

Prise en charge du manganisme d'origine professionnelle

Consensus d'un groupe
international d'experts



ÉTUDES ET RECHERCHES

Claude Ostiguy
Paul Asselin
Sylvain Malo
Daniel Nadeau
Philippe DeWals

R-416

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 : 1-877-221-7046

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 2005

Prise en charge du manganisme d'origine professionnelle

Consensus d'un groupe
international d'experts

Claude Ostiguy, Direction des opérations, IRSST
Paul Asselin et Sylvain Malo, CSST
Daniel Nadeau, ADRLSSSS de la Montérégie
Philippe DeWals, Université Laval

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.**

Comité de rédaction

Claude Ostiguy, Ph.D., chimiste, IRSST¹, président du comité de rédaction

Paul Asselin, MD, chirurgie plastique et reconstructive, CSST²

Sylvain Malo, B.Sc., biochimiste, CSST²

Daniel Nadeau, MD, secrétaire du groupe d'experts, ADRLSSSS³ Montérégie

Philippe DeWals, MD, Ph.D., épidémiologue et spécialiste en santé communautaire, Université Laval

Experts

Philippe DeWals, MD, Ph.D., épidémiologue et spécialiste en santé communautaire, Université Laval, président du groupe d'experts

Rosemarie Bowler, Ph.D., M.P.H., psychologie et développement psychosocial, neuropsychologue, San Francisco State University, É.-U.

Dominique Lison, M.D., Ph.D., toxicologue, Université catholique de Louvain, Belgique

Roberto Lucchini, MD, Ph.D. médecin du travail, Université de Brescia, Italie

Warren Olanow, MD, neurologue, hôpital Mount Sinai, New-York, É.-U.

Comité médical de la CSST

Paul Asselin, MD, chirurgie plastique et reconstructive, CSST², président du comité médical de la CSST

Luc Bherer, MD, ministère de la santé et des services sociaux, Québec

Stéphane Caron, MD, ADRLSSSS³ Côte-Nord

Sylvain Malo, B.Sc., biochimiste, CSST²

Daniel Nadeau, MD, ADRLSSSS³ Montérégie

Claude Ostiguy, Ph.D., chimiste, IRSST¹

Michel Panisset, MD, neurologue, directeur de la Clinique des troubles du mouvement, Centre d'études sur le vieillissement de McGill, Université McGill

Maurice Poulin, MD, INSPQ⁴

Philippe DeWals, MD, Ph.D., épidémiologue et spécialiste en santé communautaire, Université Laval

¹ IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité du travail du Québec

² CSST : Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec

³ ADRLSSSS : Agence de développement de réseaux locaux de services de santé et de services sociaux

⁴ INSPQ : Institut national de santé publique du Québec

SOMMAIRE

Contexte

Au cours des dernières années, plusieurs travailleurs exposés aux fumées de manganèse ont développé des symptômes évoquant un manganisme d'origine professionnelle. La CSST (la Commission de la santé et de la sécurité du travail), qui est l'organisme d'indemnisation de la province de Québec, faisait face à une situation dans laquelle elle ne disposait pas de techniques normalisées pour la prévention primaire, secondaire et tertiaire du manganisme, menant à la possibilité d'un différend médico-légal, de même qu'à la possibilité d'iniquité pour les travailleurs et les employeurs.

Objectif

Grâce à la définition et à la classification du manganisme professionnel, offrir aux médecins, de même qu'à l'organisme d'indemnisation, des techniques normalisées pour le diagnostic, l'examen, le traitement, la surveillance des travailleurs exposés au manganèse (Mn) et des conditions sécuritaires pour la réadaptation.

Méthodologie

Un comité médical a été mis sur pied en vue de fournir des réponses concernant les aspects cliniques de la question ; une synthèse des connaissances scientifiques a été réalisée et un groupe multidisciplinaire d'experts internationaux a été réuni pour en arriver, dans la mesure du possible, à une approche consensuelle à l'égard de la question du diagnostic de manganisme.

Résultats

Le manganisme est défini comme suit : un syndrome clinique spécifique du système nerveux central causé par le manganèse. L'exposition excessive, une élimination réduite, un taux d'absorption accru et la susceptibilité individuelle sont parmi les facteurs qui peuvent conduire au manganisme. Le manganisme d'origine professionnelle pourrait alors être défini comme un syndrome clinique spécifique du système nerveux central causé par l'exposition au manganèse dans le milieu de travail. Trois facteurs de risque augmentent l'effet neurotoxique du manganèse : les maladies hépatiques, la carence en fer et l'alcoolisme.

Selon le degré de certitude diagnostique, le manganisme peut être classifié comme cliniquement possible, cliniquement probable ou cliniquement certain. Indépendamment du degré de certitude diagnostique et en s'appuyant sur l'évaluation clinique des capacités fonctionnelles et sociales, la déficience peut être évaluée comme légère, modérée ou grave.

Des critères ont été proposés afin de classifier les cas de manganisme professionnel. Ainsi, un travailleur est considéré comme porteur d'un manganisme professionnel cliniquement possible s'il répond aux trois conditions suivantes: a) une source identifiable et documentée d'exposition professionnelle au Mn, b) au moins un élément neurologique de parkinsonisme parmi le tremblement, la bradykinésie, la rigidité et l'instabilité posturale et c) des symptômes et signes cliniques de perturbations neuropsychologiques, principalement au niveau de la fonction motrice. Un diagnostic de cas cliniquement probable de manganisme inclut tous les éléments d'un cas possible auxquels s'ajoutent des perturbations neuropsychologiques liées aux noyaux gris centraux, l'absence de réponse pharmacologique ou une réponse pharmacologique non durable à la levodopa (L-dopa) et l'exclusion d'autres maladies neuropsychologiques liées aux noyaux gris centraux, tel que la maladie de Parkinson, les syndromes de parkinsonisme secondaire ou de parkinsonisme atypique.

Finalement, un cas de manganisme professionnel peut être reconnu comme cliniquement certain lorsque des données hispopathologiques renforcent un diagnostic de cas cliniquement probable. Une scintigraphie de tomographie par émission de positons (TEP) à la F-dopa qui est normale permettrait également de confirmer un cas cliniquement certain mais une scintigraphie TEP anormale n'exclurait pas pour autant le manganisme.

Une approche en trois étapes est proposée afin de parvenir à diagnostiquer un manganisme professionnel. Dans une première étape où un travailleur est présumé être atteint de manganisme d'origine professionnelle, le médecin du travail réalise une investigation en profondeur de l'exposition professionnelle au Mn, de même qu'une première évaluation du profil clinique du travailleur. Il devrait en premier lieu réaliser une anamnèse complète qui comportera les éléments suivants : les renseignements sur la symptomatologie clinique actuelle, les renseignements sur les problèmes cliniques antérieurs de même que les antécédents cliniques familiaux. Il peut alors effectuer un examen physique complet en mettant l'accent sur l'examen neurologique en vue d'identifier les signes cliniques de parkinsonisme.

Le médecin consignera en détail l'exposition professionnelle aux contaminants neurotoxiques, en étant très attentif au Mn. En commençant avec les antécédents professionnels, il fera une recherche dans les fiches de travail qui font état d'une exposition au Mn ou des affectations de travail connues pour être associées à l'exposition au Mn. Il réunira aussi des données, passées et actuelles, provenant des enquêtes d'hygiène industrielle, lorsqu'elles existent. Si le médecin du travail le juge à propos, il pourrait alors souhaiter obtenir certaines données neuropsychologiques de base en utilisant un questionnaire normalisé et/ou une courte batterie de tests. Un examen du foie et de la formule sanguine de même que les réserves en fer peuvent également lui être utiles. Selon la relation temporelle entre l'exposition au Mn et ce premier examen, le taux de Mn sanguin et urinaire, ainsi qu'une imagerie de résonance magnétique (IRM) pourraient être demandées de même que d'autres tests en fonction des antécédents cliniques. Après cette première collecte de données, le médecin du travail peut référer le travailleur à un neurologue spécialiste des troubles du mouvement si une exploration supplémentaire est pertinente.

Dans une seconde étape, le neurologue spécialiste des troubles du mouvement utilisera son expertise à l'occasion de l'examen neurologique afin d'évaluer en profondeur la question de savoir si le profil clinique présenté constitue vraiment un cas de manganisme. Il possède l'expertise nécessaire pour demander les tests et les examens requis pour compléter son investigation, au besoin.

Lors de la troisième et dernière étape, une investigation complémentaire pourrait inclure une évaluation neuropsychologique plus élaborée, une imagerie de résonance magnétique (IRM) (si ce n'est déjà fait et si elle est pertinente en fonction du temps écoulé), un essai de médication à la L-dopa, une scintigraphie TEP à la fluoro-dopa ou tout autre imagerie permettant de déterminer l'intégrité de système nigro-strié.

Le processus entrepris par le neurologue lui permettra de renforcer son opinion selon laquelle un cas donné est un cas de manganisme. Tel que mentionné plus haut, à mesure que les éléments de preuve sont réunis, un cas considéré comme un cas possible peut devenir un cas probable et enfin un cas certain. Le diagnostic peut être modifié sur la base d'examen subséquents et l'acquisition de nouvelle information.

Les experts ont convenu qu'il n'existait pas de plan de traitement précis. Les médicaments antiparkinsoniens peuvent avoir un effet positif sur les symptômes et les signes parkinsoniens, mais cet effet, s'il survient, est temporaire et habituellement de courte durée dans le cas du manganisme. Les agents antioxydants ont fait l'objet d'études récentes, mais les preuves scientifiques de leur efficacité ne sont pas encore établies. La chélation est toujours considérée comme un traitement expérimental. Des mesures visant le soulagement des symptômes et la réadaptation sont certainement utiles.

Le traitement principal consiste à retirer la personne de l'exposition significative au manganèse de même qu'à tout autre agent neurotoxique reconnu aussitôt que possible, lorsque les symptômes et les signes

peuvent encore être réversibles. Les experts se sont également entendus sur un plan de surveillance au cours de la première année et par la suite, si nécessaire. S'il se produit un changement dans l'état du travailleur, il y a alors réévaluation et le diagnostic peut être révisé.

Un travailleur considéré comme un cas certain, probable ou possible de manganisme d'origine professionnelle et physiquement capable de travailler devrait être tenu à l'écart de toute autre exposition significative au manganèse dans le milieu de travail. De plus, il ne devrait pas lui être permis de retourner dans un milieu de travail comportant un risque d'exposition à d'autres agents neurotoxiques connus. Le niveau d'exposition au Mn devrait être le plus faible possible, sans jamais dépasser 0,03 mg Mn/m³ (exprimé en poussières respirables).

Un large éventail de tests neuropsychologiques a été utilisé dans les études visant les groupes de personnes asymptomatiques exposées à de faibles doses de manganèse. Aucun de ces tests de capacité fonctionnelle ne vise de façon spécifique les effets neuropsychologiques du manganèse. Toutefois, un ensemble constant d'anomalies a été lié au manganèse, dont la détérioration de la vitesse de réponse neurosensorielle, de la fonction motrice et les tests de mémoire. Les études épidémiologiques ne présentent pas de données permettant d'apprécier la valeur d'un test ou d'une combinaison de tests en vue de prévoir l'occurrence du manganisme clinique. Sur une base individuelle, il est donc impossible de prédire qui développera un syndrome de manganisme clinique parmi les travailleurs asymptomatiques exposés à de faibles doses de manganèse et dont certains résultats de tests de la capacité fonctionnelle sont anormaux. Compte tenu des connaissances scientifiques actuelles et des critères de l'organisation mondiale de la santé (OMS) à remplir en vue de mettre en œuvre un programme de dépistage et, par conséquent, de bonnes pratiques médicales, il n'est pas possible de recommander un programme de dépistage visant les travailleurs asymptomatiques exposés dans leur milieu de travail. Une étude épidémiologique longitudinale pourrait aider à mieux comprendre la progression du pré-manganisme ou d'effets pré-cliniques non spécifiques reliés au Mn vers le manganisme cliniquement établi.

La seule intervention préventive qui pourrait être proposée pour réduire ou éliminer le risque de développer un manganisme clinique est la réduction de l'exposition.

Conclusion

Ces précieux renseignements sur les aspects cliniques du manganisme professionnel conduiront à des techniques normalisées pour le diagnostic et la prise en charge des travailleurs exposés aux fumées et aux poussières de manganèse. Les paramètres d'indemnisation et les procédures de prise en charge de la CSST pourront être reconsidérés à la lumière de l'information contenue dans le présent rapport.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	iii
INTRODUCTION	1
MANDAT 1: PROPOSER UNE DÉFINITION DU MANGANISME.	3
Recommandations	3
Fondements scientifiques	4
MANDAT 2: PROPOSER UN SYSTÈME DE CLASSIFICATION DES CAS DE MANGANISME EN FONCTION DE LA GRAVITÉ DE LA MALADIE ET DU DEGRÉ DE CERTITUDE DIAGNOSTIQUE.	9
Recommandations	9
Fondements scientifiques	10
MANDAT 3: PROPOSER DES CRITÈRES DE CLASSIFICATION DES CAS DE MANGANISME D'ORIGINE PROFESSIONNELLE, AINSI QUE DES CRITÈRES POUR LES DIFFÉRENCIER DES AUTRES PATHOLOGIES NEUROLOGIQUES, NOTAMMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON IDIOPATHIQUE.	13
Recommandations	13
Fondements scientifiques	14
MANDAT 4: PROPOSER L'APPROCHE IDEALE POUR ETABLIR OU INFIRMER LE DIAGNOSTIC DE MANGANISME D'ORIGINE PROFESSIONNELLE, PRENANT EN COMPTE LES RESSOURCES HUMAINES ET TECHNOLOGIQUES DU QUEBEC.	23
Recommandations	23
Fondements scientifiques	25
MANDAT 5: PROPOSER UN PLAN DE SUIVI ET DE TRAITEMENT MEDICAL POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE MANGANISME D'ORIGINE PROFESSIONNELLE	28
Recommandations	28
Fondements scientifiques	29
MANDAT 6: PROPOSER DES CONDITIONS SECURITAIRES POUR LE MAINTIEN OU LE RETOUR AU TRAVAIL DES TRAVAILLEURS ATTEINTS OU POTENTIELLEMENT ATTEINTS DE MANGANISME.	33
Recommandations	33
Fondements scientifiques	34
MANDAT 7: ÉVALUER LA PERTINENCE D'UN PROGRAMME DE SURVEILLANCE ET/OU DE DEPISTAGE PRECOCE ET D'INTERVENTION POUR LES TRAVAILLEURS ASYMPTOMATIQUES EXPOSES AU MANGANESE. SI UN TEL PROGRAMME SE REVELAIT PERTINENT, PROPOSER UNE STRATEGIE OPERATIONNELLE QUI COMPREND L'IDENTIFICATION DE LA POPULATION CIBLE, L'ORGANISATION DU SUIVI, LA DEFINITION DE CRITERES DE POSITIVITE ET LE CHOIX DES INTERVENTIONS APPROPRIEES.	37
Recommandations	37
Fondements scientifiques	39
CONCLUSION	43

BIBLIOGRAPHIE	45
ANNEXE A – BATTERIE DE TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES COURTS	55
ANNEXE B – BATTERIE DE TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES APPROFONDIS	57
ANNEXE C - TESTS DES AFFECTS, DE L'HUMEUR.....	59
ANNEXE D – DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DE PARKINSONISME.....	61

INTRODUCTION

Au cours des dernières années, de nombreux travailleurs de la province de Québec ont développé des symptômes évoquant un manganisme. La plupart d'entre eux sont des soudeurs exposés à des fumées de manganèse (Mn) pendant l'entretien d'équipement lourd. Ces travailleurs ont fait l'objet d'évaluations médicales, neurologiques, neuropsychologiques et psychiatriques et un diagnostic de manganisme à différentes phases a été porté pour certains d'entre eux. Des techniques diagnostiques non normalisées ont été utilisées et les résultats pourraient entraîner un différend médico-légal.

Afin de faire face à cette nouvelle situation avec efficacité, un comité médical a été mis sur pied par la CSST. L'IRSST et des médecins du réseau québécois de prévention ont été invités à y participer. L'IRSST et la CSST ont produit une synthèse des connaissances scientifiques et différents spécialistes ont été consultés dans la province de Québec. Selon les conclusions de ces différentes mesures, l'établissement d'un diagnostic de manganisme soulève un défi particulier en raison de l'absence de protocoles d'évaluation normalisés et de la controverse entourant les paramètres importants à examiner.

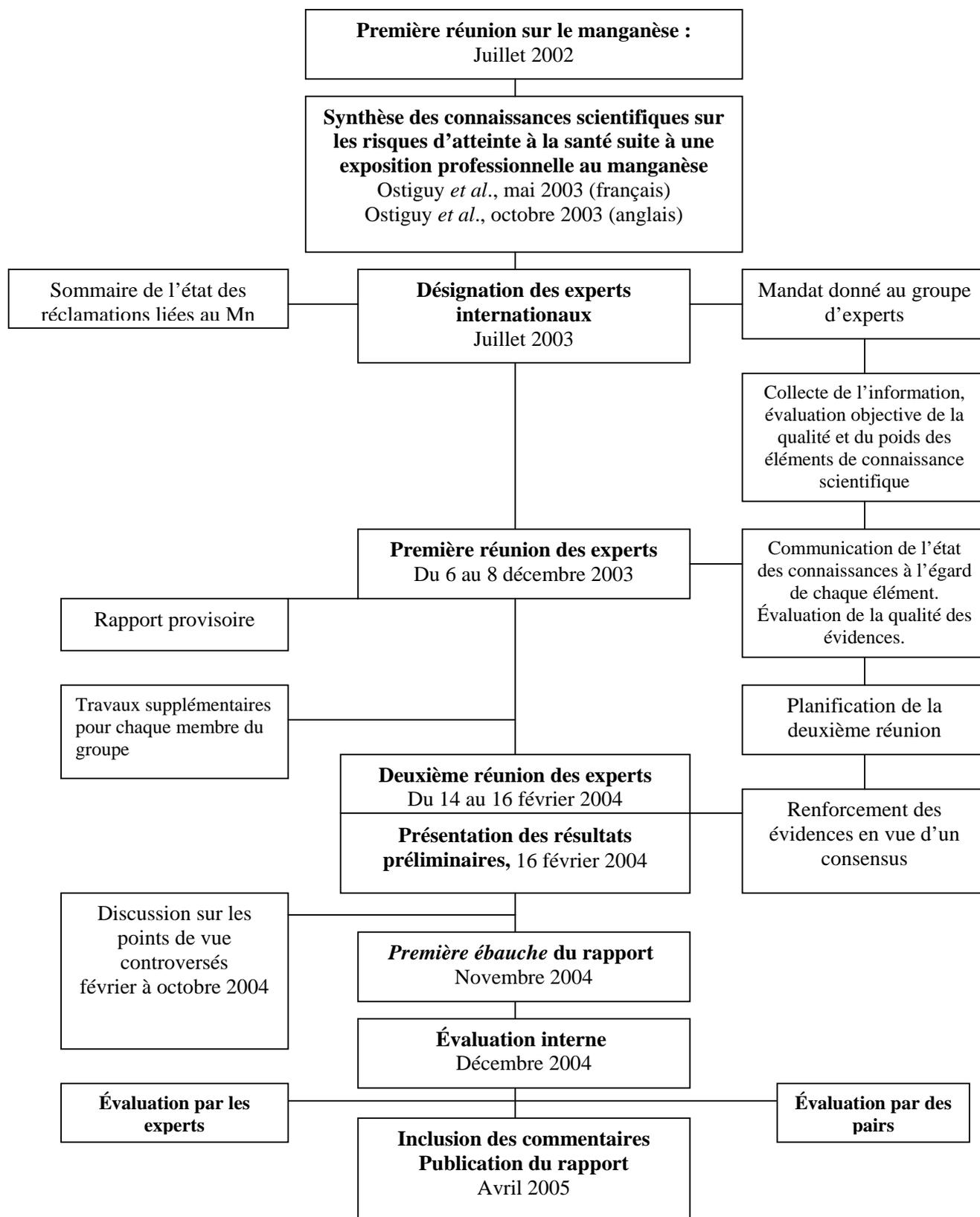
Une technique d'évaluation normalisée, à l'égard de laquelle tous les représentants des différentes parties (travailleurs, employeurs, médecins, le réseau de prévention, l'IRSST et la CSST) pourraient s'entendre, semble fortement souhaitable pour la prise en charge optimale de cette situation en particulier. En effet, les neurologues et autres spécialistes devraient être en mesure d'en arriver aux mêmes conclusions lorsqu'ils rencontrent un travailleur qui a été exposé au manganèse. La technique devrait être connue et partagée parmi les spécialistes de sorte que les employeurs et les travailleurs, de même que la CSST, responsable de la gestion des demandes d'indemnisation, connaissent de façon précise les critères donnant lieu au règlement des réclamations.

Ayant pour objectif la présentation de lignes directrices concernant le diagnostic du manganisme d'origine professionnelle et la prise en charge des travailleurs qui en sont atteints, l'IRSST a invité cinq spécialistes de renommée internationale pour former un groupe d'experts qui guiderait le comité médical québécois sur le manganèse. Ce groupe était composé d'un neurologue (É.-U.), d'une neuropsychologue (É.-U.), d'un médecin en santé du travail (Italie), d'un toxicologue (Belgique) et d'un médecin spécialisé en épidémiologie et en santé communautaire (Québec). Les trois premiers membres sont des spécialistes du manganèse connus à l'échelle internationale, le quatrième membre possède une vaste expertise en toxicologie des métaux et le cinquième membre a fait partie de nombreux comités de concertation et a agi à titre de président du groupe.

Les experts ont reçu un mandat, de même qu'un document d'appui. Ils se sont par la suite rencontrés à deux reprises pendant trois jours, à deux mois d'intervalle. Les experts ont travaillé non seulement pendant les rencontres, mais également avant et après celles-ci. Une vaste correspondance a été échangée avec les experts, de même qu'entre eux, afin d'en arriver à un consensus sur chacune des sept questions que les membres du comité médical leur avaient adressées. Les membres du comité médical participaient aussi aux rencontres, mais ne prenaient pas position dans le processus d'établissement du consensus. Les travaux du comité médical sont résumés à la Figure 1.

Le présent rapport, qui a fait l'objet d'une évaluation par d'autres experts, présente la position définitive des cinq membres du groupe d'experts, exprimant les points à l'égard desquels les connaissances scientifiques conduisent à un consensus, de même que le point à l'égard duquel un consensus n'a pu être totalement atteint.

Figure 1. Étapes suivies par le comité médical



MANDAT 1

Proposer une définition du manganisme.

Recommandations

Le **manganisme** est défini comme suit : *un syndrome clinique spécifique du système nerveux central causé par le manganèse.*

Ce rapport se concentre sur les aspects neurologiques et neuropsychologiques des effets sur la santé reliés au manganèse. Les manifestations du manganisme peuvent varier en fonction de la durée et du niveau d'exposition. Parmi les caractéristiques cliniques, mentionnons le parkinsonisme accompagné de troubles neuropsychologiques et/ou psychiatriques. Le manganisme est lié à l'accumulation de manganèse dans le cerveau et peut être causé par une exposition professionnelle ou par d'autres sources d'exposition. Il peut être influencé par des facteurs de risque, de confusion et des modificateurs d'effets. Parmi les facteurs qui peuvent donner lieu au manganisme, mentionnons les suivants :

- une exposition excessive ;
- une élimination réduite ;
- un taux d'absorption accrue ;
- une susceptibilité individuelle au manganèse.

Il faut souligner que le manganèse peut également toucher d'autres systèmes, tels que le système respiratoire et le système reproducteur. Ces deux derniers systèmes ne font pas partie du présent mandat.

Le **manganisme d'origine professionnelle** pourrait être défini comme suit : *un syndrome clinique spécifique du système nerveux central causé par l'exposition au manganèse dans le milieu de travail.*

Facteurs de risque

Il a été démontré qu'outre l'exposition professionnelle, certains facteurs contribuent à l'accumulation et à l'effet neurotoxique du manganèse. Trois facteurs de risque ont été identifiés:

- les maladies hépatiques, qui augmentent la charge corporelle en manganèse ;
- la carence en fer, qui favorise l'entrée du Mn dans le système nerveux central (SNC) ;
- l'alcoolisme, dont les effets s'ajoutent à l'action neurotoxique du Mn.

État du consensus

Les experts ont dégagé un consensus à propos de ces recommandations.

Fondements scientifiques

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 méthylcyclopentadiényle tricarbonyle de manganèse (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 dans les pays où le MMT est utilisé 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 Mn/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 (Ostiguy *et al.* 2003).

Absorption et distribution du manganèse

Le manganèse (Mn) est un élément de trace essentiel qui est principalement absorbé par le système gastro-intestinal et les poumons. Le manganèse d'origine alimentaire est principalement éliminé par le foie à travers l'excrétion biliaire puis par la voie intestinale.

Le manganèse est une composante de plusieurs protéines et on peut le trouver dans presque tous les tissus corporels. Il est un cofacteur essentiel d'activités enzymatiques qui jouent un rôle dans la minéralisation des os, la régulation métabolique des protéines et de l'énergie, la protection cellulaire et la formation de glycosaminoglycanes (ATSDR 2000). Toutefois, une exposition excessive peut produire des effets nuisibles pour la santé. La granulométrie des particules, la formulation chimique, la solubilité et la bioaccumulation comptent parmi les variables dont les contributions aux effets à la santé ne sont pas complètement connues. Les poumons, le système reproducteur et le système

nerveux central (SNC) représentent les principaux organes-cibles pouvant être atteints suite à une exposition chronique par inhalation de manganèse.

Le niveau d'absorption du manganèse par le système gastro-intestinal est de l'ordre de 3 % à 5 % chez les personnes en bonne santé (Andersen *et al.* 1999; Mena *et al.* 1969; Davidsson *et al.* 1988; Oberdoerster 1988; EPA 1995).

L'absorption du manganèse par inhalation est fonction de la taille des particules, le niveau d'absorption se situant à près de 100 % pour les particules fines (diamètre de moins de 1 µm). L'absorption par cette voie passe outre les procédés de contrôle du système gastro-intestinal. Le manganèse absorbé par inhalation s'oxyde, semble-t-il, à la forme trivalente et se lie à la protéine porteuse de fer, la transferrine. Le captage cérébral de manganèse se produit grâce aux récepteurs de transferrine situés dans diverses régions du cerveau (Andersen *et al.* 1999 ; Aschner *et al.* 1999).

Plusieurs auteurs ont montré que les neurones olfactifs pouvaient servir de voie d'entrée au manganèse dans le cerveau. L'instillation intra nasale de manganèse chez des animaux a conduit au captage de manganèse directement au niveau du bulbe olfactif. Des études ont indiqué que le manganèse absorbé par les neurones olfactifs primaires pouvait être transporté à d'autres régions du cerveau grâce aux neurones olfactifs secondaires et tertiaires (Tjälve *et al.* 1996 ; Brenneman *et al.* 2000 ; Dorman *et al.* 2001, 2002).

L'absorption du manganèse par la peau est négligeable (ATSDR 2000).

Manganisme

Une exposition chronique au Mn peut conduire à une atteinte grave du système nerveux central, appelée manganisme. Le manganisme est un syndrome progressif qui commence typiquement avec des symptômes relativement frustrés, non spécifiques, qui peuvent évoluer graduellement en une maladie gravement invalidante, avec plusieurs caractéristiques semblables à la maladie de Parkinson (MP) (Mena *et al.* 1967 ; Rodier 1955 ; Inoue et Makita 1996 ; Olanow 2004 ; Schuler *et al.* 1957 ; Tanaka et Lieben 1969 ; Smyth *et al.* 1973 ; Yamada *et al.* 1986 ; Huang *et al.* 1989, 1993, 1998 ; Wennberg *et al.* 1991 ; Ky *et al.* 1992 ; Calne *et al.* 1994 ; Chu *et al.* 1995 ; Hochberg *et al.* 1996 ; Mergler et Baldwin 1997 ; Pal *et al.* 1999).

Le mécanisme biochimique précis de la neurotoxicité du manganèse n'est pas clairement établi (Aschner et Aschner 1991). Les changements neuropathologiques sont détectables dans les noyaux gris centraux des personnes souffrant de manganisme. Il existe des évidences substantielles selon lesquelles les sites primitifs de lésions sont le globus pallidus, le striatum et le substantia nigra pars reticulata, tandis que le système nigro-strié est relativement épargné (Olanow 2004 ; Yamada *et al.* 1986).

La toxicité du manganèse affiche une importante variabilité interindividuelle et le niveau d'exposition à l'égard duquel aucun effet ne se produit n'est pas très bien défini. Les effets cliniques d'un niveau élevé d'exposition par inhalation au manganèse ne deviennent apparents que lorsque l'exposition se produit depuis plusieurs années, mais certaines personnes peuvent commencer à manifester des symptômes, même après une exposition de un à trois mois à des concentrations très élevées (Rodier 1955). La prévalence des cas de manganisme semble augmenter avec la durée de l'exposition, permettant de croire que la gravité des symptômes augmente avec l'exposition cumulative (Roels *et al.* 1987a, 1987b, 1992 ; Lucchini 1999 ; Rodier 1955 ; Schuler 1957 ; ATSDR 2000).

On croit que les effets sur la santé, plus particulièrement ceux sur le SNC, se produisent dans un « continuum de dysfonctionnements » qui serait lié 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 la gravité de ces effets s'accroît lorsque le niveau et la durée d'exposition augmentent. Les effets délétères du manganèse commencent par une lente détérioration du bien-être qui peut initialement être détectée par des changements précoces sur le plan de la fonction neurologique, perceptibles uniquement au sein des groupes exposés. Plus tard, ces effets se manifestent comme des signes précliniques puis cliniques individuels pour finalement devenir une maladie neurologique complète dont le développement est fonction de la dose d'exposition, de la durée d'exposition et de la susceptibilité individuelle (Mergler *et al.* 1999). Le manganisme apparent manifesté sera alors un syndrome complexe du SNC comportant des lésions aux régions du cerveau les plus sensibles au Mn et conduira à une forme spécifique de parkinsonisme clinique. À notre connaissance, aucune étude épidémiologique longitudinale n'a permis de démontrer la progression d'une surexposition au manganèse vers le manganisme. Compte tenu des limitations des connaissances scientifiques actuelles sur la progression de la maladie et des défis inhérents à l'établissement d'un diagnostic, les mandats 3 et 4 aborderont ces aspects en détail.

Plusieurs facteurs peuvent augmenter la concentration de manganèse dans le SNC

Maladies hépatiques

Puisque le Mn est principalement excrété par la voie biliaire, les personnes souffrant d'insuffisance hépatique chronique risquent d'être atteintes d'encéphalopathie hépatique, qui serait probablement causée par une accumulation de manganèse dans le cerveau (Butterworth *et al.* 1995 ; Krieger *et al.* 1995 ; Pomier-Layrargues *et al.* 1995 ; Spahr *et al.* 1996 ; Layrargues *et al.* 1998). Il a été démontré que la dérivation portosystémique, l'atrésie des voies biliaires et le dysfonctionnement du foie donnent lieu à une accumulation de Mn dans le cerveau (Hauser *et al.* 1996 ; Layrargues *et al.* 1998 ; Rose *et al.* 1999 ; Ikeda *et al.* 2000). Il existe des évidences selon lesquelles les signes extrapyramidaux liés à l'accumulation de Mn dans les noyaux gris centraux et l'encéphalopathie hépatique modérée sont associés aux patients atteints de cirrhose (Jover *et al.* 2003).

Carence en fer

Le Mn et le fer se font concurrence pour le même système de transport. La surcharge ferrique dans le plasma diminue de façon importante l'absorption du Mn au niveau de la barrière hémato-encéphalique, alors que la carence en fer (ferritine sérique < 10-20 µg/L) est liée à une augmentation de la charge de Mn dans le SNC (Mena *et al.* 1974 ; Aschner *et al.* 1990).

Les études animales démontrent clairement que l'absorption de Mn par la voie gastro-intestinale est inversement liée aux concentrations de fer dans le régime alimentaire. Ainsi, des concentrations élevées de fer entraîneront un taux d'absorption plus faible du manganèse, tandis que de faibles niveaux de fer en favorisent l'absorption (Baldwin *et al.* 1999 ; Chandra et Tandon 1973 ; Davis *et al.* 1992a, 1992b ; Diez-Ewald *et al.* 1968 ; Rehnberg *et al.* 1982).

Alcoolisme

Les patients souffrant d'alcoolisme chronique peuvent développer des maladies hépatiques conduisant à une encéphalopathie hépatique (Butterworth 2003). De plus, l'anémie est un problème communément associé à l'alcoolisme. L'alcool peut susciter une variété d'effets sur l'hématopoïèse, notamment en causant des dommages aux précurseurs des érythrocytes et en causant une anémie

chez les alcooliques chroniques (Eichner 1973 ; Guthrie *et al.* 1983 ; Savage *et al.* 1986 ; Michot *et al.* 1987 ; Heermans 1998). De plus, certaines études indiquent une interaction entre l'alcool et le manganèse sur les humeurs et l'augmentation des symptômes neuropsychiatriques (Sassine *et al.* 2002 ; Bouchard *et al.* 2003).

Autres facteurs

Le vieillissement n'a pas été retenu à titre de facteur spécifique en raison de l'absence de preuves scientifiques, mais il semble que le vieillissement diminue la capacité de compensation du cerveau et, ce faisant, il augmente la susceptibilité aux effets neurotoxiques (Pal *et al.* 2002; Mergler *et al.* 1999; Apostoli *et al.* 2000; Levy *et al.* 2005). D'autres facteurs, comme le sexe et des facteurs génétiques, pourraient augmenter la susceptibilité à développer le manganisme. Cependant, d'autres études sont nécessaires dans ces domaines de recherche.

MANDAT 2

Proposer un système de classification des cas de manganisme en fonction de la gravité de la maladie et du degré de certitude diagnostique.

Recommandations

Selon le degré de certitude diagnostique

Le manganisme peut être classifié comme suit :

- cliniquement possible ;
- cliniquement probable ;
- cliniquement certain.

Les critères utilisés pour définir cette classification sont analysés dans le chapitre suivant (Troisième mandat).

Selon l'échelle de gravité

Indépendamment du degré de certitude diagnostique et en s'appuyant sur l'évaluation clinique des capacités fonctionnelles et sociales, la déficience peut être évaluée comme suit :

- légère ;
- modérée ;
- grave.

Les échelles d'évaluation utilisées pour établir la sévérité et l'impact de parkinsonisme peuvent être utiles pour le manganisme. Au Québec, l'échelle d'évaluation la plus fréquemment utilisée est celle de l'UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale, échelle d'évaluation unifiée de la maladie de Parkinson)

État du consensus

Les experts ont dégagé un consensus à propos de ces recommandations.

Fondements scientifiques

Degré de certitude diagnostique

Le diagnostic du manganisme est difficile à établir. Les experts du groupe ont tous convenu qu'une échelle simple reflétant le niveau de confiance diagnostique serait utile. Les critères utilisés pour classifier les cas de manganisme reposent sur différentes sources, dont les suivantes :

- les données d'exposition ;
- les données cliniques ;
- les données pharmacologiques ;
- les données de neuroimagerie ;
- les données pathologiques.

L'utilisation de ces différentes sources de données permet de classifier les cas de manganisme selon le degré de certitude étiologique auquel un clinicien peut arriver. Le degré de certitude peut être exprimé comme suit :

- cliniquement possible ;
- cliniquement probable ;
- cliniquement certain.

Les critères cliniques utilisés pour établir cette classification sont l'objet du mandat suivant et ne seront pas analysés ici.

Échelle de gravité

Quant à l'échelle de gravité fondée sur l'évaluation clinique des capacités fonctionnelles et sociales, la déficience peut être évaluée comme suit :

- légère ;
- modérée ;
- grave .

Dans les faits, l'objectif poursuivi vise à reconnaître et à quantifier les problèmes cognitifs et émotionnels de chaque degré d'un syndrome cérébral organique et ainsi évaluer l'autonomie du travailleur affecté.

Des échelles utilisées pour évaluer la gravité et les répercussions de la maladie de Parkinson (MP) existent déjà. Les fonctions motrices des personnes atteintes de la maladie de Parkinson sont mesurées en fonction de ses symptômes dominants : la bradykinésie, le tremblement, la rigidité et la perturbation des réflexes de posture. Afin d'évaluer le degré d'invalidité et le taux de progression de la maladie, il est essentiel de disposer d'échelles d'évaluation simples, mais fiables et reproductibles. Ces échelles ou une partie de celles-ci pourraient être utilisées pour évaluer avec exactitude l'autonomie d'une personne souffrant de manganisme. L'accent devrait toutefois porter sur les capacités fonctionnelles et sociales.

Des exemples d'échelles largement utilisées et mises au point pour évaluer la maladie de Parkinson sont présentés ci-dessous. Ces échelles peuvent également être utilisées pour mesurer l'autonomie

des patients atteints par une exposition au manganèse en évaluant leurs capacités fonctionnelles et sociales.

Activités de la vie quotidienne (AVQ)

L'échelle AVQ mesure les effets de la maladie de Parkinson sur 14 catégories d'activités de la vie de tous les jours (Newton et Brody 1969).

Activités de la vie quotidienne de Schwab et England

L'échelle de Schwab et England évalue la capacité du patient d'accomplir les activités de la vie quotidienne en fonction de sa rapidité et de son indépendance (Schwab et England 1969).

Échelle de Hoehn et Yahr (Staging of Parkinson Disease, phases de la maladie de Parkinson)

Cette échelle était l'échelle de gravité la plus simple et la plus populaire pour la maladie de Parkinson (Hoehn et Yahr). Elle manque toutefois de sensibilité aux changements de la capacité fonctionnelle du patient. Ce système a été largement remplacé par l'échelle UPDRS qui est plus compliquée.

Échelle UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale, échelle d'évaluation unifiée de la maladie de Parkinson)

L'échelle UPDRS est un outil d'évaluation pour suivre l'évolution longitudinale de la maladie de Parkinson. Elle est une échelle d'évaluation globale qui quantifie tous les aspects comportementaux et de nature motrice de la maladie en un seul nombre. Elle est couramment utilisée en recherche clinique et dans les essais de médicaments (Fahn et Elton 1987).

Le groupe de travail sur les échelles d'évaluation de la maladie de Parkinson de la Movement Disorder Society a élaboré une critique de l'échelle UPDRS. Selon le groupe de travail, les points forts de cette échelle sont les suivants : son utilisation répandue, son large spectre clinique de la maladie de Parkinson, l'inclusion des symptômes moteurs et ses propriétés clinimétriques¹, dont la fiabilité et la validité. Ses points faibles sont les suivants : certaines ambiguïtés dans le texte, certaines lacunes métriques et l'absence de questions de sélection à l'égard de plusieurs aspects importants de la maladie de Parkinson non liés aux fonctions motrices.

Ce groupe de travail de la Movement Disorder Society a recommandé que la Movement Disorder Society commande l'élaboration d'une nouvelle version de l'échelle UPDRS et que la MDS encourage les efforts en vue de déterminer ses propriétés clinimétriques et de vérifier sa corrélation avec la version actuelle de l'échelle UPDRS (Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease 2003). Certaines informations suggèrent que le travail a été réalisé et sera publié sous peu.

¹ Les propriétés clinimétriques sont définies comme suit : « qualité globale d'une échelle par rapport à sa validité interne et à sa validité externe. La validité interne inclut des notions telles que la validité conceptuelle, la validité de contenu et la validité de prédiction (sensibilité, spécificité, valeur positive de prédiction, etc.). La validité externe est plus en rapport avec les considérations en matière de fiabilité, c'est-à-dire la reproductibilité ». (Feinstein 1984; Nunnally 1978).

MANDAT 3

Proposer des critères de classification des cas de manganisme d'origine professionnelle, ainsi que des critères pour les différencier des autres pathologies neurologiques, notamment de la maladie de Parkinson idiopathique.

Recommandations

Plusieurs tests disponibles peuvent contribuer à l'établissement du diagnostic de manganisme. Par contre, plusieurs de ces tests comportent d'importantes limitations. De plus, les connaissances scientifiques sur le développement de la maladie sont plutôt limitées. Avec ce manque de connaissances scientifiques, une liste de critères normalisés et reconnus pour l'établissement d'un diagnostic de manganisme n'existe pas. Sur la base des connaissances actuelles, une classification est proposée.

1) Un cas de manganisme professionnel cliniquement POSSIBLE inclurait:

- une source identifiable et documentée d'exposition professionnelle au Mn ;
- au moins une manifestation neurologique, que ce soit le tremblement, la bradykinésie, la rigidité ou l'instabilité posturale;
- des symptômes et signes cliniques de perturbations neuropsychologiques, principalement au niveau de la fonction motrice.

Une telle situation justifierait l'intervention de l'équipe de santé publique pour l'application de mesures de prévention.

2) Un cas de manganisme professionnel cliniquement PROBABLE inclurait:

- les éléments d'un cas de manganisme possible, plus les suivants :
- des perturbations neuropsychologiques liées aux noyaux gris centraux ;
- l'absence de réponse pharmacologique ou une réponse pharmacologique non durable à la L-dopa ;
- l'exclusion d'autres maladies neuropsychologiques liées aux noyaux gris centraux, tel que la maladie de Parkinson, les syndromes de parkinsonisme secondaire ou de parkinsonisme atypique.

3) Un cas de manganisme professionnel cliniquement CERTAIN inclurait:

- les éléments d'un cas de manganisme probable, plus :
 - des données histopathologiques
- OU
- une scintigraphie TEP à la F-dopa conduisant à une image normale confirmerait le manganisme. Par contre, une scintigraphie TEP à la F-dopa anormale n'exclurait pas le manganisme.

État du consensus

Les experts ont dégagé un consensus à propos de ces recommandations sauf pour l'utilisation de la scintigraphie TEP à la F-dopa qui permettrait de confirmer un cas certain.

Fondements scientifiques

Le manganisme est un des syndromes cliniques appartenant à la vaste catégorie des troubles neurodégénératifs de type parkinsonisme. Puisque l'intoxication neurologique au Mn est traditionnellement associée à l'accumulation de Mn dans le cerveau au niveau du globus pallidus, du striatum et de la substantia nigra pars reticulata, et aux lésions qui y sont causées, en épargnant dans une certaine mesure le système dopaminergique nigro-strié² (Yamada *et al.* 1986 ; Calne *et al.* 1994 ; Olanow *et al.* 1996 ; Sziraki *et al.* 1998 ; Newland 1999 ; Normandin et Hazell 2002 ; Olanow 2004), le tableau clinique et la réponse pharmacologique à la lévodopa, de même que les images provenant de différentes technologies et des données histopathologiques, refléteront cette particularité et aideront à distinguer le manganisme des autres types de parkinsonisme (Calne *et al.* 1992; Pal *et al.* 1999). Par contre, le lecteur doit se rappeler qu'un nombre limité de cas sont décrits dans la littérature scientifique qui demeure insuffisamment documentée et où plusieurs questions demeurent sans réponse. Parmi celles-ci, on en connaît peu sur la progression des symptômes au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, à partir d'effets non spécifiques vers le développement de manganisme chronique.

- Effets précoces sur la santé de l'exposition chronique au Mn

Avant l'apparition de signes de manganisme manifeste, les travailleurs exposés à de faibles niveaux de poussières et de fumées de Mn peuvent présenter des symptômes subtils non spécifiques que la documentation scientifique qualifie de symptômes infracliniques ou précliniques. Ces effets précoces peuvent constituer des changements produits par le Mn dans les mêmes régions du cerveau que le manganisme manifeste, soit les noyaux gris centraux et plus particulièrement le globus pallidus, le striatum et la substantia nigra pars reticulata. Il est tout à fait plausible, même si cela n'a pas été prouvé, que ces effets précoces puissent être constitutifs de la maladie clinique subséquente sans en être toutefois des prédicteurs clairs. Il est clair que la caractéristique finale la plus sensible de la toxicité du Mn est d'ordre neurologique et neuropsychologique. Au cours des quinze dernières années, la recherche en santé sur le Mn s'est concentrée sur l'évaluation des effets subtils infracliniques d'ordres neuro-comportementaux et neuro-toxicologiques de l'exposition chronique à de faibles niveaux de poussières et de fumées de Mn. À notre connaissance, il n'existe pas d'étude épidémiologique à grande échelle qui quantifie le risque de développer du parkinsonisme suivant l'apparition d'effets précoces.

Ces effets précoces de l'intoxication au Mn se voient principalement dans la fonction motrice, mais ils peuvent aussi se situer au niveau de la fonction cognitive. Les principaux déficits sont :

- attention sélective, partagée, tolérance à la distraction, endurance;
- apprentissage et mémoire implicites menant à l'acquisition de comportements et à l'efficacité de la mémoire à court terme par l'apprentissage moteur, la sériation et les mouvements (Ring *et al.* 2002).

Un examen neuropsychologique attentif qui utilise une série de tests normalisés devrait aider à déceler ces déficits tôt dans le processus diagnostique. Les annexes A, B et C contiennent une version complète et abrégée de tests utiles pour cet objectif.

² La maladie de Parkinson idiopathique (MPI) classique se caractérise par la dégénérescence des neurones dopaminergiques au niveau de la substantia nigra compacta (Calne 1994; Olanow 2004).

Il est important de rappeler que la plupart du temps, les symptômes et signes très précoces sont non-spécifiques comme cela a été indiqué plus haut, et ils sont habituellement fonction du niveau d'exposition.

Il est possible d'utiliser cinq ensembles de données pour évaluer un cas présumé de manganisme professionnel:

- les données d'exposition professionnelle ;
- les données cliniques ;
- les données pharmacologiques ;
- les données d'imagerie ;
- les données histopathologiques.

Chaque ensemble de données a son utilité et interviendra à différents moments dans le cadre de l'évaluation même d'un cas présumé. Dans l'ensemble, l'information recueillie sera principalement pertinente à deux titres : premièrement, pour évaluer la nature et l'étendue des lésions de la personne atteinte et, deuxièmement, pour établir un lien de causalité entre le profil clinique observé et l'exposition au manganèse. En utilisant certains renseignements fournis tour à tour par chaque ensemble, le clinicien sera de plus en plus confiant dans son affirmation selon laquelle un cas donné est en effet un cas de manganisme d'origine professionnelle et non pas un autre trouble parkinsonien. La situation générale évoluera donc et le clinicien sera progressivement en mesure de qualifier un cas cliniquement possible, cliniquement probable et cliniquement certain, à mesure que de nouveaux éléments de preuve seront réunis (Jankovic *et al.* 2000 ; Hobson 2003). Certains renseignements tirés de chaque ensemble de données serviront à justifier un diagnostic de manganisme tandis que d'autres serviront à exclure d'autres maladies comme explications supplémentaires au syndrome extrapyramidal clinique présent (Litvan *et al.* 2003).

- Documentation de l'exposition professionnelle

Fondamentalement et essentiellement, pour qu'un cas puisse être considéré comme un cas de manganisme d'origine professionnelle, il est nécessaire d'identifier une source documentée d'exposition professionnelle à des niveaux excessifs de Mn.

Comme cela a déjà été mentionné, certaines personnes ayant une fonction réduite de la clairance du Mn, une absorption accrue ou une susceptibilité individuelle accrue, telles que des personnes atteintes d'alcoolisme, de cirrhose du foie ou d'une carence en fer, peuvent développer un syndrome de manganisme lorsqu'elles sont exposées à des niveaux de Mn qui ne causent pas d'intoxication chez des personnes en bonne santé (Devenyi *et al.* 1994 ; Hauser *et al.* 1994, 1996 ; Layrargues *et al.* 1995 ; Pomier-Layrargues *et al.* 1995 ; Spahr *et al.* 1996 ; Herrero Hernandez *et al.* 2002 ; Ellingsen *et al.* 2003 ; Fiedler 1996). Ces travailleurs doivent également être considérés porteurs de manganisme d'origine professionnelle. L'exposition excessive doit être jugée en fonction de la durée d'exposition et de son intensité. Il est plus probable que l'indice cumulatif qui en découle soit associé au développement du manganisme symptomatique (Chandra *et al.* 1981 ; Roels *et al.* 1987a et b, 1992 ; Lauwerys *et al.* 1987 ; Iregren 1990, 1992, 1996 ; Feldman 1992 ; Chia *et al.* 1993a et b ; Mergler *et al.* 1994 ; Lucchini *et al.* 1995, 1997, 1999 ; Sjögren *et al.* 1996 ; Gibbs *et al.* 1999 ; ATSDR 2000 ; Ostiguy *et al.* 2003). Il est important de noter que les symptômes et les signes peuvent perdurer ou progresser bien longtemps après la cessation de l'exposition (Huang *et al.* 1989 ; Pal *et al.* 1999 ; Roels *et al.* 1999).

Les données historiques et courantes d'exposition provenant de différentes sources seront utilisées³ :

- Les fiches de travail indiquant une exposition au Mn ou les affectations de travail connues pour être liées à une exposition au Mn ; les rapports, passés et présents, d'enquêtes en hygiène du travail (lorsqu'ils existent).
- Les mesures biologiques (Huang *et al.* 1989), telles que le Mn sanguin et urinaire, ne reflètent qu'une exposition récente et, individuellement, elles n'établissent que de façon médiocre une corrélation avec une exposition réelle au Mn (Chandra *et al.* 1981 ; Roels *et al.* 1987 ; Jarvisalo *et al.* 1992 ; Bader *et al.* 1999 ; Apostoli *et al.* 2000 ; Ellingsen *et al.* 2003). Elles ne reflètent pas non plus la charge corporelle en Mn même si la teneur en manganèse sanguin évaluée quelques jours après avoir cessé toute exposition, peut être associée à une exposition cumulée (Lucchini *et al.* 1995). Quelque temps après que l'exposition a cessé, les effets nuisibles pour la santé causés par une exposition antérieure plus élevée peuvent être présents même en absence de mesures biologiques positives lorsque le patient est diagnostiqué (Roels *et al.* 1987 ; Huang *et al.* 1998). Il n'y a pas de corrélation entre les mesures biologiques et le développement ultérieur de manganisme clinique (Jimenez-Jimenez *et al.* 1995).
- Le test de mobilisation avec du CaNa₂EDTA (sel disodique et calcique de l'acide éthylènediaminetétraacétique) pourrait être utilisé pour documenter une charge corporelle élevée en Mn (Feldman 1992 ; Discalzi *et al.* 2000). Toutefois, puisque les valeurs de référence ne sont pas établies, le test est encore considéré comme une procédure expérimentale.
- L'IRM peut également fournir une mesure de l'exposition au Mn si celle-ci est réalisée à moins de quatre à six mois de l'exposition. L'imagerie peut alors montrer un signal de forte intensité dans le globus pallidus et le striatum. Il faut noter qu'un signal anormal peut être rencontré chez un patient cliniquement intact. Cet aspect sera discuté en détail en pages 16 et suivantes. .

Tous les biomarqueurs d'exposition doivent être étudiés dans le délai que permet la demi-vie relativement courte du Mn dans le corps : les résultats négatifs de tests réalisés plus de quatre à six mois après la fin de l'exposition ne seraient pas concluants d'une non-exposition. La demi-vie du Mn est d'environ dix à 42 jours dans le sang et de plus de 200 jours dans le cerveau (Mena *et al.* 1967 ; Newland *et al.* 1987).

- Données cliniques

Pour illustrer la difficulté historique inhérente à l'établissement d'un bon diagnostic, il a été démontré que dans une clinique caractéristique de troubles du mouvement, seulement 75% des patients avec un syndrome de parkinsonisme et qui ont reçu un diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique (MPI) ont démontré des changements pathologiques de MPI dans une étude post-mortem (Duffau *et al.* 2002). Parmi les autres formes de parkinsonisme qui ont été confondues avec le MPI, on retrouve, entre autre, l'atrophie multisystématisée (AMS) et la paralysie supranucléaire progressive (PSP). Ces deux derniers syndromes se rapprochent plus, cliniquement, du manganisme que de la maladie de Parkinson : en effet, les lésions anatomiques de la PSP et de l'AMS se manifestent dans les noyaux gris centraux et répondent seulement de façon minimale au traitement à la L-Dopa. L'étiologie de la PSP et de l'AMS est très peu connue. Une analyse a indiqué que les aspects qui prédisent le plus précisément une pathologie de maladie de Parkinson avec un dommage au substantia nigra pars reticulata sont : a) le tremblement au repos, b) l'asymétrie des fonctions motrices et c) une faible réponse ou une réponse non soutenue à la lévodopa.

³ Les preuves provenant de l'une de ces sources sont habituellement suffisantes pour établir l'existence d'une exposition excessive.

En utilisant ces critères, un diagnostic correct de MPI avec dommage du substantia nigra pars reticulata a pu être établi en post-mortem dans 98,6% des cas (Ward et Gibb 1990; Hughes *et al.* 1992, 2002). Ceci illustre que l'utilisation de ces critères peut contribuer à différencier les patients atteints de maladie de Parkinson idiopathique des patients atteints de parkinsonisme provenant d'autres causes.

Calne *et al.* (1994) et Olanow (2004) ont comparé la MPI au manganisme et ont tiré les conclusions suivantes :

1. Il existe des similarités entre la MP et le manganisme, notamment la présence a) d'une bradykinésie généralisée et b) d'une rigidité étendue.
2. Il y a également des différences entre la MP et le manganisme. Dans la MP, les patients sont plus sujets à démontrer un parkinsonisme avec tremblement au repos, de l'asymétrie et une bonne réponse au traitement à la lévodopa. Les patients atteints de manganisme sont plus susceptibles de démontrer les caractéristiques suivantes : a) tremblement au repos moins fréquent ; b) dystonie plus fréquente (particulièrement le faciès figé et une démarche caractéristique, la « démarche du coq ») ; c) tendance particulière à tomber en arrière ; d) échec à obtenir une réponse thérapeutique soutenue avec la lévodopa ; et e) absence de réduction du captage de la fluoro-dopa à l'imagerie TEP.

Dans la phase précoce, les symptômes psychiatriques pourraient dominer le profil clinique du manganisme (Calne *et al.* 1994 ; Olanow 2004), mais les symptômes et les signes cliniques de perturbations neuropsychologiques doivent être documentés (Dietz *et al.* 2001).

Ces perturbations précoces reliées à une surexposition au Mn sont principalement de nature motrice, mais d'autres déficits liés à l'altération des noyaux gris centraux tels que les déficits d'attention, de mémoire et d'apprentissage implicite peuvent entraîner une diminution de l'apprentissage moteur, de la coordination et de la sériation (Bowler *et al.* 1999 ; Bowler *et al.* 2003). Certains examens neuropsychologiques de la capacité fonctionnelle, plus en rapport avec la détérioration de la rapidité de la réponse neurosensorielle, de la fonction motrice et de la mémoire, ont indiqué que ces fonctions étaient plus susceptibles d'être modifiées au début d'une exposition chronique au Mn (Johnson *et al.* 2004). Ces examens portent sur la coordination œil-main, la stabilité des mains et le temps de réaction visuelle simple (Wennberg *et al.* 1991 ; Iregren 1992 ; Lucchini *et al.* 1995 ; Mergler et Baldwin 1997 ; Iregren 1999 ; Roels *et al.* 1999). Néanmoins, la portée et l'étendue des altérations neuropsychologiques augmenteront avec la gravité croissante de l'altération du SNC. Un examen neuropsychologique attentif au moyen d'une batterie de tests normalisés aidera à identifier de façon plus précise ces changements (Mergler *et al.* 1994 ; Despres *et al.* 2000). Une telle batterie de tests est proposée aux annexes A, B et C. Ces altérations, bien que sensibles et habituellement fonction du degré d'exposition, ne sont pas spécifiques du manganisme (Beuter *et al.* 1994; Edwards and Beuter 1997; Pal, *et al.* 2001).

L'examen neurologique confirmera le parkinsonisme, ainsi que la dystonie et aidera à différencier la MP du manganisme. Les deux peuvent montrer des signes parkinsoniens incluant la bradykinésie, la rigidité, le faciès figé, les troubles d'élocution, la micrographie et des troubles de démarche. La présence de tremblement au repos, d'asymétrie et une bonne réponse à la lévodopa soutiennent un diagnostic de MP. Par contre, un diagnostic de manganisme est supporté par la survenue hâtive des troubles de démarche démontrant une tendance à tomber en arrière (Huang *et al.* 1989 ; Olanow 2004). Le tremblement, lorsqu'il est présent, a tendance à être postural ou volontaire

plutôt qu'au repos comme dans le cas de la MPI⁴ (Huang *et al.* 1989 ; Calne *et al.* 1994). Les patients souffrant de parkinsonisme causé par le manganèse sont souvent atteints de formes typiques de dystonie telles les grimaces faciales et/ou la flexion plantaire des orteils, qui entrave la démarche et qui est connue sous le nom de «démarche du coq» (Huang *et al.* 1989, 1993, 1997, 1998; Rodier, 1955; Schuler *et al.* 1957; Mena *et al.* 1967; Tanaka and Lieben 1969; Smyth *et al.* 1973, Yamada *et al.* 1986; Wennberg *et al.* 1991; Ky *et al.* 1992; Calne *et al.* 1994; Chu *et al.* 1995; Hochberg *et al.* 1996; Mergler and Baldwin 1997; Pal *et al.* 1999).

Des données cliniques compatibles doivent exister dans le contexte d'une exposition excessive pour établir un cas possible de manganisme. Les experts ont indiqué que le point ultime le plus sensible est l'aspect neurologique ou neuropsychologique. Les points neuropsychologiques d'intérêt ont déjà été décrits. Un examen neurologique complet par un neurologue spécialisé dans les troubles du mouvement devrait confirmer les signes de parkinsonisme (les manifestations extrapyramidales), tels que les troubles de démarche et d'élocution, l'instabilité posturale, la bradykinésie, la rigidité, la micrographie et le faciès figé, qui sont compatibles avec le manganisme classique. Le tremblement, moins présent que dans le cas de la MPI, a tendance à être postural plutôt qu'au repos.

Ces examens, alliés à la documentation des antécédents professionnels détaillés, devraient conduire à un diagnostic provisoire. La neuro-imagerie devrait faire avancer le diagnostic au niveau suivant.

Compte tenu de la nature progressive du manganisme, il est important de souligner, comme cela a été fait dans l'introduction de la présente section, que les personnes doivent être suivies et que les données cliniques devront être recueillies de façon prospective et réévaluées périodiquement. Ce faisant, le clinicien deviendra plus confiant qu'un cas donné est effectivement un cas de manganisme. En partant d'un trouble neurologique isolé léger unique, accompagné d'un trouble neuropsychologique léger documenté qui pourrait être décrit comme un cas possible, il peut en arriver à un cas probable à l'égard duquel deux ou trois symptômes neurologiques décrits plus haut sont mieux définis, tandis que les tests neuropsychologiques indiquant des anomalies commencent à s'accumuler, pour finalement obtenir un profil neurologique (manifestations extrapyramidales et dystonie) et neuropsychologique qui lui permet d'établir avec plus de confiance qu'il s'agirait d'un cas cliniquement probable (Fiedler 1996 ; Mergler *et al.* 1999 ; Lucchini *et al.* 2000). Au fur et à mesure de l'acquisition de nouvelles informations, le clinicien peut reconsidérer son diagnostic et reclassifier son patient.

- Réponse pharmacologique

Une épreuve ou un essai thérapeutique à la lévodopa est très utile pour différencier la MPI d'autres formes de parkinsonisme. Les troubles du mouvement découlant de la MPI répondent bien et de façon soutenue à la thérapie à la L-dopa. De plus, le traitement chronique s'accompagne souvent du développement de complications d'ordre moteur (dyskinésie, fluctuations motrices). Mais dans le cas du manganisme, l'amélioration des troubles du mouvement sera habituellement faible ou de courte durée avec une épreuve ou un essai thérapeutique à la L-dopa (Lu *et al.* 1994). Des complications motrices induites par la lévodopa n'ont jamais été rapportées. Ceci s'expliquerait par le fait que l'on croit que l'intoxication chronique au Mn cause le parkinsonisme en endommageant les voies de production en aval de la voie dopaminergique nigro-striée (Shinotoh *et al.* 1995). Cette absence typique de réponse pharmacologique est l'une des caractéristiques clés les plus citées pour différencier le manganisme (et d'autres formes de parkinsonisme qui partagent le même mécanisme pathophysiologique) de la MPI (Huang *et al.* 1993 ; Calne *et al.* 1994) même s'il est basé sur un

⁴ Soulignons encore ici que le profil clinique classique de la MPI présente des altérations asymétriques et le tremblement, qui est beaucoup plus fréquent, se manifeste au repos.

nombre limité de cas rapportés. Une faible réponse à la lévodopa est également constatée pour d'autres problèmes parkinsoniens tels la PSP et l'AMS.

- Données d'imagerie

Une IRM positive (images pondérées en T1 à hautes densités bilatérales, symétriques dans le globus pallidus et dans une certaine mesure dans la substantia nigra pars reticulata) chez une personne asymptomatique signifie une accumulation de Mn dans son organe cible (Newland *et al.* 1989 ; Nelson *et al.* 1993 ; Dietz *et al.* 2001). Selon Hulka et Wilcosky (1988, 1990), ce résultat constitue un marqueur biologique efficace selon la classification de Hulka. Il n'établit pas nécessairement une corrélation avec le développement ultérieur du manganisme. Une IRM positive chez une personne symptomatique pourrait être considérée comme une manifestation de la dégénérescence du système strié et/ou pallidal (Hauser *et al.* 1994 ; Layrargues 1995). Cependant, compte tenu de la demi-vie du Mn dans le cerveau, le résultat négatif d'un examen réalisé plus de quatre à six mois après la fin de l'exposition n'est pas concluant (Kim *et al.* 1999).

Cet examen peut être utile pour différencier le manganisme de la MPI et peut-être la plupart des autres formes de parkinsonisme (Shinotoh et Calne 1995). Chez les patients souffrant de MPI, le striatum semble normal sur les images pondérées en T1 (Calne *et al.* 1994). Toutefois, avec les séquences de récupération de l'inversion de la suppression des signaux de la matière blanche et grise, les signaux de la substantia nigra pars compacta sont anormaux chez la majorité des patients atteints de la MPI (Hu *et al.* 2001). Les mêmes auteurs ont alors conclu que l'IRM était moins fiable que la tomographie à émission de positons à la fluoro-dopa (TEP à la F-dopa) pour différencier les patients souffrant de MP modérément grave de sujets normaux.

Des tableaux similaires d'augmentation de l'intensité des signaux pondérés en T1 peuvent être associés à des lipides, des produits de fractionnement de l'hémoglobine, aux mélanomes, à la neurofibromatose et à la calcification (Kim 2004). Ils peuvent normalement être différenciés du manganèse en utilisant la tomodensitométrie, les images IRM pondérées en T2 ou en connaissant le site et la symétrie des signaux.

Le captage de la fluoro-dopa dans le striatum lors de l'imagerie TEP à fluoro-dopa, une mesure de l'intégrité fonctionnelle du système nigro-strié, est réduit de façon constante dans le cas de la MPI (Martin *et al.* 1989 ; Pal *et al.* 2001), particulièrement en ce qui concerne le putamen (Caparros-Lefebvre *et al.* 1998). Le même examen a présenté des résultats normaux dans une série limitée de cas (4) hautement probables de manganisme d'origine professionnelle de même que dans des cas expérimentaux de manganisme provoqué chez l'animal (Wolters *et al.* 1989; Kim *et al.* 1998, 1999). Ces conclusions ont été confirmées dans d'autres cas avec des situations suggérant fortement du manganisme (Kim *et al.* 1999 ; Abe *et al.* 1999). Ainsi, l'imagerie TEP à la F-dopa est considérée comme l'un des outils les plus prometteurs pour l'exclusion du diagnostic de MPI (Calne *et al.* 1997 ; Abe *et al.* 1999 ; Kim *et al.* 1999 ; Piccini et Whone 2004). Le système nigro-strié est atteint dans la majorité des autres formes de parkinsonisme primaire dégénératif (PSP, AMS) produisant une imagerie TEP à la F-dopa anormale, différenciant ces conditions du manganisme (en plus des autres éléments cliniques, etc.).

Donc, une image clinique de parkinsonisme sans réponse à la lévodopa, une imagerie TEP normale et une exposition au manganèse soutiennent fortement un diagnostic de parkinsonisme induit par le manganèse. Néanmoins, la spécificité de l'imagerie TEP doit encore être confirmée dans sa capacité de différencier le manganisme des autres causes de parkinsonisme. Il ne peut pas être exclu que dans les cas plus sévères de manganisme, le dommage s'étende du pallidum au système nigro-strié

causant une rétention anormale de F-dopa (Racette *et al.* 2005). Ceci signifie donc qu'une scintigraphie TEP à la F-Dopa anormale n'exclurait pas un diagnostic de manganisme. Toutefois, si toutes les autres formes de parkinsonisme ont été exclues par d'autres moyens, l'imagerie TEP à la F-dopa normale peut confirmer un cas certain de manganisme. L'imagerie par TEP nécessite substantiellement plus de validation avant qu'on puisse la reconnaître comme discriminante dans le diagnostic différentiel du manganisme. La TEP à la F-dopa n'a pas le lien fort démontré avec l'évaluation clinique de manganisme et Ravina *et al.* (2005) ne recommandent pas l'utilisation d'imagerie de radio traceurs dans de telles conditions.

- Données histologiques

La dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la voie nigro-striée, combinée à des corps de Lewy intracytoplasmiques et une perte de dopamine dans le système strié sont les caractéristiques histologiques dominantes de la MPI (Calne *et al.* 1994). La MPI est également associée à la dégénérescence et aux corps de Lewy dans d'autres régions, dont le locus coeruleus, le noyau basal de Meynert, l'hypothalamus, le noyau moteur dorsal des nerfs glosso-pharyngien et vague, de même que certains neurones du cortex cérébral, de la moelle épinière et des composantes périphériques du système nerveux autonome (Olanow et Tatton 1999).

Dans le cas de la MPI, la pathologie en dehors de la substantia nigra peut aussi être assez étendue, visant le noyau moteur dorsal des nerfs glosso-pharyngien et vague, les sous-noyaux de la formation réticulée et du système raphé, le complexe coeruleus et subcoeruleus, les noyaux magnocellulaires du cerveau antérieur basal, ainsi que plusieurs sous-noyaux du thalamus et de l'amygdale (Braak *et al.* 2003).

Dans le cas du manganisme, il a été démontré que les lésions dégénératives se manifestaient au niveau du globus pallidus et du noyau sous-thalamique, du noyau rouge thalamique, du noyau caudé et du putamen, avec des lésions moins fréquentes et moins graves au niveau de la substantia nigra. Il n'y a pas de corps de Lewy. L'exposition chronique à un niveau de Mn excessif entraîne une déperdition neuronale et une gliose des structures des noyaux gris centraux, accompagnés de changements astrocytaires caractéristiques connus sous le nom d'astrocytose d'Alzheimer de type II (Normandin *et al.* 2002 ; Olanow 2004 ; Mergler *et al.* 1996).

Les résultats des études histologiques animales intoxiqués au manganèse révèlent principalement un dommage au globus pallidus, une gliose et une astrocytose d'Alzheimer de type II sans atteinte du substantia nigra pars compacta et des niveaux de dopamine striée (Olanow *et al.* 1996). Les cellules gliales sont connues pour séquestrer le Mn^{2+} grâce à un mécanisme de transport à haute affinité (Aschner *et al.* 1999) et sont considérées comme les cibles initiales de neurotoxicité du manganèse (Henriksson *et al.* 2000).

Ces données pathologiques constituent la base permettant de différencier la MP du manganisme, pour comprendre les données cliniques, pharmacologiques et d'imagerie et sont utiles pour confirmer un diagnostic post-mortem.

- Diagnostic différentiel

La distinction entre la MPI et le manganisme ne constitue pas la fin de l'exercice portant sur le diagnostic différentiel.

Dès qu'un patient est considéré comme étant atteint d'un cas possible de manganisme d'origine professionnelle, le clinicien devrait s'attarder à réunir des renseignements cliniques et paracliniques

permettant d'exclure tous les autres troubles qui doivent être examinés dans le cas du diagnostic différentiel du parkinsonisme avant de tirer toute conclusion de cas probable ou certain de manganisme. Les autres causes de parkinsonisme professionnel seront particulièrement pertinentes (Tanner 1992). Bien qu'il existe plusieurs classifications et listes de ces maladies, une classification récemment publiée par Hobson est présentée en annexe D (Hobson 2003). Par exemple, des mouvements verticaux anormaux des yeux suggèrent une paralysie supranucléaire progressive, une fonction autonome réduite suggère une atrophie systématisée multiple, une fonction cérébelleuse réduite suggère une atrophie olivopontocérébelleuse, une dystonie focale de la main et une myoclonus corticale ou une apraxie suggèrent une dégénérescence corticale des noyaux gris centraux.

La portée du présent rapport n'est pas de présenter les détails des différents critères du diagnostic clinique de chacune de ces maladies. Pour obtenir de plus amples renseignements, le lecteur est invité à se reporter à l'article original. Plusieurs articles ont porté sur le diagnostic différentiel du parkinsonisme (Feldman 1992; Tanner et Aston 2000; Facca et Koller 2003; Hobson 2003; Litvan *et al.* 2003; Mitra *et al.* 2003).

MANDAT 4

Proposer l'approche idéale pour établir ou infirmer le diagnostic de manganisme d'origine professionnelle, prenant en compte les ressources humaines et technologiques du Québec⁵.

La présente section vise à préciser les examens ou les tests les plus utiles pour diagnostiquer correctement les cas de manganisme, de même que la séquence dans laquelle ils devraient être réalisés.

Recommandations

En vue de diagnostiquer un cas de manganisme, l'approche suivante est suggérée :

Première étape

Dans le cas où un travailleur est présumé être atteint de manganisme d'origine professionnelle, le médecin du travail réalise une investigation en profondeur de l'exposition professionnelle au Mn, de même qu'une première évaluation du profil clinique du travailleur.

- A) Il devrait en premier lieu réaliser une anamnèse complète qui comportera les éléments suivants :
 - les renseignements sur la symptomatologie clinique actuelle ;
 - les renseignements sur les problèmes cliniques antérieurs ;
 - les antécédents cliniques familiaux.
- B) Il peut alors effectuer un examen physique complet en mettant l'accent sur l'examen neurologique en vue d'identifier les signes cliniques de parkinsonisme.
- C) Le médecin consignera en détail l'exposition professionnelle à l'ensemble des substances neurotoxiques, en étant très attentif au Mn. En commençant avec les antécédents professionnels, il fera une recherche dans les fiches de travail qui font état d'une exposition au Mn ou des affectations de travail connues pour être associées à l'exposition au Mn. Il réunira aussi des données, passées et actuelles, provenant des enquêtes d'hygiène industrielle (lorsqu'elles existent).
- D) Si le médecin du travail le juge à propos, il pourrait alors souhaiter obtenir certaines données neuropsychologiques de base en utilisant un questionnaire normalisé et/ou une courte batterie de tests.
- E) Investigations complémentaires : examen du foie et formule sanguine, réserves de fer⁶. Selon la relation temporelle entre l'exposition au Mn et ce premier examen, le taux de Mn sanguin et urinaire, ainsi qu'une IRM pourraient être demandées de même que d'autres tests en fonction des antécédents cliniques (ex. cuivre sanguin, ceruloplasmine, neuroacanthocytes, etc.).

⁵ La recommandation suivante tient également compte de la structure de la médecine du travail propre au Québec et de l'accessibilité aux différentes ressources.

⁶ Selon les résultats de la formule sanguine.

Après cette première collecte de données, le médecin du travail peut adresser le travailleur à un neurologue spécialiste des troubles du mouvement si une exploration supplémentaire est pertinente.

Deuxième étape

Le neurologue bien informé des troubles du mouvement utilisera son expertise à l'occasion de l'examen neurologique afin d'évaluer en profondeur la question de savoir si le profil clinique présenté est compatible avec un diagnostic de manganisme. Il possède l'expertise nécessaire pour demander les tests et les examens requis pour compléter l'investigation, au besoin.

Troisième étape

Investigations complémentaires qui pourraient inclure les éléments suivants :

- une évaluation neuropsychologique plus élaborée ;
- une IRM (si ce n'est déjà fait et si elle est pertinente en fonction du temps écoulé depuis la cessation d'exposition au Mn) ;
- un essai de médication à la L-dopa ;
- une scintigraphie TEP à la fluoro-dopa ou d'autres études d'imagerie permettant d'évaluer l'intégrité du système nigro-strié.

Le processus entrepris par le neurologue lui permettra de renforcer son opinion selon laquelle un cas donné est un cas de manganisme cliniquement possible, probable ou certain. Le diagnostic pourra être modifié sur la base d'examens subséquents et la cueillette de nouvelles informations.

État du consensus

Les experts ont dégagé un consensus à propos de ces recommandations.

Fondements scientifiques

Première étape

Au Québec, un médecin du travail est désigné pour un milieu de travail donné. Il est responsable de l'élaboration et de la mise en œuvre d'un programme de santé propre à chaque établissement. Comme telles, ses connaissances du milieu en font la personne idéale pour réaliser l'examen initial des travailleurs chez lesquels on soupçonne une intoxication au manganèse (Levy et Nassetta 2003). Les travailleurs qui présentent des symptômes laissant présumer une intoxication au manganèse devraient au départ faire l'objet d'une investigation portant à la fois sur le niveau d'exposition et les aspects cliniques.

Puisqu'il est reconnu que l'exposition au Mn cumulée sur la vie est responsable du développement éventuel du manganisme, deux situations possibles doivent être examinées : une exposition de haute intensité à court terme ou une exposition à long terme à des niveaux beaucoup plus faibles. En règle générale, il est plus probable qu'une intoxication survienne après une exposition chronique à long terme. En conséquence, des renseignements sur tous les aspects de l'exposition doivent être recueillis. Une description exacte du travail est également importante, puisque les niveaux d'exposition peuvent varier grandement selon les tâches. Dans le cas d'un soudeur, les renseignements sur les baguettes de soudage et les matériaux utilisés sont importants, particulièrement en ce qui a trait à leur contenu en Mn. Les renseignements doivent également porter sur le système de ventilation en place et les équipements de protection individuelle. Les autres sources possibles d'exposition neurotoxique doivent également être documentées puisqu'elles peuvent également provoquer un parkinsonisme ou une encéphalopathie toxique chronique (Wennberg 1994). Une liste des substances neurotoxiques est présentée dans le sixième mandat. Les données quantitatives sur l'exposition au manganèse en milieu de travail, telles que consignées dans les investigations et la surveillance en matière d'hygiène industrielle, sont de la plus grande importance lorsqu'elles sont disponibles. Des données qualitatives peuvent être utiles et fournir des renseignements considérables. Malheureusement, des données historiques existent rarement. Le taux de Mn sanguin et urinaire a été décrit comme reflétant une exposition récente. Bien que plus utile comme valeur collective que comme valeur individuelle, ce dosage peut néanmoins fournir de l'information s'il est cohérent par rapport aux données environnementales (Luse *et al.* 2000).

L'IRM cérébrale pondérée en T1 constitue une façon d'évaluer l'accumulation de manganèse (par surexposition ou une réduction de la clairance) dans les noyaux gris centraux. L'IRM indiquerait des hypersignaux habituellement symétriques, bilatéraux au niveau du globus pallidus si l'examen est réalisé dans les quatre à six mois après la fin de la surexposition. Ce résultat doit être considéré comme un biomarqueur de l'accumulation de Mn au niveau de l'organe cible, mais pas nécessairement d'intoxication.

Le test de chélation constitue une autre possibilité permettant de vérifier la charge corporelle en manganèse, qui est un moyen d'évaluer la quantité globale de manganèse dans l'organisme. Ce test doit être considéré comme expérimental jusqu'à la détermination de valeurs de référence claires.

Quant aux aspects cliniques, il devrait y avoir une évaluation des signes et des symptômes neurologiques et psychiatriques, dont les troubles extrapyramidaux, la dystonie, le tremblement et les composantes de l'humeur. Les antécédents cliniques personnels et familiaux du travailleur devraient également faire l'objet d'une attention particulière. La section portant sur le diagnostic différentiel contient une liste des maladies personnelles et familiales susceptibles de provoquer un parkinsonisme. Cette liste de diagnostics différentiels peut susciter chez le médecin du travail

d'autres questions ou examens pertinents. Si le médecin se trouve dans un contexte où un parkinsonisme est possible, il peut consulter la liste de syndromes parkinsoniens pour poser les questions ou demander les tests supplémentaires pertinents afin de déterminer si le patient souffre d'une de ces affections plutôt que de manganisme. Certaines de ces affections peuvent être exclues presque immédiatement avec un bon questionnaire médical sur les médicaments, la consommation ou l'abus de drogues, l'âge du patient, les antécédents en matière d'exposition professionnelle et les résultats des examens. D'autres affections peuvent être identifiées au moyen d'examens sanguins ou génétiques. Si le médecin conclue que le patient souffre probablement de parkinsonisme, il devrait absolument le référer à un neurologue ayant de l'expertise dans les problèmes du mouvement.

Certains examens neuropsychologiques de la capacité fonctionnelle (le tapotement des doigts, le test de Luria-Nebraska sur les tâches motrices, etc.) plus en rapport avec la détérioration de la réponse neurosensorielle, de la fonction motrice et de la mémoire, ont indiqué que ces fonctions étaient plus susceptibles d'être modifiées dans les débuts d'une exposition chronique au Mn. Ces tests détectent des situations anormales reliées à la coordination œil-main, à la stabilité des mains et au temps de réaction visuelle simple (Iregren 1992, 1999 ; Lucchini *et al.* 1995, 1999 ; Mergler *et al.* 1997 ; Roels *et al.* 1987, 1992, 1999). Le médecin du travail peut décider d'administrer les tests neuropsychologiques suggérés à l'annexe A.

Deuxième et troisième étapes

Comme l'ont souligné les experts, le diagnostic de manganisme est principalement une histoire d'exposition et un diagnostic d'exclusion par rapport au parkinsonisme, c'est-à-dire que le diagnostic est accepté lorsque les autres maladies qui présentent un profil clinique similaire sont exclues (Calne 1989). Le neurologue devra prendre des mesures pour exclure les autres maladies de la liste de diagnostics différentiels.

Puisque environ 3 % de la population est atteinte de la MPI, les maladies avec des symptômes et des signes parkinsoniens, y compris le manganisme, doivent tout d'abord être différenciées de la forme idiopathique (Shinotoh et Calne 1995). Le manganisme peut être difficile à distinguer du MPI, principalement dans les phases précoces de la maladie. Avec l'évolution de la maladie, il devient possible de les distinguer à partir du profil clinique, de la réponse au traitement à la lévodopa, du développement de complications du système moteur et d'études d'imagerie (Olanow 2004 ; Poewe et Wenning 2002 ; Wolters *et al.* 2000 ; Pal *et al.* 2002). Puisque la MPI est relativement courante et que plusieurs personnes sont également des soudeurs, il est possible que la MPI se développe chez une personne qui a une histoire d'exposition au Mn. La coexistence de la MPI et du manganisme chez la même personne n'est donc pas exclue (Racette *et al.* 2001). Heureusement, certains critères pertinents aux affections de parkinsonisme tels des mouvements verticaux anormaux des yeux, de l'hypotension orthostatique, des signes cérébelleux, de l'apraxie corticale et du myoclonus sont connus et contribuent à l'établissement du bon diagnostic (Hobson 2003 ; Litvan *et al.* 2003).

Il est possible d'obtenir des données supplémentaires pour aider à établir un diagnostic en utilisant une batterie de tests neuropsychologiques plus complète et exhaustive que celle proposée au début de la présente section (voir les annexes B et C).

Comme cela a été mentionné plus haut, une épreuve ou un essai clinique à la lévodopa est très utile pour distinguer la MPI des autres formes de parkinsonisme. Dans le cas du manganisme, un patient traité à la lévodopa présentera une réponse médiocre ou, après une réponse prometteuse précoce, une amélioration non durable de ses symptômes et signes neurologiques. Il est important de souligner que pour apprécier avec exactitude une amélioration des symptômes cliniques, leur

évaluation doit être facile. Par conséquent, un tel essai devrait être limité aux personnes atteintes de lésions plus étendues, présentant ainsi plus de symptômes caractéristiques et non pas à des cas précoces. Il est également important de s'assurer que l'essai à la lévodopa est utilisé de façon adéquate (temps et dose).

Le captage de la fluoro-dopa dans le striatum lors de la scintigraphie TEP à fluoro-dopa, une mesure de l'intégrité du système nigro-strié, est réduit de façon constante dans le cas de la MPI, particulièrement au niveau du putamen postérieur. Cet examen présentait des résultats normaux dans une série limitée de cas (4) hautement probables de manganisme d'origine professionnelle (Wolters *et al.* 1989). La scintigraphie TEP à la F-dopa a également donné des résultats normaux chez d'autres patients souffrant de parkinsonisme induit par le manganèse (Abe *et al.* 1999 ; Kim *et al.* 1999). De plus, de l'imagerie normale de TEP à la F-dopa a été obtenue de l'examen de primates rendus parkinsoniens suite à une intoxication au manganèse. Des études post mortem chez des patients et des animaux démontrent la préservation du système nigro-strié suivant une intoxication au Mn (Yamada *et al.* 1986; Olanow *et al.* 1999). Ainsi, la scintigraphie TEP à la F-dopa est considérée comme l'un des outils les plus prometteurs pour l'exclusion de l'existence d'autres causes de parkinsonisme, mais il reste à confirmer sa spécificité dans des cohortes plus étendues. Cet outil pourrait ainsi devenir la norme de facto pour établir un cas certain de manganisme lorsque toutes les autres formes de parkinsonisme ont été exclues par d'autres moyens disponibles.

Tel que déjà discuté en p. 17, la spécificité de l'imagerie TEP doit encore être confirmée dans sa capacité de différencier le manganisme des autres causes de parkinsonisme. Il ne peut pas être exclu que dans les cas plus sévères de manganisme, le dommage s'étende du pallidum au système nigro-strié causant une rétention anormale de F-dopa (Racette *et al.* 2005). Toutefois, si toutes les autres formes de parkinsonisme ont été exclues par d'autres moyens, l'imagerie TEP à la F-dopa normale peut confirmer un cas certain de manganisme. L'imagerie par TEP nécessite substantiellement plus de validation avant qu'on puisse la reconnaître comme utile dans le diagnostic différentiel du manganisme. La TEP à la F-dopa n'a pas le lien fort démontré avec l'évaluation clinique de manganisme et Ravina *et al.* (2005) ne recommandent pas l'utilisation d'imagerie de radio traceurs dans de telles conditions.

En effet, puisque les signaux élevés provoqués par le manganèse disparaissent habituellement dans l'année qui suit la fin de l'exposition, la scintigraphie TEP à la F-dopa ou la tomographie informatisée par émission de photons uniques (TEM) de signaux porteurs de dopamine devrait être offerte pour différencier la MPI du manganisme, particulièrement si le travailleur présente des signes de parkinsonisme ou des troubles neuropsychologiques provenant plus spécifiquement des noyaux gris centraux, dans le contexte d'une IRM pondérée en T1 normale et plus de six mois après le retrait de la source d'accumulation de Mn dans le cerveau.

Certaines substances toxiques sont connues qui attaquent les noyaux gris centraux et épargnent le système nigro-strié : ce sont le monoxyde de carbone (CO) (surtout aiguë, touche le putamen) ; l'intoxication au CN (surtout aiguë, surtout le putamen et le globus pallidus, épargnant la substantia nigra) ; l'exposition à long terme au sulfure de carbone (CS₂) peut se manifester sous une forme très similaire au manganisme ou au AMS mais, la plupart du temps, causerait des signes pyramidaux, l'ataxie cérébelleuse, de même qu'une polyneuropathie axonale. Dans l'intoxication au CS₂, l'IRM du cerveau montrerait des lésions sous forme d'hypersignaux dans les images pondérées en T1 au niveau de la matière blanche subcorticale, des noyaux gris centraux et du tronc cérébral par microangiopathie (Ku *et al.* 2003). Enfin, il y a l'intoxication neurologique au 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP). Cette drogue affecte spécifiquement les neurones de la dopamine et démontre différents aspects cliniques, pharmacologiques et d'imagerie par rapport à une intoxication au manganèse. Toutes ces causes de parkinsonisme sont extrêmement rares.

MANDAT 5

Proposer un plan de suivi et de traitement médical pour les patients atteints de manganisme d'origine professionnelle

Recommandations

Les experts ont convenu qu'il n'existait pas de plan de traitement précis pour le manganisme. Les médicaments antiparkinsoniens peuvent avoir un effet positif sur les symptômes et les signes parkinsoniens, mais cet effet, s'il se manifeste, est temporaire et habituellement de courte durée. Les agents antioxydants ont fait l'objet d'études récentes, mais les preuves scientifiques de leur efficacité ne sont pas encore établies. La chélation est toujours considérée comme un traitement expérimental. Des mesures visant le soulagement des symptômes et la réadaptation sont certainement utiles.

Le traitement principal consiste à mettre fin à l'exposition au manganèse à la phase précoce de la maladie, lorsque les symptômes et les signes semblent encore réversibles, de même qu'à retirer la personne de l'exposition néfaste aux autres agents neurotoxiques connus.

Les experts se sont également entendus sur la nécessité d'établir un plan de surveillance au cours de la première année et par la suite, si nécessaire. S'il se produit un changement dans l'état de santé du travailleur, il y a alors un retour au plan prévu pour le diagnostic tel que discuté au quatrième mandat.

État du consensus

Les experts ont dégagé un consensus à propos de ces recommandations.

Fondements scientifiques

Traitement

Comme cela a déjà été mentionné, l'intoxication neurologique au Mn est traditionnellement associée à l'accumulation de Mn dans le cerveau au niveau du globus pallidus, du striatum et de la substantia nigra pars reticulata, et aux dommages qu'il y cause, en épargnant dans une certaine mesure le système dopaminergique nigro-strié (Olanow 2004 ; Yamada *et al.* 1986).

Les troubles neuropsychologiques trouvant leur origine dans les noyaux gris centraux se manifestent principalement dans la fonction motrice et sont caractérisés par des déficits de répartition de l'attention et de sélection, de l'apprentissage implicite et de la mémoire menant à l'acquisition de comportements et l'efficacité de la mémoire à court terme par l'apprentissage moteur, la sériation et les mouvements (Ring *et al.* 2002).

À une phase précoce, les troubles neuropsychiatriques peuvent constituer le profil clinique.

Même s'il est connu que le Mn est une toxine cellulaire qui peut endommager les systèmes de transport des influx nerveux, les activités enzymatiques et les fonctions réceptrices, le mécanisme neurotoxique exact du manganèse n'a pas encore été clairement établi (Aschner et Aschner 1991). On ne peut conclure qu'un simple dysfonctionnement est le mécanisme de base de la neurotoxicité du manganèse. Il apparaît plus probable que le mécanisme de base est multifactoriel, impliquant un stress oxydant induit par le fer et l'interaction directe du manganèse avec les mitochondries dans la partie terminale des nerfs dopaminergiques, conduisant à un dysfonctionnement mitochondrial sélectif et à l'excito-toxicité consécutive (Verity 1999). L'exposition au manganèse conduit à une accumulation de Mn dans le pallidum et le striatum, et c'est vraisemblablement pourquoi ces régions sont les plus affectées par le manganisme. Dans le manganisme, des signes parkinsoniens extrapyramidaux peuvent se présenter avec de la rigidité, de la lenteur, une démarche erratique et de la micrographie. Ces signes sont similaires, mais non identiques à la MPI.

En s'appuyant sur l'hypothèse selon laquelle les principaux mécanismes de neurotoxicité cellulaire sont les radicaux libres, le stress oxydant et le dysfonctionnement mitochondrial qu'ils produisent, certaines études ont examiné les possibles bénéfices des agents antioxydants dans les déficits neurocomportementaux avec des degrés de succès très variables (Fendyur *et al.* 2004). Certaines autres études recommandent la coenzyme Q10 qui pourrait potentiellement offrir un bénéfice pour les patients atteints de manganisme (Horvath *et al.* 2003; Andersen *et al.* 2001; Ravina *et al.* 2003; Shults *et al.* 2002).

On sait déjà que les médicaments antiparkinsoniens peuvent avoir des effets positifs 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). Des études récentes sur la tomographie par émission de positons ont indiqué que l'effet placebo est lié à l'activation des circuits limbiques par différents neurotransmetteurs et neuropeptides, peut-être propres à la maladie, engagés dans la modulation de l'activité du système limbique (De La Fuente-Fernandez *et al.* 2004).

Les traitements par chélation, principalement au moyen du CaNa₂EDTA, ont été utilisés avec des succès variables dans des cas aigus et chroniques d'intoxication au Mn (Discalzi *et al.* 2000 ; Hernandez *et al.* 2002 ; Komaki *et al.* 1999 ; Fitzgerald *et al.* 1999). Pour certains, il y avait une relation étroite évidente entre le traitement chélateur, la cessation de l'exposition et l'amélioration

clinique. Mais, encore aujourd'hui, peu d'études ont été réalisées chez l'homme et le traitement continue de soulever des controverses. Il peut produire des complications avec des lésions rénales. Donc, pour le moment, le traitement par chélation est toujours considéré comme un traitement expérimental.

Le principal traitement consiste à mettre fin à l'exposition dans la phase précoce de la maladie, lorsque les signes et les symptômes semblent encore réversibles. Pour cela, il faut dépister les signes précoces et ceux-ci sont décelés comme des modifications neurofonctionnelles précoces, principalement de nature motrice.

Les travailleurs devraient également être écartés de l'exposition professionnelle à d'autres agents neurotoxiques connus, tels que les solvants organiques, le sulfure de carbone, le monoxyde de carbone, le cyanure, le mercure, le plomb et ainsi de suite (voir le Sixième mandat pour une liste plus complète).

Un traitement de soutien est recommandé pour les troubles du sommeil, les troubles de l'humeur et la perte de libido. Les thérapies de réadaptation devraient être offertes selon les besoins : la psychothérapie, la thérapie cognitivo-comportementale, la physiothérapie, l'orthophonie et l'ergothérapie.

Les résultats des traitements peuvent être mesurés par l'appréciation subjective de la satisfaction à l'égard du traitement de même que les tests psychosociaux et psychométriques habituels. D'autres échelles peuvent aussi être utiles : les « Activités de la vie quotidienne » (AVQ) et les composantes motrices du test UPDRS pour l'évaluation des troubles moteurs neurofonctionnels. Par contre, aucun n'a été validé dans le cas du manganisme.

Comme les maladies hépatiques, l'anémie et l'alcoolisme peuvent avoir une incidence sur l'accumulation du manganèse au cerveau, ces états devraient être traités en priorité.

Il n'y a pas de mention d'interventions chirurgicales pour le manganisme et les interventions chirurgicales utilisées pour la MPI n'ont pas démontré d'effet bénéfique pour le manganisme.

Surveillance médicale

Une attention particulière devrait être accordée au suivi de l'évaluation du travailleur au cours de la première année suivant le diagnostic. C'est au cours de cette année que les changements cliniques sont les plus susceptibles de s'aggraver ou de s'améliorer suite au retrait de la source d'exposition. Ainsi, l'évaluation du déficit permanent devrait être réalisée après un an ou plus.

Le médecin responsable peut assurer cette surveillance, en recommandant le travailleur à un spécialiste en cas de signes de détérioration importante ou de modification importante dans la progression de la maladie.

Après la première année, les examens suivants devraient être réalisés tous les ans :

- évaluation neurologique ;
- évaluation neuropsychologique ; ces tests ne devraient pas être utilisés trop fréquemment car l'effet d'apprentissage pourrait être un facteur de confusion dans l'interprétation ; d'autres formes pourraient être utilisées ;
- évaluation des capacités fonctionnelles ;

- examens biologiques : formule sanguine, Mn sanguin, réserves de fer, fonctions hépatiques.

Encore ici, si un changement négatif survient dans l'état du travailleur, une décision multidisciplinaire devrait être prise concernant le traitement, le déficit anatomo-physiologique permanent et la réadaptation.

Bien que de nos jours les risques neurotoxiques liés au travail atteignent rarement le niveau des pathologies des décennies antérieures, l'exposition au manganèse peut encore provoquer des altérations dans certaines fonctions cérébrales supérieures. En conséquence, une série de tests devrait être mise au point pour être en mesure d'évaluer les fonctions d'intégration cérébrale qui sont touchées les premières lors d'une exposition chronique au manganèse.

MANDAT 6

Proposer des conditions sécuritaires pour le maintien ou le retour au travail des travailleurs atteints ou potentiellement atteints de manganisme.

Recommandations

Un travailleur considéré comme un cas certain, probable ou possible de manganisme d'origine professionnelle et physiquement capable de travailler devrait être tenu à l'écart de toute autre exposition significative au manganèse dans le milieu de travail. De plus, il ne devrait pas lui être permis de retourner dans un milieu de travail comportant un risque d'exposition significatif à d'autres agents neurotoxiques connus. Le niveau d'exposition au Mn devrait être le plus faible possible, sans jamais dépasser 0,03 mg Mn/m³ (exprimé en poussières respirables).

État du consensus

Les experts ont dégagé un consensus à propos de ces recommandations.

Fondements scientifiques

Comme le présent rapport l'a déjà mentionné, une exposition chronique au Mn peut causer une atteinte grave au système nerveux central (SNC), que l'on appelle manganisme. Le manganisme est un syndrome progressif et invalidant qui commence typiquement avec la manifestation de symptômes relativement légers, non spécifiques et qui évoluent graduellement. Selon certains, les effets sur la santé, spécialement au niveau du SNC, se produisent dans un « continuum de dysfonctionnements » qui serait lié à la dose (Mergler *et al.* 1999 ; ATSDR 2000 ; ACGIH 2001). Mergler *et al.* (1999) ont décrit la progression vers le manganisme comme une lente détérioration du bien-être qui peut initialement être détectée comme des modifications neurofonctionnelles précoces identifiables uniquement au niveau de groupes exposés ; plus tard, apparaissent des signes précliniques puis cliniques individuels et finalement, la maladie neurologique complète, le manganisme, dont le développement est fonction du niveau, de la durée d'exposition et de la susceptibilité individuelle.

De plus, les études épidémiologiques indiquent que l'exposition cumulée sur une vie professionnelle est le meilleur indicateur permettant de corréler les expositions professionnelles aux effets précoces observés sur le SNC (Chandra *et al.* 1981 ; Roels *et al.* 1987a et b, 1992 ; Iregren 1990, 1992 ; Chia *et al.* 1993a et b ; Mergler *et al.* 1994 ; Lucchini *et al.* 1995, 1999 ; Sjögren *et al.* 1996 ; Gibbs *et al.* 1999 ; ATSDR 2000 ; Ostiguy *et al.* 2003). Pour cette raison, il est préférable de grandement restreindre l'exposition à des niveaux significatifs de Mn pour tout travailleur ayant montré des signes d'atteintes du CNS.

Il existe peu de données scientifiques 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 données selon lesquelles une récupération peut se produire lorsque l'exposition cesse (Smyth *et al.* 1973). Des médicaments antiparkinsoniens telle la lévodopa, ont pu améliorer certains des signes neuromusculaires 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 du manganisme chez cinq travailleurs exposés de façon chronique au Mn dans le secteur du ferroalliage. Leurs résultats indiquent que la maladie continue de progresser même dix ans après avoir quitté le milieu de travail. Roels *et al.* (1999) ont réalisé une étude longitudinale de huit ans dans la même cohorte que celle publiée en 1992 afin de déterminer la réversibilité de trois effets neurotoxiques: la coordination œil-main, la stabilité des mains et le temps de réaction visuelle simple. Ils ont conclu que les tests utilisés étaient reproductibles et fiables tout au long de l'étude. Ils ont aussi démontré que la gravité de l'exposition passée au Mn déterminait l'importance relative du déficit dans la précision du mouvement des mains et des avant-bras (coordination œil-main) chez les travailleurs exposés comparativement au groupe témoin de même que leur potentiel de récupération. Par contre, pour les deux autres tests, stabilité des mains et le temps de réaction visuelle simple, aucune récupération n'a été notée, laissant croire au caractère irréversible de ces atteintes.

Toutefois, 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 par conséquent

important d'intervenir le plus rapidement possible, dans une phase possiblement encore réversible. Toute exposition supplémentaire significative au Mn ou à tout autre agent neurotoxique pourrait contribuer à la progression accélérée de la maladie.

Actuellement, aucune relation dose-réponse n'a pu être établie à partir de l'ensemble des études épidémiologiques disponibles, mais des signes précoces d'atteinte au SNC 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), tandis que des cas de manganisme ont été signalés 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 un an 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 se fondent sur ces résultats afin de proposer des valeurs admissibles en fonction de leur approche respective.

En raison de la progression continue de la maladie dans la plupart des cas, un travailleur diagnostiqué même avec un cas possible de manganisme devrait être tenu à l'écart de toute autre exposition importante. En 2003, l'IRSST et la CSST ont fixé à un niveau provisoire de 0,00015 mg Mn/m³, le niveau auquel les cas cliniquement probables et certains de parkinsonisme provoqués par le manganèse pourraient être exposés. Cette valeur représente le niveau recommandé par l'organisation mondiale de la santé (OMS) pour la population générale, y compris les nouveau-nés et les personnes âgées. Ce niveau provisoire a été fixé en attendant que le groupe d'experts recommande un niveau d'exposition plus applicable mais tout de même sécuritaire.

En 2000, la American Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) a établi un niveau de concentration où aucun effet (NOAEL) ne devrait se produire sur le SNC ou sur le système pulmonaire. Ce niveau est de 0,07 mg Mn/m³ dans les poussières respirables et représente un niveau d'exposition moyen pour un travailleur en bonne santé.

En s'appuyant sur le niveau de connaissances scientifiques et pour des raisons d'ordre pratique, les experts se sont mis d'accord sur les recommandations suivantes pour le maintien ou le retour au travail des travailleurs souffrant de manganisme lorsque leur état le permet : l'exposition professionnelle au manganèse devrait être maintenue au niveau le plus faible possible et être accompagnée d'une valeur plafond, soit une valeur qui ne doit jamais dépasser 0,03 mg Mn/m³, mesurée dans les poussières respirables. Cette valeur est fondée sur le niveau NOAEL établi par l'ATSDR. La valeur de 0,07 de l'ATSDR est divisée par deux et, plutôt que de constituer une valeur moyenne dans un quart de travail, elle est convertie en valeur plafond. Comme le niveau de l'ATSDR a été fixé pour les travailleurs en bonne santé, les experts ont conclu que la moitié de cette valeur, soit 0,03 mg Mn/m³, mesurée dans les poussières respirables et qui ne doit jamais être dépassée, ne devrait pas nuire à la santé du travailleur dont la maladie est confirmée (certaine ou probable) ou présumée (possible). Elle devrait de plus être appliquée à tous les cas dont le diagnostic médical est tel que le travailleur est jugé apte à retourner au travail ou à y demeurer.

Les experts ont également conclu que les travailleurs qui présentent certains effets d'une surexposition au manganèse ne devraient pas être exposés à d'autres agents neurotoxiques dans le milieu de travail. La neurotoxicité de plusieurs produits chimiques a déjà été documentée pour les humains (Costa et Manzo 1998). Parmi ces substances, mentionnons des métaux, des solvants, des pesticides, des gaz et diverses autres substances. Les métaux les plus souvent associés à la

neurotoxicité sont les suivants : l'aluminium, l'arsenic, le plomb, le manganèse, le mercure, le thallium, le triméthyl étain et les fumées de soudage. Plusieurs solvants ont causé différents effets sur le SNC, dont les suivants : le sulfure de carbone, le n-hexane, le méthanol, la méthyle n-butyle cétone, le perchloréthylène, le styrène, le toluène, le trichloroéthylène, le 1,1,1-trichloroéthane, à l'instar de plusieurs pesticides, notamment les carbamates, le chlordécone, les composés du chlorophénoxy, les insecticides cyclodiènes, notamment le chlordane et l'aldrine, les dithiocarbamates et les organophosphorés.

Les effets neurotoxiques de plusieurs gaz ont également été documentés, dont les suivants : le monoxyde de carbone, l'oxyde d'éthylène, l'acide cyanhydrique, l'hydrogène sulfuré, le bromure de méthyle, le chlorométhane, l'oxyde nitreux, les gaz anesthésiques résiduels de même que diverses autres substances (chlorure d'allyle, l'acrylamide, le diméthylaminopropionitrile, le méthacrylate de méthyle, le naphthalène, le trinitrotoluène).

MANDAT 7

Évaluer la pertinence d'un programme de surveillance et/ou de dépistage précoce et d'intervention pour les travailleurs asymptomatiques exposés au manganèse. Si un tel programme se révélait pertinent, proposer une stratégie opérationnelle qui comprend l'identification de la population cible, l'organisation du suivi, la définition de critères de positivité et le choix des interventions appropriées.

Recommandations

Il existe un consensus selon lequel le manganisme clinique est jugé comme un état qui peut grandement diminuer la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes de même que leur capacité de travailler et de remplir leur rôle social. Il est reconnu que le manganisme est un trouble progressif qui peut évoluer vers des atteintes neurologiques et neuropsychologiques graves.

Un large éventail de tests neuropsychologiques a été utilisé dans les études visant les groupes de personnes asymptomatiques exposées à de faibles doses de manganèse. Ces tests sont jugés sûrs et acceptables pour les travailleurs, abordables et relativement faciles à réaliser. La répartition des valeurs au sein de populations normales non exposées à des substances neurotoxiques est habituellement connue et les caractéristiques métrologiques de ces tests ont été évaluées quant à leur précision et leur fiabilité. Les tests de la capacité fonctionnelle sont considérés comme étant des indicateurs sensibles des effets neurotoxiques précoces du Mn. Par contre, la relation quantitative entre le taux de prévalence des résultats de tests anormaux et la durée et l'intensité de différents types d'expositions environnementales au manganèse n'est pas connue de façon précise.

Aucun de ces tests de capacité fonctionnelle ne vise de façon spécifique les effets neuropsychologiques du manganèse. De plus, les résultats anormaux ont été associés à d'autres expositions environnementales néfastes. Toutefois, un ensemble constant d'anomalies a été lié au manganèse, dont la détérioration de la vitesse de réponse neurosensorielle, de la fonction motrice, de l'humeur et les tests de mémoire. Les études épidémiologiques ne présentent pas de données permettant d'apprécier la valeur d'un test ou d'une combinaison de tests en vue de prévoir l'occurrence du manganisme clinique. Sur une base individuelle, il est donc impossible de prédire qui, parmi les travailleurs asymptomatiques exposés à de faibles doses de manganèse et dont certains résultats de tests de la capacité fonctionnelle sont anormaux, développera un syndrome de manganisme clinique. Compte tenu des connaissances scientifiques actuelles et des critères de l'OMS à remplir en vue de mettre en œuvre un programme de dépistage et, par conséquent, de bonnes pratiques médicales, il n'est pas possible de recommander un programme de dépistage visant les travailleurs asymptomatiques exposés dans leur milieu de travail. Une étude prospective pourrait permettre d'apprendre davantage sur la progression du pré-manganisme ou de différents effets pré-cliniques du Mn vers le manganisme cliniquement établi.

Dans un contexte de recherche, les tests neuropsychologiques peuvent cependant être utiles au niveau des groupes, afin de mieux décrire l'évolution naturelle antérieure au manganisme, d'élaborer des lignes directrices en matière d'exposition professionnelle et d'établir les niveaux admissibles, ainsi que pour identifier les établissements, les emplois et les catégories de travailleurs à risques, de concert avec la surveillance environnementale et la mesure des biomarqueurs d'exposition.

La seule intervention préventive qui pourrait être proposée pour réduire ou éliminer le risque de développer un manganisme clinique est la réduction de l'exposition.

État du consensus

Les experts ont dégagé un consensus à propos de ces recommandations.

Fondements scientifiques

Un programme de dépistage visant à détecter des personnes asymptomatiques et à mettre en œuvre des mesures de prévention, devrait répondre aux critères suivants :

- l'incidence de la maladie est importante ;
- l'évolution naturelle de la maladie comporte une phase préclinique ;
- il existe un test de dépistage (ou une batterie de tests) qui est sûr, acceptable, facile à réaliser, abordable, précis et fiable ;
- la répartition des valeurs du test au sein de la population normale et à risque est connue ;
- il existe un seuil de positivité qui offre une sensibilité acceptable [capacité de prédire l'occurrence de la maladie, spécificité (capacité d'exclure l'occurrence de la maladie) et valeur prédictive positive (proportion des personnes qui développeront la maladie parmi celles dont le test est positif)] ;
- il existe des mesures d'intervention efficaces à la phase préclinique qui pourraient réduire ou éliminer le risque de maladie ou en modifier l'évolution.

Le manganisme clinique est un état qui a une incidence sur la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes, leur capacité de travailler et de remplir leur rôle social. De plus, à la phase clinique, certains effets sont irréversibles et la maladie peut évoluer pour atteindre un manganisme grave, même si l'exposition est radicalement réduite en écartant le travailleur atteint du milieu de travail (Huang *et al.* 1993, 1998).

Il n'existe pas d'étude prospective de suivi qui décrive l'évolution du manganisme de la phase préclinique à la phase clinique. L'évolution naturelle précoce du manganisme doit être reconstituée à partir des études transversales chez les personnes exposées à différents niveaux de manganèse, pendant des périodes différentes et à partir d'entrevues faites auprès des personnes atteintes de manganisme clinique. Il est généralement accepté que les effets du manganèse sur le système nerveux central se produisent dans un continuum de dysfonctionnements, commençant avec des perturbations neurofonctionnelles subtiles, progressant vers des signes neurologiques subcliniques, pour atteindre les manifestations neurologiques et psychiatriques cliniques du manganisme (Mergler *et al.* 1999 ; ATSDR 2000 ; ACGIH 2001).

Un large éventail de tests neuropsychologiques a été utilisé dans les études visant les groupes de personnes asymptomatiques exposées à de faibles doses de manganèse. Ces études ont été décrites en détail ailleurs (Ostiguy *et al.* 2003) et certaines sont présentées dans le sixième mandat du présent rapport (Chandra *et al.* 1981; Roels *et al.* 1987a et b, 1992 ; Iregren 1990, 1992 ; Chia *et al.* 1993a et b ; Mergler *et al.* 1994 ; Lucchini *et al.* 1995, 1999 ; Sjögren *et al.* 1996 ; Gibbs *et al.* 1999 ; ATSDR 2000).

Parmi les autres études disponibles, Bowler *et al.* (2003) ont comparé la fonction neuropsychologique, l'état émotionnel et les symptômes neuropsychologiques de 76 soudeurs de l'industrie chimique, anciens et actuels, dont le travail visait principalement le soudage de l'acier. Les soudeurs ont obtenu de moins bons résultats que les témoins pour les tests concernant l'apprentissage verbal, la mémoire à court terme, la flexibilité mentale, la rapidité de traitement visiomoteur et l'efficacité motrice. Il en était de même pour la vision des couleurs et l'état émotionnel et ils affichaient une fréquence accrue de maladies, ainsi que de symptômes psychiatriques. Au sein du groupe de soudeurs, le nombre d'heures de soudage était en corrélation négative avec les résultats de l'apprentissage verbal, de l'empan de la mémoire auditive, de la mémoire à court terme, de la flexibilité mentale et de l'efficacité motrice.

Tous les tests de la capacité fonctionnelle utilisés dans les études mentionnées ci-dessus sont jugés sûrs et acceptables pour les travailleurs. Ils ne nécessitent pas une technologie complexe et coûteuse et sont relativement faciles à administrer par des techniciens compétents. En règle générale, les résultats sont exprimés sous forme continue ou d'échelle ordinale. La répartition des valeurs au sein des populations (normales) non exposées à des substances neurotoxiques est habituellement connue et les résultats anormaux sont définis comme étant un écart de la valeur moyenne, médiane ou modale, en fonction d'un percentile choisi ou d'un écart-type. Les caractéristiques métrologiques de ces tests ont été évaluées quant à leur précision et leur fiabilité.

Pour certains tests, des taux significativement plus élevés que prévu de résultats anormaux ont été signalés pour des concentrations d'exposition dans l'air aussi faibles que 0,027 mg Mn/m³ en poussières totales (Lucchini *et al.* 1995). En règle générale, tous ces tests de la capacité fonctionnelle sont considérés comme étant des indicateurs sensibles des effets neurotoxiques précoces du manganèse (Mergler *et al.* 1997 ; Iregren 1999). Par contre, la relation quantitative entre le taux de prévalence des résultats de tests anormaux et la durée et l'intensité de différents types d'expositions environnementales au manganèse n'est pas connue de façon précise.

Aucun de ces tests de la capacité fonctionnelle ne vise de façon spécifique les effets neuropsychologiques du manganèse. Bien que les résultats des études ci-dessus présentent une certaine incohérence, l'ensemble le plus constant (spécifique) d'anomalies inclut la détérioration de la vitesse de réponse neurosensorielle, de la fonction motrice et les tests de mémoire (Iregren 1992, 1999).

La valeur de ces tests pour prédire l'occurrence du manganisme clinique n'est pas documentée. Jusqu'à maintenant, il n'existe qu'une seule étude de suivi à long terme de travailleurs exposés asymptomatiques dont les résultats ont été publiés. Roels *et al.* (1999) ont réalisé une étude longitudinale de huit ans sur la même cohorte que celle publiée en 1992 afin de vérifier la réversibilité de trois effets neurotoxiques précoces : la coordination œil-main, la stabilité des mains et le temps de réaction visuelle simple. Ils ont constaté une certaine récupération de la précision du mouvement des mains et des avant-bras après la mise en œuvre de meilleurs contrôles d'exposition ou après le retrait de l'exposition. Aucune récupération n'a été constatée en ce qui a trait à la stabilité des mains et le temps de réaction visuelle simple. Malgré le fait que deux de ces états semblent irréversibles, les auteurs ne laissent pas entendre que ces tests puissent prédire le développement du manganisme.

Sur une base individuelle, il est donc impossible de prédire qui, parmi les travailleurs asymptomatiques exposés à de faibles doses de manganèse et dont certains résultats de tests de la capacité fonctionnelle sont anormaux, développera un syndrome de manganisme clinique.

La majorité des cas de manganisme rapportés dans les publications scientifiques provenaient de l'exploitation de mines où les concentrations étaient extrêmement élevées, pouvant atteindre 900 mg Mn/m³ (Flinn *et al.* 1990 ; Rodier 1955) ou dans les fonderies (Whitlock *et al.* 1966 ; Smyth *et al.* 1973).

Schuler *et al.* (1957) ont documenté les intoxications chroniques au Mn chez des mineurs exposés de façon chronique et à l'égard desquels le tiers des échantillons d'air étaient supérieurs à 5 mg Mn/m³. La période de latence varie de quelques mois à quelques décennies. Tanaka et Lieben (1969) ont signalé sept cas de manganisme et 15 cas à la limite du diagnostic dans un groupe de 144 travailleurs exposés aux poussières et aux fumées de manganèse à des concentrations au-delà de 5 mg Mn/m³. La documentation scientifique ne signale aucun cas prouvé de manganisme clinique

pour des concentrations inférieures à 2 mg Mn/m³ (Cook *et al.* 1974 ; Rodier 1955 ; Saric *et al.* 1977 ; Schuler *et al.* 1957 ; Tanaka et Lieben 1969 ; Whitlock *et al.* 1966). Des effets neurotoxiques ont été observés après des expositions variant de un an 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).

La seule intervention préventive qui pourrait être efficace pour réduire le risque de développer le manganisme clinique est la réduction de l'exposition. Dans l'étude ci-dessus sur les travailleurs d'usines de fabrication de batteries (Roels *et al.* 1999 ; Crump *et al.* 1999), l'exposition ambiante a été réduite au cours du suivi. La comparaison entre les travailleurs exposés à la fourchette la plus faible des doses initiales et demeurant dans le milieu de travail et les personnes qui avaient quitté l'entreprise n'a pas révélé de changement en ce qui concerne le résultat.

Comme il n'existe aucune évidence d'outil de dépistage spécifique du manganèse et comme nous connaissons les conséquences potentiellement néfastes qui peuvent être associées à une étiquette « positive », il n'est pas possible de recommander un programme de dépistage visant les travailleurs asymptomatiques exposés en milieu de travail. Toutefois, des tests neuropsychologiques peuvent être utiles au niveau des groupes, afin de décrire l'évolution naturelle antérieure au manganisme, d'élaborer des lignes directrices en matière d'exposition professionnelle et d'établir les niveaux admissibles, ainsi que pour identifier les établissements, les emplois et les catégories de travailleurs à risques, de concert avec la surveillance environnementale de la concentration de manganèse dans les poussières et dans l'air, ainsi que la mesure des biomarqueurs d'exposition dans un contexte de recherche. Une telle étude devrait être réalisée de façon ponctuelle et les résultats pourraient demeurer anonymes, ne révélant que les données regroupées.

CONCLUSION

L'IRSST et la CSST sont très reconnaissants envers les experts du groupe qui ont consenti beaucoup de temps et d'efforts pour atteindre un consensus à l'égard des sept questions préparées par le comité médical. Toutes les questions ont fait l'objet d'un consensus.

Le manganisme d'origine professionnelle a été défini de façon claire et une échelle de gravité a été proposée. Des critères ont été établis pour la classification et le diagnostic du manganisme d'origine professionnelle. Les experts ont également proposé un plan pour la surveillance et le traitement des patients. Enfin, le dépistage précoce des travailleurs asymptomatiques n'a pas été recommandé. Une fois que le travailleur fait l'objet d'un diagnostic de manganisme, son exposition au manganèse ou à d'autres substances neurotoxiques devrait être maintenue au niveau le plus faible possible. La prévention, en réduisant l'exposition professionnelle au manganèse, demeure la meilleure approche pour prévenir le développement de la maladie.

À partir de ces très précieux renseignements sur les aspects médicaux, et des autres travaux qui ont été réalisés au Québec pour documenter l'exposition professionnelle des travailleurs au manganèse, il sera possible d'assurer une meilleure prise en charge de ce qui semble être, à ce moment-ci, un problème en émergence, puisque seulement deux demandes d'indemnisation avaient été présentées à la CSST avant le récent groupe de cas.

Le diagnostic devrait être plus facile à faire et la prise en charge des travailleurs atteints en sera grandement facilitée. Les paramètres d'indemnisation et les procédures de prise en charge de la CSST pourront être reconsidérés à la lumière de l'information contenue dans le présent rapport.

BIBLIOGRAPHIE

- Abe Y, Kachi T, Kato T, Ito K, Yanagisawa N, Sobue G, 1999. Diagnostic utility of positron emission tomography for parkinsonism after chronic manganese exposure. *Rinsho Shinkeigaku* 39(7): 693-9.
- ACGIH, 2001. Manganese and Inorganic Compounds, Documentation of TLV's. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, OH.
- Andersen ME, Gearhart JM, Clewell HJ, 1999. Pharmacokinetic data needs to support risk assessments for inhaled and ingested manganese. *Neurotoxicology* 20(2-3) : 161-71
- Andersen ME *et al.* 2001. The Hunt for a Cure for Parkinson's Disease. *Sci.Aging Knowl. Environ*, 2001 (1): re 1-1.
- Apostoli P, Lucchini R, Alessio L, 2000. Are current biomarkers suitable for the assessment of manganese exposure in individual workers? *Am J Ind Med* 37(3): 283-90
- Aschner M, Aschner JL, 1990. Manganese transport across the blood-brain barrier: relationship to iron homeostasis. *Brain* 24 : 857-860.
- Aschner M, Aschner JL, 1991. Manganese neurotoxicity: cellular effects and blood-brain barrier transport. *Neurosci Biobehav Rev* 15 : 333-340.
- Aschner M, Vrana KE, Zheng W, 1999. Manganese uptake and distribution in the central nervous system (CNS). *Neurotoxicology* 20 (2-3) : 173-180.
- ATSDR, 2000. Toxicological Profile For Manganese (updated). Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U.S. Department of Health and Human Services. PB2000108025, September.
- Bader M, Dietz MC, Ihrig A, Triebig G, 1999. Biomonitoring of manganese in blood, urine and axillary hair following low-dose exposure during the manufacture of dry cell batteries. *Int Arch Occup Environ Health* 72(8): 521-7.
- 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.
- Beuter A, Mergler D, de Geoffroy A, Carriere L, Belanger S, Varghese L, Sreekumar J, Gauthier S, 1994. Diadochokinesimetry: a study of patients with Parkinson's disease and manganese exposed workers. *Neurotoxicology* 15(3): 655-64.
- Bombardier CH, D'Amico C, Jordan JS, 1990. « The relationship of appraisal and coping to chronic illness adjustment ». *Behaviour Research and Therapy* 28(4) : 297-304.
- Bouchard M, Mergler D, Baldwin M, Sassine MP, Bowler R, MacGibbon B, 2003. Blood manganese and alcohol consumption interact on mood states among manganese alloy production workers, *Neurotoxicology* 24 (4-5) : 641-647.
- Bowler RM, Gysens S, Diamond E, Booty A, Hartney C, Roels HA, 2003. Neuropsychological sequelae of exposure to welding fumes in a group of occupationally exposed men. *Int J Hyg Environ Health*. 206(6):517-29.
- Bowler RM, Mergler D, Sassine MP, Larribe F, Hudnell K, 1999. Neuropsychiatric effects of manganese on mood. *Neurotoxicology* 20(2-3): 367-78.
- 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.
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos R, Steur E, Braak E, 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*. 24(2), 197-211.
- Butterworth RF, Spahr L, Fontaine S, Layrargues GP, 1995. Manganese toxicity, dopaminergic dysfunction and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 10(4) : 259-267.
- Butterworth RF, 2003. Hepatic encephalopathy - a serious complication of alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health*. 27(2) : 143-145.

- Calne DB, Chu NS, Huang CC, Lu CS, Olanow CW, 1994. Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology* 44 : 1583-1586.
- Calne DB, de la Fuente-Fernandez R, Kishore A, 1997. Contributions of positron emission tomography to elucidating the pathogenesis of idiopathic parkinsonism and dopa responsive dystonia. *J Neural Transm Suppl* 50: 47-52.
- Calne DB, Snow BJ, Lee C, 1992. Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann Neurol* 32 Suppl: S125-7.
- Calne DB, 1989. Is "Parkinson's disease" one disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry Suppl*: 18-21.
- Caparros-Lefebvre D, Cabaret M, Godefroy O, Steinling M, Remy P, Samson Y, Petit H, 1998. PET study and neuropsychological assessment of a long-lasting post-encephalitic parkinsonism. *J Neural Transm* 105(4-5): 489-95.
- Chandra SV, Shukla GS, Srivastava RS, 1981. An exploratory study of manganese exposure to welders. *Clin Toxicol* 18 : 407-416.
- Chandra SV, Tandon SK, 1973. Enhanced manganese toxicity in iron-deficient rats, *Environ Physiol Biochem* 3 : 230-235.
- Chia SE, Foo SC, Gan SL, Jeyaratnam J, Tian C, 1993a. Neurobehavioral functions among workers exposed to manganese ore. *Scand J Work Environ Health* 19 : 264-270.
- Chia SE, Goh J, Lee G, Foo S, Gan S, Bose K, 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, Foo SC, Jeyaratnam J, 1995. Postural stability among manganese exposed workers. *Neurotoxicology* 16 : 519-526.
- Chu NS, Hochberg FH, Calne DB, Olanow CW, 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, consulted March 26, 2002, <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad12.htm>.
- Clewell HJ, Lawrence GA, Calne DB, Crump KS, 2003. Determination of an occupational exposure guideline for manganese using the benchmark method. *Risk Anal* 23(5): 1031-46.
- Cook DG, Fahn S, Brait KA, 1974. Chronic manganese intoxication. *Arch Neurol* 30 : 59-64.
- Costa LG, Manzo L, 1998. « Occupational neurotoxicology » Edited by CRC Press, Boca Raton, Florida, 282 p.
- Crump KS, Rousseau P, 1999. Results From Eleven Years of Neurological Health Surveillance at a Manganese Oxide and Salt Producing Plant, *Neurotoxicology* 20:273-286.
- Davidsson L, Cederblad A, Hagebo E, Lonnerdal B, Sandstrom B, 1988. Intrinsic and extrinsic labeling for studies of manganese absorption in humans. *J Nutr* 118 : 1517-1524.
- Davis CD, Malecki EA, 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, Greger JL, 1992b. Varying levels of manganese and iron affect absorption and gut endogenous losses of manganese by rats. *J Nutr* 122 : 1300-1308.
- De la Fuente-Fernandez R, Stoessl J, 2004. The Biochemical Bases of the Placebo Effect. *Sci Eng Ethics* 10(1) : 143-150.
- Despres C, Lamoureux D, Beuter A, 2000. Standardization of a neuromotor test battery: the CATSYS system. *Neurotoxicology* 21(5): 725-35.
- 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.

- Dietz MC, Ihrig A, Bader M, Triebig G, 2001. Heidelberg Manganese Study, BAuA (Federal Institute for Occupational safety and health): 316. Research Report Fb 928.
- Diez-Ewald M, Weintraub LR, Crosby WH, 1968. Interrelationship of iron and manganese metabolism. *Proc Soc Exp Biol Med* 129 : 448-451.
- Discalzi 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.
- Donaldson J, McGregor D, LaBella F, 1982. Manganese neurotoxicity: a model for free radical mediated neurodegeneration? *Can J Physiol Pharmacol* 60 : 1398-1405.
- Dorman DC, Struve MF, Wong BA, 2001. Pharmacokinetic factors that influence manganese delivery to the brain. *CIIT Activities*, 21(7-8) : 1-8.
- Dorman DC, Breneman 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.
- Duffau H, Capelle L, Sichez N, Denvil D, Lopes M, Sichez JP, Bitar A, Fohanno D, 2002. Intraoperative mapping of the subcortical language pathways using direct stimulations. An anatomo-functional study. *Brain*, 125 : 199-214.
- Edwards R, Beuter A, 1997. Sensitivity and specificity of a portable system measuring postural tremor. *Neurotoxicol Teratol* 19(2): 95-104.
- Eichner ER, 1973. The hematologic disorders of alcoholism. *Am J Med* 54 (5) : 621-630.
- Ejima A, Imamura T, Nakamura S, Saito H, Matsumoto K, Momono S, 1992. Manganese intoxication during total parenteral nutrition. *Lancet*. 15 : 339 : 426 Letter.
- Ellenhorn MJ, Barceloux DG, 1988. *Medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*. New York, NY: Elsevier, 1047-1048.
- Ellingsen DG, Haug E, Ulvik RJ, Thomassen Y, 2003. Iron status in manganese alloy production workers. *J Appl Toxicol* 23(4): 239-47.
- Ellingsen DG, Hetland SM, Thomassen Y, 2003. Manganese air exposure assessment and biological monitoring in the manganese alloy production industry. *J Environ Monit* 5(1): 84-90.
- Emara AM, El-Ghawabi SH, Madkour OI, El-Samra GH, 1971. Chronic manganese poisoning in the dry battery industry. *Br J Ind Med* 28:78-82.
- EPA, 1984. 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, 1995. 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.
- Facca AG, Koller WC, 2003. Differential diagnosis of parkinsonism. *Adv Neurol* 91: 383-96.
- Fahn S, Elton R, 1987. Members of the UPDRS Development Committee. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DV, Goldstein M, Eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*, Vol. 2. Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information, pp. 153-163, 293-304.
- Feldman RG, 1992. Establishment of criteria to distinguish Mn neurotoxicity from parkinson's disease. Symposium on Mn toxicity, Paris.
- Feinstein AR, 1984. *In Clinical Epidemiology*. Edited by W.B. Saunders, Philadelphia
- Fendyur A, Kaiserman I, Kasinetz L, Rahamimoff R, 2004. The Burst of Mitochondrial Diseases: Neurons and Calcium”, *IMAJ* 6 : 356-359.
- Fiedler N, 1996. Neuropsychological approaches for the detection and evaluation of toxic symptoms. *Environ Health Perspect* 104 Suppl 2: 239-45.

- Fitzgerald K, Mikalunas V, Rubin H, McCarthey R, Vanagunas A, Craig RM, 1999. Hypermanganesemia in patients receiving total parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 23:333-6.
- Flinn RH, Neal PA, Reinhart WH, Dallavalle JM, Fulton WB, Dooley AE, 1940. Chronic manganese poisoning in an orecrushing mill. *Cited in Public Health Bulletin* 247:177, 1990, USPHS.
- Gibbs JP, Crump KS, Houck DP, Warren PA, Mosley WS, 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.
- Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Brown GG, Richardson RJ, 1997. Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 48(3): 650-8.
- Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Brown GG, Richardson RJ 1999. Occupational exposure to manganese, copper, lead, iron, mercury and zinc and the risk of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 20(2-3): 239-47.
- Gorell JM, Peterson EL, Rybicki BA, Johnson CC, 2004. Multiple risk factors for Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 217(2): 169-74.
- Guthrie TH Jr, Beckman JB, 1983. The direct hematopoietic toxicity of ethyl alcohol. *J Med Assoc Ga* 72(5) : 323-328.
- Haddad LM, 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, Rosemurgy AS, Olanow CW, 1996. Blood manganese correlates with brain magnetic resonance imaging changes in patients with liver disease. *Can. J. Neurol Sci.* 23 : 95-98.
- Hauser RA, Zesiewicz TA, Rosemurgy AS, Martinez C, Olanow CW, 1994. Manganese intoxication and chronic liver failure. *Ann Neurol* 36(6): 871-5.
- Heermans EH, 1998. Booze and blood: The effect of acute and chronic alcohol abuse on the hematopoietic system. *Clin Lab Sci* 11(4) : 229-232.
- Henriksson J, Tjälve 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, 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, Italy, June 23-26, 2002. Abstract Book p.147.
- Herrero Hernandez E, Valentini MC, Discalzi G, 2002. T1-weighted hyperintensity in basal ganglia at brain magnetic resonance imaging: are different pathologies sharing a common mechanism? *Neurotoxicology* 23(6): 669-74.
- Hobson DE, 2003. Clinical Manifestations of Parkinson's Disease and Parkinsonism, *Can J Neurol Sci* 30: Suppl.1 – S2-S9.
- Hochberg F, Miller G, Valenzuela R, McNelis S, Crump KS, Covington T, Valdivia G, Hochberg B, Trustman JW, 1996. Late motor deficits of Chilean manganese miners: a blinded control study. *Neurology* 47 : 788-795.
- Hoehn and Yahr. Hoehn and Yahr Staging of Parkinson's Disease. Site internet <http://neurosurgery.mgh.harvard.edu/Functional/pdstages.htm#HoehnandYahr>
- HSDB, 1993. Hazardous Substances Data Bank. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Library of Medicine.
- Horvath TL, Diano S, Leranath S, Garcia-Segura LM, Cowley MA, Shanabrough M, Elsworth JD, Sotonyi P, Roth RH, Dietrich EH, Matthews RT, Barnstable CJ, Redmond DE, 2003. Coenzyme Q Induces Nigral Mitochondrial Uncoupling and Prevents Dopamine Cell Loss in a Primate Model of Parkinson's Disease, *Endocrinology* 144:2757-2760.

- Hu MTM, White SJ, Herlihy AH, Chaudhuri KR, Hajnal JV, Brookset DJ, 2001. A comparison of ¹⁸F-Dopa PET and inversion recovery MRI in the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurology*, 56: 1195-1200.
- Huang CC, Chu NS, Lu CS, Lu CS, Wang JD, Tsai JL, Tzeng JL, Wolters EC, Calne DB, 1989. Chronic manganese intoxication. *Arch Neurol* 46 : 1104-1106.
- Huang CC, Chu NS, Lu CS, Wang JD, Tsai JL, Tzeng JL, Wolters EC, 1989. Chronic manganese intoxication. *Arch Neurol* 46 : 1104-1106.
- Huang CC, Lu C-S, Chu N-S, Hochberg FH, Lilienfeld D, Olanow CW, Calne DB, 1993. Progression after Chronic Manganese Exposure. *Neurology* 43 : 1479-1483.
- Huang CC, Chu NS, Lu CS, Chen RS, Calne DB, 1998. Long-term progression in chronic manganism: ten years of follow-up. *Neurology* 50 : 698-700.
- Huang CC, Chu NS, Lu CS, Calne DB, 1997. Cock gait in manganese intoxication. *Mov Disord* 12(5): 807-8.
- Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ, 2002. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 125: 861-870.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ, 1992. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55: 181-184.
- Hulka B, Wilcosky T, 1990. *In Biological markers in epidemiology*. Edited by Oxford University Press, New-York.
- Hulka BS, T. Wilcosky T, 1988. "Biological markers in epidemiologic research." *Arch Environ Health* 43(2): 83-9.
- Ikeda S, Yamaguchi Y, Sera Y, Ohshiro H, Uchino S, Yamashita Y, Ogawa M, 2000. Manganese deposition in the globus pallidus in patients with biliary atresia. *Transplantation* 69(11) : 2339-2343.
- Inoue N, Makita Y, 1996. Neurological aspects in human exposure to manganese, published in "Toxicology of Metals", CRC Handbook, edited by 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.
- Iregren A, Gamberale F, 1990. Human behavioral toxicology. Central nervous effects of low-dose exposure to neurotoxic substances in the work environment. *Scand J Work Environ Health* 16 Suppl 1: 17-25.
- Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, Perl DP, 2000. The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. Parkinson Study Group. *Arch Neurol* 57(3): 369-72.
- Jarvisalo J, Olkinuora M, Kiilunen M, Kivisto H, Ristola P, Tossavainen A, Aitio A, 1992. Urinary and blood manganese in occupationally nonexposed populations and in manual metal arc welders of mild steel. *Int Arch Occup Environ Health* 63(7): 495-501.
- Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA, Aguilar MV, Arrieta FJ, Jorge-Santamaria A, Cabrera-Valdivia F, Ayuso-Peralta L, Rabasa M, Vazquez A, Garcia-Albea E, et al, 1995. "Serum and urinary manganese levels in patients with Parkinson's disease." *Acta Neurol Scand* 91(5): 317-20.
- Johnson AM, Vernon PA, Almeida QJ, Grantier LL, Singarayer R, Jog MS, 2004. Screening for Parkinson's disease with response time batteries: a pilot study. *BMC Med Inform Decis Mak* 4(1): 14.

- Jover R, Compañy L, Gutiérrez A, Zapater P, Pérez-Serra J, Girona E, Aparicio JR, Pérez-Mateo M, 2003. Minimal encephalopathy and extrapyramidal signs in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 98(7) : 1599-1604.
- Kim JW, Kim Y, Cheong HK, Ito K, 1998. Manganese induced parkinsonism: a case report. *J Korean Med Sci* 13(4): 437-9.
- Kim Y, Kim JW, Ito K, Lim HS, Cheong HK, Kim JY, Shin YC, Kim KS, Moon Y, 1999. Idiopathic parkinsonism with superimposed manganese exposure: utility of positron emission tomography. *Neurotoxicology* 20(2-3): 249-52.
- Komaki H, Maisawa S, Sugai K, Kobayashi Y, 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, Lichtnecker H, 1995. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet* 346 : 270-274.
- Ku MC, Huang CC, Kuo HC, Yen TC, Chen CJ, Shih TS, Chang HY, 2003. High Signal Intensities on T1-Weighted MRI as a Biomarker of Exposure to Manganese. *Eur Neurol* 50 : 220-224.
- Kung HF, Kim H, Kung M-P, Meegalla SK, Plossl K, Lee H-K, 1996. Imaging of dopamine transporters in humans with technetium 99m TRODAT-1. *Eur J Nucl Med* 23: 1527-1530.
- Ky S, Deng H, Xie P, 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.
- Layrargues GP, Rose C, Spahr L, Zayed J, Normandin L, Butterworth RF, 1998. Role of manganese in the pathogenesis of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 13(4) : 311-7.
- Layrargues GP, Shapcott D, Spahr L, Butterworth RF, 1995. Accumulation of manganese and copper in pallidum of cirrhotic patients: role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy? *Metab Brain Dis* 10(4): 353-6.
- Levy BS, Nassetta WJ, 2003. Neurologic effects of manganese in humans: a review. *Int J Occup Environ Health* 9(2): 153-63.
- Levy G, Louis ED, Cote L, Perez M, Mejia-Santana H, Andrews H, Harris J, Waters C, Ford B, Frucht S, Fahn S, Marder K, 2005. Contribution of aging to the Severity of Different Motor Signs in Parkinson Disease. *Arch Neurol* 62 : 467-472.
- Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, Quinn N, Sethi KD, Shults C, Wenning GK, 2003. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 18(5): 467-86.
- Lu CS, Huang CC, Chu NS, Calne DB, 1994. Lévodopa failure in chronic manganism. *Neurology*. 44:1600-1602.
- Lucchini R, Selis L, Folli D, Apostoli P, Mutti A, Vanoni O, Iregren A, Alessio L, 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, Placidi D, Albini E, Migliorati P, Mergler D, Sassine MP, Palmi S. Alessio L, 1999. Long term exposure to "low levels" of manganese oxides and neurofunctional changes in ferroalloy workers. *Neurotoxicology* 20 : 287-298.
- Lucchini R, Albini E, Placidi D, Gasparotti R, Pigozzi MG, Montani G, Alessio L, 2000. Brain magnetic resonance imaging and manganese exposure." *Neurotoxicology* 21(5): 769-75.
- Lucchini R, Bergamaschi E, Smargiassi A, Festa D, Apostoli P, 1997. Motor function, olfactory threshold, and hematological indices in manganese-exposed ferroalloy workers. *Environ Res* 73(1-2): 175-80.
- Luse I, Bake MA, Bergmanis G, Podniece Z, 2000. Risk assessment of manganese. *Cent Eur J Public Health* 8 Suppl: 51.

- Lydén A, Larsson B, Lindquist NG, 1984. Melanin affinity of manganese. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 55 : 133-138.
- Marek K, Dopamine Transporter and SPECT Imaging: a tool to monitor Parkinson's disease. *The Parkinson Report* 1999. <http://www.Parkinson.org/>.
- Martin WR, Palmer MR, Patlak CS, Calne DB, 1989. "Nigrostriatal function in humans studied with positron emission tomography." *Ann Neurol* 26(4): 535-42.
- McKinney AM, Filice RW, Teksam M, Casey S, Truwit C, Clark HB, Woon C, Liu HY, 2004. "Diffusion abnormalities of the globi pallidi in manganese neurotoxicity. *Neuroradiology* 46(4) : 291-295.
- Mena I *et al.*, 2000. Early Diagnosis of Parkinson's Disease: Neuro SPECT by Means of Trodat-1 Tc 99 M, a Marker of the Dopamine Transporter. Presentation at the 6th International Congress of Parkinson's disease and Movement disorders, June 11-15, 2000. Barcelona, Spain.
- Mena I, Horiuchi K, Lopez G, 1974. Factors enhancing entrance of manganese into brain: iron deficiency and age. *J Nucl Med* 15 : 516.
- Mena I, Horiuchi K, Burke K, Cotzias GC, 1969. Chronic manganese poisoning. Individual susceptibility and absorption of iron. *Neurology* 19 : 1000-1006.
- Mena I, Marin O, Fuenzalida S, Cotzias GC, 1967. Chronic manganese poisoning. Clinical picture and manganese turnover. *Neurology* 17 : 128-136.
- Mergler D, 1996. Manganese: the controversial metal: at what levels can deleterious effects occur? *Can J Neuro Sci.* 23:93-94.
- Mergler D, Baldwin M, 1997. Early manifestations of manganese neurotoxicity in humans: an update. *Environmental research*, 78(1-2) : 92-100.
- Mergler D, Huel G, Bowler R, Iregren A, Bélanger S, Baldwin M, Tardif R, Smargiassi A, Martin L, 1994. Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese. *Environmental Research* 64:151-180.
- Mergler D, Baldwin M, Bélanger S, Larribe F, Beuter A, Bowler R, Panisset M, Edward R, de Geoffroy A, Sassine M-P, Hudnell K, 1999. Manganese neurotoxicity, a continuum of dysfunction: results from a community based study. *Neurotoxicology* 20 : 327-342.
- Michot F, Gut J, 1987. Alcohol-induced bone marrow damage. A bone marrow study in alcohol-dependent individuals. *Acta Haematol* 78(4) : 252-257
- Mitra K, Gangopadhaya PK, Das SK, 2003. Parkinsonism plus syndrome--a review. *Neurol India* 51(2): 183-8.
- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease, 2003. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov. disord.* Jul; 18(7): 728-750.
- Nelson K, Golnick J, Korn T, Angle C, 1993. Manganese encephalopathy: utility of early magnetic resonance imaging. *Br J Ind Med* 50(6): 510-3.
- Newland MC, 1999. Animal models of manganese's neurotoxicity. *Neurotoxicology* 20(2-3): 415-32.
- Newland MC, Cox C, Hamada R, Oberdorster G, Weiss B, 1987. The clearance of manganese chloride in the primate. *Fundam App Toxicol* 9, 314-28.
- Newland MC, Ceckler TL, Kordower JH, Weiss B, 1989. Visualizing manganese in the primate basal ganglia with magnetic resonance imaging. *Exp Neurol* 106(3): 251-8.
- Newton MP, Brody EM, 1969. "Assessment of older people self-maintaining and instrumental activities of daily living". *Gerontologist* 9: 179-186.
- 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, Hazell AS, 2002. Manganese neurotoxicity: an update of pathophysiologic mechanisms. *Metab Brain Dis* 17(4): 375-87.
- Nunnally JC, 1978. *In Psychometric theory*, 2nd Edition, McGraw-Hill Book Company, New-York.
- Oberdoerster G, Cherian G, 1988. Proceedings, 17th Rochester International. Conf. Environ. Toxicol. Biological Monitoring of Toxic Metals. TW Clarkson ed., New York, Plenum Press.
- Olanow CW, 2004. Manganese-Induced parkinsonism and Parkinson's Disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1012 : 1-15.
- Olanow CW, Good PF, Shinotoh H, Hewitt KA, Vingerhoets F, Snow BJ, Beal MF, Calne DB, Perl DP, 1996. Manganese intoxication in the rhesus monkey: a clinical, imaging, pathologic, and biochemical study. *Neurology* 46(2): 492-8.
- Olanow CW, Tatton WG, 1999. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci* 22: 123-44.
- Ostiguy C, Malo S, Asselin P, 2003. Synthesis of scientific knowledge on the health risks following occupational exposure to manganese, IRSST report R-349, IRSST, Montréal, Québec, 38 p.
- Pal PK, Samii A, Calne DB, 1999. Manganese neurotoxicity: a review of clinical features, imaging and pathology. *Neurotoxicology* 20 : 227-238.
- Pal PK, Leung J, Hedrich K, Samii A, Lieberman A, Nausieda PA, Calne DB, Breakefield XO, Klein C, Stoessl AJ, 2002. [18F]-Dopa positron emission tomography imaging in early-stage, non-parkin juvenile parkinsonism. *Mov Disord* 17(4): 789-94.
- Pal PK, Lee CS, Samii A, Schulzer M, Stoessl AJ, Mak EK, Wudel J, Dobko T, Tsui JKC, 2001. Alternating two finger tapping with contralateral activation is an objective measure of clinical severity in Parkinson's disease and correlates with PET [18F]-DOPA Ki. *Parkinsonism Relat Disorders.* 7(4), 305-309.
- Pal PK, Samii A, Calne DB, 2002. Cardinal Features of Early Parkinson's Disease http://www.demosmedpub.com/factor_weiner_pd06.pdf.
- Pal PK, Wszolek ZK, Uitti R, Markopoulou K, Calne SM, Stoessl AJ, Calne DB, 2001. Positron emission tomography in pallido-ponto-nigral degeneration (PPND) family (frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17 and point mutation in tau gene). *Parkinsonism Relat Disorders* 7(2): 81-88.
- Piccini P, Whone A, 2004. "Functional brain imaging in the differential diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 3(5): 284-90.
- Poewe W, Wenning G, 2002. The differential diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 9 Suppl 3: 23-30.
- Pomier-Layrargues G, Spahr L, Butterworth RF, 1995. [lettre]. *Lancet* 345 : 735.
- Racette BA, McGee-Minnich L, Moerlein SM, Mink JW, Videen TO, Perlmutter JS, 2001. Welding-related parkinsonism: clinical features, treatment, and pathophysiology. *Neurology* 56(1): 8-13.
- Racette BA, Antenor JA, McGee-Minnich L, Moerlein SM, Videen TO, Kotagal V, Perlmutter JS, 2005. (online in advance of print) [18F]FDOPA PET and clinical features in parkinsonism due to manganism. *Movement disorders*, 5p.
- Ravina B, Eidelberg D, Ahlskog JE, Albin RL, Brooks DJ, Carbon M, Dhawan V, Feigin A, Fahn S, Guttman M, Gwinn-Hardy K, McFarland H, Innis R, Katz RG, Kieburtz K, Kish SJ, Lange N, Langston JW, Marek K, Morin L, Moy C, Murphy D, Oertel WH, Oliver G, Palesch Y, Powers W, Seibyl J, Sethi KD, Shults CW, Sheehy P, Stoessl AJ, Holloway R, 2005. The role of radiotracer imaging in Parkinson disease. *Neurology*, 64: 208-215.

- Ravina BM, Fagan SC, Hart RG, Hovinga CA, Murphy DD, Dawson TM, Marler JR, Neuroprotective agents for clinical trials in Parkinson's disease: A systematic assessment. *Neurology*, April 22, 2003; 60 (8):1234-1240.
- Rehnberg GL, Hein JF, Carter SD, Linko RS, Laskey JW, 1982. Chronic ingestion of Mn_3O_4 by rats: tissue accumulation and distribution of manganese in two generations. *J Toxicol Environ Health* 9 : 175-88.
- Ring HA, Serra-Mestres J, 2002. Neuropsychiatry of the basal ganglia, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 72: 12-21.
- Rodier J, 1955. Manganese poisoning in Moroccan miners. *Br J Ind Med* 12 : 21-35.
- Roels H, Lauwerys R, Buchet JP, Genet P, Sarhan MJ, Hanotiau I, De Fays M, Bernard A, Stanescu D, 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, Sarhan MJ, De Fays M, Hanotiau I, Buchet JP, 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, Lauwerys R, 1992. Health risk assessment of chronic exposure to MnO_2 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, Ceulemans E, Lauwerys RR, 1992. Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. *Br J Ind Med* 49(1): 25-34.
- Roels H, Ortega Eslava MI, Ceulemans E, Robert A, Lison D, 1999. Prospective study on the reversibility of neurobehavioral effects in workers exposed to manganese dioxide. *Neurotoxicology* 20 : 255-272.
- 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.
- Rose C, Butterworth RF, Zayed J, Normandin L, Todd K, Michalak A, Spahr L, Huet PM, Pomier-Layrargues G, 1999. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology* 117(3) : 640-644.
- Rosenstock HA, Simons DG, Meyer JS, 1971. Chronic manganism: neurologic and laboratory studies during treatment with lévodopa. *J Am Med Assoc* 217 : 1354-1358.
- 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.
- Sassine MP, Mergler D, Bowler RM, Hudnell HK, 2002. Manganese accentuates adverse mental health effects associated with alcohol use disorders. *Biol psychiatry* 51(11) : 909-921
- Savage D, Lindenbaum J, 1986. Anemia in alcoholics. *Medicine* 65(5) : 322-38.
- Schuler P, Oyanguren H, Maturana V, Valenzuela A, Cruz R, Plaza V, Schimdt E, Haddad R, 1957. Manganese poisoning: environmental and medical study at a Chilean mine. *Ind Med Surg* 26 : 167-173.
- Schwab and England, 1969. Activities of daily living. In: Gillingham FJ, Donaldson MC, Eds. *Third Symp. of Parkinson's Disease*, Edimburg, Scotland. Eds. Livingstone, pp. 152-157.
- Segura-Aguilar J, 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.
- Shinotoh H, Calne DB, 1995. The use of PET in Parkinson's disease. *Brain Cogn* 28(3): 297-310.
- Shinotoh H, Snow BJ, Hewitt KA, Pate BD, Doudet D, Nugent R, Perl DP, Olanow W, Calne DB, 1995. MRI and PET studies of manganese-intoxicated monkeys. *Neurology* 45(6): 1199-204.

- Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, Flint Beal M, Haas R, Plumb S, Juncos JL, Nutt J, Shoulson I, Carter J, Kompoliti K, Perlmutter JS, Reich S, Stern M, Watts RL, Kurlan R, Molho E, Harrison M, Lew M and the Parkinson Study Group, 2002. Effects of Coenzyme Q10 in Early Parkinson Disease: Evidence of Slowing of the Functional Decline. *Arch Neurol*, 59: 1541-1550.
- Sjögren B, Gustavsson P and 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, Wennberg A, 1996. Effects on the nervous system among welders exposed to aluminum and manganese. *Occup Environ Med* 53 : 32-40.
- Smyth LT, Ruhf RC, Whitman NE and 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, Bui L, Therrien G, Milete PC, Lebrun LH, Zayed J, Leblanc A, Pomier-Layrargues G, 1996. Increased blood manganese in cirrhotic patients: relationship to pallidal magnetic resonance signal hyperintensity and neurological symptoms. *Hepatology* 24 : 1116-1120.
- Sziraki I, Mohanakumar KP, Rauhala P, Kim HG, Yeh KJ, Chiueh CC, 1998. Manganese: a transition metal protects nigrostriatal neurons from oxidative stress in the iron-induced animal model of parkinsonism. *Neuroscience* 85(4): 1101-11.
- Tanaka S, Lieben J, 1969. Manganese poisoning and exposure in Pennsylvania. *Arch Environ Health* 19 : 674-684.
- Tanner CM, 1992. Occupational and environmental causes of Parkinsonism. *In Unusual occupational disease*. D. J. Shisterman. Philadelphia, Hanley & Belfus Inc. 7: 503-13.
- Tanner CM, Aston DM, 2000. Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. *Curr Opin Neurol* 13(4): 427-30.
- Tjälve H, Henriksson J, Tallkvist J, Larsson BS, Lindquist NG, 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.
- Verity MA, 1999. Manganese toxicity: a mechanistic hypothesis. *Neurotoxicology* 20:489-498.
- Wennberg A, 1994. Neurotoxic effects of selected metals. *Scand J Work Environ Health* 20 Spec No: 65-71.
- Ward C and Gibb W, 1990. Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. *In Advances in neurology : Parkinson's disease: Anatomy, Pathology, and Therapy*. Streifler M, Korczyn A, Melamed E, Youdim M, Editors, New-York, Raven.
- Wennberg A, Iregren A, Struwe G, Ciginsky G, Hagnam M, Johannson L, 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, Bittenbender JB, 1966. Chronic neurological disease in two manganese steel workers. *Am Ind Hyg Assoc J* 27 : 454-459.
- WHO, 1986. Diseases caused by manganese and its toxic compounds. Early detection of occupational diseases, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 69-73.
- Wolters EC, Huang CC, Clark C, Peppard RF, Okada J, Chu NS, Adam MJ, Ruth TJ, Li D, Calne DB, 1989. Positron emission tomography in manganese intoxication. *Ann Neurol* 26(5): 647-51.
- Wolters EC, Francot C, Bergmans P, Winogrodzka A, Booij J, Berendse HW, Stoof JC, 2000. Preclinical (premotor) Parkinson's disease. *J Neurol* 247 Suppl 2: II103-9.
- Yamada M, Ohno S, Okayasu L, Hatakeyama S, Watanabe H, Ushio K, Tsukagoshi H, 1986. Chronic manganese poisoning: a neuropathological study with determination of manganese distribution in the brain. *Acta Neuropathol (Berl)* 70:273-278.

ANNEXE A – Batterie de tests neuropsychologiques courts

Fonction	Test	Durée (en min)	
Mini-examen de l'état mental		5	
Fluidité verbale	COWAT	4	
Flexibilité mentale et traitement de l'information	Stroop Color-Word Test	4	
Attention divisée	Trigrammes auditifs	4	
Traitement de l'information et aptitude à changer de stratégie cognitive	Trails A et B	5	
Mémoire des chiffres	Test de mémoire des chiffres	3	
Apprentissage verbal	Listes de mots	5	
Dextérité des doigts	Tapement des doigts	3	
Habilité tactile	Test de Hayes	2	
Motricité globale tactile	Santa Ana	3	
Force de préhension	Dynamomètre	1	
Tremblement d'écriture	Test d'écriture entre des lignes parallèles	2	
	Trémomètre	9 Hole Tremor Test	3
Habilités visuo-spatiales et sensori-motrices	Test chiffres-symboles	2	
Planification, organisation et mémoire immédiate	Copier la figure complexe Rey-Osterrieth	3	
Rey – 15 éléments		1	
Mémoire verbale	Listes de mots	5	
Batterie de tests sur l'attention visuelle (informatisée)		10-12	

ANNEXE B – Batterie de tests neuropsychologiques approfondis

Domaine	Fonction	Test	Durée (en min)	
Moteur	Coordination	Santa Ana	5	
	Habilité tactile, coordination	Test de Hayes	5	
	Motricité fine	Tapement des doigts	4	
	Force de préhension	Dynamomètre	3	
	Tremblement		Test d'écriture entre des lignes parallèles	3
			Trémomètre	5
			Test de la stabilité des mains	
	Temps de réaction visuelle	Test de l'attention visuelle (VAT)	12	
	Somatosensorielle	Éléments moteurs de Luria	1	
	Sensoriel	Vision	Acuité visuelle (Snellen)	3
Vision		Sensibilité au contraste (Vistech 6000)	15	
Vision		Vision des couleurs (test D-15 de Lanthony)	5	
Vision		Bandes de Schirmer	2	
Cognitif	Rapidité neuro-motrice	Annulation ou symbole	3	
	Rapidité neuro-motrice, mémoire visuelle	Test chiffres-symboles / Test chiffres-symboles (mémoire)	3	
	Apprentissage, maintien de la concentration et mémoire	Trigrammes auditifs (ACT)	10	
	Concentration et mémoire			
	Niveau verbal et de lecture	Test de rendement général (3), sous-test de lecture	10	
	Fluidité verbale	COWAT	4	
	Fluidité des catégories	Nommer des animaux	2	
	Mémoire auditive		Test d'appellation de Boston	
			Mémoire des chiffres (croissant et décroissant)	5
	Fonction d'exécution	Test de classement D-KEFS	5	
	WMS-III	Mémoire spatiale	Empan spatial (dans les deux sens)	5
	WAIS-III	Apprentissage verbal	Listes de mots I et II	10
			Block Design	8
Arithmétique			8	
Picture Completion			8	
Rapidité neuro-motrice, mémoire visuelle		Digit Symbol Coding & Recall	5	
Mémoire visuelle		Figure de Rey-Osterrieth, copie, mémoire et attente	10	
Traitement de l'information et changement de concepts			Trails A et B	5
			Stroop Color-Word Test	4
			Test de Rey (15 éléments) et/ou	3
Simulation		test de mémoire simulée (TOMM)	10	

ANNEXE C - Tests des affects, de l'humeur

Test	Durée (en min)
Symptom Checklist-90 Item - R (liste de vérification des symptômes)	15
Relative Patient Questionnaire (questionnaire relatif des patients)	10
Questionnaire d'autoévaluation de l'humeur (Profile of Mood States, POMS)	10
Échelle de dépression de Beck et Échelle d'anxiété de Beck	10
Questionnaire BRFSS (Behavioral Risk Factor Surveillance System, système américain de surveillance des facteurs de risque) (nombre de jours par mois de bonne santé mentale et physique)	5

Annexe D – Diagnostics différentiels de parkinsonisme (reproduit avec autorisation, Hobson, 2003)

Affections dégénératives primaires avec parkinsonisme

Héréditaires

Maladie de Parkinson génétique ; [types avec site de gènes confirmé et type de transmission]
Maladie d'Alzheimer
Maladie d'Huntington
Atrophies spino-cérébelleuse (SCA2, SCA3)
Acantocytose neurologique
Dystonie dopa-sensible
Atrophie dentatorubrale-pallidoluisiane
Neurodégénérescence associée à la pantothénate kinase, anciennement la maladie de Hallervorden-Spatz
Dépression familiale, hypoventilation alvéolaire et parkinsonisme
Maladie des inclusions neurales intranucléaires

Sporadiques

Maladie de Parkinson idiopathique
Syndromes de Parkinson « plus » :
Paralysie supranucléaire progressive
Atrophie systématisée multiple
Dégénérescence corticale des noyaux gris centraux
Démence à corps de Lewy
Maladie d'Alzheimer
Maladie de Pick
Complexe SLA-Parkinson-démence (syndrome de l'île de Guam)
Syndrome hémiparkinsonisme-hémiatrophie

Affections secondaires avec parkinsonisme

Héréditaires

Maladie de Wilson
Maladie de Gaucher
Gangliosidose à GM1
Maladie de Chediak-Higashi

Sporadiques

Affections toxiques (1-méthyl-4-phényl-1,2,5,6-tétrahydropyridine, oxyde de carbone, sulfure de carbone, cyanure, manganèse)
Dégénérescence hépatocérébrale (non wilsonienne)
Affections endocriniennes (hypothyroïdie, hypoparathyroïdie)
Lésions (malformation artérioveineuse, néoplasme – syndrome primitif ou métastatique ou paranéoplasique)
Affections vasculaires (vasculite, infarctissement, état lacunaire)
Affections liées aux infections (encéphalite virale, syphilis, VIH, maladie Creutzfeldt-Jakob)
Traumatismes
Affections auto-immunitaires ou inflammatoires

Manque de substrat (hypoxie, hypoglycémie)

Autres

Hydrocéphalie à pression normale

Affections provoquées par les médicaments (directement ou par sevrage)

Neuroleptiques classiques	(p. ex., halopéridol, chlorpromazine, perphénazine)
Neuroleptiques récents	(p. ex., tartrate de rispéridone tartrate, olanzapine)
Inhibiteurs du recaptage de dopamine	(p. ex., réserpine, tetrabénazine)
Inhibiteurs gastro-intestinaux de dopamine	(p. ex., métopropramide)
Inhibiteurs calciques amlodipine)	(p. ex., chlorhydrate de flunarizine, vérapamil,
Inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine	(p. ex., chlorhydrate de fluoxétine)
Tricycliques	(p. ex., amytriptiline)
Anticonvulsifs	(p. ex., diphénylhydantoïne, carbamazépine, acide valproïque)
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase	(p. ex., phénelzine)
Benzodiazépines	(p. ex., diazépam, clonazépam, bromazépam)
Autres médicaments	Chlorhydrate de trazodone, buspirone, lithium, amphétamines, cocaïne, mépéridine, amiodarone, H1 et H2-bloquants.