, Nakamura S et al., 1992. Manganese intoxication during total parenteral nutrition [letter]. *Lancet* 339:426.

Ellenhorn MJ et Barceloux DG, 1988. *Medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*. New York, NY: Elsevier, 1047-1048.

Emara AM, El-Ghawabi SH, Madkour OI et al., 1971. Chronic manganese poisoning in the dry battery industry. *Br J Ind Med* 28:78-82.

Engel LS, Checkoway H, Keifer MC, Seixas NS, Longstreth Jr WT, Scott KC, Hudnell K, Anger WK et Camicioli R, 2001. Parkinsonism and occupational exposure to pesticides. *Occup Environ Med* 58:582-589.

EPA, 1978. U.S. Environmental Protection Agency. *Federal Register* 43:41424-41429.

EPA, 1979. U.S. Environmental Protection Agency. *Federal Register* 44:58952-58965.

EPA, 1981. U.S. Environmental Protection Agency. *Federal Register* 46:58360.

EPA. 1983. Human exposure to atmospheric concentrations of selected chemicals. Vol. II. Report to U.S. Environmental Protection Agency, Office of Air Quality Planning and Standards, Research Triangle Park, NC, by Systems Applications, Incorporated, San Rafael, CA. NTIS No. PB83-265249.

EPA, 1984a. Health assessment document for manganese. Final draft. Cincinnati, OH: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development. EPA-600/8-83-013F.

EPA, 1984b. Health effects assessment for manganese (and compounds). Cincinnati, OH: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development. EPA/540/1-86/057.

EPA, 1985a. Chemical identity—manganese tricarbonyl methylcyclopentadienyl. Cincinnati, OH: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances.

EPA, 1985b. Locating and emitting air emissions from sources of manganese. Research Triangle Park, NC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Air Quality Planning and Standards. EPA-450/4-84-007h.

EPA, 1985c. U.S. Environmental Protection Agency. *Federal Register* 50:32627-32628.

EPA, 1987. Toxic air pollutant/source crosswalk: a screening tool for locating possible sources emitting toxic air pollutants. Research Triangle Park, NC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Air Quality Planning and Standards. EPA-450/4-87-023a.

EPA, 1993. Drinking water criteria document for manganese. Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Cincinnati, OH.

EPA, 1995a. U.S. Environmental Protection Agency. *Federal Register* 60:36414.

EPA, 1995b. Proceedings: Workshop on the bioavailability and oral toxicity of manganese. Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Research and Development, Office of Science and Technology, Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency. Washington D.C.

EPA, 1995c. Integrated Risk Information System (IRIS). *Health Risk Assessment for Manganese*, on line, Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH.

Eriksson H, Magiste K, Plantin LO et al., 1987. Effects of manganese oxide on monkeys as revealed by a combined neurochemical, histological and neurophysiological evaluation. *Arch Toxicol* 61:46-52.

Eriksson H, Tedroff J, Thuomas KA et al., 1992. Manganese induced brain lesions in *Macaca fascicularis* as revealed by positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Arch Toxicol* 66:403-407.

Fairhall LT, 1957. *Industrial Toxicology*, Baltimore, Williams & Wilkins, p.74.

Fechter LD, Johnson DL, Lynch RA, 2002. The relationship of particle size to olfactory nerve uptake of a non-soluble form of manganese into brain. *Neurotoxicology* 23: 177-183.

Feldman RG, 1999. *Occupational and environmental Neurotoxicology*, Chapter 10: Manganese. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers, 166-168.

Fell JM, Reynolds AP, Meadows N et al., 1996. Manganese toxicity in children receiving long-term parenteral nutrition. *Lancet* 347:1218-1221.

Fitzgerald K, Mikalunas V, Rubin H, McCarthey R, Vanagunas A et Craig RM, 1999. Hypermanganesemia in patients receiving total parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 23:333-6.

Flinn RH, Neal PA, Reinhart WH et al. (1990), Chronic manganese poisoning in an ore-crushing mill. U.S. Public Health Services Bull. No. 247. USPHS.

*Francis AA et Forsyth C, 1995. Toxicity summary for manganese. Oak Ridge Reservation Environmental Restoration Program, préparé pour le US Department of Energy, July 1995.

Freeland-Graves JH, Bales CW et Behmardi F, 1987. Manganese requirements of humans. In: Kies C, ed. *Nutritional bioavailability of manganese*. Washington, DC, American Chemical Society.

Freeland-Graves J et Llanes C, 1994. Models to study manganese deficiency. In: Klimis-Tavantzis DJ, ed. *Manganese in health and disease*. Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 59-86.

Friedman BJ, Freeland-Graves JH, Bales CW et al., 1987. Manganese balance and clinical observations in young men fed a manganese-deficient diet. *J Nutr* 117:133-143.

Gasparotti R, Liserre R, Benedetti L, Mariotti O, Lucchini R et Puoti M, 2002. Use of brain MRI in manganese exposure. 8th International Symposium on Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health, Brescia, Italie, 23-26 juin 2002. Abstract Book p. 54.

Gennart JP, Buchet JP, Roels H et al., 1992. Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese. *Am J Epidemiol* 135:1208-1219.

Gibbs JP, Crump KS, Houck DP et al., 1999. Focused medical surveillance: a search for subclinical movement disorders in a cohort of U.S. workers exposed to low levels of manganese dust. *Neurotoxicology* 20:299-314.

Goldsmith JR, Herishanu Y, Abarbanel JM et Wembaurn Z, 1990. Clustering of Parkinson's disease points to environmental etiology. *Arch Environ Health* 45:88-94.

- Greger JL, Davis CD, Suttie JW, et Lyle BJ, 1990. Intake, serum concentrations and urinary excretion of manganese by adult males. *Am J Clin Nutr* 54:457-461.
- Greger JL, 1998. Dietary standards for manganese: overlap between nutritional and toxicological studies. *J Nutr* 128(2 Suppl):368S-371S.
- Greger JL, 1999. Nutrition versus toxicology of manganese in humans: evaluation of potential biomarkers. *Neurotoxicology* 20:205-212.
- Gupta SK, Murthy RC et Chandra SV, 1980. Neuromelanin in manganese-exposed primates. *Toxicol Lett* 6:17-20.
- Haddad LM et Winchester JF, 1990. Clinical management of poisoning and drug overdose. 2nd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 1031.
- Hauser RA, Zesiewicz TA, Martinez C et al., 1996. Blood manganese correlates with brain magnetic resonance imaging changes in patients with liver disease. *Can J Neurol Sci* 23:95-98.
- Henricksson et Tjalve H, 2000. Manganese taken up into the CNS via the olfactory pathway in rats affects astrocytes. *Toxicol Sci* 55:392-398.
- Hernandez EH, Discalzi G, Jarre L et Dassi P, 2002. Manganese intoxication the cause of inexplicable epileptic seizures in a 3 years old child. 8th International Symposium on Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health, Brescia, Italie, 23-26 juin 2002. Abstract Book p.147.
- Hertzman C, Wiens M, Bowering D, Snow B et Calne DB, 1990. Parkinson's disease: a case-control study of occupational and environmental risk factors. *Am J Ind Med* 17:349-355.
- Hochberg F, Miller G, Valenzuela R, McNelis S, Crump KS, Covington T, Valdivia G, Hochberg B et Trustman JW, 1996. Late motor deficits of Chilean manganese miners: a blinded control study. *Neurology* 47:788-795.
- HSDB, 1993. Hazardous Substances Data Bank. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Library of Medicine.
- *HSDB, 2001. Hazardous Substances Data Bank. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Library of Medicine.
- Huang CC, Chu NS, Lu CS et al., 1989. Chronic manganese intoxication. *Arch Neurol* 46:1104-1106.
- Huang CC, Chu NS, Lu CS et al., 1993. Progression after chronic manganese exposure. *Neurotoxicology* 43:1479-1483.
- Huang CC, Chu NS, Lu CS et al., 1998. Long-term progression in chronic manganese. Ten years of follow-up. *Neurology* 50:698-700.
- Hurley LS et Keen CL, 1987. Manganese. In: Trace elements in human and animal nutrition, Fifth Ed., Vol. 1 (W Mertz, ed.) San Diego, Academic Press Inc., pp. 185-223.
- *Inoue N et Makita Y, 1996. Neurological aspects in human exposure to manganese, publié dans « Toxicology of Metals », CRC Handbook, édité par Louis W. Chang, Lewis Publishers, New York, p.415-421.
- Iregren A, 1990. Psychological test performance in foundry workers exposed to low levels of manganese. *Neurotoxicol Teratol* 12:673-675.

Iregren A, 1992. Psychological testing for neurotoxic effect from manganese in active workers. Symposium on Manganese Toxicity, Proceedings International Manganese Institute, Paris (November 19-20, 1992).

*Iregren A. 1999. Manganese neurotoxicity in industrial exposures: proof of effects, critical exposure level, and sensitive tests. *Neurotoxicology* 20:315-324.

*IRIS, 1998. Integrated Risk Information System. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. May 11, 1998.

Jarvisalo J, Olkinuora M, Kiilunen M et al., 1992. Urinary and blood manganese in occupationally nonexposed populations and in manual metal arc welders of mild steel. *Int Arch Occup Environ Health* 63:495-501.

*Jiang Y, Lu J, Xie P, et al., 1996. Effects of manganese on the sexual function and reproductive outcome of male exposed workers. *Chi J Ind Hyg Occup Dis* 14:271-273. (Chinese), cité dans ATSDR 2000.

Keen CL et Leach RM, 1988. Manganese, In: *Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds*, H.G. Seiler and H. Sigel eds., New-York, Marcel Dekker Inc., pp. 405-415.

Keen CL, Zidenberg-Cher S, 1990. Manganese. In: Brown M, ed. Present knowledge in nutrition, sixth edition. Washington, DC: International Life Sciences Institute Nutrition Foundation, 279-286.

Kim Y, Kim KS, Yang JS, Park IJ, Kim E, Jin Y, Kwon KR, Chang KH, Kim JW, Park SH, Lim HS, Cheong HK, Shin YC, Park J et Moon Y, 1999. Increase in signal intensities on T1-weighted magnetic resonance images in asymptomatic manganese-exposed workers. *Neurotoxicology*. 20:901-907.

Komaki H, Maisawa S, Sugai K, Kobayashi Y et Hashimoto T, 1999. Tremor and seizures associated with chronic manganese intoxication. *Brain Dev* 21:122-24.

Krieger D, Krieger S, Jansen O, Gass P, Theilmann L et Lichtnecker H, 1995. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet* 346: 270-274.

Ky S, Deng H, Xie P et Hu W, 1992. A report of two chronic cases of serious manganese poisoning treated with sodium para-aminosalicylic acid. *Br J Ind Med* 49:66-69.

Lauwerys R, Roels H, Genet P et al., 1985. Fertility of male workers exposed to mercury vapor or to manganese dust: a questionnaire study. *Am J Ind Med* 7:171-176.

Lauwerys RR, Bernard A, Roels H et al., 1992. Health risk assessment of long term exposure to chemicals: application to cadmium and manganese. *Arch Toxicol Suppl* 15:97-102.

Lauwerys R, 1999. *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*, 4^e Édition. Masson, Paris.

Lioy PJ, 1983. Air pollution emission profiles of toxic and trace elements from energy related sources: status and needs. *Neurotoxicology*:103-112.

Lloyd Davies TA., 1946. Manganese pneumonitis. *Br J Ind Med* 3:111-135.

Loranger S et Zayed J, 1997a. Environmental contamination and human exposure to airborne total and respirable manganese in Montreal. *J Air Waste Manag Assoc* 47:983-989.

- Loranger S et Zayed J, 1997b. Environmental contamination and human exposure assessment to manganese in the St.Lawrence River ecozone (Quebec, Canada) using an environmental fate/exposure model: Geotox. SAR QSAR. Environ Res 6:105-19.
- Lu CS, Huang CC, Chu NS et Calne DB, 1994. Levodopa failure in chronic manganese. Neurology. 44:1600-1602.
- Lucchini R, 1992. Neurobehavioral effects in a ferromanganese group of workers after temporary cessation of exposure. Symposium on Manganese Toxicity, Proceedings. International Manganese Institute, Paris (November 19-20, 1992)
- Lucchini R, Selis L, Folli D et al., 1995. Neurobehavioral effects of manganese in workers from a ferroalloy plant after temporary cessation of exposure. Scand J Work Environ Health 21:143-149.
- Lucchini R, Apostoli P, Perrone C et al., 1999. Long term exposure to "low levels" of manganese oxides and neurofunctional changes in ferroalloy workers. Neurotoxicology 20:287-298.
- *Luccini R, Albini E, Placidi D, Gasparotti R, Pizolli MG, Montani G, Allesio L, 2000. Brain magnetic resonance imaging and manganese exposure. Neurotoxicology 21:769-775.
- Lundberg P, 1997. Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XVIII, National Institute for Working Life, Arbete Och Hals 25:32-44.
- Lydén A, Larsson B et Lindquist NG, 1984. Melanin affinity of manganese. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 55:133-138.
- Mena I, Marin O, Fuenzalida S et al., 1967. Chronic manganese poisoning: clinical picture and manganese turnover. Neurology 17:128-136.
- Mena I, Horiuchi K, Burke K et al., 1969. Chronic manganese poisoning: individual susceptibility and absorption of iron. Neurology 19:1000-1006.
- Mergler D, 1992. Early nervous system disfunction among canadian workers in a ferro-and silico-manganese alloy plant. Symposium on Manganese Toxicity, Proceedings. International Manganese Institute, Paris (November 18-20, 1992).
- Mergler D, Huel G, Bowler R et al., 1994. Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese. Environ Res 64:151-180.
- Mergler D, 1996. Manganese: the controversial metal: at what levels can deleterious effects occur? Can J Neuro Sci. 23:93-94.
- * Mergler D et Baldwin M, 1997. Early manifestations of manganese neurotoxicity in humans: an update. Environmental research, 78(1-2):92-100.
- Mergler D, Baldwin M, Bélanger S et al., 1999. Manganese neurotoxicity, a continuum of dysfunction: Results from a community based study. Neurotoxicology 20:327-342.
- Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P et al., 1990. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European community. I. A study of 46 elements in urine, blood and serum of Italian subjects. Sci Total Environ 95:89-105.
- Morrow P, 1970. Retention rate of inhaled submicron manganese dioxide. In : Inhaled Particles III, Vol. II. WH Walton, éd. Old Working, Surrey, U.K. Unwin Bros., Ltd., Gresham Press.
- Nelson K, Golnick J, Korn T et al., 1993. Manganese encephalopathy: utility of early magnetic resonance imaging. Br J Ind Med 50:510-513.

Newland MC, Cox C, Hamada R et al., 1987. The clearance of manganese chloride in the primate. *Fundam Appl Toxicol* 9:314-328.

Newland MC, Ceckler TL, Kordower JH et al., 1989. Visualizing manganese in the primate basal ganglia with magnetic resonance imaging. *Exp Neurology* 106:251-258.

Newland MC et Weiss B, 1992. Persistent effects of manganese on effortful responding and their relationship to manganese accumulation in the primate globus pallidus. *Toxicol Appl Pharmacol* 113:87- 97.

NIOSH, 1997. NIOSH/OSHA Pocket Guide To Chemical Hazards. US Department of Health and Human Services.

Normandin L, Carrier G, Gardiner PF, Kennedy G, Hazell AS, Mergler D, Butterworth RF, Philippe S, Zayed J, 2002. Assessment of bioaccumulation, neuropathology and neurobehavioral following subchronic (90 days) inhalation in Sprague-Dawley rats exposed to manganese phosphate. *Toxicol Appl Pharmacol* 183:135-145.

Normandin L, 2002. Évaluation de la bioaccumulation, de la neurohistopathologie et des effets neurocomportementaux associés à une exposition subchronique (90 jours) par inhalation au phosphate de manganèse, thèse de doctorat, Université de Montréal, sous presse.

NRC, 1989. Recommended dietary allowances. Washington, DC: National Research Council. Tenth Edition, 231-235.

* NTP, 1993. Toxicology and carcinogenesis studies of manganese (II) sulfate monohydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed study). National Toxicology Program. Technical Report Series 428. Riskline 94030007.

Oberdoerster G et Cherian G, 1988. Proceedings, 17th Rochester International. Conf. Environ. Toxicol. Biological Monitoring of Toxic Metals. TW Clarkson éd., New-York, Plenum Press.

Olanow CW, Good PF, Shinotoh H et al., 1996. Manganese intoxication in the rhesus monkey: a clinical, imaging, pathologic, and biochemical study. *Neurology* 46:492-498.

Ono J, Harada K et Kodaka R, 1995. Manganese deposition in the brain during long-term total parenteral nutrition. *J Parent Enter Nutr* 19:310-312.

OSHA, 1998. Occupational Safety and Health Administration. Code of Federal Regulations 29 CFR 1910.1000. Table Z-1. Limits for air contaminants.

OTA, 1990. Neurotoxicology: identifying and controlling poisons of the nervous system. Washington, DC: Office of Technology Assessment, OTA-BA-438.

* Pal PK, Samii A et Calne DB, 1999. Manganese neurotoxicity : a review of clinical features, imaging and pathology. *Neurotoxicology* 20:227-238.

Pomier-Layrargues G, Spahr L et Butterworth RF, 1995. [lettre]. *Lancet* 345:735.

Pomier-Layrargues G, Rose C, Spahr L et al., 1998. Role of manganese in the pathogenesis of portalsystemic encephalopathy. *Metabol Brain Dis* 13:311-317.

Proctor NH, Hughes JP et Fischman ML, 1988. Chemical hazards of the workplace, 2nd ed. Philadelphia, PA: J.B. Lippincott Company, 307-308.

* RAIS, Risk Assessment Information System, Toxicity Summary for Manganese, consulté le 19 avril 2002, <http://rais.ornl.gov/tox/profiles/mn.sheml>.

Rehnberg GL, Hein JF, Carter SD et al., 1980. Chronic manganese oxide administration to pre-weanling rats: manganese accumulation and distribution. *J Toxicol Environ Health* 6:217-226.

Rehnberg GL, Hein JF, Carter SD et al., 1981. Chronic ingestion of Mn₃O₄ by young rats: tissue accumulation, distribution, and depletion. *J Toxicol Environ Health* 7:263-272.

Rehnberg GL, Hein JF, Carter SD et al., 1982. Chronic ingestion of Mn₃O₄ by rats: tissue accumulation and distribution of manganese in two generations. *J Toxicol Environ Health* 9:175-188.

Rodier J, 1955. Manganese poisoning in Moroccan miners. *Br J Ind Med* 12:21-35.

Roels H, Sarhan MJ, Hanotiau I, de Fays M, Genet P, Bernard A, Buchet JP, Lauwerys R, 1985. Preclinical toxic effects of manganese in workers from a Mn salts and oxides producing plant. *Sci Total Environ* 42:201-206.

Roels H, Lauwerys R, Buchet JP et al., 1987a. Epidemiological survey among workers exposed to manganese: effects on lung, central nervous system, and some biological indices. *Am J Ind Med* 11:307-327. [Erratum 1987. *Am J Ind Med* 12:119-120].

Roels H, Lauwerys R, Genet P et al., 1987b. Relationship between external and internal parameters of exposure to manganese in workers from a manganese oxide and salt producing plant. *Am J Ind Med* 11:297-305.

Roels H et Lauwerys R, 1992. Health risk assesment of chronic exposure to MnO₂ dust. An epidemiological study in a battery plant. Symposium on Manganese Toxicity, Proceedings. International Manganese Institute, Paris (November 19-20, 1992).

Roels HA, Ghyselen P, Buchet JP et al., 1992. Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. *Br J Ind Med* 49:25-34.

Roels H, Meiers G, Delos M et al., 1997. Influence of the route of administration and the chemical form (MnCl₂, MnO₂) on the absorption and cerebral distribution of manganese in rats. *Arch Toxicol* 71:223-230.

Roels HA, Ortega Eslava MI, Ceulemans E et al., 1999. Prospective study on the reversibility of neurobehavioral effects in workers exposed to manganese dioxide. *Neurotoxicology* 20:255-272.

Roels HA, 2002. Translation of evidence about occupational exposure to manganese into strategies of prevention, 8th International Symposium on Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health, Brescia, Italie, 23-26 juin 2002. Abstract Book p. 97.

Rope SK, Arthur WJ, Craig TH et al., 1988. Nutrient and trace elements in soil and desert vegetation of southern Idaho. *Environ Monitor and Assess* 10:1-24.

Rose C, Butterworth RF, Zayed J et al., 1999. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology* 117:640-644.

Rosenstock HA, Simons DG et Meyer JS, 1971. Chronic manganism: neurologic and laboratory studies during treatment with levodopa. *J Am Med Assoc* 217:1354-1358.

RSST, 2001. Règlement sur la santé et sécurité du travail, Décret 885-2001. Gazette officielle du Québec, 3^e trimestre 2001.

- Saric M, Lucic-Palaic, 1977. Possible synergism of exposure to airborne manganese and smoking habit in the occurrence of respiratory symptoms. In: Walton WH, ed. *Inhaled Particles. IV*. New York, NY: Pergamon Press, 773-779.
- Schroeder HA, Balassa JJ et Tipton IH, 1966. Essential trace metals in man: manganese. A study in homeostasis. *J Chron Dis* 19:545-571.
- Schroeder WH, Dobson M, Kane DM et al., 1987. Toxic trace elements associated with airborne particulate matter: a review. *J Air Pollut Control Assoc* 37:1267-1285.
- Schuler P, Oyanguren H, Maturana V et al., 1957. Manganese poisoning: environmental and medical study at a Chilean mine. *Ind Med Surg* 26:167-173.
- Segura-Aguilar J et Lind C., 1989. On the mechanism of the Mn^{+3} – induced neurotoxicity of dopamine: prevention of quinone-derived oxygen toxicity by DT diaphorase and superoxide dismutase. *Chem Biol Interact* 72:309-324.
- Semchuck KM, Love EJ et Lee RG. 1992. Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide. *Neurology* 42:1328-1335.
- Shinotoh H, Snow BJ, Hewitt KA, Pate BD, Doudet D, Nugent R, Perl DP, Olanow W et Calne DB, 1995. MRI and PET studies of manganese-intoxicated monkeys. *Neurology*. 45:1199-1204.
- Siqueira ME, Hirata MH et Adballa DS, 1991. Studies on some biochemical parameters in human manganese exposure. *Med Lav* 82:504-509.
- Sjögren B, Gustavsson P et Hogstedt C, 1990. Neuropsychiatric symptoms among welders exposed to neurotoxic metals. *Br J Ind Med* 47:704-707.
- Sjögren B, Iregren A, Frech W, Hagman M, Johansson L, Tesarz M et Wennberg A, 1996. Effects on the nervous system among welders exposed to aluminum and manganese. *Occup Environ Med* 53:32-40.
- Smargiassi A et Mutti A, 1999. Peripheral biomarkers of exposure to manganese. *Neurotoxicology* 20:401-406.
- Smith MO, Sherman IL, Miller LC, Robbins KR et Halley JT, 1995. Relative biological availability of manganese from manganese proteinate, manganese sulfate, and manganese monoxide in broilers reared at elevated temperatures. *Poultry Sci* 74:702-707.
- Smyth LT, Ruhf RC, Whitman NE et Dugan T, 1973. Clinical manganism and exposure to manganese in the production and processing of ferromanganese alloy. *J Occup Med* 15:101-109.
- Spahr L, Butterworth RF, Fontaine S et al., 1996. Increased blood manganese in cirrhotic patients: relationship to pallidal magnetic resonance signal hyperintensity and neurological symptoms. *Hepatology* 24:1116-1120.
- Stokinger, HE, 1981. The Metals, In: *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, Vol 2A, eds. GD Clayton and FE Clayton, New York, John Wiley & Sons, 1749-1769.
- Sumino K, Hayakawa K, Shibata T et al., 1975. Heavy metals in normal Japanese tissues: amounts of 15 heavy metals in 30 subjects. *Arch Environ Health* 30:487-494.
- Tanaka S et Lieben J, 1969. Manganese poisoning and exposure in Pennsylvania. *Arch Environ Health* 19:674-684.

Tanaka S, 1994. Manganese and its compounds. In: Zenz C, Dickerson OB, Horvath EP, eds. Occupational Medicine. 3rd Edition. St. Louis, MO: Mosby, 542-548.

Tjälve H, Henriksson J, Tallkvist J et al., 1996. Uptake of manganese and cadmium from the nasal mucosa into the central nervous system via olfactory pathways in rats. *Pharmacol Toxicol* 79:347-356.

*Tjälve H and Henriksson J, 1999. Uptake of metals in the brain via olfactory pathways. *Neurotoxicology* 20:181-195.

Valentin H, Schiele R. 1983. Manganese. In: Alessio L, et al. Human biological monitoring of industrial chemicals series. Luxembourg: Commission of the European Communities. EUR-8476-EN.

Verity MA, 1999. Manganese toxicity: a mechanistic hypothesis. *Neurotoxicology* 20:489-498.

Vitarella D, Wong BA, Moss OR, Dorman DC, 2000. Pharmacokinetics of inhaled manganese phosphate in male Sprague-Dawley rats following subacute (14 days) exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 163:279-285.

Wedler FC, 1994. Biochemical and nutritional role of manganese: an overview. In: Klimis-Tavantzis DJ, ed. Manganese in Health and Disease. Boca Raton, LA: CRC Press, 1-36.

Wennberg A, Iregren A, Struwe G et al., 1991. Manganese exposure in steel smelters: a health hazard to the nervous system. *Scand J Work Environ Health* 17:255-262.

Whitlock CM, Amuso SJ et Bittenbender JB, 1966. Chronic neurological disease in two manganese steel workers. *Am Ind Hyg Assoc J* 27:454-459.

*WHO, 1981. Environmental health criteria 17: Manganese. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

*WHO, 1986. Diseases caused by manganese and its toxic compounds. Early detection of occupational diseases, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 69-73.

*WHO, 1987. Manganese. In: Air quality guidelines for Europe. European Series No. 23. Copenhagen, Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe, 262-271.

*WHO, 1997. Manganese. In: Air quality guidelines for Europe, 2nd Edition. World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen, WHO Regional Publications, European Series. Internet address: <http://www.who.int/peh/air/airguides2.htm>. Accessed November 11, 1999.

*WHO, 1999. Air quality guidelines for Europe, 2nd ed. Copenhagen, World Health Organization Regional Office for Europe.

*WHO, 2001. Air quality guidelines for Europe, Manganese, Chapter 6.8, World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen Denmark.

Wolters EC, Huang CC, Clark C et al., 1989. Positron emission tomography in manganese intoxication. *Ann Neurol* 26:647-651.

Yamada M, Ohno S, Okayasu I et al., 1986. Chronic manganese poisoning: a neuropathological study with determination of manganese distribution in the brain. *Acta Neuropathol (Berl)* 70:273-278.

Yiin SJ, Lin TH et Shih TS, 1996. Lipid peroxidation in workers exposed to manganese. Scand J Work Environ Health 22:381-386.

Zayed J, Thibault C, Gareau L et al., 1999a. Airborne manganese particulates and methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT) at selected outdoor sites in Montreal. Neurotoxicology 20:151-157.

Zayed J, Vyskocil A et Kennedy G, 1999b. Environmental contamination and human exposure to manganese: contribution of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl in unleaded gasoline. Int Arch Occup Environ Health 72:7-13.

Zuber M et Alperovitch A, (1991). Maladie de Parkinson et facteurs environnementaux Rev Epidémiol Santé Publique 39:373-387.