



**301**

**DC32**

Projet d'ouverture et d'exploitation d'une mine  
d'apatite à Sept-Îles

6211-08-009

# Évaluation du risque pour la santé humaine du manganèse inhalé



*Santé Canada est le ministère fédéral qui aide les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé. Nous évaluons l'innocuité des médicaments et de nombreux produits de consommation, aidons à améliorer la salubrité des aliments et offrons de l'information aux Canadiennes et aux Canadiens afin de les aider à prendre de saines décisions. Nous offrons des services de santé aux peuples des Premières nations et aux communautés inuites. Nous travaillons de pair avec les provinces pour nous assurer que notre système de santé répond aux besoins de la population canadienne.*

Publication autorisée par le ministre de la Santé.

*Évaluation du risque pour la santé humaine du manganèse inhalé* est disponible sur Internet à l'adresse suivante:  
<http://www.santecanada.gc.ca/>

Also available in English under the title:  
*Human Health Risk Assessment for Inhaled Manganese*

La présente publication est également disponible sur demande sur disquette, en gros caractères, sur bande sonore ou en braille.

Pour obtenir plus de renseignements ou des copies supplémentaires, veuillez communiquer avec :

Publications  
Santé Canada  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9  
Tél. : 613-954-5995  
Télec. : 613-941-5366  
Courriel : [info@hc-sc.gc.ca](mailto:info@hc-sc.gc.ca)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2010.

La présente publication peut être reproduite sans autorisation dans la mesure où la source est indiquée en entier.

SC Pub.: 100123  
Cat.: H128-1/10-600F  
ISBN: 978-1-100-94057-1

# **Évaluation du risque pour la santé humaine du manganèse inhalé**

**Préparé par :**

**Bureau de l'eau, de l'air  
et des changements climatiques  
Direction générale de la santé  
environnementale et de la sécurité  
des consommateurs**

**Remerciements :****Contributeurs externes :**

Grace Wood – Ottawa, Canada

D<sup>r</sup> Michael Aschner – professeur, Vanderbilt University  
School of Medicine, Nashville, TN, É.-U.

D<sup>r</sup> David Dorman – College of Veterinary Medicine, North  
Carolina State University, Raleigh, Caroline du Nord, É.-U.

**Pairs examinateurs :**

D<sup>r</sup> J. Michael Davis, Senior Science Advisor, Office of  
Research and Development, United States Environmental  
Protection Agency

D<sup>r</sup> Mildred Williams Johnson, Senior Toxicologist, U.S.  
Department of Health and Human Services, Agency for  
Toxic Substances and Disease Registry

D<sup>r</sup> Harry Roels, Unité de toxicologie industrielle et de  
médecine du travail, Université catholique de Louvain,  
Belgique

D<sup>r</sup> Jerome Roth, Department of Pharmacology and  
Toxicology, School of Medicine and Biomedical Sciences,  
The State University of New York, University at Buffalo

Nous tenons à souligner la contribution précieuse du D<sup>r</sup>  
Roberto Lucchini de l'Institut de santé au travail de  
l'Université de Brescia, qui a partagé avec nous une impor-  
tante base de données aux fins de l'évaluation quantitative  
du risque et qui a participé aux discussions entourant  
l'analyse et l'interprétation des résultats. De plus, nous  
voulons remercier les collègues du D<sup>r</sup> Lucchini qui ont con-  
tribué à la mise sur pied de cette base de données et ont  
consenti à partager ces renseignements avec Santé Canada:  
D<sup>r</sup> Lorenzo Alessio (Chef du département de la santé au tra-  
vail, Université de Brescia), D<sup>r</sup> Pietro Apostoli (Chef du  
département de l'hygiène industrielle, Université de  
Brescia) et D<sup>r</sup> Antonio Mutti (Laboratoire de toxicologie  
industrielle, Université de Parme).

**Veillez adresser vos questions à :**

Division des sciences de la qualité de l'air et de la santé  
Bureau de l'eau, de l'air et des changements climatiques  
Santé Canada  
269, ave. Laurier O., PL4903c  
Ottawa, Ontario  
Canada K1A 0K9  
Courriel : air@hc-sc.gc.ca

# TABLE DES MATIÈRES

<b>Sommaire</b> .....	vii	<b>5. Exposition au manganèse inhalé</b> .....	23
<b>1. Introduction</b> .....	1	5.1 Études en population sur l'exposition au manganèse .....	23
1.1 Les émissions de manganèse au Canada .....	1	5.2 Autres études sur l'exposition au manganèse .....	25
1.2 Caractère essentiel et toxicité du manganèse chez l'être humain .....	1	5.3 Concentrations ambiantes de manganèse respirable au Canada .....	27
1.3 Concentrations de référence pour le manganèse inhalé .....	2	5.4 Sources des émissions de manganèse et concentrations micro-environnementales de manganèse .....	27
1.4 Objectifs du présent document .....	2	<b>6. Évaluation quantitative du risque pour le manganèse inhalé</b> .....	30
<b>2. Toxicocinétique du manganèse</b> .....	3	6.1 Choix d'une étude déterminante .....	30
2.1 Absorption et rétention .....	3	6.2 L'ensemble de données de Lucchini et coll. (1999) .....	31
2.2 Le transport et la répartition du manganèse .....	4	6.3 Sous-populations sensibles et effets interactifs .....	32
2.3 Concentrations du manganèse dans les tissus .....	5	6.4 Analyse dose-effet : méthode d'analyse de la concentration admissible .....	33
2.4 Biomarqueurs pour l'exposition au manganèse .....	5	6.5 Résultats pour l'exposition respirable moyenne (ARE) dans les antécédents de travail .....	34
2.5 Excrétion et clairance du manganèse .....	6	6.6 Résultats pour l'exposition respirable moyenne pour une période de cinq ans (ARE5) .....	35
<b>3. Toxicité du manganèse, études in vitro et mécanisme d'action</b> .....	8	6.7 Résultats pour les sous-populations sensibles .....	35
3.1 Neuropathologie du manganèse .....	8	6.8 Résumé des analyses de la concentration admissible .....	35
3.2 Effets sur le comportement .....	9	6.9 Études justificatives .....	37
3.3 Modèle des effets neurotoxiques du manganèse .....	10	<b>7. Calcul d'une « concentration de référence » pour le manganèse inhalé</b> .....	40
3.4 Facteurs de susceptibilité .....	10	7.1 Exposition pondérée par un coefficient temps .....	40
3.5 Effets sur le développement et la reproduction .....	11	7.2 Facteurs d'incertitude .....	40
3.6 Autres effets systémiques .....	11	7.2.1 Variabilité intra-espèce .....	40
3.7 Génotoxicité et cancérogénicité du manganèse .....	12	7.2.2 Incertitudes additionnelles dans la base de données .....	43
<b>4. Effets du manganèse sur la santé humaine</b> .....	13	7.3 Calcul d'une concentration de référence pour le manganèse inhalé au Canada .....	45
4.1 Neurotoxicité subclinique du manganèse : effets sur la fonction motrice et le temps de réaction .....	13	7.4 Analyse alternative de l'ensemble de données de Lucchini et coll. (1999) .....	47
4.2 Neurotoxicité subclinique du manganèse : effets sur la cognition, la mémoire, l'attention et la fonction sensorielle .....	19	7.5 Conclusions .....	48
4.3 Neurotoxicité subclinique du manganèse : effets sur la prolactine .....	19	<b>8. Bibliographie</b> .....	50
4.4 Neurotoxicité subclinique du manganèse : symptômes subjectifs et humeur .....	20	<b>9. Annexe A – Données sommaires de l'étude de Lucchini et coll. (1999)</b> .....	64
4.5 Progression des effets et rétablissement après une exposition au manganèse .....	20		
4.6 Neurotoxicité du manganèse : sous-populations sensibles .....	20		
4.7 Autres paramètres de santé .....	22		

## LISTE DES TABLEAUX

### Tableau 4-1

Résultats d'études épidémiologiques: effet de l'exposition au manganèse dans des tests mesurant les habiletés motrices et le temps de réaction♦ .....14

### Tableau 4-2

Résultats d'études épidémiologiques: effet de l'exposition au manganèse dans des tests de cognition, de mémoire et des tests sensoriels .....16

### Tableau 4-3

Résultats d'études épidémiologiques: effet d'une exposition au manganèse sur les symptômes et l'humeur. ....18

### Tableau 6-1

Paramètres neurofonctionnels examinés dans l'étude de Lucchini et coll. (1999) .....33

### Tableau 6-2

Résumé des estimations pour la LICCA<sub>05</sub> avec les paramètres d'exposition au manganèse ARE et ARE5. Les résultats des modèles log-linéaires et linéaires représentent les estimations minimales et maximales pour la LICCA<sub>05</sub>, respectivement. ....36

### Tableau 7-1

Concentrations de référence pour l'inhalation de manganèse à partir des analyses de la CA de Lucchini et coll. (1999) .....45

### Tableau 7-2

Analyse alternative de l'ensemble de données de Lucchini et coll. (1999): les résultats de test *t* pour deux échantillons avec correction de Bonferroni. ....47

### Tableau 9-1

Résumé des données de Lucchini et coll. : données ajustées pour les paramètres de santé ayant un dose-effet significatif avec ARE, selon les sujets non exposés et les travailleurs exposés au manganèse dont les valeurs ARE sont sous ou supérieures à la médiane. . .64

### Tableau 9-2

Résumé des données de Lucchini et coll. : données ajustées pour les paramètres de santé ayant un dose-effet significatif avec ARE5, selon les sujets non exposés et les travailleurs exposés au manganèse dont les valeurs ARE5 sont sous ou supérieures à la médiane. . . .64

### Tableau 9-3

Résumé de l'ensemble de données de Lucchini et coll. : données non ajustées pour les variables continues de confusion, de l'exposition et de paramètres de santé chez les sujets témoins et les travailleurs exposés au manganèse. ....65

### Tableau 9-4

Résumé de l'ensemble de données de Lucchini et coll. : données non ajustées pour les variables confusionnelles catégorielles, divisées en valeurs pour les sujets témoins et les travailleurs exposés. ....66

## LISTE DES FIGURES

### Figure 5-1

Comparaison des concentrations de manganèse et des facteurs d'enrichissement à Toronto (T), Indianapolis (I) et Riverside (R) pour les  $PM_{2.5}$  et  $PM_{10}$  de manganèse. La bande inférieure représente la médiane et la bande supérieure le 90<sup>e</sup> centile. (SEP=exposition personnelle) . .25

### Figure 5-2

Comparaison des résultats provenant d'études sur l'exposition personnelle aux  $PM_{2.5}$  de manganèse (SEP=surveillance de l'exposition personnelle; FST=fumée secondaire du tabac; non-pro.=population n'ayant pas d'exposition professionnelle seulement) . . . . .26

### Figure 5-3

Comparaison des résultats provenant d'études sur l'exposition aux  $PM_{10}$  de manganèse (SEP=surveillance de l'exposition personnelle; rés.=résidentielle; non-pro.=population n'ayant pas d'exposition professionnelle seulement) . . . . .26

### Figure 5-4

Moyenne arithmétique des concentrations de  $PM_{2.5}$  de manganèse aux sites du RNSPA, 2005 (prolongement des lignes=95<sup>e</sup> centile) . . . . .28

### Figure 5-5

Moyenne arithmétique des concentrations de  $PM_{10}$  de manganèse aux sites du RNSPA, 2005 (prolongement des lignes=95<sup>e</sup> centile) . . . . .29

### Figure 7-1

Estimations de la concentration de référence à partir des données de Lucchini et coll. (1999) pour tous les paramètres de santé. Celles qui sont calculées à partir de l'ARE sont à la gauche du trait vertical et de l'ARE5 à la droite. . . . .46

## LISTE DES ACRONYMES ET DES ABRÉVIATIONS

CA	concentration admissible	Mn	manganèse
CA <sub>05</sub>	concentration associée à une augmentation de 5 % du risque d'être dans la fourchette anormale d'un paramètre de santé	MnS	manganèse sanguin
DMENO	dose minimale avec effet nocif observé	MnR	manganèse respirable
DSENO	dose sans effet nocif observé	MnT	manganèse total (en suspension dans l'air)
DMT-1	transporteur de métaux divalents	MnU	manganèse urinaire
É.-T.	écart type	MP	maladie de Parkinson
LCR	liquide céphalorachidien	OMS	Organisation mondiale de la Santé
LICCA	limite inférieure de l'intervalle de confiance de 95 % de la CA	NVCST	seuil de sensibilité visuelle aux contrastes de près
LICCA <sub>05</sub>	limite inférieure de l'intervalle de confiance de 95 % de la CA <sub>05</sub>	PM	matières particulaires
CAS	Chemical Abstracts Service	PM <sub>x</sub>	matières particulaires dont le diamètre aérodynamique moyen en masse est de x microns (p.ex. PM <sub>2,5</sub> , PM <sub>5</sub> , PM <sub>10</sub> )
kg-pc	kilogramme de poids corporel	Reseau NSPA	Reseau national de surveillance de la pollution atmosphérique
DAMM	diamètre aérodynamique moyen en masse	ROS	espèces réactives de l'oxygène
INRP	Inventaire national des rejets de polluants	SNC	système nerveux central
IRM	imagerie par résonance magnétique	U.S. EPA	United States Environmental Protection Agency

## SOMMAIRE

Le manganèse (Mn) est un métal qui se retrouve naturellement dans l'air, l'eau, le sol et dans les systèmes vivants. Au plan biologique, le manganèse est un minéral essentiel qui est indispensable au fonctionnement d'un bon nombre de familles enzymatiques. En plus de son rôle essentiel dans le corps, de nombreuses études publiées indiquent qu'à des doses d'exposition suffisamment élevées, le manganèse est une substance toxique chez l'être humain. Alors que le manganèse peut s'avérer toxique pour un certain nombre de systèmes de l'organisme, y compris les appareils reproducteur et respiratoire, l'organe cible critique est le système nerveux central (SNC), où le manganèse s'accumule dans les ganglions de la base du cerveau. Des niveaux d'exposition très élevés peuvent entraîner une maladie neurologique clinique et gravement débilante appelée manganisme. Des niveaux d'exposition modérés peuvent entraîner une détérioration subclinique de la fonction neurologique, notamment des tremblements, une réduction du contrôle de la motricité fine, de la mémoire et des habiletés cognitives, compatibles avec des lésions des ganglions de la base.

Le manganèse ingéré est soumis aux contrôles homéostatiques, tant au moment de l'absorption dans le tractus gastro-intestinal que lors de l'excrétion biliaire (le manganèse ingéré passe par le foie avant d'entrer dans la circulation systémique). Seulement un faible pourcentage d'une dose orale de manganèse entre dans la circulation systémique. À l'inverse, le manganèse inhalé entre directement dans la circulation systémique, ce qui rend le manganèse disponible pour sa distribution et son accumulation dans les tissus du corps, y compris le cerveau. Le transport du manganèse au cerveau peut s'effectuer à travers la barrière hémato-encéphalique, ainsi que par le plexus choroïde et par transport olfactif. Dans ce dernier cas, le manganèse inhalé qui s'est déposé sur l'épithélium olfactif peut être transporté directement via l'appareil olfactif jusqu'au bulbe olfactif situé dans le cerveau, fournissant ainsi une interface immédiate entre le système nerveux et l'environnement extérieur.

Les études toxicologiques sur le manganèse ont fait appel à des modèles animaux afin d'explorer les effets neuro-pathologiques, comportementaux, développementaux et génotoxiques d'une exposition à ce métal. Ces études ont également examiné comment des facteurs tels que la forme chimique et la valence pouvaient avoir un impact sur la toxicité et de quelle façon la susceptibilité pouvait être influencée par l'âge, le sexe, l'alimentation et la maladie. Règle générale, la majorité des études toxicologiques ont été effectuées chez des rongeurs en utilisant des doses d'exposition relativement élevées et de petits groupes expérimentaux.

Certaines études ont eu recours à des primates non humains, alors qu'une quantité croissante de travaux mécanistes *in vitro* a été réalisée sur des lignées cellulaires. Le principal effet rapporté sur le comportement des rongeurs exposés au manganèse est une modification passagère de l'activité motrice spontanée. Les études sur les primates non humains, quoique moins nombreuses, fournissent des analyses comportementales plus détaillées, où les symptômes d'une intoxication au manganèse s'apparentent souvent à ceux observés chez les êtres humains. L'hyperactivité est souvent signalée comme étant un symptôme de première heure, les symptômes progressant ensuite pour inclure des mouvements anormaux, une rigidité musculaire et la flexion des membres.

À partir des données provenant d'études toxicologiques chez les primates non humains et les rongeurs, l'hypothèse est émise qu'un certain nombre de processus interdépendants sont mis en œuvre à mesure que l'intoxication au manganèse progresse : i) les réserves d'énergie cellulaire sont épuisées par une perturbation mitochondriale et une interférence avec la phosphorylation oxydative et le cycle de l'acide citrique; ii) le stress oxydatif est provoqué par une interférence avec la respiration cellulaire, l'oxydation de la dopamine et/ou une réduction de la fonction antioxydante; iii) l'homéostasie du fer cellulaire et l'homéostasie du calcium cellulaire sont perturbées; iv) une altération de la fonction des astrocytes entraîne une élévation de la concentration extracellulaire de glutamate et une excitotoxicité possible; et v) l'apoptose et/ou la nécrose sont déclenchées dans des neurones actifs, entraînant la mort cellulaire. L'aboutissement de ces processus toxiques est la cytotoxicité et une neurodégénérescence sélective dans les régions du cerveau qui accumulent le manganèse, entraînant par la suite une altération de la neurotransmission dans le SNC, qui provoque des effets comportementaux liés à l'intoxication par le manganèse.

Les effets d'une exposition au manganèse sur la santé humaine ont été étudiés dans un grand nombre d'études épidémiologiques. Celles-ci ont surtout évalué l'impact de l'exposition au manganèse sur des paramètres neurofonctionnels subcliniques tels que le contrôle de la motricité fine, les tremblements, la mémoire et certains aspects de l'habileté cognitive. Parmi les nombreux paramètres étudiés, les mesures du contrôle de la motricité fine, en particulier des doigts, des mains et des poignets, de même que les tremblements, sont ceux qui sont le plus régulièrement influencés par une exposition au manganèse. Alors que la plupart des études ont porté sur des populations exposées

en milieu de travail, les études sur la population générale ont montré un lien entre les concentrations de manganèse sanguin et la fonction neurologique chez les adultes et les enfants, ainsi qu'une plus forte prévalence des symptômes parkinsoniens chez des populations qui vivaient à proximité d'une grande source industrielle de manganèse.

Les résultats d'une étude en population portant sur l'exposition personnelle à Toronto (1996) a révélé qu'environ 10 % des adultes avaient des expositions personnelles supérieures à 0,05  $\mu\text{g Mn}/\text{m}^3$  de la fraction  $\text{PM}_{10}$  et à 0,014  $\mu\text{g Mn}/\text{m}^3$  de  $\text{PM}_{2,5}$ . ( $\text{PM}_x$  réfère à la matière particulaire dont le diamètre aérodynamique moyen en masse est de x microns.) Entre 2003 et 2005, les concentrations ambiantes moyennes annuelles de manganèse dans les villes canadiennes sans importantes sources industrielles de manganèse ont varié entre 0,003 et 0,025  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $\text{PM}_{10}$  et entre 0,002 et 0,014  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $\text{PM}_{2,5}$ . Dans certains quartiers de villes abritant des sources industrielles importantes de manganèse comme Hamilton et Sault Ste. Marie, la concentration moyenne annuelle de  $\text{PM}_{10}$  de manganèse dans l'air (2003–2005) a varié entre 0,06 et 0,22  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $\text{PM}_{10}$ . L'information est limitée à propos de l'exposition personnelle au manganèse là où il y a de grandes sources d'émission de manganèse.

Une étude portant sur des travailleurs italiens du secteur des alliages ferreux (Lucchini et coll., 1999) a été identifiée comme étant l'étude déterminante pour l'évaluation quantitative du risque d'effets neurotoxiques associés au manganèse et pour le calcul d'une nouvelle concentration de référence pour le manganèse. Cet ensemble de données comprend des variables d'exposition, des variables pour les résultats neurofonctionnels, la prolactine sérique, ainsi que des variables confusionnelles. L'évaluation dose-effet a été réalisée par une méthode d'analyse de la concentration admissible. Deux paramètres d'exposition ont été utilisés : 1) la concentration moyenne de manganèse respirable dans les antécédents de travail (ARE); et 2) la concentration moyenne de manganèse respirable sur la période de cinq ans précédant les tests (ARE5). L'ARE5 a été étudiée en se fondant sur des données biologiques montrant que la clairance du manganèse du cerveau s'effectue en l'espace de quelques mois à plusieurs années. L'analyse a révélé qu'il existe trois

modèles dose-effet significatifs pour l'ARE (trois tests sur le contrôle de la motricité fine) et dix modèles dose-effet significatifs pour l'ARE5, incluant six tests sur le contrôle de la motricité fine, deux tests sur certains aspects de la mémoire, un test de calcul mental et un dosage de la prolactine sérique.

Les résultats de l'analyse de la concentration admissible ont servi au calcul d'une nouvelle concentration de référence pour le manganèse inhalé. Ces résultats ont été ajustés afin de tenir compte de la conversion d'un régime d'exposition en milieu de travail (5/7 jours par semaine et 8/24 heures par jour) à l'exposition continue à laquelle la population générale est soumise. Un facteur d'incertitude de 10 a été appliqué aux résultats de l'analyse de la concentration admissible pour prendre en compte la variabilité interindividuelle de la réponse au manganèse. Des données relatives à une augmentation possible de la susceptibilité dans certains groupes ont été prises en considération, notamment chez les personnes âgées, les nourrissons et les enfants, les sujets atteints de pré-parkinsonisme asymptomatique, les sujets atteints de maladie du foie chronique ou alimentés par nutrition parentérale, les femmes et les personnes ayant une carence en fer. Un deuxième facteur d'incertitude de 10 a été appliqué pour prendre en compte les lacunes suivantes qui sont présentes dans la base de données : a) la population générale peut être exposée à des formes plus solubles de manganèse, ce qui peut accroître la quantité de manganèse transporté au cerveau; b) l'absence d'études approfondies sur l'effet d'une exposition prénatale au manganèse; et c) l'influence de manganèse sur la prolactine sérique. Les résultats des modèles dose-effet utilisant l'ARE5, une mesure plus sensible de l'exposition critique au manganèse ayant une incidence sur les résultats pour la santé, donne des concentrations de référence variant de 0,05 à 0,08  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ .

Cette révision et analyse conclue que la nouvelle concentration de référence de Santé Canada pour le manganèse inhalé est de 0,05  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $\text{PM}_{3,5}$ . Cette valeur correspond à la concentration à laquelle la population générale, y compris les sous-groupes sensibles, peut être exposée au cours de la vie sans effet nocif appréciable.

# 1 INTRODUCTION

Le manganèse (CAS 7439-96-5) est un élément que l'on ne retrouve pas sous forme métallique libre dans la nature, mais qui entre dans la composition de divers minéraux tels que les oxydes, sulfures, carbonates et silicates. Le manganèse (Mn) se retrouve le plus souvent sous forme  $Mn^{2+}$ ,  $Mn^{3+}$  et  $Mn^{4+}$ , mais les états d'oxydation I, VI et VII existent également. Le manganèse est le 12<sup>e</sup> élément le plus abondant dans la croûte terrestre (soit 0,1 %) et il est présent dans le sol, l'eau, l'air et les systèmes biologiques (Adriano, 2001).

Plus de 90 % du commerce international de manganèse provient de l'Australie, du Brésil, de l'Afrique du Sud et du Gabon (International Manganese Institute, 2006) et plus de 85 % de cette production est utilisée dans le secteur métallurgique, surtout pour la fabrication d'acier et, dans une moindre mesure, la production de produits non ferreux tels que les alliages d'aluminium. De surcroît, le manganèse entre dans la production des piles sèches, de l'additif pour l'essence MMT (méthylcyclopentadiényl manganèse tricarbonyle), les pesticides, les engrais, les céramiques, les peintures et en tant qu'agent de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique.

## 1.1 Les émissions de manganèse au Canada

L'Inventaire national des rejets de polluants (INRP), qui est mis à jour par Environnement Canada, renferme des données sur les émissions industrielles de manganèse provenant d'industries utilisant plus de 10 tonnes par an pour le traitement et/ou la fabrication de composés de manganèse. Selon la base de données de l'INRP, les émissions canadiennes de manganèse dans l'air s'élevaient à 166 tonnes en 2005. Les principaux secteurs industriels contribuant aux émissions de manganèse au pays comprennent une mine de fer au Labrador, l'industrie sidérurgique, l'industrie des pâtes et papiers, la production d'électricité à partir de combustibles fossiles, ainsi que la fabrication de véhicules à moteur et de pièces d'automobiles.

Parmi les émissions de manganèse de sources non industrielles, citons le MMT, un additif servant à augmenter l'indice d'octane qui a été utilisé largement par les raffineurs de pétrole nationaux avant 2004. La combustion du MMT entraîne l'émission de manganèse particulaire, sous forme de phosphates de manganèse, de sulfates de manganèse et d'oxydes de manganèse (Ressler et coll., 1999).

D'autres sources non industrielles potentielles de manganèse peuvent inclure des sources abondantes, telles que la remise en circulation de la poussière de la route, les activités de construction et le chauffage résidentiel/commercial.

## 1.2 Caractère essentiel et toxicité du manganèse chez l'être humain

Biologiquement, le manganèse est un oligoélément essentiel. Il est indispensable pour assurer le métabolisme normal des acides aminés, des lipides, des protéines et des glucides, de même que pour assurer la fonction d'un certain nombre de familles enzymatiques, y compris les oxydoréductases, les transférases, les hydrolases, les lyases, les isomérases et les ligases (Aschner et Aschner, 2005). La carence en manganèse chez l'humain est très peu fréquente et elle demeure mal définie, sans doute parce que le manganèse est présent dans la plupart des aliments. Il n'existe pas d'apport nutritionnel quotidien recommandé en manganèse, car les données sont insuffisantes pour déterminer le niveau d'apport requis. En lieu et place, la National Academy of Sciences (NAS, 2001), avec la participation de Santé Canada, a établi que l'« apport suffisant » pour le manganèse est de 2,3 et de 1,8 mg/jour pour les hommes et les femmes, respectivement, des valeurs qui représentent l'apport moyen aux États-Unis et pour lesquelles on n'a pas observé de symptômes manifestes de carence en manganèse au sein de l'ensemble de la population. De façon analogue, un « apport maximal tolérable » de 11 mg/jour chez l'adulte a été établi parce qu'aucun effet indésirable n'a été signalé chez les personnes qui suivent des régimes végétariens de type occidental comprenant un apport de manganèse équivalent.

En plus d'être un élément essentiel, le manganèse est une substance ayant un effet toxique bien documenté chez l'humain à des niveaux d'exposition suffisamment élevés. Alors que le manganèse peut être toxique pour plusieurs systèmes organiques, le système nerveux central constitue l'organe cible critique pour lequel des effets nocifs ont été documentés à des taux d'exposition plus faibles que pour les autres systèmes. Dans des conditions d'exposition élevée, le manganèse s'accumule dans les ganglions de la base du cerveau. Cela peut entraîner le « manganisme », une maladie neurologique clinique et gravement débilante qui est le plus souvent décrite chez des travailleurs exposés à des concentrations très élevées de manganèse inhalé (généralement plus de 1 mg/m<sup>3</sup>), mais qui est aussi possible

pour d'autres types d'exposition. À des concentrations plus faibles d'exposition chronique au manganèse (plusieurs centaines de  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), des effets subcliniques ont été recensés, y compris des modifications des habiletés motrices, de la mémoire à court terme et des habiletés cognitives. Le manganisme comme les déficits subcliniques observés chez les sujets exposés au manganèse sont compatibles avec des lésions des ganglions de la base du cerveau.

### 1.3 Concentrations de référence pour le manganèse inhalé

Santé Canada a fait plusieurs évaluations des effets du manganèse sur la santé (Santé et Bien-être social Canada, 1978; Midwest Research Institute, 1987; Hill, 1988), la revue la plus récente remontant à 1994 (Egyed et Wood, 1996; Santé Canada, 1994). Dans le document de 1994, une concentration de référence de  $0,11 \mu\text{g}/\text{m}^3$  avait été calculée comme étant la concentration de manganèse en suspension dans l'air à laquelle la population canadienne serait exposée au cours de sa vie sans subir d'effets néfastes sur la santé. Elle se fondait sur une étude en milieu de travail de Roels et coll. (1992), de même que sur d'autres documents à l'appui. De façon analogue, d'autres agences internationales ont calculé des valeurs servant de concentrations de référence à partir de l'étude de Roels et coll. (1992), ainsi que d'études pertinentes : la United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA) a publié une Concentration de référence de  $0,05 \mu\text{g Mn}/\text{m}^3$  (U.S. EPA, 1993) et a effectué une réévaluation qui

recommandait une fourchette de  $0,09$  à  $0,20 \mu\text{g Mn}/\text{m}^3$ ; toutefois, la concentration de référence n'a pas été officiellement changée (U.S. EPA, 1994); l'Organisation mondiale de la santé a établi une ligne directrice de  $0,15 \mu\text{g Mn}/\text{m}^3$  dans l'air pour l'Europe (OMS, 2001), et la United States Agency for Toxic Substances and Disease Registry a publié un « seuil de risque » de  $0,04 \mu\text{g Mn}/\text{m}^3$  (ATSDR, 2000).

### 1.4 Objectifs du présent document

Une quantité considérable de nouvelles informations scientifiques concernant le manganèse a été publiée. Des progrès ont été réalisés dans la compréhension de la toxicocinétique du manganèse, de son mécanisme d'action et des effets sur la santé, de même qu'au sujet des sous-populations tout particulièrement sensibles aux effets du manganèse. De surcroît, une étude populationnelle à grande échelle sur l'exposition individuelle aux  $\text{PM}_{2,5}$  et  $\text{PM}_{10}$  de manganèse a été réalisée à Toronto, fournissant ainsi une analyse détaillée de l'exposition canadienne au manganèse (Pellizzari et coll., 1999). Compte tenu de ces progrès, Santé Canada a entrepris une nouvelle évaluation du risque pour la santé humaine associé à l'inhalation de manganèse qui présente une analyse et une interprétation à jour des données scientifiques clés se rapportant aux effets sur la santé du manganèse et établit une nouvelle concentration de référence pour l'inhalation de manganèse au Canada. L'évaluation courante du risque ne tire aucune conclusion par rapport à l'évaluation du risque associé au MMT de 1994.

# 2 TOXICOCINÉTIQUE DU MANGANÈSE

## 2.1 Absorption et rétention

La toxicocinétique d'une substance chimique représente son absorption, sa distribution, son métabolisme et son excrétion chez les organismes vivants. L'omniprésence du manganèse dans les aliments de même que la nature essentielle de cet élément ont entraîné le développement de mécanismes d'homéostasie pour le manganèse de source alimentaire. Seulement une faible fraction (1–5 %) du manganèse ingéré est normalement absorbée par le corps (Davis et coll., 1993). Dans des conditions d'alimentation riche en manganèse, les changements adaptatifs comprennent une absorption gastro-intestinale réduite du manganèse, un métabolisme accru du manganèse dans le foie, ainsi qu'une augmentation de l'élimination du manganèse par les voies biliaire et pancréatique (Britton et Cotzias, 1966; Davis et coll., 1993; Dorman et coll., 2001b; Dorman et coll., 2002b, Finley et Davis, 1999; Mahoney et Small, 1968; Malecki et coll., 1996; Papavasiliou et coll., 1966). Par exemple, des femmes en bonne santé ingérant des concentrations de manganèse 25 fois supérieures (20 mg/jour) ont seulement subi une rétention corporelle 2 à 3 fois plus élevée, comparativement à des femmes dont l'alimentation était faible en manganèse (0.8 mg/jour) (Finley et coll., 2003). L'élimination du manganèse ingéré est biphasique, avec une élimination initiale rapide notamment du manganèse non absorbé par le tractus gastro-intestinal qui a une demi-vie inférieure à 2 jours, suivie d'une étape d'élimination lente du manganèse absorbé qui a une demi-vie de 10 à 30 jours (Finley et coll., 2003).

L'absorption et la rétention du manganèse ingéré sont considérablement élevées pendant la période néonatale, tant chez l'humain (Zlotkin et coll., 1995; Dörner et coll., 1989) que chez les rongeurs (Gruden, 1977; Keen et coll., 1986), en raison de l'immaturation du système hépatobiliaire. De même, l'absorption et la rétention du manganèse présent dans l'alimentation augmentent dans des conditions de bilan faible en fer (Arnich et coll., 2004; Shukla et coll., 1976; Finley, 1999), probablement à cause du partage de la molécule de transport, le transporteur de métaux divalents (DMT-1), par le fer et le manganèse (Gunshin et coll., 1997). D'autres facteurs capables d'influencer l'absorption et la rétention du manganèse comprennent d'autres constituants alimentaires tels que les oligo-minéraux, les phytates ou l'acide ascorbique (Davidsson et coll., 1991), ainsi que la solubilité du composé de manganèse (Roels et coll., 1997).

En revanche, le manganèse inhalé absorbé par les poumons n'est pas directement transporté au foie (c.-à-d. éliminant ainsi l'effet de « premier passage hépatique ») et, par conséquent, il est disponible pour un transport direct au

cerveau. On ne croit pas que l'absorption dans les voies respiratoires soit soumise aux mécanismes homéostatiques; elle est plutôt influencée par des facteurs contribuant au dépôt des particules à l'intérieur du système respiratoire de l'humain, notamment la taille des particules, les paramètres chimiques et physiques de la molécule de manganèse, ainsi que les caractéristiques du sujet. Le dépôt critique s'effectue dans la région alvéolaire du poumon, ce qui se produit dans le cas des particules dont le diamètre moyen varie de  $\geq 0,001 \mu\text{m}$  à  $\leq 10 \mu\text{m}$  (Santé Canada et Environnement Canada, 1999), puisque les particules déposées dans les alvéoles sont probablement absorbées, alors que les particules déposées dans la partie supérieure des voies respiratoires sont soumises aux mécanismes de clairance mucociliaire; elles peuvent alors être transportées vers l'appareil digestif (ATSDR, 2000). Les formes plus solubles de manganèse comme le sulfate de manganèse et le chlorure de manganèse sont plus rapidement évacuées du poumon que les formes moins solubles telles que les oxydes de manganèse ou le phosphate de manganèse (Roels et coll., 1997; Dorman et coll., 2001a; Dorman et coll., 2004a). Par ailleurs, le sexe et l'âge peuvent influencer la concentration dans les tissus résultant d'une exposition donnée au manganèse (Dorman et coll., 2004a).

Le système olfactif constitue une interface directe entre le système nerveux et l'environnement extérieur, et le manganèse peut contourner la circulation générale pour être directement transporté au cerveau par cette voie. Le transport intra-axonal direct du manganèse à l'intérieur du système olfactif a été démontré chez les rongeurs et les poissons (Brenneman et coll., 2000; Dorman et coll., 2002a; Gianutsos et coll., 1997; Tjälve et Henriksson, 1999; Tjälve et coll., 1995). Cependant, les études n'ont pas démontré jusqu'à maintenant qu'il se produisait un déplacement du manganèse à partir des structures olfactives vers des structures plus distales telles que les ganglions de la base, le site cible de la neurotoxicité du manganèse. De plus grandes augmentations de la concentration de manganèse ont été découvertes dans le bulbe et l'épithélium olfactifs que dans d'autres tissus chez des singes rhesus exposés à du sulfate de manganèse par inhalation, ce qui semble indiquer une absorption olfactive du manganèse également chez les primates (Dorman et coll., 2006b). La clairance du manganèse de l'épithélium olfactif est plus lente après une exposition au phosphate de manganèse qu'après une exposition à son sel chloré qui est plus soluble (Dorman et coll., 2002a). La taille des particules peut également influencer l'absorption olfactive de manganèse, les particules plus petites (diamètre aérodynamique moyen en masse [DAMM] de  $1,3 \mu\text{m}$ ) entraînant des concentrations plus élevées de manganèse

dans le bulbe olfactif que les particules plus grosses (DAMM de 18  $\mu\text{m}$ ) (Fechter et coll., 2002). L'importance toxicologique du transport olfactif de manganèse demeure controversée.

## 2.2 Le transport et la répartition du manganèse

Aucun transporteur unique de manganèse n'est connu chez les mammifères. Dans le plasma, plus de 80 % du manganèse se lie à la globuline  $\beta$  et à l'albumine, une petite fraction est sous forme de manganèse trivalent lié à la transferrine (Aisen et coll., 1969; Critchfield et Keen, 1992; Ueda et coll., 1993) et une petite quantité est sous forme d'ion libre (Harris et Chen, 1994). À des concentrations physiologiques, le manganèse se concentre de façon spécifique dans les mitochondries (Maynard et Cotzias, 1954), où il forme fort probablement des complexes avec l'ATP.

Les grandes similitudes qui existent entre le fer et le manganèse militent en faveur de l'existence de molécules de transport communes pour ces deux métaux (Aschner et coll., 2002b). Dans des études portant sur les mécanismes du transport du manganèse à travers la barrière hémato-encéphalique, le transport médié tant par la transferrine que par le DMT-1 a été mis en cause, quoique les résultats demeurent équivoques (Roth et coll., 2000; Chua et Morgan, 1997; Suarez et Eriksson, 1993; Aschner et Gannon, 1994; Malecki et coll., 1999a; Crossgrove et Yokel, 2004).

Le plexus choroïde pourrait être un site important pour l'acheminement du manganèse au cerveau, et la régulation de l'entrée des substrats dans le cerveau via la synthèse du liquide céphalorachidien par le plexus choroïde est différente de celle qu'on retrouve à la barrière hémato-encéphalique. Plusieurs études ont signalé que le manganèse est rapidement localisé dans le plexus choroïde (Takeda et coll., 1998; Malecki et coll., 1999c; London et coll., 1989; Takeda et coll., 1994; Murphy et coll., 1991).

Le bilan en fer peut avoir une influence sur l'acheminement du manganèse au cerveau. Les observations selon lesquelles une surcharge de fer plasmatique diminue significativement les concentrations de manganèse dans le cerveau (Aschner et Aschner, 1990; Aschner et Aschner, 1991; Diez-Ewald et coll., 1968) et les concentrations de manganèse au cerveau sont élevées lorsque les concentrations de fer dans le plasma décroissent (Erikson et coll., 2002; Malecki et coll., 1999a; Shukla et coll., 1989; Yokoi et coll., 1991) concordent avec l'hypothèse de transporteurs communs pour le manganèse et le fer. Une légère carence en fer, conjuguée à un apport alimentaire normal en manganèse, s'est soldée chez le rat par une augmentation des concentrations de manganèse

dans le globus pallidus et la substantia nigra, de même que des concentrations de la protéine DMT-1 dans le globus pallidus, la substantia nigra et l'hippocampe, comparativement à des rats rassasiés en fer (Erikson et coll., 2004b).

L'acheminement du manganèse au cerveau est aussi influencé par la voie d'exposition. Roels et coll. (1997) ont rapporté que l'instillation intratrachéale de manganèse (qui imite l'inhalation) a résulté en une augmentation importante des concentrations striatales de manganèse, tandis que le gavage (c.-à-d. par voie orale) n'a pas entraîné d'augmentation des concentrations de manganèse dans le striatum. La dose de gavage choisie correspondait à 20 fois la dose intratrachéale pour tenir compte des contrôles homéostatiques du manganèse ingéré, et les deux voies d'exposition ont causé des augmentations semblables du taux de manganèse sanguin. L'efficacité accrue de l'acheminement du manganèse au cerveau suivant l'inhalation peut être due à une plus grande absorption du manganèse par l'appareil respiratoire, une clairance plus faible par le sang du manganèse absorbé ou au transport olfactif du manganèse au cerveau (Andersen et coll., 1999).

Même si des études *in vitro* et *in vivo* sur des rongeurs ont montré que le transfert placentaire du manganèse est faible (Dorman et coll., 2005a; Miller et coll., 1987; Kontur et Fechter, 1985), une fœtotoxicité (réduction du poids du fœtus ou anomalies morphologiques) en l'absence de toxicité maternelle a été rapportée chez des souris exposées à des concentrations élevées de manganèse par voie orale (Colomina et coll., 1996; Sanchez et coll., 1993; Webster et Valois, 1987). De plus, une corrélation positive et significative a été découverte entre les concentrations de manganèse dans le placenta et le sang ombilical chez des mères et leurs nourrissons dans le Sud-Ouest du Québec (Takser et coll., 2004a). Il est important de noter que les concentrations endogènes de manganèse dans le sang des femmes enceintes augmentent au cours de la grossesse, atteignant son maximum à la fin de la grossesse, et que les concentrations de manganèse dans le sang ombilical ou néonatal sont habituellement plus élevées, avec des moyennes de 34–56  $\mu\text{g/l}$ , soit des concentrations qui seraient normalement toxiques chez l'adulte (Takser et coll., 2003a, 2004a,b; Smargiassi et coll., 2002; Mizoguchi et coll., 2001; Spencer, 1999). Ainsi, le déplacement du manganèse à l'intérieur du fœtus dans des conditions normales et, en particulier pendant le troisième trimestre, est probablement un événement déterminé physiologiquement et nécessaire. Le mécanisme qui intervient dans la répartition du manganèse à l'intérieur du placenta est inconnu, quoique la participation de la transferrine et du DMT-1 ait été proposée (Gambling et coll., 2001). Pour le moment, l'effet qu'aurait une augmentation graduelle de l'exposition environnementale sur les concentrations dans le sang maternel ou ombilical n'est pas clair, non plus que les conséquences pour la santé.

## 2.3 Concentrations du manganèse dans les tissus

Le manganèse est présent dans tous les tissus des mammifères à des concentrations variant d'environ 0,1 à 5 µg Mn/g de tissu humide et on retrouve peu de variations entre les espèces pour la plupart des tissus (Keen and Zidenberg-Cherr, 1994; Rehnberg et coll., 1982). Les tissus riches en mitochondries et en pigments ont tendance à avoir des concentrations élevées de manganèse.

En poids humide, des concentrations de 0,39 à 0,52 µg/g dans le noyau caudé, le putamen et le globus pallidus ont été mesurées chez les adultes en santé. En masse de tissus secs (µg/g), les concentrations suivantes ont été signalées pour les tissus du cerveau humain chez des adultes en santé : 1,4–3,6 (noyau caudé); 1,4–1,9 (globus pallidus); 1,7–2,1 (putamen); 1,0–3,0 (substantia nigra); 1,7–3,1 (cervelet); 3,4 (bulbe olfactif); et 1,1 (hippocampe). Les concentrations suivantes de manganèse dans les tissus excréteurs (en µg/g) ont été relevées : 1,2–1,7 (foie, poids humide) et 1,9–4,0 (foie, poids sec); 0,6–1,0 (rein, poids humide) et 3,3–5,0 (rein, poids sec); et 1,0–1,2 (pancréas, poids humide). Les concentrations qui suivent ont été observées dans d'autres tissus (en µg/g) examinés : 0,1–0,5 (poumon, poids humide); 0,06 (os, poids humide) et 0,14 (os, poids sec); 0,5 (cœur, poids humide) et 0,9 (cœur, poids sec); 0,2 (ovaire, poids humide); 0,06 (placenta, poids sec); 0,3 (muscle, poids sec ou humide); et 0,1–0,4 (rate, poids humide) (Bonilla et coll., 1982; Bush et coll., 1995; Tracqui et coll., 1995; Yukawa et coll., 1980; Takser et coll., 2004a, b; Lobet et coll., 1998; Subramanian et coll., 1985; Uitti et coll., 1989; Treble et coll., 1998; Rahil-Khazen et coll., 2002; Sumino et coll., 1975). Manifestement, les plus fortes concentrations de manganèse se retrouvent dans les structures du cerveau, notamment les ganglions de la base et le bulbe olfactif, de même que dans le foie, le rein et le pancréas.

Des études menées chez des rongeurs et des primates non humains ont évalué l'effet de l'exposition au manganèse par différentes voies sur les concentrations de manganèse dans les tissus. Les concentrations de manganèse dans le cerveau sont altérées à des concentrations inhalées plus faibles comparativement à d'autres tissus, à l'exception des poumons. Des augmentations de la concentration dans le striatum, le putamen, le globus pallidus et le bulbe olfactif ont été observées chez les primates non humains et les rats à des concentrations de 0,01–0,06 mg Mn/m<sup>3</sup>, et les concentrations de manganèse cérébelleux sont généralement affectées à des concentrations inhalées d'un ordre de grandeur plus élevé (c.-à-d. des expositions de 0,06–0,5 mg Mn/m<sup>3</sup>) (Dorman et coll., 2004a, c; Salehi et coll., 2003; Normandin et coll., 2002).

Chez des rongeurs néonataux (exposés *in utero* et par inhalation après la naissance), des hausses significatives des

concentrations de manganèse dans le cerveau ont été enregistrées à des doses d'exposition plus faibles ( $\geq 0,05$  mg Mn/m<sup>3</sup>) que chez les rates mères, les jeunes femelles adultes et les mâles adultes jeunes et vieux (Dorman et coll., 2004a, 2005b). En outre, les jeunes rats mâles présentaient des élévations des concentrations de manganèse dans le striatum, le bulbe olfactif, les poumons, les os et le pancréas à des concentrations plus faibles comparativement aux jeunes femelles et aux rats mâles plus âgés, possiblement en raison de débits-volumes plus grands chez les jeunes mâles (Dorman et coll., 2004a). Les jeunes primates adultes semblent être plus sensibles à l'accumulation de manganèse dans les tissus du cerveau que les rongeurs : des augmentations significatives des concentrations de manganèse dans le putamen et le pallidum ont été recensées après une exposition de 90 jours à 0,06 mg Mn/m<sup>3</sup> (sous forme de MnSO<sub>4</sub>) (Dorman et coll., 2004c), alors que chez les rongeurs, des expositions généralement supérieures à 0,1–0,3 mg Mn/m<sup>3</sup> (sous forme de MnSO<sub>4</sub>) ont été nécessaires pour observer un accroissement significatif des concentrations de manganèse dans le striatum et le globus pallidus. Comme les expositions par inhalation inférieures à 0,06 mg Mn/m<sup>3</sup> n'ont pas été examinées chez les primates, un niveau sans effet pour les augmentations du manganèse dans le globus pallidus et le striatum n'a pas été établi pour les primates. Les bébés primates, qui sont probablement plus sensibles que les adultes de leur espèce, n'ont pas été étudiés.

## 2.4 Biomarqueurs pour l'exposition au manganèse

Le manganèse sanguin a été mesuré dans plusieurs recherches chez les humains menées dans divers pays; le manganèse dans le sang total est préférable au manganèse dans le sérum ou le plasma en raison des concentrations beaucoup plus élevées de ce métal dans les globules rouges (Clegg et coll., 1986; NAS, 2001). Les concentrations de manganèse sanguin sont extrêmement élevées à la naissance (des moyennes de 34–56 µg/l), puis diminuent, règle générale, à mesure que l'enfant vieillit (Takser et coll., 2003a, 2004a; Mizoguchi et coll., 2001; Spencer, 1999; Smargiassi et coll., 2002). Selon des rapports, les enfants affichaient des concentrations moyennes de manganèse dans le sang total de 14,4±4,0 µg Mn/l au Canada (1–17 ans), de 14,8±3,8 µg Mn/l au Japon (1–18 ans) et de 7–10 µg Mn/l en Afrique du Sud (~ 7 ans). Les concentrations de manganèse dans le sang total au sein de populations assez grandes, vraisemblablement en bonne santé et sans exposition professionnelle étaient de 7,5 µg/l au Canada (Baldwin et coll., 1999), à 9,1 µg/l au Danemark (Kristiansen et coll., 1997) et à 8,8 µg/l en Italie (Minoia et coll., 1990), et les concentrations dans le plasma ou le sérum variaient de 0,6 à 1,1 µg/l (Diaz et coll., 2001; Minoia et coll., 1990; Rùkgauer et coll., 1997; et Torra et coll., 2002). Dans une vaste étude canadienne menée auprès d'un échantillon aléa-

toire de 297 hommes et femmes (dont l'âge variait entre 20 et 69 ans), Baldwin et coll. (1999) ont découvert que les femmes avaient un taux de manganèse sanguin beaucoup plus élevé ( $P < 0.005$ ) que les hommes, avec des moyennes arithmétiques et des fourchettes de 7,9 (2,8–15,9)  $\mu\text{g/l}$  et de 7,0 (2,5–13,9)  $\mu\text{g/l}$ , respectivement.

Des études sur l'exposition professionnelle au manganèse ont montré à plusieurs reprises que le manganèse sanguin des travailleurs exposés était supérieur à celui des sujets témoins (Järvisalo et coll., 1992; Lucchini et coll., 1997; Mergler et coll., 1994; et Roels et coll., 1987b), et dans certaines études, une relation dose-effet significative entre le manganèse sanguin et les indices d'exposition externe a été observée (Lucchini et coll., 1995; Lucchini et coll., 1999; et Myers et coll., 2003b). Cependant, l'exposition par inhalation a été caractérisée par une gamme d'indices comprenant des paramètres à court et à long terme; or, la qualité et la quantité des mesures véritables d'exposition varient énormément d'une étude à l'autre. Malgré une exposition très élevée en milieu de travail, les concentrations moyennes de manganèse sanguin demeurent généralement inférieures à 15–20  $\mu\text{g/l}$ , ce qui est semblable aux concentrations mesurées au sein de certaines populations non professionnelles en bonne santé (Kim et coll., 2005; Llobet et coll., 1998; Park et coll., 2003; Sandstrom et coll., 1990; et Takagi et coll., 2002). On peut en tirer plusieurs constats : 1) au sein d'une population de travailleurs en bonne santé, les mécanismes d'homéostasie peuvent intervenir pour limiter les concentrations de manganèse sanguin même dans des conditions de forte exposition (cela ne dit rien au sujet de la toxicité des expositions); 2) il existe une très forte variabilité dans les concentrations de manganèse sanguin d'une population à l'autre, peut-être en raison de facteurs génétiques, alimentaires ou d'autres expositions et, il est difficile d'établir des comparaisons directes; et, 3) l'utilisation de différentes techniques d'analyse et l'absence possible de mesures de contrôle de la qualité peuvent amplifier la variabilité des résultats. Le manganèse sanguin a été considéré comme un indice de la « charge totale », correspondant davantage à des conditions d'exposition prolongée plutôt qu'immédiate.

Le manganèse sanguin chez les animaux a été relativement peu influencé par les régimes expérimentaux d'exposition, sauf chez les nouveau-nés et dans quelques études avec des expositions de  $\geq 1 \text{ mg Mn/m}^3$ , quoique Dorman et coll. (2004c) aient montré que le manganèse sanguin chez les primates a augmenté à  $\geq 0.3 \text{ mg Mn/m}^3$ .

L'utilisation des techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM) pourrait fournir un biomarqueur de l'exposition au manganèse. Le manganèse, une substance paramagnétique, peut raccourcir la valeur pondérée T1 obtenue par IRM, ce qui révèle que les êtres humains accumulent le manganèse dans certaines structures discrètes du cerveau comprenant le striatum, le globus pallidus et la substantia

nigra à la suite de différentes conditions de surcharge de manganèse (Calne et coll., 1994; Kondoh et coll., 1999; Nagatomo et coll., 1999; Takagi et coll., 2002).

La teneur en manganèse du cheveu humain a été examinée en tant que mesure de l'exposition au manganèse. Des concentrations plus élevées dans les cheveux, comparativement à celles observées chez des sujets témoins, ont été mesurées chez des enfants ayant des difficultés d'apprentissage (Pihl and Parkes, 1977; Collipp et coll., 1983), chez des délinquants violents (Gottschalk et coll., 1991) et chez des travailleurs exposés au manganèse (Luse et coll., 2000; Bader et coll., 1999). Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence puisqu'on retrouve plus facilement du manganèse dans les cheveux de couleur plus foncée (Lydén et coll., 1984; Sturaro et coll., 1994), que la teinture, la décoloration ou d'autres traitements capillaires peuvent endommager le cheveu et que la croissance des cheveux ou l'alimentation peuvent influencer sur l'absorption de manganèse dans les cheveux (Bader et coll., 1999). Un contrôle rigoureux des facteurs de confusion, exercice qui n'a pas été habituellement bien fait, est clairement nécessaire pour permettre une interprétation quelconque des résultats, et plusieurs analyses élémentaires doivent être effectuées puisque souvent les oligo-éléments existent ensemble comme agents polluants.

## 2.5 Excrétion et clairance du manganèse

Chez les animaux et les êtres humains, l'élimination corporelle totale d'une seule dose du traceur  $^{54}\text{Mn}$  est biphasique (Britton et Cotzias, 1966; Mahoney et Small, 1968; Papavasiliou et coll., 1966), et les taux d'élimination peuvent être modifiés par les taux d'apport en manganèse alimentaire et inhalé (Dorman et coll., 2001b, 2002b). Par exemple, plus les taux d'ingestion de manganèse sont élevés, plus la constante de vitesse d'élimination de l'étape rapide et la proportion de la dose de traceur éliminée pendant l'étape rapide augmenteront (Britton and Cotzias, 1966; Suzuki, 1975). Des données montrent que le vieillissement chez le rat peut réduire 1) la clairance striatale du manganèse dans des conditions de fortes expositions par inhalation ainsi que 2) la capacité de l'organisme d'augmenter la clairance du manganèse dans des conditions d'expositions élevées par inhalation (Dorman et coll., 2004a).

L'excrétion biliaire est la principale voie d'excrétion et, une fois que le manganèse entre dans les intestins, une forte proportion de l'élément est ultimement excrétée dans les fèces (Davis et coll., 1993; Malecki et coll., 1996). Dans des conditions d'apport modéré en manganèse par voie orale, l'absorption et la rétention du manganèse sont contrôlées chez les êtres humains adultes. Le manganèse absorbé est retiré du sang par le foie, où il est conjugué avec la bile et excrété

dans l'intestin. L'exposition au manganèse par inhalation peut également entraîner une excrétion biliaire accrue chez les rats (Vitarella et coll., 2000b; Dorman et coll., 2001a;) et chez les primates non humains (Dorman et coll., 2004c). L'excrétion biliaire est peu développée chez les animaux néonataux (Cotzias et coll., 1976), et l'exposition pendant cette période peut entraîner une augmentation du manganèse dans les tissus.

L'excrétion urinaire du manganèse est généralement faible. On a observé que des travailleurs exposés au manganèse avaient des concentrations urinaires de manganèse beaucoup plus élevées que les sujets témoins (Roels et coll., 1987, 1992; Lucchini et coll., 1995) dans certaines études. Une excrétion urinaire accrue de manganèse a aussi été observée chez des primates non humains exposés au manganèse par inhalation (Dorman et coll., 2004c).

La clairance de particules des voies respiratoires fait intervenir à la fois des processus absorbants (dissolution) et non-absorbants (transport des particules intactes) et, généralement, elle dépend du site de dépôt, de la taille, de la solubilité et possiblement de la masse des particules (U.S. EPA, 2004). Les composés plus solubles de manganèse sont habituellement évacués hors des poumons plus rapidement (Drown et coll., 1986).

Le manganèse acheminé au cerveau s'élimine avec le temps. Cotzias et ses collègues (1968) ont fait état d'une demi-vie de 53 jours chez des êtres humains ayant reçu par voie intraveineuse des doses du traceur  $^{54}\text{Mn}$ . Les demi-vies rapportées pour l'élimination du manganèse du cerveau des rongeurs et des primates non humains varient d'environ 50 à 220 jours (Newland et coll., 1987; Takeda et coll., 1995). Les résultats provenant d'une série d'études réalisées par Yokel et Crossgrove semblent indiquer que l'afflux de manganèse au cerveau à travers la barrière hémato-encéphalique s'effectue par l'intermédiaire de transporteurs, alors que la sortie de manganèse est lente et s'effectue principalement par diffusion, permettant ainsi une accumulation possible de manganèse dans les tissus du cerveau dans des conditions d'exposition chronique (Yokel, 2002; Crossgrove et coll., 2003; Yokel et coll., 2003; Yokel et Crossgrove, 2004). La méthodologie utilisée dans ces études n'a pas cependant permis d'écarter d'autres hypothèses possibles concernant la sortie du cerveau. La dynamique du manganèse au niveau de la barrière hémato-encéphalique mériterait d'être mieux étudiée.

# 3 TOXICITÉ DU MANGANÈSE, ÉTUDES IN VITRO ET MÉCANISME D'ACTION

Le manganèse est un oligo-élément qu'on retrouve dans les cellules de tous les organismes. Il présente une relation dose-effet en forme de « U » : des doses faibles conduisent à des carences et à des effets néfastes sur les os, la reproduction et le fonctionnement du cerveau, alors que des doses cumulatives élevées peuvent entraîner sa toxicité. Des études toxicologiques sur le manganèse ont utilisé des modèles animaux afin d'explorer les effets neuropathologiques, comportementaux, développementaux et génotoxiques d'une exposition à ce métal de transition. Des études ont également examiné comment des facteurs tels que la forme chimique et la valence peuvent influencer sur la toxicité et de quelle façon la sensibilité peut être influencée par l'âge, le sexe, l'alimentation et la maladie. Règle générale, la majorité des études toxicologiques ont été effectuées chez des rongeurs en utilisant des doses d'exposition relativement élevées dans de petits groupes expérimentaux.

Certaines études utilisent des primates non humains, alors qu'une quantité croissante de travaux mécanistes *in vitro* sont réalisés sur des lignées cellulaires. Le système nerveux central (SNC) semble être l'organe cible critique du manganèse, et la neurotoxicité est l'aspect central de la plupart des publications sur les effets sur la santé. Le manganèse peut entrer dans le cerveau par bon nombre de voies : à travers les capillaires cérébraux de la barrière hémato-encéphalique, par le liquide céphalorachidien (LCR) ou par le nerf olfactif. Le manganèse cible tout particulièrement les ganglions de la base, un groupe de noyaux du cerveau qui comprend le striatum, le globus pallidus, les noyaux sous-thalamiques et la substantia nigra.

## 3.1 Neuropathologie du manganèse

L'exposition au manganèse a été liée à des altérations du contenu neural en neurotransmetteurs, de la libération et du métabolisme de ces derniers. De nombreuses études sur des animaux de laboratoire ont examiné les effets du manganèse sur les amines du cerveau, en particulier la dopamine. Bon nombre d'études sur des primates non humains ont mis en évidence une certaine altération de la fonction dopaminergique après une exposition au manganèse, notamment une réduction du contenu en dopamine, une dégénérescence des terminaisons nerveuses dopaminergiques ou une liaison réduite aux récepteurs de dopamine (Neff et coll., 1969; Bird et coll., 1984; Eriksson et coll. 1987; 1992a; 1992b). La majorité des études sur les rongeurs ont signalé des

réductions du contenu en dopamine et de la liaison aux récepteurs dans le striatum et d'autres régions du cerveau, ce qui corrobore généralement ce qui avait été découvert lors d'études sur des primates non humains (Chandra et Shukla, 1981a,b; Gianutsos et Murray, 1982; Parenti et coll., 1988; Daniels et Abarca, 1991; Slood et coll., 1994; Ingersoll et coll., 1995; Kobayashi et coll., 2003). Il convient de noter que certaines études sur des animaux n'ont pas mis au jour d'altérations de la fonction dopaminergique induites par le manganèse (Shinotoh et coll., 1995; Olanow et coll., 1996). Cependant, la tendance des études sur les animaux de laboratoire est qu'une exposition au manganèse conduit à une altération du système dopaminergique, qui se traduit souvent par une réduction du contenu en dopamine ou de la liaison aux récepteurs dans le cerveau et, en particulier, dans les ganglions de la base chez les primates non humains.

Les effets du manganèse sur d'autres neurotransmetteurs tels que l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) et le glutamate ont aussi été étudiés. Alors qu'il semble que le manganèse peut moduler le GABA chez les animaux de laboratoire, la nature de la réponse peut varier selon la région du cerveau; d'autres travaux doivent être menés afin de bien comprendre le rôle de ce neurotransmetteur dans la neurotoxicité du manganèse. Les résultats dans le cas du glutamate semblent plus clairs, les données indiquant que le manganèse accroît la fréquence de libération du glutamate et élève aussi les concentrations extracellulaires en réduisant le captage par les astrocytes, ce qui peut entraîner une excitotoxicité (Miele et coll., 2000; Centonze et coll., 2001; Erikson et Aschner, 2003).

Au niveau cellulaire, le manganèse peut s'accumuler dans la matrice mitochondriale, sa sortie des mitochondries est cinétiquement très lente (Maynard et Cotzias, 1954; Gavin et coll., 1990). Un dysfonctionnement mitochondrial et une insuffisance du métabolisme énergétique semblent être les mécanismes clés de l'action cytotoxique. Les données *in vivo* et *in vitro* semblent indiquer que le manganèse peut bloquer la phosphorylation oxydative et perturber la fonction mitochondriale, et peut nuire au métabolisme énergétique au niveau de la glycolyse et du cycle de l'acide citrique (Singh et coll., 1974; Liccione et Maines, 1989; Gavin et coll., 1992; Galvani et coll., 1995; Malecki, 2001; Heron et coll., 2001; Hirata et coll., 2001; Zhang et coll., 2003; Malthankar et coll., 2004; Zwingmann et coll., 2004). Des études ont aussi montré que le manganèse peut altérer la

capacité de production d'ATP des mitochondries, ce qui réduit son contenu cellulaire (Brouillet et coll., 1993; Roth et coll., 2000; Chen et Liao, 2002; Zwingmann et coll., 2003; Zhang et coll., 2005). Ainsi, le manganèse semble nuire à la phosphorylation oxydative et au métabolisme énergétique cérébral de plusieurs façons interdépendantes qui peuvent entraîner une défaillance énergétique au niveau cellulaire.

On a émis l'hypothèse que le manganèse produisait un stress oxydatif dans le SNC en empruntant différentes voies. Cependant, il y a des rapports contradictoires dans la littérature au sujet de la relation qui existe entre le manganèse et le stress oxydatif dans le cerveau. Selon certaines études, l'exposition au manganèse entraînerait la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et exercerait des effets sur les niveaux de stress oxydatif ou une altération des systèmes antioxydants, dans certaines régions du cerveau comme le striatum et l'hippocampe (Ali et coll., 1995; Slood et coll., 1996; Serra et coll., 2000; Dobson et coll., 2003; Erikson et coll., 2004a; 2005). À l'inverse, d'autres études n'ont pu démontrer que le manganèse cause un stress oxydatif et elles laissent même entendre que le manganèse possède une capacité antioxydante (Sziraki et coll., 1995; 1998; Chen et coll., 2000). Le rôle des ROS et du stress oxydatif dans la neurotoxicité du manganèse est une question complexe; des études plus récentes s'efforcent de résoudre les rapports contradictoires sur la nature du manganèse en tant que pro-oxydant ou antioxydant. Compte tenu des données qui tendent à réfuter l'intervention directe du manganèse dans la production des ROS, le stress oxydatif associé à une intoxication par le manganèse pourrait être créé indirectement par une perturbation de la phosphorylation oxydative mitochondriale.

Certaines données semblent indiquer qu'une quantité anormalement élevée de manganèse dans le cerveau peut perturber la répartition intracellulaire du  $\text{Ca}^{2+}$  et conduire à des altérations de l'homéostasie du calcium (Drapeau et Nachsen, 1984; Powis et coll., 1996; Chetty et coll., 1996; 2001). Le manganèse divalent pourrait ainsi se répandre dans les terminaisons nerveuses par les canaux calciques ( $\text{Ca}^{2+}$ ) pendant la stimulation nerveuse, possiblement par mimétisme de l'ion calcium (Narita et coll., 1990). Des cations anormaux pourraient alors mobiliser l'ion  $\text{Ca}^{2+}$  des réserves intraterminaisons (telles les mitochondries), provoquant une élévation de la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  dans les terminaisons, ce qui à son tour favoriserait la libération du transmetteur des terminaisons nerveuses dépolarisées. Le manganèse pourrait aussi altérer l'homéostasie du calcium par sa modulation des récepteurs d'inositol polyphosphate; l'inhibition de la synthèse de l'oxyde nitrique neuronale (nNOS) par le manganèse est en outre d'une importance considérable parce que l'oxyde nitrique régule bon nombre des fonctions des neurotransmetteurs (Chetty et coll., 2001). L'altération de l'homéostasie du fer par le manganèse pourrait aussi contribuer à la cytotoxicité neuronale (Zheng et

coll., 1998; Zheng et Zhao, 2001; Kwik-Urbe *et coll.*, 2003). Le manganèse et le fer fixent fortement la transferrine dans le plasma, rivalisent pour le même système de transport (DMT1) et s'accumulent dans les mitochondries, ces métaux pouvant ainsi exercer une influence mutuelle sur la fixation cellulaire et la toxicité.

Des changements histopathologiques et une dégénérescence cellulaire ont été observés dans les cerveaux d'animaux de laboratoire à la suite d'expositions subchronique et chronique au manganèse. Les effets neuropathologiques induits par le manganèse chez les primates non humains comprennent habituellement une dégénérescence neuronale et une gliose réactive dans le pallidum, en particulier dans le segment interne du globus pallidus et, dans une moindre mesure, dans le striatum et la substantia nigra pars reticulata (Mella, 1924; Gupta et coll., 1980; Eriksson et coll., 1987). Les changements observés chez les rongeurs sont habituellement plus étendus, intéressant les cortex cérébral et cérébelleux (Saxena, 1967; Chandra et Srivistava, 1970; Bikashvili et coll., 2001; Shukakidze et coll., 2002). Des études *in vitro* ont examiné les mécanismes pouvant expliquer la dégénérescence neurale et la mort cellulaire déclenchées par le manganèse; or, des données semblent indiquer que la cytotoxicité produite par le manganèse peut faire intervenir la mort cellulaire apoptotique (Desole et coll., 1996; Hirata et coll., 1998; Chun et coll., 2001; Oubrahim et coll., 2001, 2002; Chen et coll., 2002; Hirata, 2002). En plus de l'apoptose, la mort cellulaire par nécrose est également possible (Roth et coll., 2000). Les données portent également à croire que les astrocytes sont des cibles importantes du manganèse au niveau cellulaire (Normandin et Hazell, 2002; Hazell et coll., 2003).

### 3.2 Effets sur le comportement

Les effets du manganèse sur le comportement ont été étudiés chez des animaux de laboratoire. Les quelques études du comportement chez des primates non humains diffèrent sur le plan méthodologique, entre autres par l'espèce étudiée, la voie d'exposition et la forme chimique du manganèse. Cependant, un dénominateur commun des symptômes neurologiques devient apparent dans ces études sur les conséquences de l'exposition. L'hyperactivité est souvent rapportée comme étant un symptôme de première heure; les symptômes progressent en incluant des mouvements anormaux, la rigidité musculaire et la flexion des membres (Mella, 1924; Neff et coll., 1969; Suzuki et coll., 1975; Gupta et coll., 1980; Eriksson et coll., 1987). La plupart des études ont aussi signalé l'apparition de tremblements. D'autres ont fait état d'une perturbation de la réponse à l'effort chez les capucins (singes *Cebus*) (Newland et Weiss, 1992) et une sensibilité accrue au comportement social chez les singes rhésus nourrissons (Golub et coll., 2005). Les effets sur le comportement des primates non

humains sont souvent corrélés à des lésions cérébrales, en particulier dans les ganglions de la base, notamment une gliose, une dépigmentation, ainsi qu'une dégénérescence et une perte neuronales (Mella, 1924; Gupta et coll., 1980; Eriksson et coll., 1987b). Ainsi, la réponse observée chez les primates non humains à une intoxication par une forte dose chronique de manganèse ressemble à celle observée chez l'être humain (Newland, 1999). Par contre, le principal effet rapporté sur le comportement des rongeurs exposés est une modification passagère de l'activité motrice spontanée. Les résultats provenant des études chez les rongeurs ne sont pas entièrement cohérents, probablement en raison de différences méthodologiques, tout particulièrement en ce qui a trait au moment auquel l'activité a été mesurée après le début du dosage. Certaines études ont mis en évidence une activité locomotrice accrue dans la première phase de toxicité (Bonilla, 1984; Nachtman et coll., 1986; St. Pierre et coll., 2001; Salehi et coll., 2003), alors que d'autres ont détecté une réduction de l'activité locomotrice provoquée par le manganèse sans aucun accroissement initial (Komura et Sakamoto, 1991; Talavera et coll., 1999; Shukakidze et coll., 2003; Normandin et coll., 2004; Vezér et coll., 2005). Les études de Morganti et coll. (1985), Öner et Şentürk (1995), Shukakidze et coll. (2003) et Vezér et coll. (2005) ont décelé des troubles d'apprentissage chez les rongeurs, après une exposition au manganèse.

### 3.3 Modèle des effets neurotoxiques du manganèse

Même si la complexité de la réponse biologique à l'intoxication au manganèse rend difficile de considérer l'hypothèse d'un mécanisme d'action fonctionnant isolément et même si les contradictions dans la conception des études peuvent limiter l'interprétation et la comparaison des données d'une étude à l'autre, on peut tenter d'élaborer un modèle de neurotoxicité du manganèse en se fondant sur une synthèse des facteurs qui contrôlent son absorption et sa répartition dans le SNC, ainsi que sur les nombreux changements moléculaires qui se produisent. À partir des données provenant d'études toxicologiques chez les primates non humains et les rongeurs, on peut formuler l'hypothèse que bon nombre de processus toxiques interdépendants sont mis en œuvre à mesure que l'intoxication au manganèse progresse :

- i) les réserves d'énergie cellulaire sont épuisées par un dérangement mitochondrial et une interférence avec la phosphorylation oxydative et le cycle de l'acide citrique;
- ii) le stress oxydatif est provoqué par une interférence avec la respiration cellulaire, l'oxydation de la dopamine et/ou une réduction de la fonction antioxydante;

- iii) l'homéostasie du fer et l'homéostasie du calcium cellulaire sont perturbées;
- iv) un affaiblissement de la fonction des astrocytes entraîne une élévation de la concentration extracellulaire de glutamate et une excitotoxicité possible; et
- v) l'apoptose et/ou la nécrose sont déclenchées dans des neurones actifs, entraînant leur mort.

L'aboutissement de ces processus est la cytotoxicité et la neurodégénérescence dans les régions du cerveau qui accumulent le manganèse, entraînant par la suite une altération de la neurotransmission dans le SNC, puis l'apparition d'effets comportementaux liés à l'intoxication par le manganèse.

### 3.4 Facteurs de susceptibilité

L'âge est un facteur pouvant avoir une incidence sur la susceptibilité à une intoxication par le manganèse, les segments de population les plus âgés et les plus jeunes étant plus à risque. Durant la période prénatale et néonatale, les animaux sont tout particulièrement sensibles aux dommages résultant de l'exposition aux métaux. Le manganèse franchit la barrière placentaire et est excrété dans le lait maternel, et les mécanismes d'excrétion ne sont pas complètement développés chez les rats et les souris néonataux, ce qui peut conduire à une accumulation excessive dans les tissus (Seth and Chandra, 1984; Tabacova, 1986). De surcroît, la barrière hémato-encéphalique n'est pas entièrement développée chez les animaux néonataux et les cerveaux des jeunes animaux semblent être plus susceptibles à la neurotoxicité. Ces deux facteurs font que les nouveau-nés courent un plus grand risque d'effets toxiques. Les sujets âgés constituent un autre sous-groupe potentiellement sensible, et les études avec des modèles animaux semblent indiquer que l'âge peut influencer sur le déclenchement du stress oxydatif chez des animaux exposés au manganèse (Fornstedt et coll., 1990; Lipe et coll., 1999; Miele et coll., 2000). L'exposition au manganèse pourrait aussi jouer un rôle important dans le déclenchement de troubles parkinsoniens, peut-être par une accélération du vieillissement physiologique du cerveau conjuguée à une prédisposition génétique (Witholt et coll., 2000; Zatta et coll., 2003).

L'alimentation est un autre facteur pouvant influencer la toxicité du manganèse. Une carence ou une surabondance de protéines, de fer ou d'autres oligo-éléments essentiels peuvent modifier l'homéostasie du manganèse et accroître ses effets indésirables (Murthy et coll., 1981; Ali et coll., 1983a; 1983b; 1985; Srivastava et coll., 1989; Chandra et Tandon, 1973; Carter et coll., 1980; Malhotra et coll., 1984; Eriksson et coll., 2002). Les maladies du foie constituent un autre facteur de risque connu qui accroît l'accumulation de manganèse dans le SNC, tant dans les modèles animaux que

chez l'être humain, et elles peuvent aussi modifier l'excrétion du manganèse (Erikson and Aschner, 2003). Des études des maladies du foie dans des modèles animaux laissent entendre que les rats dont le foie est affaibli (soit par une cirrhose biliaire ou par une anastomose porto-cave) pourraient être plus susceptibles à la toxicité du manganèse, une plus forte accumulation de manganèse étant observée dans le cerveau ainsi qu'une altération de la dopamine et de la glutamine, comparativement aux animaux témoins (Rose et coll., 1999; Montes et coll., 2001; 2002; 2003).

### 3.5 Effets sur le développement et la reproduction

Un nombre passablement important d'études ont été publiées sur les effets de l'exposition au manganèse sur le développement et la reproduction chez les animaux. Presque toutes ces études ont été effectuées sur des modèles de rat, de souris ou de lapin, pour des durées d'exposition comparables pendant la période de gestation et/ou post-natale. C'est toutefois là où les similitudes cessent, puisqu'il y a de grandes différences méthodologiques d'une étude à l'autre, y compris des différences liées à la forme chimique, à la voie d'exposition, à la dose, aux méthodes de mesure, ainsi qu'aux tissus et aux paramètres analysés. Ces différences limitent la capacité de tirer des conclusions de ces études, d'où le fait que la mesure dans laquelle le manganèse est tératogène à la suite d'une exposition par inhalation ou par voie orale demeure discutable. Les études publiées montrent que l'exposition *in utero* des rongeurs et des lapins à des concentrations suffisamment élevées de manganèse exerce de nombreux effets sur le fœtus. Une exposition gestationnelle ou une exposition durant la gestation et après la naissance résulteraient en l'accumulation de manganèse dans le cerveau (Kontur et Fechter, 1985; Pappas et coll., 1997; Lai et coll., 1999) et ont été liées à un retard de croissance et à une réduction du poids du corps et des organes (Lown et coll., 1984; Webster et Valois, 1987; Sanchez et coll., 1993; Colomina et coll., 1995; Grant et Ege, 1995; Treinen et coll., 1995; Grant et coll., 1997; Dorman et coll., 2005b). Des modifications de l'activité néonatale ont aussi été observées (Lown et coll., 1984; Pappas et coll., 1997), de même que des effets sur le développement fonctionnel (Grant et coll., 1997). Dans l'ensemble, très peu d'études *in utero* ont examiné les effets d'une exposition à une faible dose de manganèse par inhalation, et il est impossible de tirer des conclusions fermes quant à la sensibilité du fœtus au manganèse parce que la voie d'exposition, les paramètres examinés et le moment choisi pour l'exposition (gestationnel contre gestationnel et post-natal) varient beaucoup d'une étude à l'autre.

Quelques études ont examiné les effets de l'exposition au manganèse pendant la période de développement faisant

suite à la parturition. Les animaux nouveau-nés sont très sensibles au manganèse pendant leur développement post-natal, et des données probantes montrent que l'accumulation de manganèse s'intensifie pendant cette période (Deskin et coll., 1980; Heilbronn et coll., 1982; Kontur et Fechter, 1988; Kristensson et coll., 1986; Brenneman et coll., 1999; Dorman et coll., 2000; Tran et coll., 2002a; Weber et coll., 2002). Les études qui ont comparé directement les effets de l'exposition au manganèse chez les animaux nouveau-nés et adultes dans les mêmes conditions expérimentales donnent à penser que les néonataux peuvent être plus à risque de subir les effets neurotoxiques du manganèse. Les rats néonataux manifestent une plus grande absorption et accumulation de manganèse dans le cerveau et ils ont plus fortement tendance à afficher des changements au niveau des enzymes et des neurotransmetteurs, ainsi que des modifications comportementales, comparativement à des animaux plus âgés (Kostial et coll., 1978; Shukla et coll., 1980; Heilbronn et coll., 1982; Dorman et coll., 2000).

Certains résultats suggèrent que l'exposition au manganèse pourrait avoir des effets nuisibles sur les gonades, ceci basé sur des études visant principalement l'appareil reproducteur mâle. Les dommages au tissu testiculaire rapportés chez les animaux exposés comprennent l'œdème, la congestion et une dégénérescence des tubules séminifères, des spermatides et des spermatozoïdes (Murthy et coll., 1980; Chandra, 1971; Singh et coll., 1974; Ponnappakkam et coll., 2003b); une réduction du poids des testicules, des vésicules séminales et des glandes préputiales (Gray et Laskey, 1980); des diminutions de la motilité du sperme et du nombre de spermatozoïdes (Ponnappakkam et coll., 2003a); ainsi qu'une inhibition des enzymes métaboliques dans les testicules (Singh et coll., 1974; Husain et coll., 1976).

### 3.6 Autres effets systémiques

Même si la toxicité du manganèse relève surtout de la neuropathologie, ce métal peut s'accumuler dans une vaste gamme de tissus, y compris les poumons, les reins et les testicules, et il peut nuire à ces tissus comme l'ont démontré des modèles d'animaux de laboratoire. L'appareil pulmonaire a été relativement bien étudié. Il n'existe pas de données probantes montrant que le manganèse provoque des changements dans la fonction ou la morphologie respiratoire aux niveaux examinés, tandis que les données sur la mesure dans laquelle le manganèse provoque une inflammation des poumons ne sont pas toujours constantes. Dans les études menées par Ulrich et coll. (1979), Adkins et coll. (1980a), ainsi que Berghem et coll. (1987), aucun changement de nature inflammatoire n'a été noté, alors que Lloyd Davies et Harding (1949), Zaidi et coll. (1973), Maigetter et coll. (1976), Bergstrom (1977), Suzuki et coll. (1978) ainsi que Dorman et coll. (2005c) ont observé des changements inflammatoires dans les tissus après une exposition aiguë ou chronique au manganèse. Des don-

nées suggèrent également que le manganèse accroît la sensibilité des animaux de laboratoire aux infections pulmonaires (Zaidi et coll., 1973; Maigetter et coll., 1976; Bergstrom, 1977; Adkins et coll., 1980b).

Les effets du manganèse sur d'autres systèmes que le système nerveux, l'appareil pulmonaire et l'appareil reproducteur n'ont pas été étudiés en profondeur parce qu'ils ne sont pas jugés comme étant les principaux organes cibles de ce métal. L'exposition au manganèse n'a pas été liée de façon concluante à d'importants effets hématologiques ou cardiovasculaires dans les quelques études menées chez les animaux. Il n'y a pas beaucoup de données liant le manganèse inhalé à d'importants effets nuisibles sur d'autres organes tels que le foie, le rein ou le pancréas.

### 3.7 Génotoxicité et cancérogénicité du manganèse

Aucune étude sur les effets génotoxiques et cancérogènes de l'inhalation de manganèse n'a été répertorié dans la littérature, mais ces paramètres ont été examinés *in vitro* et *in vivo* pour d'autres voies d'exposition. La United States Environmental Protection Agency a classé le manganèse « non classifiable quant à sa cancérogénicité pour l'humain (Groupe D) ». De plus, le Centre international de recherche sur le cancer n'a pas encore évalué le risque cancérogène du manganèse. Dans l'ensemble, la mesure dans laquelle le manganèse a des effets génétoxiques demeure incertaine et on ne peut tirer aucune conclusion définitive concernant la cancérogénicité de ce métal en se fondant sur les études publiées, qui sont limitées et équivoques.

## 4 EFFETS DU MANGANÈSE SUR LA SANTÉ HUMAINE

Il est établi qu'une exposition excessive au manganèse altère plusieurs systèmes organiques chez l'être humain, le plus sensible d'entre eux étant le système nerveux central, mais sont aussi touchés les appareils respiratoire, reproducteur et cardiaque. Une exposition chronique à des concentrations très élevées de manganèse (généralement plusieurs mg/m<sup>3</sup> par inhalation), quelle que soit la voie d'exposition, peut causer une grave maladie neurologique clinique appelée « manganisme » ou parkinsonisme induit par le manganèse. Le manganisme peut être divisé en trois stades généraux d'après la symptomatologie : des changements comportementaux comprenant des symptômes subjectifs (p.ex. fatigue, maux de tête, perte d'appétit, irritabilité et agressivité), des caractéristiques parkinsoniennes (p.ex. perte d'expression faciale, bradykinésie, troubles de l'élocution, difficulté à écrire) et une dystonie avec troubles graves de la démarche. Sur le plan pathogénique, le manganisme résulte d'une dégénérescence dans les ganglions de la base du cerveau, en particulier le globus pallidus et le striatum. Au nombre des manifestations cliniques, citons : rigidité, bradykinésie, troubles de l'élocution, de la démarche et perte d'équilibre ainsi que dystonie. On observe une atteinte symétrique, une réponse à la lévodopa nulle ou minimale, et une absence de tremblements au repos. L'imagerie par résonance magnétique révèle un hypersignal en T-1 dans le globus pallidus, qui traduirait le dépôt accru de manganèse dans cette structure (Pal et coll., 1999; Ostiguy et coll., 2003; Olanow, 2004). Le manganisme n'est habituellement pas réversible et sa progression peut se poursuivre après que l'exposition a cessé (Huang et coll., 1998). Même si on note des chevauchements entre les symptômes du manganisme et de la maladie de Parkinson, plusieurs facteurs les distinguent (Olanow, 2004).

Depuis la fin des années 80, il a été démontré à plusieurs reprises que, pour des concentrations inhalées de manganèse plus faibles (généralement moins de 1 mg/m<sup>3</sup>), les êtres humains peuvent manifester des déficits subcliniques de la fonction neurologique tels que des réductions de la fonction motrice, de la mémoire à court terme et des habiletés cognitives. Il n'est pas présumé que ces déficits neurofonctionnels subcliniques représentent un stade préclinique de développement du manganisme. Au plan international, des concentrations de référence pour le manganèse en suspension dans l'air ont été fixées pour réduire le risque de cet effet neurotoxique subclinique au sein de la population générale (Santé Canada, 1994; ATSDR, 2000; U.S. EPA, 1993, 1994; OMS, 2001). Cet examen met l'accent sur les résultats d'études qui font appel à des tests neurofonction-

nels sensibles pour mesurer la toxicité subclinique du manganèse. Les résultats de ces travaux sont présentés aux tableaux 4.1 à 4.3 et seront abordés ci-dessous.

### 4.1 Neurotoxicité subclinique du manganèse : effets sur la fonction motrice et le temps de réaction

Les résultats des tests de la fonction neuromotrice, y compris les tests du temps de réaction, de tremblements et de balancement postural, sont résumés dans le tableau 4.1., qui englobe 17 études en milieu de travail et une étude environnementale en population sur l'exposition au manganèse. Même si une grande variété de tests ont été utilisés et que cela rend les comparaisons souvent difficiles, la plupart des études ont généralement établi que plusieurs aspects de la fonction neuromotrice sont touchés par une exposition au manganèse par inhalation.

La vitesse de tapotement des doigts était réduite dans sept des 10 études en milieu de travail où ce test a été utilisé en association avec l'exposition au manganèse (Chia et coll., 1993, 1995; Iregren et coll., 1990; Wennberg et coll., 1991; Lucchini et coll., 1995, 1999; Sjogren et coll., 1996; Myers et coll., 2003b,c; Bowler et coll., 2003), mais elle n'était pas liée aux concentrations de manganèse sanguin dans l'étude de Mergler et coll. (1999) menée auprès de l'ensemble de la population. D'autres tests de dextérité manuelle et de vitesse tels que les tests de la fonction motrice de Luria Nebraska ou les tests Santa Ana ou « Purdue Pegboard » de coordination des mouvements des membres supérieurs ont produit des résultats variables, les tests de Luria Nebraska 1 et 2 étant le plus souvent en mesure de déceler des détériorations causées par l'exposition au manganèse (Mergler et coll., 1994; Sjogren et coll., 1996; Lucchini et coll., 1999; Myers et coll., 2003b,c). Les tests mesurant la capacité d'effectuer rapidement des mouvements alternatifs des bras ont été inclus dans six études. Les tests ont réussi à différencier des groupes exposés au manganèse dans les études en milieu de travail de Myers et coll. (2003b,c), d'Iregren (1990) et de la Norvège (Ellingsen et coll., 2003a; de Bast-Pettersen et coll., 2004), ainsi que dans l'étude en population générale de Mergler et coll. (1999).

Les tremblements aux mains ont été évalués par cinq tests différents et ont été influencés significativement par l'exposition au manganèse dans plusieurs études (Roels et coll.,

**Tableau 4-1 Résultats d'études épidémiologiques: effet de l'exposition au manganèse dans des tests mesurant les habiletés motrices et le temps de réaction**

référence →	R87 a,b	R92	R90 W91	C93	M94	L95	L97	L99	S96	G99	D01, Ba99	SW01	My03a b,c Y2005	BW03	BP04 E03a	M99# (gen)		
N, exposés	141	92	30	17	74	58	35	61	12	75	90	138	75	489	509	76	100	273
N, témoins (N, interne)	104	101	60	17	74	(20)	37	87	(39)	75	(17,11)	137	62	67 (105)	42	100		
MnR $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (m.g.) <sup>@</sup>	150				110		25	500		36	40	35		58		36		(env)
MnT $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (m.g.) <sup>@</sup>	940	661	250 <sup>a</sup>	1590		48	193	79		110	387(10) <sup>a</sup>	263	210 <sup>a</sup>	820 <sup>a</sup>	301			
MnS $\mu\text{g}/\text{L}$ (exp) (m.g.)	12,2	8,1		25,3	10,3	11,9	9,8	9,2	8,5	9,2	12,2 <sup>a</sup>	9,4	8,5 <sup>a</sup>	12,5 <sup>a</sup>	10	7,3		
MnS $\mu\text{g}/\text{L}$ (tém) (m.g.)	4,9	6,8		23,3	6,8	6,0	6,8	5,7	7,0	9,1	11,0 <sup>a</sup>	9,1	6,4 <sup>a</sup>	8,8				
MnU $\mu\text{g}/\text{g}$ créat. (exp) (m.g.)	1,6	0,8		6,1 <sup>a†</sup>	0,7 <sup>+</sup>	2,8 <sup>†</sup>	3,04 <sup>†</sup>	1,53			0,4 <sup>a</sup>		10,5 <sup>a†</sup>					
MnU $\mu\text{g}/\text{g}$ créat. (tém) (m.g.)	0,2	0,1		3,9 <sup>a†</sup>	0,6 <sup>+</sup>	1,7 <sup>†</sup>	0,43 <sup>†</sup>	0,4			0,4 <sup>a</sup>		1,0 <sup>a†</sup>					
Durée exposition (années)	7,1	5,3	9,9	7,4	16,7	13,8	14,5	15,2 <sup>s</sup>	20(14)	12,7	20,0	17,5	10,8	18,2	24,9	20,2		
Âge (exp.)	34,3	31,3	46,4	36,6	43,3	41,3	39,4	42,1	40	39,7	40	40	39,2	45,1	53,1	44,2	43	45
Âge (tém.)	38,4	29,3	44,8	35,7	43,3	39,4	43,2	42,6	40	39,7	40	40	38,6	53,4	44,2			
Tapotement des doigts-man.				*	(*)									***	ns			
Tapotement des doigts-SPES.				(*)	***			*	*	ns				***	ns			
symboles-chiffres-SPES			ns		*			*	ns									
symboles-chiffres-man.					ns													
chiffres-symboles-WAIS,OMS				**									ns	**	***	ns		
coordination oculo-man.	*	***								ns								*
« pursuit-aiming » (OMS)				***			ns											
trembl. mains, 7 ou 9-trous	**	*		**	**					ns								
//, tracer lignes paral.				*														
//, MOVE/MAP										(*) (1/4)								
Kløve-Matthews stabilité statique																		
DPD analyse tremblement mains/posture				*										ns	***	*		
Luria-Nebraska somme				***				(*)										(*)
L-N 1, ouvrir-fermer, dom				**				**	ns				ns	*				
L-N 2, ouvrir-fermer, non-d				**				*					ns	***				
L-N 3, ouvrir-fermer, alt				**				ns	ns				ns					
L-N 4, pousse-doigt, dom				**				***	ns				ns					
L-N 5, pousse-doigt non-d				*				*					ns					
L-N (autre)														ns(#23)	ns(#21)	ns (un- * (#22, speci- 23) <sup>s</sup>	ns	
main, doigt dext.- man. pronation main, DPD			ns					ns					*					*

référence →	R87 a,b	R92	I90 W91	C93	M94	L95	L97	L99	S96	G99	D01, Ba99	SW01	My03a b,c Y2005	BW03	BP04 E03a	M99#
diadochokinésométrie- mouv. alt. rapides des bras			*					ns								*
Force de préhension- dynamom.					ns								***	*		ns
Santa Ana-man. dextérité			*		ns											ns
Purdue pegboard - "					ns			*								ns
Grooved pegboard														***		ns
Annulation H (graph-mot.)				*										ns		ns
Test des tracés A ( "				*	(*)								*	**		ns
Balancement post., DPD test*				***▲												*
" , AMTI accusway																
<b>Temps de réaction (T.R.)</b>																
T.R. visuelle simple (EAP)	*	***														
T.R. simple (SPES)			***		ns	ns			ns				ns	(*)		ns
T.R. simple (NES2)																ns
T.R. choix (SPES+autre)			ns		ns					ns						ns
Temps de réaction (DPD)																
T. R. couleur-mot.			ns													
T. R. compar. formes					ns											ns
T.R. auditif (CATSYS)									ns							
<b>Potentiels évoqués visuels/latence</b>																
Wiener Test system																ns
◆ exp=exposés; tém=témoins; m.g.=moyenne géométrique; MnS=Mn sanguin; MnU=Mn urinaire; MnR=Mn de la fraction respirable; MnI=Mn de la fraction totale; dom=main dominante; non-dom=main non-dominante; alt=alternance																
†Manganèse urinaire en µg/l																
a : moyenne arithmétique g : moyenne géométrique																
*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001; (*) p<0.1; ns=non significatif;																
#: effet significatif= test comparatif entre des sujets dont le MnS>7,5 µg/l contre des sujets dont le MnS<7,5 µg/l.																
+Dans Mergler et coll. (1994), le manganèse urinaire est exprimé en g/g créatinine. Cela a été considéré comme étant une coquille et est rapporté ici en tant que µg/g créatinine.																
§ : meilleure performance dans la catégorie fortement exposée au manganèse que dans la catégorie faiblement exposée.																
▲ : résultat de C95																
(h)= hommes; (f)=femmes																
L95 : les témoins sont internes et les exposés sont le groupe fortement exposé																
@MnR (fraction Mn respirable ) et MnT (fraction Mn total) : les valeurs correspondent à l'exposition moyenne durant les années de travail ou à l'exposition actuelle s'il n'y a pas de moyenne dans la publication																
BP04 : Bast-Petersen et coll., 2004																
BW03 : Bowler et coll., 2003																
C93, 95 : Chia et coll., 1993, 1995																
D01, Ba99 : Dietz et coll., 2001, Bader et coll. 1999																
De01 : Deschamps et coll., 2001																
E03a : Ellingsen et coll., 2003a																
G99 : Gibbs et coll., 1999																
I90, W91 : Iregren 1990, Wennberg et coll., 1991																
L95, L97, L99: Lucchini et coll., 1995, 1997, 1999																
M94 : Mergler et coll., 1994																
M99: Mergler et coll., 1999 (general population)																
My03a : Myers et coll., 2003a																
My03b, c, Y2005 : Myers et coll., 2003b, c, Young et coll. 2005																
R87a,b : Roels et coll., 1987a, 1987b																
R92 : Roels et coll., 1992																
S96 : Sjogren et coll., 1996																
S-W01 : Sineczuk-Walczak et coll., 2001																

**Tableau 4-2 Résultats d'études épidémiologiques: effet de l'exposition au manganèse dans des tests de cognition, de mémoire et des tests sensoriels**

référence →	R87 a,b	R92	190 W91	C93	M94	L95	L97	L99	S96	G99	D01, Ba99	De01	My03a b,c Y2005	BW03	BP04 E03a	M99#	
N, exposés	141	92	30	17	74	58	35	61	12	75	90	138	489	509	76	100	273 (gen)
N, témoins (N, internes)	104	101	60	17	74	(20)	37	87	(39)	75	(17,11)	137	67(105)	42	100		
MnR µg/m <sup>3</sup> (m.g.)	150	150	250 <sup>a</sup>	1590	110		25	500	36	40	35	58			36		(envit.)
MnT µg/m <sup>3</sup> (m.g.)	940	661	250 <sup>a</sup>	1590	48	193	79	110	387(10) <sup>a</sup>	210 <sup>a</sup>	820 <sup>a</sup>	301					
MnS µg/L (exp) (m.g.)	12,2	8,1	25,3	10,3	11,9	9,8	9,2	8,5	12,2 <sup>a</sup>	9,4	8,5 <sup>a</sup>	12,5 <sup>a</sup>	10	7,3			
MnS µg/L (tém)(m.g.)	4,9	6,8	23,3	6,8	6,0	6,8	5,7	7	11,0 <sup>a</sup>	9,1	6,4	8,8					
MnU µg/g créat.(exp)(m.g.)	1,59	0,84	6,1 <sup>fa</sup>	0,7 <sup>+</sup>	2,8 <sup>†</sup>	3,04 <sup>†</sup>	1,53	10,5 <sup>†a</sup>									
MnU µg/g créat.(tém)(m.g.)	0,2	0,1	3,9 <sup>†a</sup>	0,6 <sup>+</sup>	1,7 <sup>†</sup>	0,43 <sup>†</sup>	0,4 <sup>a</sup>										
Durée d'exposition (années)	7,1	5,3	9,9	7,4	16,7	13,8	14,5	15,2 <sup>g</sup>	20(14)	12,7	20,0	10,8	18,2	24,9	20,2		
Âge (exp.)	34,3	31,3	46,4	36,6	43,3	41,3	39,4	42,1	40	39,7	40	40	39,3	45,1	53,1	44,2	43
Âge (tém.)	38,4	29,3	44,8	35,7	43,3	39,4	43,2	42,6	40	39,7	40	38,6	53,4	44,2 <sup>♀</sup>	44,2 <sup>♂</sup>		
mémoire, attention				(*)	ns						ns	ns	***	ns	ns	ns(h)	ns(h)
mémoire de chiffres (WAIS, OMS)																	*(f) <sup>\$</sup>
mémoire de chiffres (SPES)			* (ns)■	ns	***		**	ns									
séries de trois			ns										**				ns
Benton rétention vis.			*														
Benton rétention vis.																	
15-articles test de Rey	*	ns									ns						*(*) (h)
apprendre une liste, rappel														***			** (h)
rappel de mot différé					ns												* (h)
reconnaissance visuelle											ns						* (h)
rappel différé																	*(*) (f)
mémoire de travail (WAIS)														*			
Arithmétique (WAIS)														**			
cognition																	
symboles-chiffres (SPES)			ns	**	ns	*	*	ns									
symboles-chiffres (WHO, WAIS)												ns	**	***	ns		
additions (calcul mental)			* (ns)■			***	*										
nommer des chiffres			*														
« Controlled Oral Word »			ns											*			
test des mots de Stroop			ns											*			
test des couleurs de Stroop			ns											*			

référence →	R87 a,b	R92	190 W91	C93	M94	L95	L97	L99	S96	G99	D01, Ba99	My03a My03 b,c Y2005	BW03	BP04 E03a	M99#	
vocabulaire			ns								ns					
indices auditifs - score													**			
<b>Souplesse cognitive</b>																
annulation C & E				ns										*	ns	ns
test des tracés B				(*)										*	ns	ns
test des mots et couleurs de Stroop				**										*	ns	ns
annulation H				*											ns	ns
<b>Tests sensoriels</b>																
acuité visuelle de près				ns												ns
acuité visuelle de loin				ns												ns
seuil de sensibilité visuelle aux contrastes de près (NVCST)				ns												ns
discri. chromatique				ns												ns
perception olfactive				*			ns									ns
perception vibrotactile				ns												ns
♦ exp=exposés; tém=témoins; m.g.=moyenne géométrique; MnS=Mn sanguin; MnU=Mn urinaire; MnR=Mn de la fraction respirable; MnT=Mn de la fraction totale																
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; (*) p<0,1; ns=non-significatif;																
a : moyenne arithmétique																
g : moyenne géométrique																
+Dans Mergler et coll. (1994), le manganèse urinaire est exprimé en g/g créatinine. Cela a été considéré comme étant une coquille et est rapporté ici en tant que µg/g créatinine.																
# : effet significatif= test comparatif entre des individus dont le MnS>7,5 µg/l contre des individus dont le MnS<7,5 µg/l.																
\$ : meilleure performance dans la catégorie de manganèse élevé que dans la catégorie de manganèse faible.																
L95 : les témoins sont internes et les exposés sont le groupe fortement exposé																
@MnR (fraction Mn respirable ) et MnT (fraction Mn total) : les valeurs correspondent à l'exposition moyenne durant les années de travail ou à l'exposition actuelle s'il n'y a pas de moyenne dans la publication																
(h)=hommes; (f)=femmes; (corr)=corrigé																
‡ : considéré non significatif par les auteurs parce que seulement 2/10 tests (combinaisons oeil/fréquence) étaient significatifs.																
BP04 : Bast-Petersen et coll., 2004																
BW03 : Bowler et coll., 2003																
C93 : Chia et coll., 1993																
D01, Ba99 : Dietz et coll., 2001, Bader et coll. 1999																
De01 : Deschamps et coll., 2001																
E03a : Ellingsen et coll., 2003a																
G99 : Gibbs et coll., 1999																
I90, W91 : Iregren 1990, Wennberg et coll., 1991																
L95, L97, L99 : Luccioni et coll., 1995, 1997, 1999																
M94 : Mergler et coll., 1994																
M99: Mergler et coll., 1999 (general population)																
My03a : Myers et coll., 2003a																
My03b, c, Y2005 : Myers et coll., 2003b, c, Young et coll. 2005																
R87a,b : Roels et coll., 1987a, 1987b																
R92 : Roels et coll., 1992																
S96 : Sjøgren et coll., 1996																

**Tableau 4-3 Résultats d'études épidémiologiques: effet d'une exposition au manganèse sur les symptômes et l'humeur.**

symptômes	N <sup>bre</sup> d'études dans lesquelles le symptôme est lié à une exposition au manganèse : références	N <sup>bre</sup> d'études dans lesquelles le symptôme n'est pas lié à une exposition au manganèse : références†
fatigue	6: R87, W91, M94, B03, My03c, SW01	5: S96, G99, R92, BP04, C93
irritabilité	4: R87, L99, My03c, S-W01	3: De01, S96, R92
colère, hostilité, agressivité	2: M94, B03	1: S02
troubles de sommeil, insomnie	4: C93, M94, S96, De01	5: G99, R87, R92, S-W01, BP04
angoisse, nervosité	3: M94, S02, My03c	4: G99, R87, R92, S-W01
stress, tension	1: M94	4: W91, S96, L99, B03
troubles de la mémoire	3: M94, My03c, BP04	5: S96, G99, C93, R87, R92
difficulté à se concentrer	1: M94	4: S96, G99, S-W01, BP04
« difficulté à fixer un point »	1: L99	1: M94
activité, excitation	1: W91	4: S96, L99, G99, M94
labilité émotionnelle	1: M94	4: S96, G99, S-W01; BP04
dépression, apathie	3: S02, B03, My03c	5: M94, R87, R92, G99, De01
confusion, perplexité	2: B03, M94	2: S-W01, C93
troubles psychotiques	1: S02	
asthénie	2: W91, De01	1: S96
perte de libido/moins de rapports sexuels	3: W91, M94, My03c	3: R87, R92, De01
maux de tête	1: De01 <sup>§</sup>	5: M94, R87, R92, S-W01, C93
transpiration abondante	2: C93, M94	2: R87, R92
salivation	1: M94	2: R87, R92
faiblesse aux jambes	1: BP04	
système nerveux périphérique	1: S96	
tremblements des doigts, mains	1: R87	5: M94, S96, G99, C93, R92
engourdissements, picotements aux mains	2: M94, S-W01	3: C93, R87, R92
troubles d'équilibre	2: L99, M94	1: G99
étourdissements	1: M94	4: R87, R92, S96, S-W01
douleurs articulaires, raideurs	2: M94, L99	
bourdonnements d'oreilles, troubles de l'ouïe	2: R87, M94	1: R92
malaises, troubles somatiques		5: R87, R92, S96, S-W01, BP04

† : L99 et My03a,c ne fournissent pas de détails sur les tests pour les symptômes/l'humeur où il n'y avait pas de différence significative entre les témoins et les sujets exposés

§ : symptômes plus prévalents chez les témoins que chez les sujets exposés

R92 a utilisé le même questionnaire que R87; ainsi, les mêmes paramètres qu'indiqués pour R87 sont présentés ici.

Les résultats de B99 (évaluation de l'étude M99 sur l'impact du taux de Mn sanguin dans la population générale sur l'humeur) ne figurent pas dans ce tableau, car les résultats ont été présentés selon le sexe et l'âge.

B99: Bowler et coll., 1999  
 B03: Bouchard et coll., 2003  
 BP04: Bast-Pettersen et coll. (2004)  
 C93: Chia et coll. 1993  
 De01: Deschamps et coll., 2001  
 G99: Gibbs et coll., 1999  
 I90, W91: Iregren 1990 & Wennberg et coll. 1991  
 L99: Lucchini et coll. 1999

M94, M99: Mergler et coll. 1994, 1999  
 My03a,c: Myers et coll., 2003a, 2003c  
 R87: Roels et coll. 1987a  
 R92 : Roels et coll. 1992  
 S96: Sjogren et coll., 1996  
 S02: Sassine et coll., 2002  
 S-W01: Sinczuk-Walczak et coll, 2001

1987a, b, 1992; Mergler et coll., 1994, 1999; Lucchini et coll., 1999; Ellingsen et coll., 2003a; Bast-Pettersen et coll., 2004). Des résultats négatifs ont été obtenus dans deux études (Gibbs et coll., 1999; Myers et coll., 2003b, c). L'exposition au manganèse a été liée à des changements dans le balancement postural (Chia et coll., 1993, 1995; Mergler et coll., 1999; Myers et coll., 2003 b, c) dans les trois études ayant examiné cet aspect.

La coordination oculo-manuelle a été le paramètre affichant la plus forte association avec une exposition au manganèse dans l'étude de Roels et coll. (1992), et c'est celui sur lequel se fondait l'évaluation du risque antérieure produite par Santé Canada (1994), de même que les évaluations du risque réalisées dans d'autres pays (ATSDR, 2000; U.S. EPA 1993, 1994; OMS, 2001). Un effet significatif du manganèse a également été relevé dans deux autres études en

milieu de travail (Roels et coll., 1987; Chia et coll., 1993, 1995) ainsi que dans une étude auprès de la population générale (Mergler et coll., 1999), des diminutions de la coordination oculo-manuelle étant associées à une augmentation des concentrations sanguines de manganèse. Dans des études subséquentes, ce paramètre (parfois mesuré par le test « *pursuit-aiming* » de l’OMS) n’était pas sensible aux effets de l’exposition au manganèse (Lucchini et coll., 1997; Sjogren et coll., 1996; Bast-Pettersen et coll., 2004; Gibbs et coll., 1999).

Le temps de réaction a été mesuré par huit tests différents dans 13 études, sans qu’aucune différence significative d’exposition au manganèse ne soit observée dans 10 des 13 études. Un effet important de l’exposition au manganèse sur les résultats du test de symboles-chiffres ou de chiffres-symboles (conçu afin de mesurer à la fois la vitesse perceptuelle et motrice) a été signalé dans cinq des dix études qui ont fait appel à ce test (Lucchini et coll., 1995, 1999; Chia et coll., 1993, 1995; Myers et coll., 2003b,c; Bowler et coll., 2003).

Ainsi, parmi tous les tests sur les habiletés motrices et le temps de réaction, ce sont la vitesse de tapotement des doigts, les tremblements des mains, les tests de dextérité/vitesse manuelle (en particulier les tests de Luria Nebraska 1 et 2) et le test de symboles-chiffres qui ont été le plus souvent capables de déceler des diminutions attribuables à une exposition au manganèse.

## 4.2 Neurotoxicité subclinique du manganèse : effets sur la cognition, la mémoire, l’attention et la fonction sensorielle

Comparativement aux effets du manganèse sur le contrôle moteur, on retrouve moins de données indiquant que la mémoire, l’attention et la concentration sont affectées par une exposition au manganèse aux concentrations d’exposition auxquelles ont été soumis les sujets dans les 17 études (tableau 4.2). On a observé des effets importants sur certains aspects des habiletés cognitives, de l’apprentissage et du rappel dans huit des 14 études en milieu de travail les ayant mesurés : Roels et coll. (1987a); Iregren (1990); Chia et coll. (1993, 1995); Mergler et coll. (1994); Lucchini et coll. (1995, 1999); Bowler et coll. (2003); et Myers et coll. (2003b,c). Le test de mémoire de chiffres a été le test le plus souvent utilisé pour évaluer la mémoire à court terme (12 études), et un effet nocif du manganèse a été relevé dans quatre études. Une étude menée auprès de la population générale de Montréal a noté des baisses importantes dans quatre tests de mémoire et d’attention, chez les hommes seulement, chez les sujets dont les concentrations de MnS (manganèse sanguin) se situaient au-dessus de la médiane

de 7,5 µg/l, comparativement à ceux dont les taux se situaient sous 7,5 µg/l (Mergler et coll., 1999). Comme mentionné ci-dessus, un effet significatif de l’exposition au manganèse sur les résultats du test symboles-chiffres (pour la vitesse perceptuelle et motrice) a été enregistré dans cinq des dix études qui ont examiné cet aspect (Lucchini et coll., 1995, 1999; Chia et coll., 1993, 1995; Myers et coll., 2003b,c; Bowler et coll., 2003). Le test des additions en calcul mental a été pris en considération dans trois études, qui ont toutes signalé des diminutions fonctionnelles en association avec l’exposition au manganèse (Iregren, 1990; Wennberg et coll., 1991; Lucchini et coll., 1995, 1999). Les tests sensoriels n’ont généralement pas été influencés par une exposition au manganèse, mais ces paramètres n’ont pas été souvent évalués.

## 4.3 Neurotoxicité subclinique du manganèse : effets sur la prolactine

La sécrétion par les cellules lactotropes de l’hypophyse de la prolactine, une hormone dont les fonctions principales sont liées à la lactation et à la régulation de la fonction reproductrice chez les femmes, est inhibée par l’activité de la dopamine dans le système tubéro-infundibulaire. Via une boucle de rétroaction, la prolactine sécrétée stimule la libération de dopamine dans ce système, entraînant l’inhibition de la prolactine proprement dite (Mutti et Smargiassi, 1998; Biller et Daniels, 1998). On s’attend donc à ce que les baisses des concentrations de dopamine entraînent une hausse des concentrations de prolactine; des élévations de la concentration de prolactine sérique ont été notées après une exposition à des neurotoxines agissant sur le système dopaminergique, notamment le styrène et le perchloroéthylène (Mutti et Smargiassi, 1998). L’absence de barrière hémato-encéphalique pour des parties de l’hypophyse et des structures connexes (Kandel et coll., 2000) pourrait contribuer à la sensibilité de ce système à une exposition neurotoxique. Étant donné l’effet possible du manganèse sur la dopamine, les concentrations de prolactine dans des conditions d’exposition au manganèse ont été étudiées dans un certain nombre d’études en tant que biomarqueur possible de l’exposition et des effets.

Les comparaisons faites entre des travailleurs exposés au manganèse et des sujets témoins ont révélé des concentrations beaucoup plus élevées de prolactine sérique chez les travailleurs dans certaines études (Alessio et coll., 1989; Ellingsen et coll., 2003c; Mutti et coll., 1996; Niu et coll., 2004), même si cela n’a pas été observé dans d’autres études (Roels et coll., 1992; Myers et coll., 2003b). La prolactine sérique a été étudiée chez des nouveau-nés dans le Sud-Ouest du Québec (Takser et coll., 2004b). Une association positive et significative a été établie entre la prolactine

sérique ombilicale et le manganèse sanguin ombilical, mais pas avec la concentration de manganèse dans le sang maternel ou placentaire, chez 87 paires mères-nourrissons. On ignore pour le moment si cette relation a un rapport avec une exposition externe au manganèse.

#### **4.4 Neurotoxicité subclinique du manganèse : symptômes subjectifs et humeur**

Certains symptômes subjectifs non spécifiques comme un mal de tête, une fatigue ou de l'irritabilité ont été évalués par voie de questionnaires dans de nombreuses études. En général, l'irritabilité, la fatigue, l'insomnie ou d'autres troubles du sommeil, l'anxiété/la nervosité, la colère/l'hostilité/l'agressivité et une baisse de la libido/de la fréquence des rapports sexuels ont été plus souvent signalés chez les personnes exposées au manganèse que chez les témoins dans un grand nombre d'études, bien que d'autres études n'aient fait état d'aucune différence (tableau 4-3). Il convient de noter que dans les études sur l'exposition professionnelle passées en revue ici, un seul paramètre dans une étude était significativement pire chez les témoins que chez les sujets exposés. Il faut cependant se montrer prudent lorsqu'on interprète ces observations, car les résultats négatifs de certains tests ne sont pas indiqués dans toutes les études, les scores sont autodéclarés et les travailleurs ne sont pas tenus dans l'ignorance de leur catégorie d'exposition.

#### **4.5 Progression des effets et rétablissement après une exposition au manganèse**

Les effets associés au manganisme clinique se sont révélés irréversibles, subsistant longtemps après l'arrêt de l'exposition, et étaient progressifs. Par exemple, Huang et coll. (1998) ont présenté des données sur cinq hommes qui avaient reçu un diagnostic de manganisme clinique 10 ans auparavant, en raison d'expositions pouvant atteindre  $28\ 000\ \mu\text{g}/\text{m}^3$  et dont l'état était pire au moment de l'étude.

On a étudié si les effets neurofonctionnels subcliniques du manganèse étaient ou non progressifs et/ou réversibles dans les populations de travailleurs examinées (il faut se rappeler que les travailleurs ne présentaient pas de signes de manganisme). Roels et coll. (1999) ont effectué une étude de suivi de travailleurs qui avaient été examinés dans Roels et coll. (1992), réalisant des tests entre 1987 et 1995, période pendant laquelle les concentrations de manganèse dans l'air de l'usine ont diminué considérablement. Les auteurs ont souligné que la baisse de l'exposition au manganèse avec le temps s'était accompagnée d'une amélioration du score

pour la coordination oculo-manuelle (COM) dans le groupe faiblement exposé jusqu'au niveau des témoins. La signification statistique des changements dans les groupes moyennement et fortement exposés n'a pas été présentée. En ce qui concerne le temps de réaction visuelle (TRV) et la stabilité manuelle (SM), les auteurs n'ont fait état d'aucune amélioration significative avec le temps. Il importe de noter que le nombre de sujets examinés chaque année dans cette analyse temporelle variait ( $n = 92$  en 1987 par rapport à  $n = 34$  en 1995), ce qui limite grandement la capacité de tirer des conclusions à partir de cette analyse. Les auteurs ont également présenté des données sur des travailleurs individuels : parmi les travailleurs qui avaient cessé d'être exposés pendant  $\geq 3$  ans, 16 des 20 qui avaient des scores pour la COM sous les valeurs obtenues par les témoins en 1987 ont vu leurs scores COM s'améliorer par rapport au dernier test avant la cessation de l'exposition, mais leurs scores sont demeurés sous les valeurs obtenues par les témoins. Aucune amélioration n'a été relevée pour le TRV et la SM. Crump et Rousseau (1999) ont examiné les données relatives aux travailleurs suivis par Roels et coll. (1987) pendant une période pouvant atteindre 11 ans. Malheureusement, aucune donnée sur l'exposition à l'air n'était disponible pour les années de suivi, et le nombre de sujets testés variait grandement d'une année à l'autre, d'où la difficulté d'interpréter les tendances dans les scores annuels. Lucchini et coll. (1999) ont affirmé que 30 travailleurs examinés pour les tests SPES en 1991 et 1997 ne présentaient pas de changement significatif dans leur score. Comme aucune donnée n'a été présentée sur ces sujets, notamment aucune donnée sur l'exposition durant la période en question, il est difficile d'interpréter les résultats. Dans l'ensemble, les études semblent indiquer qu'il peut y avoir des données limitées à l'appui de la réversibilité de certains, mais pas de la totalité, des déficits neurofonctionnels subcliniques qui ont été induits par le manganèse, mais cette question mérite d'être approfondie.

#### **4.6 Neurotoxicité du manganèse : sous-populations sensibles**

##### **Nourrissons et enfants**

Plusieurs facteurs peuvent contribuer à la sensibilité accrue au manganèse des très jeunes enfants, y compris l'immaturation du système hépatobiliaire, l'immaturation de la barrière hémato-encéphalique et un ratio débit d'inhalation/poids corporel élevé. Des études chez des enfants alimentés par voie parentérale (apport systématique de liquides nutritifs contenant du manganèse et, par conséquent, absence de premier passage hépatique) ou atteints d'une maladie du foie congénitale, ont montré que les très jeunes enfants sont tout particulièrement sensibles à une surexposition au manganèse (Reynolds et coll., 1994; Komaki et coll., 1999; Fell et coll., 1996; Bayliss et coll., 1995). Dans une recherche

longitudinale réalisée en France, Takser et coll. (2003a,b) ont révélé que les concentrations de manganèse dans le sang ombilical néonatal étaient en corrélation avec divers aspects de la fonction neuronale à l'âge de trois ans : spécifiquement l'inattention, des baisses dans les tests de mémoire non verbale et une diminution des habiletés manuelles (garçons seulement). Les baisses observées avaient disparu à l'âge de six ans. De surcroît, les concentrations de deux métabolites monoamines (la dopamine et la sérotonine) et de deux ATPases échantillonnées au moment de la naissance étaient corrélées à une baisse des scores mesurés pour les habiletés manuelles à l'âge de six ans. Plusieurs études ont décelé des déficits subcliniques (performance scolaire, mémoire à court terme, QI, dextérité motrice, souplesse cognitive) chez des enfants d'âge scolaire qui étaient associés à une exposition environnementale au manganèse (Zhang et coll., 1995; Hudnell et coll., 1999; Wright et coll., 2006). Même si les effets de facteurs de confusion possibles n'ont pas été bien expliqués dans certaines de ces études, ces résultats indiquent qu'une exposition environnementale au manganèse peut altérer le fonctionnement neuronal des enfants.

### **Personnes âgées**

Les adultes âgés semblent être plus vulnérables aux effets toxiques d'une forte exposition au manganèse, quelle qu'en soit la source (Kawamura et coll., 1941; Kondakis et coll., 1989; Kao et coll., 1999; Ejima et coll., 1992; Reynolds et coll., 1998; Nagatomo et coll., 1999). Des études examinant la neurotoxicité du manganèse ont montré que les diminutions neurofonctionnelles liées à une exposition au manganèse étaient accentuées chez les sujets de plus de 50 ans, comparativement à ceux âgés de moins de 50 ans. C'était le cas tant pour les sujets soumis à une exposition professionnelle (Bouchard et coll., 2005) qu'à une exposition environnementale (Mergler et coll., 1999) au manganèse.

### **Personnes atteintes de pré-parkinsonisme asymptomatique**

Une étude cas-témoins chez des patients d'une clinique traitant la maladie de Parkinson suggère que les personnes atteintes de pré-parkinsonisme asymptomatique qui sont simultanément exposés à des concentrations élevées de manganèse pourraient être anormalement susceptibles aux effets des toxines environnementales sur un cerveau déjà affaibli (Racette et coll., 2001). Les symptômes de la maladie de Parkinson (MP) observés chez les soudeurs exposés à des concentrations élevées de manganèse dans l'air étaient semblables à ceux recensés chez des patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique, sauf que l'âge auquel les symptômes apparaissaient et la maladie était diagnostiquée était devancé d'environ 17 ans. Une autre étude a relevé une plus forte prévalence du parkinsonisme chez 1 423 soudeurs que dans les données normalisées en fonction de l'âge pour la population générale (Racette et coll., 2005).

La présence de troubles parkinsoniens a été recherchée chez des membres de la population générale qui vivaient à proximité de trois grandes sources industrielles de manganèse en Italie: une prévalence plus élevée a été rapportée dans ces régions, comparativement au reste de la province, et dans cette province, comparativement à l'ensemble du pays (Lucchini et coll., 2003, 2005). Toutefois, d'autres études portant sur de grandes cohortes n'ont pas mis en évidence d'augmentation de l'incidence de MP chez les soudeurs, ni détecté que l'apparition de la maladie était accélérée chez les soudeurs (Fored et coll., 2006; Fryzek et coll., 2005).

### **Personnes recevant une nutrition parentérale ou atteintes d'une maladie congénitale du foie**

Les individus atteints de certaines maladies comme une cirrhose du foie qui imposent une anastomose porto-cave ou une nutrition parentérale avec ajout de manganèse ont été exposés à une quantité excessive de manganèse parce que, dans les deux cas, les mécanismes d'homéostasie qui fonctionnent normalement dans le tractus gastro-intestinal/le foie sont court-circuités. Dans de nombreux cas, cela a conduit à des élévations du manganèse sanguin ou sérique, à un hypersignal dans les ganglions de la base observé à l'IRM et, dans certains cas, à des symptômes neurologiques comprenant la confusion et des symptômes parkinsoniens (Reynolds et coll., 1994; Forbes et Jawhari, 1996; Fell et coll., 1996; Fitzgerald et coll., 1999; Hazell et Butterworth, 1999; Komaki et coll., 1999; Mirowitz et coll., 1991; Wardle et coll., 1999; Lazeyras et coll., 2002; Suzuki et coll., 2003).

### **Carence en fer**

Les carences en fer sont un problème courant dans le monde, y compris en Amérique du Nord. Même si des données complètes ne sont pas disponibles pour le Canada, les estimations de la prévalence aux États-Unis sont de 4-7 % chez les enfants âgés de 1-11 ans, de 3-5 % chez les mâles âgés de 12 ans ou plus et de 9-22 % chez les femmes non enceintes âgées de 12-49 ans (CDC, 2002). Il est démontré que le bilan en fer a une incidence sur l'homéostasie du manganèse dans le corps, le fer entrant en concurrence avec le manganèse pour se lier aux molécules de transport qui traversent le tractus gastro-intestinal, qui voyagent dans le sang et, peut-être, à travers la barrière hémato-encéphalique. L'absorption du manganèse est accru chez les sujets ayant une carence en fer (Mena, 1969; Finley, 1999). Une étude sur la nutrition parentérale des patients (Malecki et coll., 1999b) et deux études de cas sur des sujets soumis à des expositions non liées au travail (Herrero-Hernandez et coll., 2002; Yoshikawa et coll., 2003) mettent en évidence l'importance de l'anémie ferriprive en tant que facteur de risque important dans le développement des effets toxiques du manganèse.

## 4.7 Autres paramètres de santé

Plusieurs autres études ont examiné les effets d'une exposition au manganèse sur l'appareil reproducteur mâle, l'appareil respiratoire et le système cardiovasculaire. Une impuissance a été signalée chez des sujets atteints de manganisme résultant de très fortes expositions au manganèse, mais les résultats relatifs à la fonction sexuelle ou à la fertilité (mesurés en nombre de naissances vivantes) des travailleurs activement exposés au manganèse sont ambigus (Roels et coll., 1987a; Mergler et coll., 1994; Wennberg et coll., 1991; Myers et coll., 2003a,c; Deschamps et coll., 2001; Jiang et coll., 1996; Lauwerys et coll., 1985; Gennart et coll., 1992). Une plus grande prévalence des symptômes respiratoires et une diminution des indicateurs de la capacité

pulmonaire chez les travailleurs exposés au manganèse ont été rapportées dans une étude (Roels et coll., 1987a), mais non dans une autre (Roels et coll., 1992), même si la moyenne géométrique du manganèse total était semblable dans les deux cas. Plus récemment, des chercheurs ont examiné les résultats cardiovasculaires chez des travailleurs (comprenant des soudeurs et des chaudronniers) exposés au manganèse. Une étude a fait état d'élévations de la fréquence cardiaque (dans des conditions précises) et de la pression artérielle (Qiao et coll., 2002), mais une autre étude n'a trouvé aucun effet sur le rythme cardiaque ou la variabilité de la fréquence cardiaque (Magari et coll., 2002). Barrington et coll. (1998) ont observé des changements dans la durée du cycle cardiaque chez des travailleurs exposés au manganèse.

# 5 EXPOSITION AU MANGANÈSE INHALÉ

Ce chapitre examine les données se rapportant à l'exposition de la population générale au manganèse inhalé. Règle générale, le manganèse en suspension dans l'air existe sous forme de matières particulaires (PM). Pour la mesure du manganèse en suspension dans l'air, on recueille des PM d'une certaine dimension pendant une période donnée, et la quantité totale de manganèse dans les PM est mesurée par des techniques d'analyse telles que l'analyse par l'activation neutronique ou la spectrométrie de masse à plasma inductif, puis exprimée en  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Parce qu'une masse suffisante de PM et de manganèse est requise pour l'analyse, les données sont généralement présentées pour des périodes plus longues telles que 12, 24 ou 72 heures, et les niveaux d'exposition associés à différentes activités de la journée, p.ex. effectuer le trajet quotidien, passer l'aspirateur ou faire la cuisine, n'ont pas été mesurés directement à une grande échelle.

Les sources de données les plus pertinentes sur l'exposition au manganèse proviennent des études en population mesurant l'exposition individuelle dans lesquelles les sujets sont choisis afin d'être directement représentatifs de l'ensemble de la population, et leur exposition personnelle au manganèse est mesurée directement. Les résultats de ce type d'étude sont souvent présentés sous la forme d'une distribution de l'exposition au sein de la population, ce qui permet d'évaluer la moyenne, la médiane et la portion supérieure de l'exposition, p.ex. le 90<sup>e</sup> centile. Cela a une importance toute particulière pour l'évaluation du risque. Trois vastes études en population qui comportent une exposition personnelle par inhalation ont été réalisées et elles sont examinées en détail dans le présent document. Des études sur l'exposition personnelle effectuées sur des échantillons plus petits aident à comprendre les expositions dans des sous-populations précises ou dans des microenvironnements clés. Un examen des données provenant des grands programmes de surveillance de l'air ambiant nous permet en outre d'explorer la variabilité spatiale et temporelle des concentrations de manganèse en suspension dans l'air au Canada, tant en milieu urbain que rural.

## 5.1 Études en population sur l'exposition au manganèse

### Toronto, Ontario, Canada

La plus vaste étude en population sur l'exposition personnelle au manganèse a été menée dans un grand centre urbain canadien, Toronto, pendant la période d'utilisation à grande échelle de l'additif pour l'essence MMT (Pellizzari et coll.,

1998; Pellizzari et coll., 1999; Clayton et coll., 1999; Crump, 2000). L'échantillon utilisé dans cette étude comprenait des individus âgés d'au moins 16 ans, ainsi que des fumeurs et des ménages de fumeurs. Au départ, les  $\text{PM}_{10}$  ont été échantillonnées de juin à août 1995 ( $n=141$ ), moment où il a été décidé que les  $\text{PM}_{2,5}$  conviendraient mieux afin de cibler les particules de manganèse provenant des moteurs à combustion. Un échantillonnage de l'exposition personnelle de 922 sujets a donc été réalisé de septembre 1995 à août 1996 pour les  $\text{PM}_{2,5}$ . Des moniteurs intérieurs et extérieurs ont été installés au domicile d'un sous-ensemble non aléatoire des participants, ainsi qu'à deux sites stationnaires au niveau du sol et à un site stationnaire placé sur un toit dans la région étudiée.

L'exposition personnelle moyenne aux  $\text{PM}_{2,5}$  de manganèse (au sein de la population non exposée au manganèse en milieu de travail) a été de  $0,009 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , avec un 90<sup>e</sup> centile de  $0,014 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Seulement 0,4 % de cette population présentait des expositions personnelles supérieures à  $0,025 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . L'exposition personnelle dépassait les concentrations intérieures résidentielles, mais elle était plus faible que celles observées à l'extérieur en milieu résidentiel ou au niveau des sites stationnaires, ce qui donne à penser que l'exposition personnelle aux  $\text{PM}_{2,5}$  de manganèse est surévaluée par les données de surveillance de l'air ambiant qui sont souvent recueillies dans des emplacements permettant de cibler une source précise d'émissions. L'exposition personnelle trouve sa corrélation la plus forte avec les niveaux observés à l'intérieur et à l'extérieur en milieu résidentiel ( $r=0,56$  et  $0,49$ , respectivement) et moins avec ceux observés dans l'air ambiant ( $r=0,18$ ).

La médiane, la moyenne et le 90<sup>e</sup> centile de l'exposition personnelle aux  $\text{PM}_{10}$  de manganèse à Toronto s'élevaient à  $0,015$ ,  $0,036$  et  $0,055 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , respectivement. L'exposition personnelle médiane ( $0,015 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) a été inférieure aux concentrations médianes observées aux sites stationnaires ( $0,021$ – $0,027 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) : toutefois, le 90<sup>e</sup> centile de l'exposition personnelle ( $0,055 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) était quelque peu sous-évalué par les données recueillies au site stationnaire ( $0,031$ – $0,042 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ).

Les  $\text{PM}_{2,5}$  de manganèse constituaient une plus grande proportion des  $\text{PM}_{10}$  de manganèse dans les milieux intérieurs qu'à l'extérieur. La fraction de manganèse dans les différents types d'échantillons d'air variait beaucoup : l'enrichissement de manganèse dans les échantillons personnels (c.-à-d. la masse de manganèse par masse de PM) a été plus faible que celui provenant des échantillons pris à l'extérieur des domiciles ou aux sites stationnaires, mais

plus grand que celui des échantillons pris à l'intérieur des domiciles, pour les fractions correspondant aux deux dimensions de particules. Le facteur d'enrichissement en manganèse des échantillons d'exposition personnelle était bien corrélé aux niveaux observés dans les milieux intérieurs ( $r=0.68$ ), ce qui suggère que les sources à l'intérieur des résidences influencent l'exposition personnelle.

Plusieurs activités ont été associées à une plus grande exposition personnelle aux  $PM_{2.5}$  de manganèse, y compris le temps passé en route ou dans le métro, le temps passé à l'intérieur au travail ou à l'école, le temps d'utilisation d'un radiateur au gaz, le temps passé dans un atelier ou à proximité de la fumée/ de vapeurs, les paramètres relatifs à un véhicule (le temps passé près d'une rue où la circulation est dense ou dans un véhicule motorisé), les paramètres relatifs au tabagisme, ainsi que le temps passé à travailler les métaux ou dans un atelier. Une analyse de la régression donne à penser que le temps passé dans le métro, la présence de fumée de tabac dans une résidence, la présence de fumée ou de vapeurs dans les milieux intérieurs, ainsi que le temps passé dans un véhicule motorisé sont les plus forts indicateurs positifs d'une exposition au manganèse. De façon analogue, certaines sous-populations affichent des expositions personnelles moyennes aux  $PM_{2.5}$  de manganèse élevées, par exemple les ouvriers de la métallurgie ( $0,105 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), les fumeurs ( $0,027 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), les sujets exposés à la fumée de tabac ambiante ( $0,019 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et les personnes qui prennent le métro ( $0,016 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), comparativement aux individus qui ne possèdent pas ces caractéristiques ou à l'ensemble de la population ( $0,014 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ).

Des médianes significativement plus faibles de  $PM_{2.5}$  de manganèse à l'extérieur ont été obtenues en augmentant progressivement le nombre de jours de fin de semaine (circulation moins dense) pendant la période d'échantillonnage. Cependant, pendant la période de l'étude, les récentes émissions dérivées de MMT (mesurées en se basant sur les ventes de détail du MMT dans l'essence, dans la région où l'étude se déroulait) n'étaient pas associées aux niveaux de manganèse ambiant, résidentiel ou personnel, bien que l'impact des émissions de MMT sur l'accumulation à long terme de manganèse dans l'environnement comparativement à d'autres sources de manganèse n'ait pas été examiné.

#### **Indianapolis, Indiana, É.-U.**

Une étude à l'échelle de la population sur l'exposition au manganèse a été réalisée à l'été 1996 à Indianapolis, en Indiana, une ville où on n'utilisait pas de MMT et où il n'y avait pas de grandes usines émettrices de manganèse à ce moment (Pellizzari et coll., 2001; RTI, 2002). Sous plusieurs aspects, la méthodologie utilisée reprenait celle utilisée pour l'étude de Toronto effectuée par le même groupe de recherche. L'échantillonnage de l'exposition personnelle de sujets âgés de 16 ans ou plus pour des périodes

de trois jours ( $n=240$ ) a été réalisé avec une surveillance stationnaire, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur des résidences ( $n=58$ ), ainsi qu'à un site fixe. La médiane, la moyenne et le 90<sup>e</sup> centile d'exposition personnelle aux  $PM_{2.5}$  de manganèse s'élevaient à  $0,003$ ,  $0,003$  et  $0,005 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , respectivement, pour la population non soumise à une exposition en milieu de travail. Les données recueillies à l'intérieur et à l'extérieur des résidences, de même qu'au site stationnaire ont été semblables aux niveaux personnels et les 90<sup>es</sup> centiles pour tous les types ont été inférieurs à  $0,006 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . L'enrichissement en manganèse des  $PM_{2.5}$  en suspension a été plus grand aux sites extérieurs et stationnaires que dans les échantillons personnels et à l'intérieur. Les paramètres mis en corrélation avec une exposition à des  $PM_{2.5}$  de manganèse comprenaient le travail du métal/la soudure, le travail dans un atelier fermé, la présence de vapeurs/fumée à l'intérieur, le temps passé en route, le tabagisme au foyer, le temps passé à balayer et le temps passé à l'extérieur, soit au travail ou à l'école.

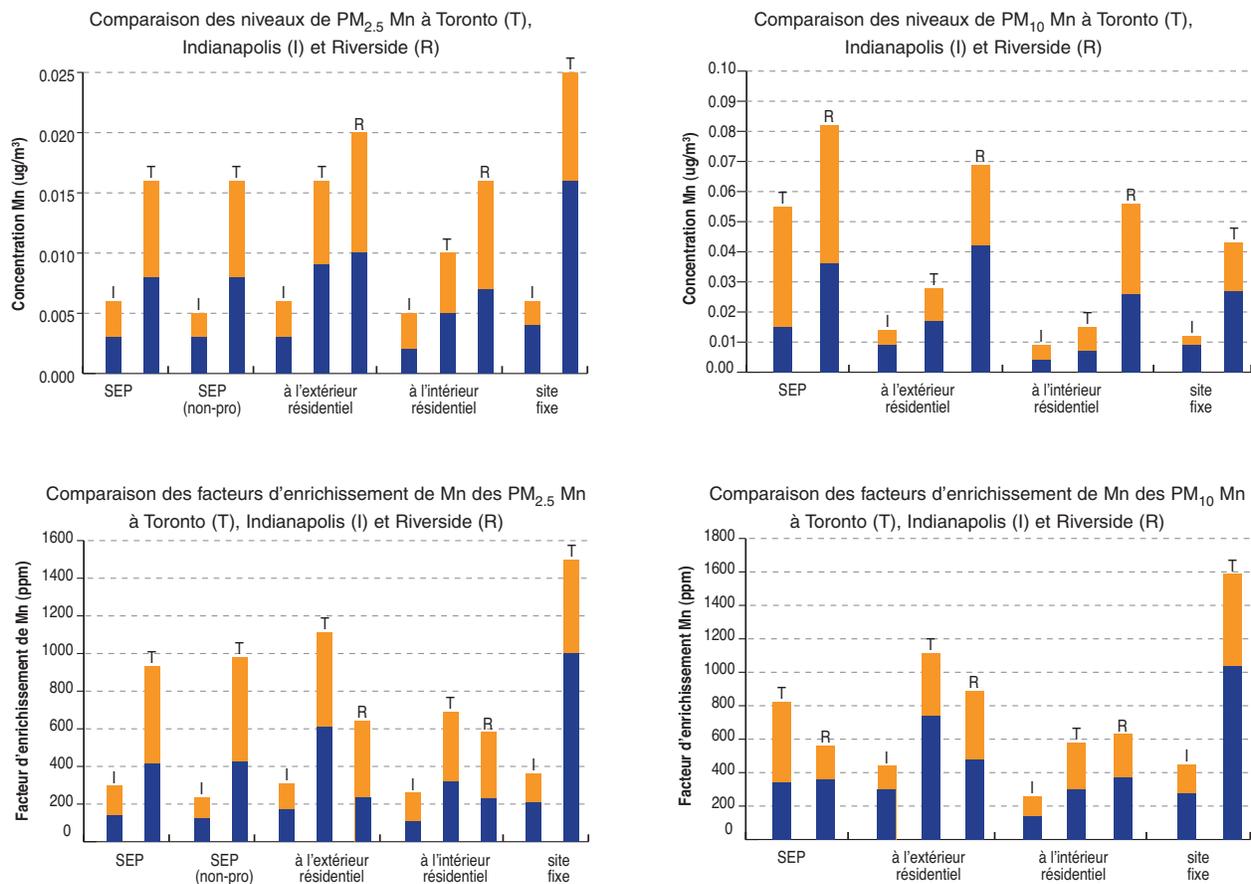
#### **Riverside, Californie, É.-U.**

Une étude en population moins récente de l'exposition personnelle a été réalisée à Riverside, en Californie : les participants étaient tous des non-fumeurs âgés de plus de 10 ans, et leur exposition personnelle a été évaluée pour le manganèse dans la fraction des  $PM_{10}$  seulement (Pellizzari et coll., 1992; Clayton et coll., 1993). Les données, recueillies séparément le jour et la nuit, ont montré que les expositions pendant le jour (médiane =  $0,049 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) étaient plus élevées que les expositions au cours de la nuit (médiane =  $0,020 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), que la médiane de l'exposition personnelle pendant le jour était bien prévisible en se fondant sur la médiane des concentrations à l'extérieur des résidences et que la médiane de l'exposition personnelle pendant la nuit était bien prévisible en se fondant sur la médiane des concentrations à l'intérieur des résidences. Les données d'origine ont été obtenues du directeur de projet Lance Wallace (1994) par Santé Canada, afin de calculer les valeurs de l'exposition personnelle de chaque sujet sur une période de 24 heures : les médiane, moyenne et 90<sup>e</sup> centile non pondérés de l'exposition personnelle aux  $PM_{10}$  de manganèse s'élevaient à  $0,035$ ,  $0,045$  et  $0,082 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

#### **Comparaisons de l'ensemble des données pour Toronto, Indianapolis et Riverside**

Ces trois études révèlent que quelques individus au sein de toutes les populations sont soumis à de très fortes expositions au manganèse par inhalation, surtout liées à des activités professionnelles. L'exposition personnelle à l'intérieur et à l'extérieur aux  $PM_{2.5}$  ou  $PM_{10}$  de manganèse (médiane et 90<sup>e</sup> centile) était 2 à 3 fois plus élevée à Toronto qu'à Indianapolis (Fig. 5.1). Les concentrations médianes de  $PM_{10}$  à Riverside étaient 2 à 4 fois plus élevées que celles de Toronto, alors que les concentrations de  $PM_{2.5}$  de man-

**Figure 5-1 Comparaison des concentrations de manganèse et des facteurs d'enrichissement à Toronto (T), Indianapolis (I) et Riverside (R) pour les PM<sub>2,5</sub> et PM<sub>10</sub> de manganèse. La bande inférieure représente la médiane et la bande supérieure le 90<sup>e</sup> centile. (SEP=exposition personnelle)**

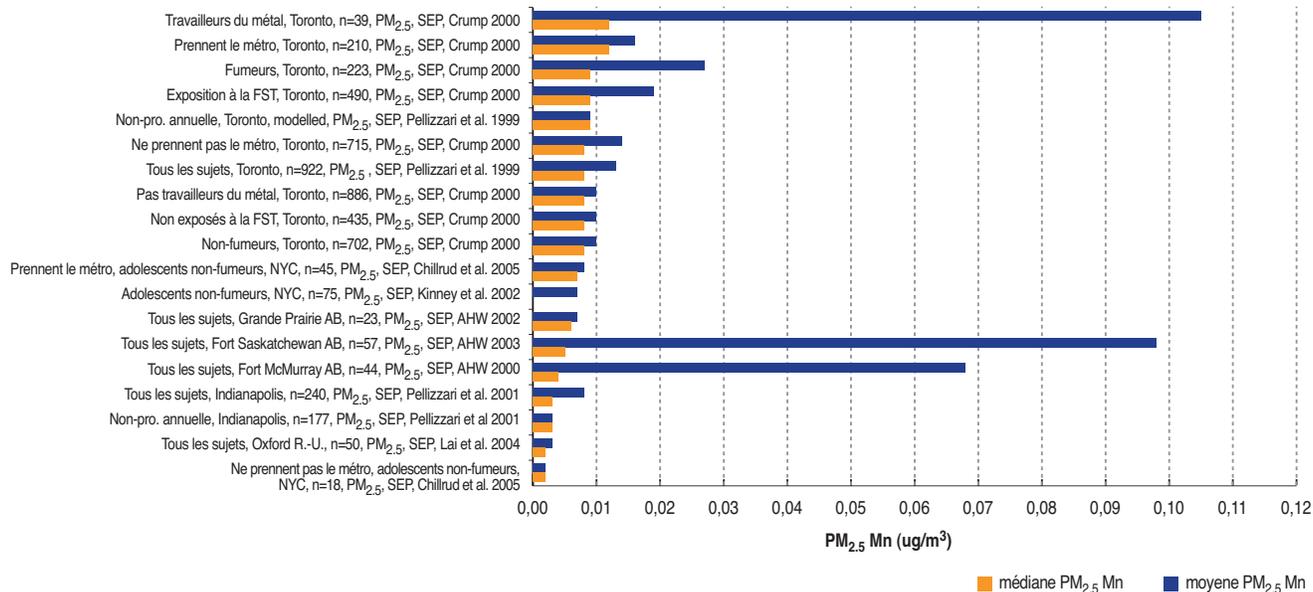


ganèse étaient moins de deux fois plus élevées. La médiane de l'exposition personnelle aux PM<sub>10</sub> de manganèse était plus de deux fois supérieure à Riverside qu'à Toronto, même si la population de Riverside ne comprenait pas de fumeurs. Cependant, un examen des facteurs d'enrichissement des PM<sub>2,5</sub> de manganèse révèle que l'aérosol à Toronto (personnel, résidentiel ou site fixe) était beaucoup plus enrichi de manganèse que dans l'une ou l'autre des villes américaines. La médiane du facteur d'enrichissement des PM<sub>10</sub> de manganèse est la même pour les échantillons d'exposition personnelle de Toronto et de Riverside, bien que le 90<sup>e</sup> centile soit plus élevé à Toronto. Dans les trois études, on n'a noté qu'une corrélation modérée entre les concentrations à l'intérieur et à l'extérieur des résidences ( $r=0,37-0,55$ ).

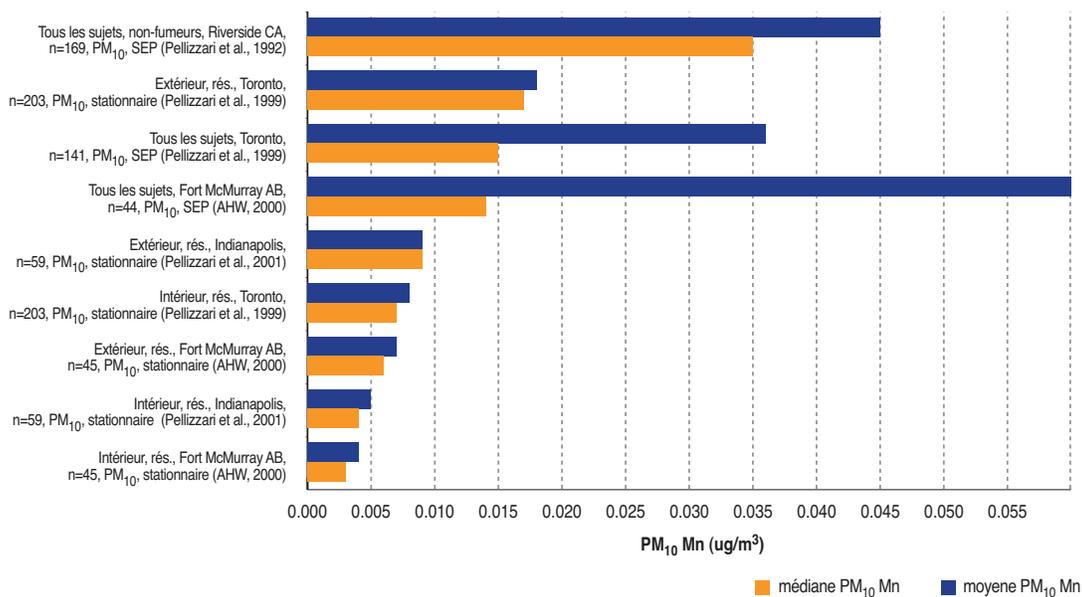
## 5.2 Autres études sur l'exposition au manganèse

Les seules données canadiennes d'exposition personnelle pour une ville où il y a des émissions industrielles de manganèse proviennent de Fort McMurray, en Alberta, où on retrouve d'importantes industries dans les domaines des sables bitumineux et de la pétrochimie (il ne s'agit pas d'une étude en population) : les sujets étaient âgés de 18 à 65 ans, ni les fumeurs ni les travailleurs soumis à des expositions professionnelles n'étaient exclus. La médiane, la moyenne et le 90<sup>e</sup> centile des concentrations d'exposition personnelle aux PM<sub>10</sub> de manganèse s'élevaient à 0,014, 0,060 et 0,077  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (Alberta Health and Wellness, 2000 a,b,c, 2002, 2003). Même si la médiane est semblable à celle qui a été mesurée à Toronto, la partie supérieure de la distribution est passablement plus élevée que celle mesurée à Toronto, y compris chez les sujets exposés en milieu de travail.

**Figure 5-2 Comparaison des résultats provenant d'études sur l'exposition personnelle aux PM<sub>2.5</sub> de manganèse (SEP=surveillance de l'exposition personnelle; FST=fumée secondaire du tabac; non-pro.=population n'ayant pas d'exposition professionnelle seulement)**



**Figure 5-3 Comparaison des résultats provenant d'études sur l'exposition aux PM<sub>10</sub> de manganèse (SEP=surveillance de l'exposition personnelle; rés.=résidentielle; non-pro.=population n'ayant pas d'exposition professionnelle seulement)**



Plusieurs études ont comparé l'exposition personnelle au manganèse des chauffeurs de taxi et des employés de bureau au Canada, et les expositions moyennes étaient constamment plus grandes chez les chauffeurs de taxi, correspondant peut-être à la contribution des émissions des véhicules automobiles ou à d'autres facteurs liés à la chaussée (Zayed, 1994; Zayed et coll., 1996; Lynam et coll., 1994).

Les résultats provenant des plus grandes études sur l'exposition personnelle ( $n > 35$ ) aux  $PM_{2,5}$  de manganèse et aux  $PM_{10}$  de manganèse sont présentés dans les figures 5-2 et 5-3.

### 5.3 Concentrations ambiantes de manganèse respirable au Canada

Les données sur les concentrations respirables de manganèse au Canada provenant de la surveillance du milieu ambiant sont recueillies par le Réseau national de surveillance de la pollution atmosphérique (RNSPA) d'Environnement Canada, dans certains endroits avec le concours des autorités provinciales et municipales, ainsi que par le ministère de l'Environnement de l'Ontario. Les données de surveillance du milieu ambiant ont révélé une réduction générale des concentrations ambiantes des  $PM_{2,5}$  de manganèse et des  $PM_{10}$  de manganèse au Canada : les sites surveillés, tant vers la fin des années 80 qu'au début des années 2000, affichent une réduction de 13 à 77 % au cours de cette période. Des données du RNSPA (2003–2005) montrent que les moyennes des concentrations de  $PM_{2,5}$  de manganèse dans les villes où il existe des sources industrielles (Windsor and Hamilton) s'élevaient à 0,09–0,015  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ; à Vancouver, Winnipeg, Montréal, Québec, Toronto et Edmonton, les concentrations étaient de 0,004–0,014  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ; et à Saskatoon, Ottawa, Victoria, St. John, et aux sites de fond, les concentrations étaient inférieures à 0,005  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Les concentrations de  $PM_{10}$  de manganèse (2003–2005) comprennent : 0,02–0,06  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  à Hamilton et Windsor; 0,008–0,025  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  à Montréal, Toronto, Edmonton, Winnipeg, Québec, Calgary, Vancouver et Victoria; et généralement moins de 0,010  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  à Saskatoon, Ottawa, St. John, Yellowknife et aux sites de fond. Des moyennes annuelles (2005) sont présentées dans les figures 5-4 et 5-5.

Les emplacements soumis à des sources industrielles d'émissions de manganèse tels que Hamilton et Sault Ste. Marie, ont les plus fortes concentrations ambiantes de manganèse mesurées au Canada. À grande proximité des sources, la moyenne annuelle des concentrations de  $PM_{10}$  de manganèse s'élevait à 0,060–0,22  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (2003–2005). Dans d'autres emplacements dans ces municipalités, les moyennes annuelles variaient de 0,02 à 0,06  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ .

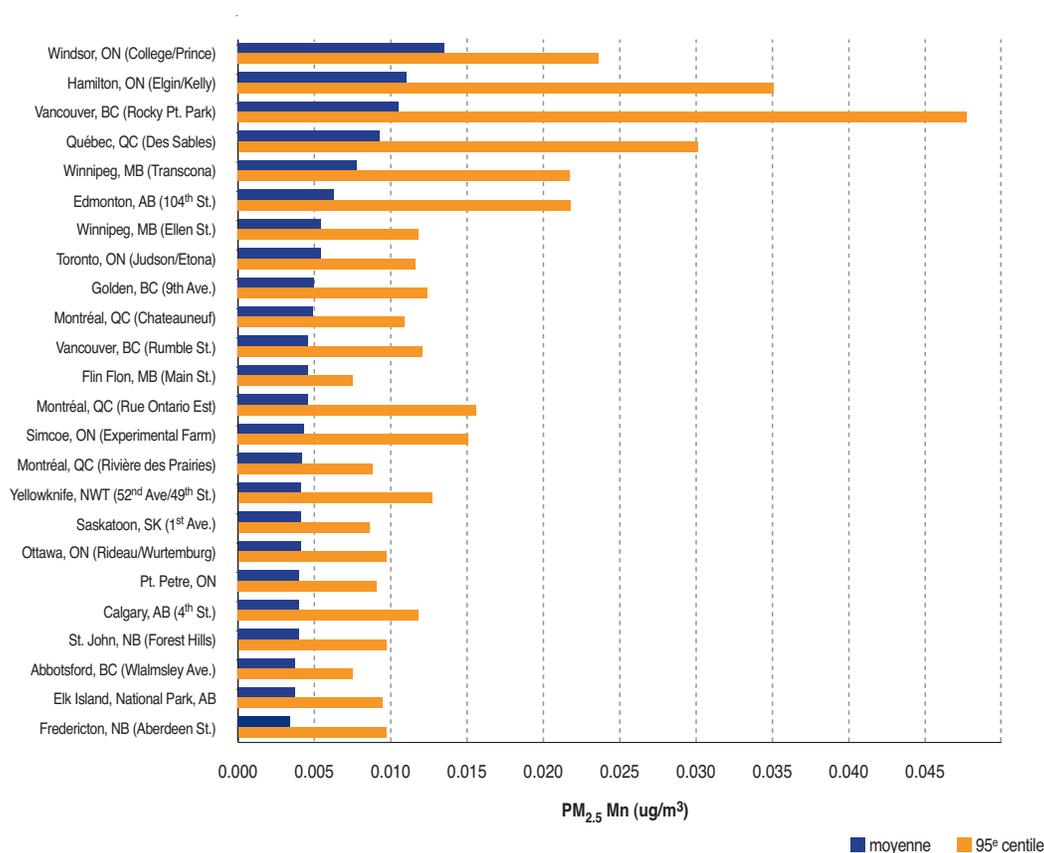
### 5.4 Sources des émissions de manganèse et concentrations micro-environnementales de manganèse

En ce qui a trait aux sources de manganèse, il n'existe pas d'inventaire récent et complet des émissions de manganèse au Canada. L'Inventaire national des rejets de polluants est un inventaire des émissions industrielles (pour les sociétés qui utilisent, fabriquent ou transforment  $> 10\ 000$  kg d'une substance) qui est rendu public. Selon l'INRP, au nombre des secteurs industriels clés responsables d'émissions de grandes quantités de manganèse dans l'air au Canada figurent la sidérurgie, les usines de fabrication de pâtes et papiers, les industries d'extraction du minerai de fer, la production d'électricité à partir de combustibles fossiles, les fonderies de fer et la fabrication de véhicules et de pièces d'automobiles. Les données de surveillance de l'air ambiant semblent indiquer que les populations qui vivent à proximité de grandes sources stationnaires seraient soumises à des expositions élevées.

Prendre le métro peut avoir une influence sur l'exposition personnelle au manganèse (Crump, 2000), à preuve les concentrations élevées de manganèse observées dans les réseaux de métro : des moyennes de 0,428  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  pour les  $PM_{2,5}$  de manganèse et de 1,22  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  pour les  $PM_{10}$  de manganèse ont été mesurées à Toronto (Pellizzari et coll., 1998) et des moyennes variant de 0,22 à 0,78  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  pour les  $PM_{2,5}$  de manganèse ont été notées à Helsinki, New York et Londres (Aarnio et coll., 2003; Pfeifer et coll., 1999; Chillrud et coll., 2004). En outre, les matières particulaires à l'intérieur des réseaux de métro sont fortement enrichies de manganèse comparativement à l'air ambiant : à Toronto, la moyenne des concentrations de  $PM_{2,5}$  de manganèse et de  $PM_{10}$  de manganèse était, respectivement, 43 et 64 fois plus élevée dans le métro, comparativement aux concentrations à l'extérieur, et les facteurs d'enrichissement de manganèse étaient environ quatre fois plus élevés pour les deux fractions provenant du métro, par rapport à celles de l'extérieur.

Voici les concentrations de manganèse dans l'air ( $PM_5$ ) mesurées dans certains microenvironnements de Montréal : 0,018±0,004  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  près d'une raffinerie; 0,030±0,009  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  dans un stationnement souterrain; 0,035±0,012  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  dans une station-service; 0,044±0,005  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  au centre-ville; et 0,053±0,005  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  près d'une autoroute (Zayed et coll., 1999a). Des concentrations moyennes de 0,041, 0,104 et 0,040  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $PM_4$  de manganèse) ont été enregistrées dans deux parcs de stationnement souterrain et une station-service, respectivement dans la région d'Hamilton, en Ontario (Thibault et coll., 2002).

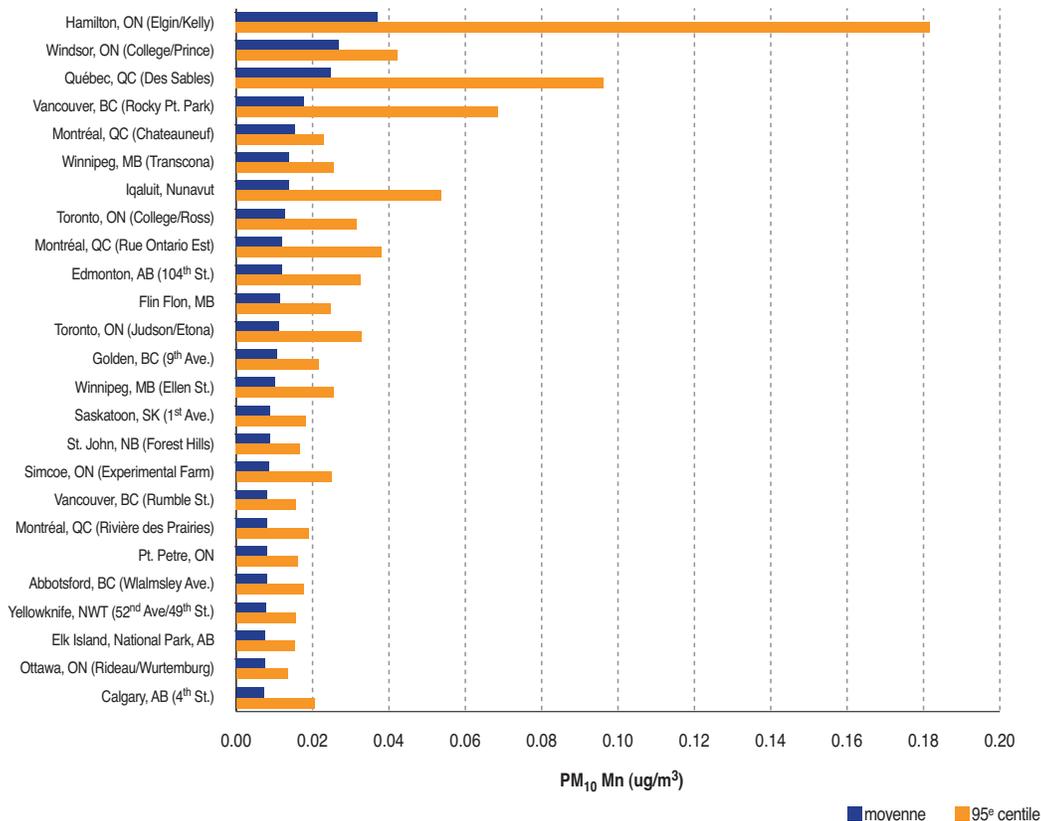
**Figure 5-4 Moyenne arithmétique des concentrations de PM<sub>2,5</sub> de manganèse aux sites du RNSPA, 2005.**



Bien que quelques études ne soient pas concluantes, certaines sources de données semblent indiquer que les émissions des véhicules ont une incidence sur les concentrations de manganèse dans l'air et que les microenvironnements liés aux véhicules contribuent à l'exposition personnelle au manganèse. Par exemple, des concentrations significativement plus élevées de PM<sub>5</sub> de manganèse ont été mesurées dans un lieu à circulation dense, comparativement à un endroit où il y avait peu de circulation, à Montréal (Loranger et Zayed, 1997). Cela pourrait mettre en cause l'additif à essence MMT : cependant, un effort rigoureux pour étudier ce phénomène à Toronto par Pellizzari et coll. (1998) a démontré que les récentes émissions de MMT n'étaient pas directement liées aux concentrations stationnaires ou personnelles de manganèse. Plus récemment, Cohen et coll. (2005) ont détecté des augmentations très nettes des concentrations ambiantes de PM<sub>2,5</sub> de manganèse à Sydney, en Australie, qui coïncidaient avec l'introduction sur une

courte période du MMT là-bas, ainsi que des baisses subséquentes lorsque le MMT a été interdit. Le MMT a été utilisé seulement dans l'essence sans plomb, qui représentait moins de 15 % de l'essence au cours de cette période, et les concentrations ambiantes de PM<sub>2,5</sub> de manganèse sont passées de 0,002 à 0,005 µg/m<sup>3</sup> dans une banlieue subissant les effets de la circulation automobile. Deux ans après l'introduction du MMT et toujours durant son utilisation à Sydney, l'exposition des enfants à la circulation n'a pas influé sur leurs concentrations de manganèse sanguin ni sur celle de la poussière à l'intérieur ou à l'extérieur des locaux ni sur les concentrations de manganèse dans le sol de leur environnement (Gulson et coll., 2006), ce qui donne à penser qu'à tout le moins dans des conditions d'utilisation brève, les changements dans les concentrations ambiantes de manganèse n'avaient pas eu beaucoup d'effets sur l'exposition. Une étude sud-africaine sur les concentrations de manganèse avant et après l'introduction du MMT a fait état

**Figure 5-5 Moyenne arithmétique des concentrations de PM<sub>10</sub> de manganèse aux sites du RNSPA, 2005.**



d'une augmentation de l'exposition personnelle au manganèse, mais une augmentation simultanée des matières particulaires sans aucun changement à l'enrichissement de manganèse de ces matières particulaires indique que d'autres facteurs que le MMT puissent avoir été en cause (Burger, 2000; Burger, 2002). Des différences importantes ont été notées dans les concentrations de manganèse sanguin des enfants de Johannesburg, en Afrique du Sud, comparativement à ceux de Capetown, mesurées après l'introduction du MMT dans la région de Johannesburg seulement (Röllin et coll., 2005). Toutefois, les concentrations de manganèse dans le sol étaient significativement élevées dans la région de Johannesburg (14 fois plus élevées qu'à Capetown); or, l'Afrique du Sud est riche en gisements de manganèse dont plusieurs sont situés dans la région de Johannesburg. Les différences observées dans le sol peuvent

avoir été d'origine géologique, compte tenu de l'absence de données montrant une forte accumulation de manganèse provenant du MMT dans le sol adjacent aux autoroutes canadiennes (Bhuie and Roy, 2001). Les raisons expliquant les différences observées entre l'exposition personnelle et les concentrations de manganèse sanguin qui sont notées dans cette étude pourraient justifier d'autres recherches.

L'effet de l'accumulation à long terme découlant des émissions de MMT ainsi que des sources industrielles de manganèse, en particulier sur la poussière de route, pourrait être étudié plus à fond. Les émissions autres que les gaz d'échappement liées à l'utilisation des véhicules motorisés, y compris l'usure des pneus, le bitume et l'usure des plaquettes de frein, devraient aussi être étudiées en tant que sources possibles de manganèse.

# 6 ÉVALUATION QUANTITATIVE DU RISQUE POUR LE MANGANÈSE INHALÉ

## 6.1 Choix d'une étude déterminante

Pour les besoins de l'évaluation quantitative du risque et de l'établissement d'une valeur recommandée pour le manganèse, l'organe cible le plus sensible est le système nerveux central. Il existe un vaste corpus de données épidémiologiques établissant un lien entre l'exposition au manganèse et des déficits neurofonctionnels subcliniques chez les humains. Ces paramètres subcliniques font l'objet de la présente évaluation quantitative du risque pour les raisons suivantes : 1) ils surviennent en général à des expositions plus faibles que les autres effets; 2) ils sont significatifs dans le contexte de la santé de la population (voir la section 7.3); et 3) des études ont montré à de multiples reprises qu'il existe un lien quantifiable entre ces effets et l'exposition au manganèse. Les études fournissant des données sur le manganèse respirable plutôt que sur le manganèse total sont particulièrement intéressantes, car la fraction respirable donne une meilleure idée de la quantité de manganèse susceptible d'être absorbé à travers les alvéoles du poumon dans la circulation générale.

Parmi les études épidémiologiques, celles qui portent sur les effets dans la population générale seraient préférables, car les expositions professionnelles dépassent de plusieurs ordres de grandeur celles de la population générale au Canada. Une étude canadienne effectuée dans le Sud-Ouest du Québec à proximité d'une ancienne usine de ferromanganèse (Mergler et coll., 1999a) est particulièrement intéressante à cet égard. Des efforts spécifiques ont été faits pour sélectionner une batterie de tests neuropsychologiques jugés appropriés pour évaluer la toxicité du manganèse. Les tests évaluant la coordination des mouvements des membres supérieurs indiquaient que les sujets ayant un taux de manganèse sanguin de  $> 7,5 \mu\text{g/L}$  présentaient des baisses progressives des mouvements, de même qu'une capacité d'apprentissage et de rappel réduite, en particulier ceux de sexe masculin, comparativement aux personnes dont les taux de manganèse sanguin étaient  $< 7,5 \mu\text{g/L}$ . Malheureusement, l'étude ne fournissait pas de données suffisantes sur l'exposition par inhalation permettant d'établir une courbe dose-effet ainsi qu'une concentration de référence pour le manganèse inhalé, car l'obtention de données historiques en particulier est très difficile dans une étude en population générale.

Les concentrations de référence existantes et antérieures pour l'inhalation de manganèse qui ont été établies par plusieurs autorités réglementaires (ATSDR, 2000; Santé

Canada, 1994; US EPA, 1993; US EPA, 1994; OMS, 2000) sont basées sur une étude de Roels et coll. (1992) qui a comparé les résultats neurofonctionnels des travailleurs d'une usine de piles alcalines sèches ( $n = 92$ ) avec un groupe témoin ( $n = 101$ ). L'exposition personnelle courante à du manganèse respirable ( $\text{PM}_{10}$ ) a été mesurée chez chaque travailleur. Aucune donnée historique de surveillance n'était disponible, mais aucun changement majeur n'a été apporté aux méthodes de production au cours des 15 années précédentes. On ne mentionne pas les variations possibles dans le volume de production durant cette période et les conséquences sur l'exposition. L'âge moyen des travailleurs était assez jeune ( $31,3 \pm 7,4$  ans) et la durée moyenne d'exposition n'était que de  $5,3 \pm 3,5$  ans. Au nombre des paramètres évalués figuraient la mémoire audioverbale à court terme, le temps de réaction visuelle simple, la stabilité manuelle et la coordination oculo-manuelle. Les auteurs ont signalé significativement plus de scores anormaux chez les travailleurs comparativement aux groupes de référence pour le temps de réaction visuelle ( $p < 0,001$ ), la coordination oculo-manuelle ( $p < 0,001$ ) et la stabilité manuelle ( $p < 0,03$ ). L'examen de quatre groupes classés selon l'exposition cumulative (témoins et faible exposition, exposition moyenne et forte, en  $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{années}$ ) a révélé que le groupe faiblement exposé obtenait des résultats significativement pires que les témoins pour ce qui est de la coordination oculo-manuelle, mais l'exposition moyenne du groupe faiblement exposé n'a pas été indiquée. L'analyse par Santé Canada (1994) de l'ensemble de données dichotomisées (score normal/anormal) de Roels et coll. (1992) a mis en évidence une DSENO de  $102 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , comme exposition respirable moyenne, pour la coordination oculo-manuelle. Les membres de ce groupe de travailleurs avaient été exposés en moyenne pendant 2,6 années. Le seul facteur de confusion disponible pour l'ensemble de données de Roels et coll. (1992) était l'âge des sujets.

Parmi les études en milieu de travail qui ont examiné les effets neurotoxiques du manganèse, l'étude de Lucchini et coll. (1999) portant sur les travailleurs italiens d'usines de silico-et de ferromanganèse a été identifiée comme étant l'étude déterminante pour l'élaboration d'une nouvelle valeur recommandée par Santé Canada pour le manganèse inhalé. Lucchini et coll. (1999) ont fait état de baisses de la fonction motrice (p. ex. tests de Luria Nebraska), de la mémoire (mémoire de chiffres), de la fonction cognitive (additions) et des tremblements chez les travailleurs ( $n = 61$ ) comparativement à des témoins ( $n = 87$ ). En outre, les

travailleurs ont été divisés en trois groupes (faiblement, moyennement et fortement exposés) d'après leur exposition cumulative (en  $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{années}$ ), et les scores pour les symboles-chiffres, le tapotement des doigts (main dominante et main non dominante) et le mémoire de chiffres empiraient plus l'exposition augmentait. Les auteurs n'ont pas inclus les scores des témoins dans cette comparaison et ont indiqué que dans le groupe moyennement exposé, la moyenne géométrique cumulative de l'exposition était de  $1113,1 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{années}$  et la durée moyenne géométrique d'exposition atteignait 11,5 ans, ce qui donne une exposition moyenne au manganèse total de  $96,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

L'étude de Lucchini et coll. (1999) a été bien effectuée et comporte plusieurs avantages pour l'établissement d'une concentration de référence du manganèse en suspension dans l'air. Cette étude a évalué la neurotoxicité subclinique du manganèse chez des travailleurs mâles italiens du secteur des alliages ferreux et a fait état d'effets significatifs de l'exposition au manganèse sur la fonction motrice, la mémoire immédiate, les fonctions cognitives et les tremblements. Les données sur l'exposition étaient assez abondantes, comprenant à la fois une surveillance stationnaire et personnelle, des données historiques de surveillance pour 1981 et pour chaque année entre 1988 et le moment de l'étude (1997) et, surtout, elles comportaient une évaluation du manganèse respirable ( $\text{PM}_{3,5}$ ). De nombreuses autres études en milieu de travail ne présentent que des données très limitées ou aucune donnée historique de surveillance (Gibbs et coll., 1999; Myers et coll., 2003a, c; Bast-Petersen et coll., 2004; Roels et coll., 1992). Dans l'étude de Lucchini et coll. (1999), la moyenne géométrique de la concentration de manganèse respirable a été estimée à  $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$  pour toute la période d'exposition professionnelle des travailleurs, concentration à peu près six fois plus faible que la mesure équivalente dans l'étude de Roels et coll. (1992), sur laquelle l'évaluation du risque de Santé Canada a été basée en 1994. De plus, les sujets exposés étaient beaucoup plus âgés (moyenne = 41 ans) et avaient été exposés pendant de plus longues périodes (moyenne géométrique = 15 ans) que dans l'étude de Roels et coll. (1992) (âge moyen = 31 ans et durée moyenne géométrique d'exposition = 4 ans), des facteurs qui peuvent jouer un rôle important dans la neurotoxicité du manganèse. Plusieurs critères d'exclusion ont été utilisés dans la sélection des participants à l'étude. La batterie de tests employée était assez étendue et les tests choisis étaient connus pour être sensibles aux effets toxiques du manganèse, incluant les tests d'évaluation de la motricité fine et des tremblements. Enfin, des données ont été recueillies pour un nombre relativement important de facteurs de confusion ou de covariables potentiels, ce qui a permis d'en tenir compte dans l'analyse des données. Les données pour les paramètres neurofonctionnels étaient disponibles sous la forme des scores originaux (plutôt que de valeurs dichotomisées comme dans l'ensemble des données de Roels et coll.,

1992), préservant ainsi des renseignements pertinents. Le principal inconvénient de l'étude de Lucchini et coll. (1999) était le nombre relativement petit des travailleurs exposés ( $n = 61$ ), ce qui a pour effet de limiter la capacité de mettre en lumière un effet important.

Ainsi, plusieurs facteurs militent en faveur de la sélection de l'étude de Lucchini et coll. (1999) comme étude déterminante pour l'établissement d'une valeur recommandée pour le manganèse : données sur le manganèse respirable indiquant des baisses neurofonctionnelles à des expositions relativement faibles, données historiques sur l'exposition, critères justes d'exclusion, population de travailleurs plus âgés ayant été exposés au travail pendant une plus longue période, une information abondante sur les facteurs de confusion potentiels et batterie complète de tests neurofonctionnels bien choisis présentés sous forme de données.

Une concentration de référence basée sur la santé pour le manganèse dans l'air devrait se fonder sur la teneur en manganèse des particules respirables. Lucchini et coll. (1999) ont publié une analyse sur le manganèse dans la fraction particulaire totale, mais ont indiqué que des données sur le manganèse respirable avaient aussi été recueillies. En outre, les analyses publiées se basaient sur des moyennes collectives d'exposition et d'effet, approche qui peut entraîner une perte d'une partie de l'information présente dans les données individuelles. Parce que les analyses dose-effet des données publiées par Lucchini et ses collègues étaient centrées sur le manganèse total plutôt que sur le manganèse respirable et qu'elles se fondaient sur les moyennes d'exposition des groupes, Santé Canada a obtenu l'autorisation des auteurs d'utiliser les données individuelles des 61 sujets exposés et des 87 sujets témoins afin de pouvoir effectuer une analyse quantitative approfondie en vue d'établir une concentration de référence basée sur la santé pour le manganèse dans l'air, qui s'appliquerait à l'ensemble de la population. Ces résultats seront abordés dans le cadre des analyses dose effet d'autres études.

## 6.2 L'ensemble de données de Lucchini et coll. (1999)

### Les paramètres de l'exposition

Deux paramètres d'exposition ont été utilisés pour l'analyse quantitative des données. En premier lieu, à partir des données sur l'accumulation de manganèse dans les tissus du cerveau, on a calculé pour chaque sujet l'exposition respirable moyenne (ARE, en  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) pendant les années de travail. Ce paramètre a été calculé en divisant l'exposition cumulative respirable par la durée d'exposition de chaque sujet. L'exposition cumulative respirable a été mesurée en  $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{années}$  et calculée en multipliant le temps passé dans diverses catégories d'emplois (que les

auteurs ont établies en utilisant les classifications professionnelles et en effectuant une vérification de contrôle) par les concentrations de manganèse observées pour ces catégories d'emplois.

Deuxièmement, on a envisagé un indice à « plus court terme » de l'exposition prolongée au manganèse. Même s'il est clair que des niveaux élevés d'exposition au manganèse peuvent entraîner des anomalies irréversibles des mouvements plusieurs années après que l'exposition a cessé (Hochberg et coll., 1996), il existe de nombreuses données à l'appui de la clairance du manganèse du cerveau dans des études chez l'être humain et chez les animaux. À la lumière des données sur la clairance du manganèse des ganglions de la base des adultes et des enfants nourris par voie parentérale après que l'exposition a cessé (Kafritsa et coll., 1998; Suita et coll., 1999; Masumoto et coll., 2001; Mirowitz et coll., 1992; Alves et coll., 1997; Kondoh et coll., 1999; Ejima et coll., 1992), des données sur la réversibilité possible de certains aspects de la neurotoxicité subclinique du manganèse chez les travailleurs (Crump et Rousseau, 1999; Roels et coll., 1999), ainsi que sur la clairance du cerveau chez les primates non humains et les rongeurs (Dorman et coll., 2004c; Dorman et coll., 2001b; Newland et coll., 1987; Newland et coll., 1989), on peut conclure qu'il existe des preuves biologiques à l'appui de la clairance du manganèse du cerveau dans des conditions d'exposition modérée. Cette clairance peut s'effectuer en quelques mois, voire quelques années, chez les êtres humains et les primates non humains (Cotzias et coll., 1968; Newland et coll., 1987; Dorman et coll., 2004c; Kafritsa et coll., 1998; Suita et coll., 1999; Masumoto et coll., 2001; Mirowitz et coll., 1992; Alves et coll., 1997; Kondoh et coll., 1999; Ejima et coll., 1992).

Compte tenu de ces considérations et des niveaux modérés d'exposition professionnelle observés dans l'étude de Lucchini et coll. (1999), une valeur pour l'exposition respirable moyenne durant la période de cinq ans prenant fin au moment des tests neurofonctionnels (1992–1997) a été calculée pour chaque sujet. Seulement un sujet exposé n'avait pas travaillé à l'usine d'alliages ferreux pendant un minimum de cinq ans; la taille de l'échantillon a donc été réduite à 60 travailleurs exposés et à 87 sujets témoins. Ce paramètre d'exposition est appelé ARE5. Il faut noter qu'une forte corrélation a été établie entre le paramètre ARE5 et de récentes expositions moyennes par inhalation (sur 1, 3 ou 4 ans), sur une base généralement 1 :1, ce qui indique que même si nous avons choisi l'ARE5, d'autres indicateurs d'exposition auraient probablement donné des résultats similaires.

Parmi les travailleurs exposés, la valeur de l'ARE5 variait entre 1,10 et 145,43  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , avec une moyenne ( $\pm$  É.-T.) et une valeur médiane de 41,79 $\pm$ 34,88  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  et 33,51  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , respectivement. Les valeurs de l'ARE variaient entre 1,21 et 285,16  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , et la moyenne ( $\pm$  É.-T.) et la valeur médi-

ane s'élevaient à 70,92 $\pm$ 66,88  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  et 51,42  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , respectivement.

### Effets sur la santé

Les nombreux paramètres neurofonctionnels étudiés par Lucchini et coll. (1999) sont énumérés dans le tableau 6-1 et comprennent des tests de la fonction motrice, des tremblements, de la mémoire à court terme, de l'agilité mentale/du calcul mental, du temps de réaction et de la sensibilité visuelle aux contrastes de près (NVCST).

De plus, les concentrations sériques de l'hormone prolactine ont été évaluées. La sécrétion de prolactine subit une inhibition tonique provoquée par l'activité de la dopamine dans le système tubéro-infundibulaire, et il est attendu que des réductions des concentrations de dopamine fassent croître les concentrations de prolactine (Billar et Daniels, 1998; Mutti et Smargiassi, 1998). Étant donné l'effet possible du manganèse sur la dopamine, les concentrations de prolactine ont été examinées dans bon nombre d'études dans des conditions d'exposition au manganèse, en tant que biomarqueur possible de l'exposition et des effets (Alessio et coll., 1989; Roels et coll., 1992; Mutti et coll., 1996; Ellingsen et coll., 2003c; Myers et coll., 2003b; Niu et coll., 2004).

### Variables confusionnelles et covariables

Les variables confusionnelles et les covariables prises en compte dans l'analyse quantitative du risque basée sur les données de Lucchini et coll. (1999) incluent les variables continues suivantes : l'âge, le nombre d'années de scolarité, le nombre de cigarettes fumées chaque jour, le nombre d'années au cours desquelles le sujet a fumé, le nombre de tasses de café par jour, le nombre de tasses de thé par jour, le nombre de grammes d'alcool consommés par jour, le nombre d'enfants, les troubles du sommeil, le bruit au travail et le niveau de plomb dans le sang. Les variables nominales suivantes ont aussi été prises en compte : le type de quart de travail, l'usage de tabac (fumeur/non-fumeur/ancien fumeur), la pratique ou non d'un passe-temps, l'exposition antérieure à des substances neurotoxiques.

## 6.3 Sous-populations sensibles et effets interactifs

Les sous-populations sensibles sont des groupes au sein de la population qui peuvent être plus susceptibles aux effets toxiques d'une substance chimique que l'ensemble de la population. Des données indiquent que les effets neurotoxiques du manganèse peuvent être plus grands chez les sujets plus âgés (Mergler et coll., 1999; Bouchard et coll., 2005), ceux dont la consommation d'alcool est élevée (Sassine et coll., 2002; Bouchard et coll., 2003) et ceux dont le bilan en fer est faible (Erikson et coll., 2002; Erikson et coll.,

**Tableau 6-1 Paramètres neurofonctionnels examinés dans l'étude de Lucchini et coll. (1999)**

Test neurofonctionnel	effet sur la performance d'une augmentation de la valeur
SPES tapotement des doigts, main dominante ou non dominante	augmentation = amélioration
SPES symboles-chiffres, moyenne	augmentation = détérioration
SPES symboles-chiffres, écart-type	
SPES mémoire de chiffres, élevé ou moyenne	augmentation = amélioration
SPES additions, moyenne	augmentation = détérioration
SPES additions, écart-type	
CATSYS C-indice	augmentation = amélioration
CATSYS pronation/supination lente, moyenne	augmentation = détérioration
CATSYS pronation/supination lente, écart-type	
CATSYS pronation/supination rapide, moyenne	augmentation = détérioration
CATSYS pronation/supination rapide, écart-type	
CATSYS temps de réaction, moyenne	augmentation = détérioration
CATSYS temps de réaction, écart-type	augmentation = détérioration
Indice de tremblement T (Danish Product Development Ltd. - DPD) (paramètre résultant après 4 mesures)	augmentation = amélioration
Intensité des tremblements (DPD)	
Fréquence médiane des tremblements (F50) (DPD)	
Fréquence médiane des tremblements, écart-type (sF50) (DPD)	
Indice harmonique des tremblements (DPD)	augmentation = détérioration
Luria Nebraska pouce-doigts, main dominante ou non dominante	augmentation = amélioration
Luria Nebraska préhension de la main, main dominante ou non dominante	augmentation = amélioration
Luria Nebraska préhension de la main, alternance	augmentation = amélioration
Luria Nebraska somme	augmentation = amélioration
seuil de sensibilité visuelle aux contrastes de près (NVCST), œil droit ou œil gauche, 1,5 cycle/degré	augmentation = amélioration
seuil de sensibilité visuelle aux contrastes de près (NVCST), œil droit ou œil gauche, 3,0 cycle/degré	augmentation = amélioration
seuil de sensibilité visuelle aux contrastes de près (NVCST), œil droit ou œil gauche, 6,0 cycles/degré	augmentation = amélioration
seuil de sensibilité visuelle aux contrastes de près (NVCST), œil droit ou œil gauche, 12 cycles/degré	augmentation = amélioration
seuil de sensibilité visuelle aux contrastes de près (NVCST), œil droit ou œil gauche, 18 cycles/degré	augmentation = amélioration

2004b). L'impact du tabagisme sur la neurotoxicité du manganèse a aussi été étudiée (Bast-Pettersen et coll., 2004). La question des sous-groupes sensibles a été prise en compte dans l'ensemble des données de Lucchini et coll. (1999) considérant les interactions possibles entre l'exposition au manganèse et 1) l'âge; 2) le taux de fer sanguin; 3) la consommation quotidienne d'alcool; ou 4) les paramètres relatifs au tabagisme.

## 6.4 Analyse dose-effet : méthode d'analyse de la concentration admissible

L'analyse dose-effet de l'ensemble des données de Lucchini et coll. (1999) a été effectuée à partir de la concentration admissible (CA), une méthodologie à utiliser avec des variables assignées qui a été décrite par Crump (1995). À l'aide des données individuelles de chaque sujet, l'analyse de la CA utilise l'entière distribution des données. Un modèle mathématique est adapté aux données sur la relation con-

centration-effet, et la CA qui est calculée représente la concentration correspondant à un accroissement précis (10 %, 5 % ou 1 %) du risque dans la variable de la réponse. Le modèle de la CA utilisé par le Direction de la sécurité des milieux de Santé Canada est un modèle « hybride » pour lequel la CA est définie comme étant la concentration qui entraîne une augmentation précise du risque d'être anormal, où anormal se définit par le « pire » 1<sup>er</sup>, 5<sup>e</sup> ou 10<sup>e</sup> centile dans les valeurs de la population témoin. La limite inférieure de confiance à 95 % de la CA, appelée la limite inférieure de confiance de la CA (LICCA), est extraite de cette analyse. Par exemple, on pourrait utiliser la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la concentration entraînant une augmentation de 5 % de la probabilité d'obtenir un score anormale au temps de réaction moyen, où on considère comme anormal des scores plus élevées que le 95<sup>e</sup> centile de la distribution des scores des sujets témoins. Des facteurs d'incertitude sont ensuite appliqués à la LICCA pour le calcul d'une concentration de référence.

### Identification des relations dose-effet significatives

Un ensemble de données réunissant celles sur les sujets

exposés et témoins a servi à l'analyse quantitative. Pour chaque effet sur la santé, une régression linéaire graduelle a été effectuée afin d'identifier des relations significatives dose-effet en utilisant toutes les variables confusionnelles et soit l'ARE ou l'ARE5 en tant que paramètre d'exposition. Uniquement des modèles linéaires de la forme

$$y = \alpha + \sum_j \beta_j x_j + \delta d$$

ont été pris en compte, où  $\alpha$  représente le point d'intersection,  $\beta_j$  représente le coefficient de la variable confusionnelle  $j^e$  appelé  $x_j$  et où  $\delta$  représente le coefficient pour l'exposition  $d$ .

Des interactions significatives entre l'exposition au manganèse et l'âge, la concentration de fer dans le sang, la consommation d'alcool ou les paramètres relatifs au tabagisme ont été identifiées de façon analogue en utilisant des modèles linéaires de forme

$$y = \alpha + \sum_j \beta_j x_j + \sum_k \beta_k x_k d + \delta d$$

où  $\beta_k$  représente le coefficient de régression pour le terme d'interaction  $x_k d$ .

Le seuil de signification pour l'entrée ou le retrait du modèle avait été fixé à 0,15 pour les variables. Les modèles finals étaient ceux affichant un paramètre d'exposition statistiquement significatif ou un paramètre d'exposition-interaction à un seuil de signification de 5 %.

Les modèles finals avec des termes d'interaction ont été réévalués pour identifier les sous-groupes de la population ayant une sensibilité accrue aux effets de l'exposition au manganèse. Les données ont été divisées en trois groupes approximativement égaux à partir de la variable confusionnelle dans le terme d'interaction. Le modèle suivant a été créé en appliquant des techniques de régression simultanée sur ces sous-groupes :

$$y = \sum_j \beta_j x_j + \sum_k (\alpha_k + \beta_k d) I\{x_k = 1\}$$

où  $\alpha_k$  et  $\beta_k$  sont le point d'intersection et le coefficient d'exposition, respectivement, pour le  $k^e$  sous-groupe.  $I\{\bullet\}$  représente une fonction indicatrice qui est égale à « 1 » si l'observation appartient à l'ensemble indiqué et à « 0 » si ce n'est pas le cas. Le retrait des prédicteurs non significatifs par régression pas à pas descendante a réduit les modèles. S'il existait plus d'un  $\beta_k$  ( $k = 1, 2, 3$ ) qui était significatif sur le plan statistique, le groupe ayant la pente la plus grande était alors considéré comme étant le sous-groupe le plus sensible.

#### Calcul de la CA et de la LICCA

Le calcul de toutes les CA et LICCA a été effectué à l'aide de Bench\_C (Crump et Landingham, 1996). Le paramètre d'exposition a été modélisé par rapport à la variable réponse

ajustée pour les effets significatifs des variables confusionnelles. Quatre formes mathématiques de la dose-effet ont été appliquées à chaque modèle significatif : linéaire, puissance, Weibull et log-logistique. Cela a produit une gamme d'estimations pour chaque modèle significatif. Un risque admissible de 5 % a été utilisé, c.-à-d. la concentration associée à une augmentation de 5 % du risque d'être « anormal, » et est symbolisé par  $CA_{05}$  ou  $LICCA_{05}$ . Le terme « anormal », quand cela qualifie les paramètres neurofonctionnels et la prolactine sérique, a été défini comme étant la note du pire 5<sup>e</sup> centile des valeurs obtenues par la population témoin et est représenté par  $P_0=5$ . Pour la prolactine sérique, une approche additionnelle a été utilisée : la littérature médicale rapporte que, dans des conditions normales, les concentrations de prolactine sérique sont plus faibles que 15–20 ng/ml chez les hommes (Melmed et Jameson, 2005; Faiman, 1993; Bongiovanni, 1985), ce qui est basé probablement sur des normes pour la population générale. L'analyse selon la CA des données sur la prolactine incluait donc les résultats fondés sur ce qui est anormal et défini comme étant des valeurs  $\geq 15$  ng/ml, équivalentes aux valeurs du 99<sup>e</sup> centile de la population témoin ( $P_0=1$ ) en plus de  $P_0=5$  (environ 12 ng/ml). L'utilisation de  $P_0=5$  est jugée préférable puisque la population témoin représente un groupe de référence intrinsèquement cohérent.

## 6.5 Résultats pour l'exposition respirable moyenne (ARE) dans les antécédents de travail

Quatre résultats neurofonctionnels étaient fortement associés à l'exposition au manganèse telle que mesuré par l'ARE : le test de battement des doigts (main dominante) SPES; le test de Luria Nebraska pouce-doigts (main non dominante); Luria Nebraska somme; et l'indice harmonique des tremblements. Les trois premiers sont des tests de la motricité fine, considérée parmi les manifestations les plus sensibles de la neurotoxicité subclinique du manganèse (Santé Canada, 2003). Dans tous les cas, les scores ont empiré avec une exposition croissante au manganèse, et la  $LICCA_{05}$  a varié de 14,3 à 58,8  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Le quatrième résultat était celui de l'indice harmonique des tremblements (IHT) de DPD qui mesure la régularité des tremblements. Les tremblements physiologiques normaux sont irréguliers et ont des valeurs IHT plus faibles; or, il a été démontré que l'IHT croît en fonction des concentrations de manganèse sanguin (Beuter et coll., 1999). La direction de l'effet noté ici a été négative, c.-à-d. que l'effet n'était pas nocif, et cette relation ne sera pas considérée dans le reste des analyses quantitatives.

## 6.6 Résultats pour l'exposition respirable moyenne pour une période de cinq ans (ARE5)

Neuf résultats neurofonctionnels ont été associés à une exposition au manganèse telle que mesurée par l'ARE5 : Luria Nebraska somme, Luria Nebraska pouce-doigts (main dominante et main non dominante), Luria Nebraska préhension de la main (main dominante et main non dominante), tapotement des doigts SPES (main dominante), mémoire de chiffres SPES (valeurs moyennes et élevées), et additions SPES (moyenne). Ceux-ci représentent six tests de motricité fine et trois tests des habiletés cognitives. Par ailleurs, la prolactine sérique a été associée de façon significative à l'exposition au manganèse. Dans tous les cas, des accroissements de l'exposition au manganèse ont été associés à une détérioration du paramètre de santé. La LICCA<sub>05</sub> pour les tests de motricité a varié de 5,0–35,3 µg/m<sup>3</sup>. La LICCA<sub>05</sub> pour les scores élevés et moyens du test de la mémoire de chiffres SPES, un test de mémoire à court terme et le test des additions SPES qui mesure le temps nécessaire pour faire de simples calculs mentaux, a varié de 16,0 à 33,9 µg/m<sup>3</sup>. Dans le cas de la prolactine sérique, la LICCA<sub>05</sub> a varié de 6,0 à 19,6 µg/m<sup>3</sup> pour P<sub>0</sub>=5, et de 16,5–41,5 µg/m<sup>3</sup> pour P<sub>0</sub>=1.

## 6.7 Résultats pour les sous-populations sensibles

L'interaction entre l'exposition au manganèse et l'âge, le taux de fer dans le sang, la consommation d'alcool ou les paramètres du tabagisme a été étudiée en relation avec les paramètres de la santé, en stratifiant l'analyse en trois groupes fondés sur la valeur du paramètre d'interaction (p.ex. un taux faible, moyen ou élevé de fer dans le sang). Le tertile affichant la pente la plus grande de la relation dose-effet significative a été présenté en supposant qu'il correspondait au groupe le plus sensible.

Pour l'ARE, quatre modèles avec des effets interactifs étaient significatifs, mettant ainsi en évidence la sensibilité accrue de trois sous-groupes de sujets aux effets du manganèse : 1) le tertile le plus âgé (>48 ans) des sujets pour le test de tapotement des doigts SPES; 2) les sujets du tertile affichant la plus grande consommation d'alcool (>23,75 g/jour) dans le test de Luria Nebraska pouce-doigts (main non dominante); et 3) les sujets ayant fumé pendant plus de 20 ans pour le test de Luria Nebraska de préhension de la main (main non dominante) et le test de sensibilité visuelle aux contrastes de près (NVCST) (œil gauche/1,5 cycle).

Pour l'ARE5, cinq modèles avec des effets interactifs étaient significatifs, soulignant ainsi la sensibilité de quatre sous-groupes aux effets neurotoxiques du manganèse :

1) les fumeurs dans le test de tapotement des doigts SPES et les sujets ayant fumé pendant plus de 20 ans pour le test de NVCST (œil gauche/1,5 cycle); 2) les sujets du tertile affichant la plus grande consommation d'alcool (>23,75 g/jour) dans le test de Luria Nebraska pouce-doigts (main non dominante); 3) les sujets du tertile le plus bas en fer sanguin pour la prolactine sérique; et 4) les non-fumeurs pour le test du temps de réaction CATSYS. Dans ce dernier cas, il n'y a pas eu d'effet du manganèse sur le test du temps de réaction CATSYS pour l'ensemble du groupe, indiquant que le tabagisme peut avoir un effet de protection dans ce cas, mais que l'effet neurotoxique du manganèse se manifeste chez les non-fumeurs.

## 6.8 Résumé des analyses de la concentration admissible

L'ensemble des données de Lucchini et coll. (1999) comprend des renseignements complets pour 61 sujets exposés au manganèse et 97 sujets témoins, y compris les concentrations d'exposition respirable (PM<sub>3,5</sub> manganèse) moyenne au cours de la vie professionnelle du travailleur (ARE) et la moyenne au cours des cinq dernières années d'emploi avant les tests neurofonctionnels (ARE5). Un total de 36 paramètres neurofonctionnels et la prolactine sérique ont été évalués pour tous les sujets, y compris des paramètres se rapportant à la motricité fine, aux tremblements, au temps de réaction, à la mémoire, à l'agilité mentale et la sensibilité visuelle aux contrastes de près. Des données sur 15 variables confusionnelles/covariables ont également été fournies.

Les résultats des analyses de la CA sont résumés dans le tableau 6-2. Les valeurs provenant des modèles log-logistiques représentent les estimations minimales de la LICCA<sub>05</sub>, et les valeurs des modèles linéaires représentent les estimations maximales de la LICCA<sub>05</sub> pour chaque paramètre de santé. Des variables confusionnelles/covariables significatives sont également présentées pour chaque modèle. Un nombre plus grand d'effets sur la santé (10 contre 3) étaient significativement liés à l'ARE5 qu'à l'ARE, indiquant que le paramètre d'exposition ARE5 correspond plus fidèlement à une exposition pertinente au plan biologique en ce qui a trait aux effets neurofonctionnels subcliniques du manganèse. Les trois tests associés à l'ARE et six des neuf tests associés à l'ARE5 évaluent la motricité fine, soit le paramètre qui est le plus souvent touché et le plus sensible aux effets du manganèse dans les diverses études (voir le chapitre 4). De surcroît, l'exposition au manganèse telle que mesurée par l'ARE5 a été associée avec des baisses de la mémoire à court terme et du calcul mental. Dans l'ensemble, la LICCA<sub>05</sub> varie de 14,3 à 58,8 µg/m<sup>3</sup> avec l'ARE et de 5,0 à 41,5 µg/m<sup>3</sup> avec l'ARE5. L'examen des valeurs *p* associées aux modèles dose-réponse

**Tableau 6-2 Résumé des estimations pour la LICCA<sub>05</sub> avec les paramètres d'exposition au manganèse ARE et ARE5. Les résultats des modèles log-linéaires et linéaires représentent les estimations minimales et maximales pour la LICCA<sub>05</sub>, respectivement.**

Paramètre d'exposition	Effet sur la santé	p (de la variable d'exposition dans le modèle de régression)	LICCA <sub>05</sub> (µg/m <sup>3</sup> ) (log-logistique)	LICCA <sub>05</sub> (µg/m <sup>3</sup> ) (linéaire)	Variables confusionnelles* (direction de l'effet†)
ARE	SPES : tapotement des doigts, main dominante.	0,0025	24,6	50,5	âge (-), thé (+)
ARE	Luria Nebraska : pouce-doigts, main non-dominante	0,0086	15,3	53,9	ans tab. (+), alcool (-), PbS (-), tr.som.(-)
ARE	Luria Nebraska : somme	0,0412	14,3	58,8	scolarité (+), café (+), alcool(-)
ARE5	Luria Nebraska : somme	<0,0001	5,0	19,2	âge (-), ans tab. (+), thé(+),alcool (-) PbS(-)
ARE5	Prolactine sérique, P <sub>0</sub> =5	<0,0001	6,0	19,6	ans tab.(-)
ARE5	Luria Nebraska : pouce-doigts, main non dominante	<0,0001	7,0	22,9	ans tab. (+), alcool (-), tr.som. (-)
ARE5	Luria Nebraska : pouce-doigts, main dominante	<0,0001	8,3	23,4	âge (-), ans tab. (+), alcool (-)
ARE5	Luria Nebraska : préhension de la main, main dominante	0,0229	14,5	27,1	âge (-), thé (+), alcool (-), neurotox. (-)
ARE5	SPES : mémoire de chiffres/moyenne	0,0293	16,0	30,4	âge (-), scolarité (+), bruit (-)
ARE5	Luria Nebraska : préhension de la main, main non-dominante	0,0479	11,4	30,6	alcool (-), n° d'enfants (-), quart (+)
ARE5	SPES : additions/moyenne	0,0268	20,0	32,4	bruit (+)
ARE5	SPES : mémoire de chiffres/élevé	0,0485	21,4	33,9	scolarité (+)
ARE5	SPES : tapotement des doigts, main dominante	0,031	18,9	35,3	âge (-), thé (+)
ARE5	Prolactine sérique, P <sub>0</sub> =1	<0,0001	16,5	41,5	ans tab. (-)

\*: âge=âge du sujet; thé=tasses de thé consommées/jour; ans tab=n° d'années de tabagisme; alcool=grammes d'alcool consommés/jour; PbS=plomb dans le sang; tr.som.=troubles du sommeil; scolarité=n° d'années de scolarité; café= tasses de café/jour ; neurotox=exposition antérieure à des substances toxiques; quart=travail par quart de jour (n'incluant pas les nuits).

†: (-) = association négative avec le paramètre de santé; (+) = association positive avec le paramètre de santé. Nota : une augmentation des additions du SPES ou de la prolactine sérique représente une détérioration de la note, alors qu'une augmentation pour les autres paramètres constitue une amélioration de la note.

élaborés dans cette analyse (tableau 6-2) révèle que les trois estimations liées aux valeurs les moins élevées de la LICCA<sub>05</sub> (scores à 3 tests Luria Nebraska vs ARE5) étaient aussi sur le plan statistique les modèles les plus significatifs.

Les concentrations de prolactine sérique ont significativement augmenté en association avec une exposition au manganèse (ARE5). Les résultats fondés sur P<sub>0</sub>=5 sont les plus informatifs puisqu'ils renferment les valeurs de prolactine d'un groupe témoin bien apparié dans la définition d'anormal. À partir de cette analyse, la prolactine est un des paramètres les plus sensibles aux effets du manganèse. Cependant, ce paramètre n'a pas été étudié en profondeur en rapport avec l'exposition au manganèse; nous concluons donc que la prolactine doit être étudiée davantage avant qu'elle puisse servir au calcul des concentrations de référence pour le manganèse. La prolactine sera donc discutée uniquement du point de vue qualitatif dans le prochain chapitre.

Pour l'analyse de la CA de chaque effet sur la santé, les quatre modèles mathématiques qui ont été appliquées aux données dose-effet (linéaire, puissance, Weibull et log-logistique), donnent des résultats qui se situent à l'intérieur d'une fourchette étroite, différant d'un facteur de 1,2-4,1. Dans la plupart des cas, les logvraisemblances (logarithmes du rapport de vraisemblance) sont semblables. Une comparaison du critère d'information d'Aikaike du modèle linéaire et du modèle mathématique ayant la plus grande logvraisemblance n'a révélé aucune différence significative. Puisqu'il n'existe aucune base biologique ou statistique pour le choix d'une des formes mathématiques au détriment d'une autre, la préférence sera accordée au modèle ayant la forme la plus simple, c.-à-d. le modèle linéaire. Par conséquent, aux fins de l'élaboration d'une Concentration de référence pour le manganèse, seuls seront considérés les résultats de l'analyse de la CA pour les modèles linéaires.

Plusieurs facteurs ajoutent foi à la qualité de cet ensemble de données. Tout d'abord, presque tous les modèles importants (13/14) étaient cohérents au plan biologique : une exposition par inhalation de manganèse accrue résultait en une détérioration des scores et en une augmentation de la concentration de prolactine sérique. La seule exception à cette règle a été l'indice harmonique des tremblements. Deuxièmement, parmi les variables confusionnelles identifiées dans les analyses, la direction des effets était elle aussi cohérente au plan biologique : des accroissements de l'âge, de la consommation d'alcool et du bruit étaient associés à une détérioration des scores, alors que des augmentations du niveau de scolarité et de la consommation de thé étaient associés à une amélioration des scores. Un examen des interactions possibles a révélé que les personnes âgées, les sujets consommant beaucoup d'alcool et ceux dont le bilan en fer était plus faible pouvaient afficher une sensibilité accrue à la neurotoxicité du manganèse, ce qui concorde avec ce qu'on retrouve dans la littérature scientifique. Enfin, malgré la taille relativement petite de l'échantillon dans l'étude de Lucchini et coll. (1999), un grand nombre de modèles significatifs ont pu être identifiés.

## 6.9 Études justificatives

### Paramètres de santé critiques

L'analyse de la concentration admissible décrite en détail ci-dessus a mis en évidence un effet significatif de l'exposition au manganèse sur les paramètres de santé suivants : Luria Nebraska pouce-doigts (main dominante et main non dominante), Luria Nebraska préhension de la main (main dominante et main non dominante), Luria Nebraska somme, SPES tapotement des doigts (main dominante), SPES mémoire de chiffres (moyen et élevé), SPES additions (moyenne) et prolactine sérique. La majorité et les plus sensibles de ces paramètres (Luria Nebraska et tapotement des doigts) rendent compte de la motricité fine, alors que la mémoire de chiffres et les additions représentent la mémoire immédiate et la fonction cognitive, respectivement. D'autres études épidémiologiques ont examiné ces mêmes paramètres, et les résultats sont décrits en détail ci-dessous.

En plus de celle de Lucchini et coll. (1999), six des études examinées au tableau 4-1 ont porté au moins sur un des paramètres de Luria Nebraska susmentionnés. Une étude des travailleurs du secteur des alliages ferreux au Québec (Mergler et coll., 1994) a indiqué que les scores étaient significativement plus faibles pour les cinq paramètres de Luria Nebraska énumérés ci-dessus chez les sujets exposés comparativement aux sujets témoins. Myers et coll. (2003b,c) et Young et coll. (2005) ont mis en évidence un effet significatif de l'exposition au manganèse sur le test de préhension de la main de Luria Nebraska (main dominante et main non dominante), mais non pour le test pouce-doigts (main domi-

nante) chez les travailleurs de fonderies de manganèse en Afrique du Sud. Un effet significatif sur le score au test de préhension de la main (main non dominante) a été signalé dans une étude portant sur des soudeurs suédois (Sjogren et coll., 1996), mais le test pouce-doigts (main non dominante) et le test de préhension de la main (main dominante) n'étaient pas influencés. Toutefois, cette étude portait sur un très petit échantillon (12 sujets exposés), ce qui limite la probabilité de distinguer des différences. Une étude effectuée dans l'ensemble de la population canadienne (Mergler et coll., 1999) a révélé l'existence d'un effet du manganèse sur la somme au test de Luria Nebraska qui était à la limite de la signification. Aucun effet de l'exposition au manganèse sur le test pouce-doigts de Luria Nebraska (main dominante et main non dominante) n'a été relevé dans une étude des travailleurs norvégiens du secteur des alliages (Bast-Pettersen et coll., 2004) ni au test de préhension de la main de Luria Nebraska dans une étude des travailleurs miniers sudafricains (Myers et coll., 2003a).

Le test de tapotement des doigts a été administré dans 11 des études répertoriées au tableau 4-1 et était significativement influencé par l'exposition au manganèse dans sept d'entre elles (Iregren, 1990; Wennberg et coll., 1991; Chia et coll., 1993; Lucchini et coll., 1995, 1999; Sjogren et coll., 1996; Myers et coll., 2003b,c; Bowler et coll., 2003; Young et coll., 2005) et était à la limite de la signification dans une étude additionnelle (Mergler et coll., 1994). Gibbs et coll. (1999), Bast-Pettersen et coll. (2004) et Mergler et coll. (1999) n'ont pas distingué d'effet du manganèse sur les résultats à ce test d'évaluation de la fonction motrice.

Douze des 17 études énumérées au tableau 4-2 ont évalué la mémoire immédiate au moyen du test de mémoire de chiffres. Quatre de ces études ont relevé un effet négatif significatif de l'exposition au manganèse (Iregren, 1990; Wennberg et coll., 1991; Lucchini et coll., 1995, 1999; et Myers et coll., 2003b,c; Young et coll.), et une autre étude a observé un effet à la limite de la signification (Chia et coll., 1993).

Le test des additions pour évaluer le calcul mental a été utilisé dans seulement trois études (Iregren, 1990; Wennberg et coll., 1991; Lucchini et coll., 1995, 1999), et toutes ont enregistré des diminutions significatives associées à l'exposition au manganèse.

### Analyses dose-effet

Les résultats obtenus à partir de cette analyse de l'ensemble de données de Lucchini et coll. (1999) peuvent être comparées aux analyses déjà publiées de Roels et coll. (1992), en particulier les analyses faisant appel à la concentration admissible. L'ensemble de données de Roels et coll. (1992) a été fourni par les auteurs à la US EPA (en 1993/1994) sous une forme dichotomique : présence ou absence de scores anormaux obtenus par chaque travailleur pour trois paramètres de santé (coordination oculo-manuelle, temps de

réaction visuelle et stabilité manuelle) pour lesquels les auteurs avaient découvert une relation dose-effet associée aux indices d'exposition cumulative (en  $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{années}$ ) chez différents groupes (témoins, faiblement, moyennement et fortement exposés). Une réduction significative de la coordination oculo-manuelle pour le groupe dont l'exposition cumulative était la plus faible par rapport aux témoins a été relevée par les auteurs. Les données se rapportant aux trois paramètres ont été communiquées à la US EPA et utilisées par la suite par divers organismes de réglementation (y compris Santé Canada en 1994) et d'autres pour délimiter un point de départ pour le manganèse dans l'évaluation quantitative du risque. Dans tous les cas, les analyses se fondaient sur le manganèse respirable (mesuré en  $\text{PM}_{2.5}$  dans l'étude de Roels et coll., 1992) bien que le calcul des moyennes temporelles de l'exposition utilisé dans ces analyses ait varié.

En 1994, la US EPA (1994) a effectué une analyse de l'ensemble des données de Roels et coll. (1992) en utilisant diverses méthodes de modélisation statistique, y compris la concentration admissible (CA), une analyse bayésienne et une analyse avec « aucune signification statistique de la tendance ». Cette analyse faisait suite à la publication en 1993 dans IRIS (US EPA, 1993) d'une concentration de référence révisée pour le manganèse de  $0,05 \mu\text{g}/\text{m}^3$  basée sur une analyse de la DMENO à partir de l'ensemble de données de Roels et coll. (1992). Dans les analyses de la CA de 1994, le paramètre de santé examiné était les scores pour la coordination oculo-manuelle. Les auteurs ont sélectionné une *concentration moyenne de poussière respirable* (ACRD) comme mesure clé de l'exposition (analogue à la mesure ARE présentée au chapitre 6 du présent document). En outre, même si plusieurs modèles mathématiques s'ajustaient bien aux données dans l'analyse de la CA, les auteurs ont concentré leur attention sur les résultats obtenus à l'aide du modèle linéaire quantique. Le LICCA<sub>05</sub> linéaire quantique obtenue était de  $36 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (traitée de la même façon qu'une DSENO) et la LICCA<sub>10</sub> linéaire quantique obtenue s'élevait à  $73 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (traitée de la même façon qu'une DSENO), à partir de l'ACRD. Une LICCA<sub>05</sub> et une LICCA<sub>10</sub> basées sur l'exposition actuelle ont également été présentées et s'établissaient à  $45 \mu\text{g}/\text{m}^3$  et à  $95 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , respectivement. La US EPA a conclu que les résultats basés sur l'ACRD représentaient des estimations potentielles pour une concentration alternative de référence possible du manganèse.

L'OMS (2000) a publié une recommandation en matière de qualité de l'air pour le manganèse s'appliquant à l'Europe qui se fondait sur une analyse de la CA dans l'ensemble de données de Roels et coll. (1992). Utilisant un modèle linéaire quantique du paramètre de la coordination oculo-manuelle et l'exposition actuelle au manganèse respirable, cette analyse a abouti à une LICCA<sub>05</sub> de  $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Une LICCA<sub>10</sub> de  $74 \mu\text{g}/\text{m}^3$  basée sur le modèle linéaire quantique a également été obtenue, mais n'a pas été prise en

compte dans l'établissement de la recommandation pour la qualité de l'air. Les auteurs ont indiqué que le calcul de moyennes temporelles et l'intégration temporelle des mesures d'exposition au manganèse respirable donnaient des résultats similaires.

L'ATSDR (2000) a également effectué une évaluation quantitative du risque basée sur une analyse selon la CA de l'ensemble de données de Roels et coll. (1992) et, dans ce cas, une LICCA<sub>10</sub> de  $74 \mu\text{g}/\text{m}^3$  a été définie comme point de départ pour le calcul d'une concentration de référence basée sur la santé.

Une autre analyse de l'ensemble de données de Roels et coll. (1992) a été publiée par Clewell et coll. (2003) en vue de déterminer une recommandation à l'égard de l'exposition professionnelle au manganèse. Les analyses de CA ont été effectuées pour les trois paramètres de santé, en utilisant la mesure actuelle de l'exposition respirable. Pour justifier l'emploi de l'exposition actuelle au manganèse comme mesure de l'exposition, les auteurs citent les données sur la réversibilité des effets subcliniques (Crump et Rousseau, 1999; Roels et coll., 1999); la demi-vie d'environ un mois pour la clairance dans tout le corps du manganèse selon Cotzias et coll., 1968; et l'observation dans leurs analyses que la durée d'exposition elle-même n'était pas significativement associée aux scores obtenus aux tests neurofonctionnels dans l'ensemble de données de Roels et coll. (1992). Au moyen du modèle de Weibull pour les données quantiques utilisant comme covariable l'âge, Clewell et coll. (2003) ont obtenu une LICCA<sub>10</sub> de  $99 \mu\text{g}/\text{m}^3$  pour la coordination oculo-manuelle et des LICCA<sub>10</sub> de  $202 \mu\text{g}/\text{m}^3$  et de  $257 \mu\text{g}/\text{m}^3$  pour la stabilité manuelle et le temps de réaction visuelle, respectivement.

La fourchette des LICCA<sub>05</sub> tirées de l'ensemble de données de Lucchini et coll. (1999) décrit plus tôt dans le présent chapitre varie entre  $19,2$  et  $35,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$  pour les neuf paramètres neurofonctionnels basés sur un modèle linéaire de la mesure d'exposition ARE5. Parmi ces paramètres, les plus sensibles étaient la fonction motrice (mesurée par les tests de Luria Nebraska), pour lesquels les LICCA<sub>05</sub> variaient entre  $19,2$  et  $30,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Les LICCA<sub>05</sub> basées sur un modèle linéaire de la mesure d'exposition ARE variaient entre  $50,5$  et  $58,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$  pour les trois tests d'évaluation de la fonction motrice.

Les résultats de la modélisation selon la CA de l'ensemble de données de Roels et coll. (1992) présentés par la US EPA (1994) et l'OMS (2000) pour le calcul des concentrations de référence basées sur la santé de ces organisations concordent de près avec les résultats de l'analyse de l'ensemble de données de Lucchini et coll. (1999). Plus précisément, la LICCA<sub>05</sub> de la US EPA (basée sur l'exposition respirable moyenne) et la LICCA<sub>05</sub> de l'OMS (basée sur l'exposition actuelle) de  $36 \mu\text{g}/\text{m}^3$  et de  $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , respectivement, obtenues en utilisant un modèle linéaire quantique, sont très

similaires aux valeurs de 19,2 à 35,3  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  basées sur l'ensemble de données de Lucchini et coll. (1999) qui ont été présentées dans notre analyse fondée sur un modèle linéaire. Comme nous l'avons mentionné précédemment, l'OMS a constaté que l'emploi d'une mesure moyenne de l'exposition plutôt que l'exposition actuelle produisait des résultats très similaires. On présume que l'analyse de l'ATSDR (2000) permettrait d'obtenir des résultats similaires pour une LICCA<sub>05</sub>, vu que la LICCA<sub>10</sub> présentée est identique à celle obtenue dans les analyses de la US EPA et de l'OMS. Dans l'analyse de la US EPA, on a présenté une autre mesure basée sur l'exposition actuelle, une LICCA<sub>05</sub> de 45  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Bien que dans l'analyse de l'ensemble de données de Lucchini et coll., une durée plus courte d'exposition (ARE5) ait été utilisée dans le calcul d'une relation dose-effet pour le manganèse inhalé, les résultats sont assez similaires. Cela peut être dû en partie au fait que la durée moyenne de l'exposition dans la population de travailleurs belges était de  $5,3 \pm 3,5$  années. En outre, il existe une différence critique entre l'étude de Lucchini et coll. (1999) et l'étude de Roels et coll. (1992) qui pourrait expliquer la LICCA<sub>05</sub> un peu plus faible obtenue dans la deuxième étude. Le DAMM des appareils d'échantillonnage des particules respirables utilisé dans les deux études différait : le manganèse respirable était mesuré en PM<sub>3,5</sub> dans l'étude de Lucchini et coll. (1999), alors que Roels et coll. (1992) ont mesuré le manganèse respirable dans une fraction particulaire plus grosse, les PM<sub>5</sub>. Étant donné qu'une masse additionnelle de PM a été recueillie pour les mesures de l'exposition dans l'étude belge (PM<sub>3,5-5</sub>), on s'attendrait à ce qu'on obtienne un niveau plus élevé d'exposition comme point de départ dans l'étude belge. Dans l'ensemble, les résultats des analyses existantes de l'ensemble de données de Roels et coll. (1992) corroborent l'analyse de l'ensemble de données de Lucchini et coll. (1999) présentée ici.

Clewell et coll. (2003) ont effectué une analyse de la CA à partir des données sur l'exposition et la réponse individuelle de l'étude de Gibbs et coll. (1999) sur des travailleurs d'une usine de production de métaux aux É.-U., bien que cette étude ait été considérée comme négative dans la publication originale. Quatre paramètres ont été examinés dans l'analyse (stabilité manuelle, coordination oculo-manuelle, temps de réaction et tapotement des doigts); bien que les données de surveillance historique aient été très limitées, la surveillance au moment des tests incluait un échantillon personnel de manganèse respirable pour chacun des 63 travailleurs, qui avaient en moyenne 12,7 années de service, une moyenne géométrique pour l'exposition au manganèse respirable actuelle de 36  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  et une exposition respirable moyenne estimée à 42  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Clewell et coll. (2003) ont obtenu des LICCA<sub>10</sub> ( $P_0 = 5$ ) basées sur l'exposition actuelle au manganèse respirable calculée à partir de modèles de Weibull et de puissance -k : 65  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  pour la coordination oculo-manuelle; 92  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  pour la stabilité manuelle; 101–137  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  pour le temps de réaction; 262–272  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  pour la stabilité; et 340–360  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  pour le tapotement des doigts. Comme nous l'avons mentionné précédemment, la US EPA (1994) et l'OMS (2000) ont calculé à partir des données de Roels et coll. (1992) (coordination oculo-manuelle) des LICCA<sub>10</sub> (modèle linéaire quantique) d'environ 74  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  qui ressemblaient à celles obtenues à partir des données de Gibbs et coll. (1999) pour ce paramètre. En outre, dans l'analyse par Santé Canada de l'ensemble des données de Lucchini et coll. (1999), des LICCA<sub>10</sub> ont été calculées et variaient entre 32 et 59  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  pour les modèles linéaires avec ARE5 et entre 85 et 98  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  pour les modèles linéaires avec ARE.

# 7 CALCUL D'UNE « CONCENTRATION DE RÉFÉRENCE » POUR LE MANGANÈSE INHALÉ

Les données fournies par l'étude en milieu de travail de Lucchini et coll. (1999) permettent de calculer le niveau d'exposition au manganèse qui est associé à un changement précis pour un résultat de santé tel que montré par l'analyse de la concentration admissible. Ces valeurs sont pertinentes pour la *population des adultes mâles, de race blanche et généralement en bonne santé* qui a été examinée lors de cette étude en milieu de travail. Ces données serviront à calculer une concentration de référence pour l'inhalation de manganèse; une concentration de référence se définit comme étant la concentration d'une substance chimique en suspension dans l'air à laquelle la population générale, y compris les sous-populations sensibles, peut être exposée pendant toute sa vie sans risque appréciable pour sa santé. Les sections suivantes présentent les ajustements numériques de façon détaillée, surtout sous la forme de facteurs d'incertitude, qui doivent être appliqués aux résultats provenant de l'analyse de la concentration admissible, c.-à-d. la LICCA<sub>05</sub>, dans le calcul d'une concentration de référence pour le manganèse inhalé.

## 7.1 Exposition pondérée par un coefficient temps

Les expositions professionnelles se produisent uniquement pendant les heures de travail, d'où le besoin d'un facteur de conversion dans le calcul d'une concentration de référence correspondant à une exposition continue pour la population générale. Pour convertir les données provenant d'un régime d'exposition de cinq jours par semaine à raison de huit heures par jour en conditions d'exposition pertinentes pour la population générale (c.-à-d. 7 jours/semaine à raison de 24 heures/jour), l'ajustement suivant est nécessaire :

$$\times 0,238 = 5/7 \times 8/24.$$

## 7.2 Facteurs d'incertitude

### 7.2.1 Variabilité intra-espèce

Un facteur d'incertitude composé, de maximum 10, est utilisé pour traiter la variabilité de la réponse individuelle au sein de la population générale, ainsi que l'existence de groupes plus à risque en raison d'une sensibilité accrue à une substance toxique. En ce qui a trait au manganèse, bon

nombre de sous-populations ont été identifiées comme devant être prises en compte : les personnes âgées, les nourrissons et les enfants, les individus atteints de pré-parkinsonisme asymptomatique, ceux dont le bilan en fer est faible et ceux souffrant d'une atteinte hépatique chronique ou soumis à une nutrition parentérale. De plus, l'influence du sexe, de la consommation d'alcool et de tabac a été prise en considération.

### Personnes âgées

Le processus de vieillissement peut altérer le fonctionnement d'une gamme d'organes et d'appareils et, par conséquent, la capacité du corps à traiter les xénobiotiques. Les réponses au stress oxydatif, la clairance par le foie et le rein, ainsi que les réserves neuronales de dopamine peuvent toutes être affaiblies chez les personnes âgées (Ginsberg et coll., 2005). Les adultes plus âgés semblent être plus vulnérables aux effets toxiques du manganèse toutes sources confondues (Kawamura et coll., 1941; Kondakis et coll., 1989; Kao et coll., 1999; Ejima et coll., 1992; Reynolds et coll., 1998; Nagatomo et coll., 1999). La sensibilité des personnes âgées au manganèse a été clairement démontrée dans des tests de coordination du mouvement des membres supérieurs, de mémoire et d'humeur, dans une étude en population réalisée près de Montréal (Mergler et coll., 1999). De même, les différences observées dans les résultats à des tests de rappel et de stabilité des mains chez des travailleurs exposés au manganèse et des sujets témoins du même âge étaient plus grandes pour les paires dont l'âge était supérieur à 50 ans, comparativement aux sujets plus jeunes (Bouchard et coll., 2005). Weiss (2005) a calculé que, s'il est accéléré seulement d'un facteur additionnel de 0,1 %, le déclin normal causé par le vieillissement des cellules du cerveau ferait en sorte qu'environ 40 % des cellules du cerveau seraient perdues à l'âge de 62 ans plutôt qu'à 73 ans, ce qui est la situation observée en moyenne, et entraînerait l'apparition précoce de maladies gériatriques telles que le parkinsonisme. Des données sur l'apparition précoce et la prévalence accrue de la maladie de Parkinson chez les soudeurs (qui sont soumis à une exposition de manganèse élevée) par rapport à la population générale viennent corroborer quelque peu cette hypothèse (Racette et coll., 2001, 2005; Rajput, 2001), bien que les études n'aient pas toutes détecté cet effet (Frysek et coll., 2005; Fored et coll., 2006).

Dans l'analyse de la CA pour les interactions dans l'ensemble des données de Lucchini et coll. (1999), les sujets âgés de plus de 48 ans étaient 1,3 à 2,4 fois plus sensibles aux

effets du manganèse dans le test SPES de tapotement des doigts (main dominante) que tous les sujets combinés (la fourchette correspond aux différents modèles mathématiques utilisés dans l'analyse dose-effet), d'après les estimations des LICCA<sub>05</sub>. L'âge moyen de la cohorte étudiée par Lucchini et coll. (1999) était de  $42,1 \pm 8,3$  ans (intervalle de 25–60 ans) et la majorité des sujets étaient âgés de moins de 50 ans au moment de l'étude. Par conséquent, cette cohorte ne comprend pas de sujets vraiment très âgés, et l'effet de l'exposition au manganèse sur les paramètres neurofonctionnels pourrait être plus grand à des âges plus avancés.

Ces résultats sont appuyés par les données provenant d'études chez des animaux de laboratoire. Le vieillissement chez le rat réduirait la clairance striatale du manganèse et la capacité de l'organisme à accroître la clairance du manganèse par tout le corps dans des conditions de forte exposition par inhalation (Dorman et coll., 2004a). Les études sur des modèles animaux indiquent que l'âge peut avoir une incidence sur l'induction du stress oxydatif et la vulnérabilité neuronale après une exposition au manganèse (Fornstedt et coll., 1990; Lipe et coll., 1999; Desole et coll., 2000).

Le facteur d'incertitude de 10 est jugé adéquat pour tenir compte de la sensibilité accrue qui est possible chez les personnes âgées.

### Nourrissons et enfants

Tant les études chez les humains que chez les rongeurs ont montré que l'absorption et la rétention du manganèse ingéré sont très élevées chez les nourrissons et qu'elles sont supérieures aux niveaux normaux observés chez les adultes (Keen et coll., 1986; Zlotkin et Buchanan, 1986; Dörner et coll., 1989). L'immaturation des mécanismes de contrôle de l'homéostasie au niveau de l'absorption gastro-intestinale et de l'excrétion biliaire, de même que de la barrière hémato-encéphalique, contribue à la sensibilité accrue des très jeunes aux effets toxiques du manganèse. Les enfants sont eux aussi plus sensibles en raison de leurs facteurs d'exposition par rapport à ceux des adultes : à cause de leurs ratios débit d'inhalation /poids corporel relativement élevés, les tout-petits et les enfants qui sont exposés aux mêmes concentrations d'une substance chimique en suspension dans l'air subiront une exposition qui sera trois et deux fois plus grande, respectivement, que celle à laquelle seront exposés les adultes en  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de poids corporel/jour.

Il existe une corrélation inverse entre les concentrations de manganèse dans le sang ombilical néonatal et des aspects de la fonction neurale subclinique à l'âge de trois ans, y compris l'attention et la mémoire non verbale chez les deux sexes, ainsi que la dextérité manuelle chez les garçons seulement (Takser et coll., 2003a). Deux études (Zhang et coll., 1995; Hudnell et coll., 1999) ont obtenu des résultats plus faibles à des tests d'apprentissage et de comportement neurologique chez les enfants vivant dans des conditions de forte exposition environnementale au manganèse (eau et air,

respectivement), comparativement aux populations témoins. Des fonctions réduites ont été notées dans des tests mesurant la dextérité motrice, la mémoire et la souplesse cognitive, à l'instar des types d'effets observés dans les cohortes professionnelles. Il existe une corrélation inverse entre la concentration de manganèse dans les cheveux et le Q.I. verbal et le rappel chez les 11–13 ans qui vivent dans une région où on retrouve beaucoup de déchets miniers comprenant entre autres polluants du manganèse (Wright et coll., 2006). Même si les effets des variables confusionnelles possibles n'ont pas bien été pris en compte dans certaines de ces études et que les résultats doivent être interprétés avec prudence, cette question mérite d'être approfondie dans le cadre d'une étude bien conçue et menée dans des conditions contrôlées. Des études chez des enfants atteints de maladie du foie congénitale ou alimentés par voie parentérale montrent que les enfants âgés de moins de 2 ans sont tout particulièrement sensibles aux effets du manganèse (Reynolds et coll., 1994; Fell et coll., 1996; Komaki et coll., 1999; Bayliss et coll., 1995).

Les rats néonataux sont plus sensibles à l'accumulation de manganèse dans le cerveau après une exposition par inhalation ou ingestion que le sont les animaux adultes (Dorman et coll., 2005b; Kostial et coll., 1978). Les études chez les animaux qui ont directement comparé des rats en croissance et des adultes dans les mêmes conditions expérimentales indiquent que les rats néonataux ont manifesté une plus grande absorption et accumulation de manganèse dans le cerveau, une plus forte tendance à exhiber des changements au niveau des enzymes et des neurotransmetteurs, ainsi que des changements comportementaux, comparativement aux animaux plus âgés (Kostial et coll., 1978; Shukla et coll., 1980; Heilbronn et coll., 1982; Dorman et coll., 2000). L'exposition des néonataux au manganèse a été liée à une réduction de la croissance et de l'augmentation de poids, à la dégénérescence neuronale et la prolifération neurogliale, à des changements comportementaux et à une foule de changements au niveau des enzymes et des neurotransmetteurs (Chandra et Shukla, 1978; Deskin et coll., 1980; Heilbronn et coll., 1982; Kristensson et coll., 1986; Brenneman et coll., 1999; Dorman et coll., 2000; Tran et coll. 2002a, 2002b; Weber et coll., 2002). Des nourrissons primates alimentés avec une préparation pour nourrisson à base de soya ( $106 \mu\text{g Mn}/\text{kg}/\text{jour}$ ) de la naissance jusqu'à l'âge de quatre mois ont présenté des changements comportementaux (moins de temps à jouer, plus craintifs, des cycles de veille plus courts et des périodes d'inactivité plus courtes) par rapport aux animaux nourris avec une préparation pour nourrisson à base de lait de vache ( $18 \mu\text{g Mn}/\text{kg}/\text{jour}$ ) comportant un sixième de l'apport alimentaire de manganèse (Golub et coll., 2005). Les scores des tests cognitifs pour évaluer l'apprentissage, la mémoire et l'attention n'ont pas été influencés par l'alimentation des nourrissons; toutefois, les auteurs affirment que les nourrissons étaient, de fait, trop jeunes pour bien participer à ces tests.

Même si les autres différences possibles entre les composantes des préparations pour nourrissons n'ont pas été étudiées, ces résultats donnent à penser que le développement du cerveau des nourrissons primates pourrait être altéré par un faible apport en manganèse alimentaire pendant une période où les contrôles homéostatiques sont encore immatures.

Dans l'ensemble, on juge que le facteur d'incertitude de 10 sera suffisant pour prendre en compte la sensibilité accrue des nourrissons et des enfants aux effets du manganèse au cours de l'enfance.

### **Sexe**

Il existe des données, tant chez les adultes que les enfants, indiquant que les sujets de sexe masculin sont peut-être plus sensibles aux effets neurotoxiques du manganèse que ceux de sexe féminin (Mergler et coll., 1999; Takser et coll., 2003a). De surcroît, les concentrations dans le bulbe olfactif, les poumons et le sang étaient plus élevées chez les jeunes rats mâles que chez les jeunes rates femelles, dans les mêmes conditions d'exposition à une inhalation subchronique de manganèse, ce qui pourrait correspondre à leur taux d'inhalation plus élevé (Dorman et coll., 2004a). Aucune conclusion n'a pu être tirée quant aux différences de sensibilité au stress oxydatif dans le cerveau qui pourraient être liées au sexe (Erikson et coll., 2004a). Cependant, peu d'études ont examiné le rôle du sexe.

Un facteur d'incertitude de 10 est jugé suffisant pour établir des extrapolations s'appliquant aux deux sexes.

### **Pré-parkinsonisme asymptomatique**

Le parkinsonisme est une maladie neurologique relativement répandue chez les personnes âgées au Canada et ailleurs. La détérioration du système dopaminergique débute plus tôt au cours de la vie, avant l'apparition des premières manifestations cliniques de la maladie. Ces manifestations cliniques ne se présentent pas avant qu'environ 70 à 80 % des neurones de la substantia nigra aient été détruits (Witholt et coll., 2000; Youdim et Riederer, 1997; Kontakos et Stokes, 1999). Cela suggère qu'il existe une sous-population atteinte de pré-parkinsonisme pour laquelle il n'existe aucune preuve clinique de détérioration; or, certaines données indiquent que cette sous-population est peut-être plus susceptible aux effets du manganèse que la population générale. Racette et coll. (2001) ont signalé que les symptômes de la maladie de Parkinson (MP) apparaissaient environ 17 années plus tôt chez les soudeurs (qui sont exposés à des concentrations élevées de manganèse en milieu de travail) que chez les patients atteints de MP qui ne sont pas soudeurs. De plus, une plus grande prévalence de la MP a été recensée dans une grande cohorte de soudeurs de l'Alabama, comparativement à la population générale de cette région (Racette et coll., 2005). De même, Lucchini et coll. (2003, 2005) ont enregistré une plus grande prévalence de troubles parkinsoniens chez des résidents vivant dans le

voisinage de trois usines d'alliages ferreux (grands émetteurs de manganèse) que chez l'ensemble des résidents de cette province du Nord de l'Italie. Toutefois, d'autres études portant sur de grandes cohortes n'ont pas détecté d'incidence élevée de la MP chez les soudeurs, ni d'indication d'une survenue accélérée de la maladie chez les soudeurs (Fored et coll., 2006; Fryzek et coll., 2005)

Les données chez les humains indiquant que les personnes atteintes de pré-parkinsonisme peuvent être plus susceptibles au manganèse sont corroborées par des études sur des modèles animaux. L'exposition au manganèse de rats dans un état de pré-parkinsonisme induit (création de lésions unilatérales à l'aide de la 6-OHDA) a entraîné bon nombre d'anomalies du comportement neurologique, comparativement aux effets d'une exposition exclusive au manganèse, et ce, même si les animaux non exposés et atteints de pré-parkinsonisme ne présentaient pas d'anomalies (Witholt et coll., 2000; Gwiazda et coll., 2002).

Les résultats militent en faveur de l'hypothèse proposée par Weiss (1999, 2005) et Thiruchelvam et coll. (2002), à savoir que l'exposition neurotoxique peut accélérer le processus de vieillissement en détruisant des cellules du cerveau et que plusieurs lésions neurologiques peuvent réduire la capacité de réaction du système nerveux. Le facteur d'incertitude de 10 est jugé suffisant pour protéger les sous-populations en situation de pré-parkinsonisme qui pourraient être plus à risque de troubles neurofonctionnels en raison d'une charge environnementale élevée en manganèse.

### **Carence en fer**

Le fer et le manganèse ont en commun des molécules impliquées dans le transport à travers le tractus gastro-intestinal, dans le sang et peut-être à travers la barrière hémato-encéphalique. Par conséquent, des individus dont le bilan en fer est faible pourraient capter et transporter davantage de manganèse en raison de la régulation positive des protéines de transport du fer. Il a été démontré qu'un bilan réduit en fer accroît l'absorption du manganèse par le tractus gastro-intestinal chez les humains, de même que l'accumulation de manganèse dans le cerveau et d'autres tissus chez les animaux et les humains (Finley, 1999; Erikson et coll., 2002; Erikson et coll., 2004b; Malecki et coll., 1999b). De plus, une carence en fer conjuguée à une exposition au manganèse chez les animaux a entraîné des modifications histopathologiques plus prononcées (congestion, dégénérescence et nécrose) dans le foie et le rein, une susceptibilité accrue au développement de l'anémie hypochrome microcytaire, ainsi qu'une production accrue de peroxyde lipidique dans le cerveau, comparativement à des animaux sans carence en fer exposés au manganèse (Chandra et Tandon, 1973; Carter et coll., 1980; Malhotra et coll., 1984; Erikson et coll., 2002).

L'analyse des interactions dans les données de Lucchini et coll. (1999) a révélé que seul l'effet de l'exposition au man-

ganèse sur la prolactine sérique était plus grave pour les sujets dans le plus bas tertile pour le fer sanguin (c.-à-d.  $<87 \mu\text{g/dl}$ ). La comparaison de la LICCA<sub>05</sub> de ces sujets avec la LICCA<sub>05</sub> de tous les sujets (for  $P_0=5$ ) montre que ceux ayant un faible bilan en fer sont de 1,6 à 12 fois plus sensibles aux effets de l'exposition au manganèse sur la prolactine. Vu le petit nombre de sujets exposés dans ce tertile ( $n=15$ ) et la grande divergence des estimations d'un modèle mathématique à l'autre, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, mais ils appuient l'hypothèse qu'une carence en fer représente un facteur de risque de neurotoxicité du manganèse.

Au Canada, la taille de cette sous-population qui pourrait être sensible n'est pas connue, mais on s'attend à ce qu'elle soit importante : les estimations de la prévalence de la carence en fer aux États-Unis varient de 4 à 7 % chez les enfants, de 3 à 5 % chez les hommes de 12 ans et plus et de 9 à 22 % chez les femmes non enceintes âgées de 12 à 49 ans (CDC, 2002). Le facteur d'incertitude de 10 est jugé suffisant pour ce groupe.

#### **Nutrition parentérale et maladie hépatique chronique**

Les individus alimentés par voie parentérale ou ayant une maladie hépatique chronique qui nécessite une anastomose porto-systémique intrahépatique peuvent subir les effets du manganèse parce que les mécanismes d'homéostasie du tractus gastro-intestinal sont contournés, entraînant des concentrations élevées de manganèse dans le sang et/ou le cerveau (Kafritsa et coll., 1998; Takagi et coll., 2002; Mirowitz et coll., 1991; Reynolds et coll., 1998; Hauser et coll., 1994; Krieger et coll., 1995; Katsuragi et coll., 1999). De même, les résultats observés dans des modèles animaux semblent indiquer que les rats atteints de maladie du foie affichent une plus forte concentration de manganèse dans le cerveau, ainsi qu'un plus grand changement au niveau de la dopamine et de la glutamine que les animaux témoins (Rose et coll., 1999; Montes et coll., 2001, 2002, 2003).

En supposant une valeur d'exposition personnelle par inhalation de  $0,05 \mu\text{g Mn/m}^3$  (approximativement égale au 90<sup>e</sup> centile de l'exposition personnelle à Toronto – Pellizzari et coll., 1998, voir le chapitre 5), les adultes, nourrissons et enfants qui commencent à marcher absorberaient un maximum de 0,011, 0,013 et 0,030  $\mu\text{g/kg-pc/jour}$  (en présumant un taux d'absorption du manganèse inhalé de 100 % et des facteurs d'exposition normaux – Santé Canada, 1998). Même si cette comparaison est trop simplifiée, on présume que le manganèse inhalé et le manganèse apporté par la nutrition parentérale entrent directement dans la circulation générale, évitant ainsi l'effet du premier passage hépatique. L'apport de manganèse par l'air est environ deux ordres de grandeur plus faible que la valeur maximale recommandée pour la nutrition parentérale, soit 1  $\mu\text{g/kg-pc/jour}$  (ASPEN, 2002). On ne s'attendrait donc pas à ce que le manganèse en suspension dans l'air ait un effet additionnel important sur la charge corporelle des personnes alimentées par voie

parentérale ou ayant une maladie hépatique chronique, dans des conditions habituelles d'exposition au manganèse en suspension dans l'air au Canada. Le facteur d'incertitude de 10 est jugé suffisant pour ces groupes.

#### **Consommation d'alcool et tabagisme**

Selon des études publiées, il existe une interaction entre les paramètres relatifs à la consommation d'alcool et les effets neurotoxiques d'une exposition au manganèse (Sassine et coll., 2002; Bouchard et coll., 2003). Notre analyse des données de Lucchini et coll. (1999) corrobore l'hypothèse selon laquelle les individus ayant une forte consommation d'alcool sont peut-être plus vulnérables à certains aspects de la neurotoxicité du manganèse (à noter que les personnes consommant plus que 80g alcool/jour ont été exclues de l'étude). L'effet d'une exposition au manganèse (type ARE et ARE5) sur la motricité fine (Luria Nebraska test pouce-doigts, main non dominante) a été exacerbé par un facteur de 1,5–3 fois (selon le modèle mathématique) chez les individus consommant plus que 23,75 g alcool/jour, comparativement à tous les sujets, d'après des estimations de la LICCA<sub>05</sub>. Cependant, des sensibilités semblables n'ont pas été observées pour d'autres mesures de la motricité.

Une interaction entre la catégorie de tabagisme et l'exposition au manganèse a été signalée pour les tremblements (Bast-Pettersen et coll., 2004), mais pas pour la prolactine (Ellingsen et coll., 2003 a,b,c). Cette analyse des interactions dans l'ensemble des données de Lucchini et coll. (1999) a révélé que : fumer plus que 20 ans a exacerbé l'effet du manganèse sur la motricité (Luria Nebraska préhension de la main, ARE), et sur la NVCST (œil gauche/1,5 cycles, ARE et ARE5); et l'effet du manganèse sur la motricité (SPES tapotement des doigts, ARE5) a été 1,3–1,7 fois pire pour les fumeurs que pour tous les sujets (d'après des estimations de la LICCA<sub>05</sub>). De surcroît, les scores au test de temps de réaction CATSYS ont empiré avec une exposition de manganèse accrue (ARE5) chez les non-fumeurs, mais pas au sein de la population entière, ce qui donne à penser que le tabagisme a un effet protecteur sur ce paramètre.

Des aspects liés à la consommation d'alcool et au tabagisme peuvent conférer une sensibilité aux effets neurotoxiques du manganèse; des recherches additionnelles sont nécessaires afin d'étudier cette question plus en profondeur.

#### **7.2.2 Incertitudes additionnelles dans la base de données**

Trois champs d'incertitude critiques demeurent dans la base de données sur la toxicocinétique, la toxicité et l'exposition au manganèse.

##### **Solubilité des composés de manganèse**

La solubilité des composés de manganèse varie énormément, et les formes plus solubles telles que le sulfate de manganèse sont éliminées plus rapidement des poumons et

entraînent un transport plus rapide et efficace vers les tissus cérébraux (Drown et coll., 1986; Dorman et coll., 2001a; Dorman et coll., 2004a; Vitarella et coll., 2000a; Roels et coll., 1997).

Les travailleurs exposés au manganèse dans l'étude de Lucchini et coll. (1999) étaient exposés à des oxydes de manganèse sous forme de  $MnO_2$  et  $Mn_3O_4$ ; or, les oxydes comptent parmi les formes les moins solubles de manganèse. Les variétés de manganèse retrouvées dans l'air ambiant et dans l'air de certains microenvironnements précis au Canada, de même que dans les émissions provenant de sources de manganèse, n'ont pas été bien étudiées. Le manganèse provenant des véhicules motorisés utilisant de l'essence contenant l'additif MMT (méthylcyclopentadiényl manganèse tricarbonyle) est principalement émis sous forme de phosphate de manganèse, avec une certaine partie de sulfate de manganèse et moins d'oxydes de manganèse (Ressler et coll., 1999; Zayed et coll., 1999b). Des données provenant d'une étude non publiée de Santé Canada (Lamoureux et coll., 2005) indiquent que le manganèse dans les particules ambiantes  $PM_{10}$  recueillies aux abords d'une grande autoroute, dans un milieu dominé par l'industrie sidérurgique, était surtout constitué de sulfate de manganèse, de phosphate de manganèse et d'oxydes de manganèse. Ces résultats suggèrent que l'exposition de la population générale au Canada comprend des formes beaucoup plus solubles de manganèse que celles auxquelles étaient exposés les sujets de l'étude de Lucchini et coll. (1999).

### **Exposition prénatale au manganèse**

Les effets d'une exposition prénatale au manganèse sur le cerveau du fœtus n'ont pas été bien élucidés. Alors que le placenta accumule le manganèse et peut jouer en quelque sorte le rôle de barrière au manganèse, il se produit néanmoins un transfert par le placenta; il existe de fait une corrélation entre les concentrations de manganèse dans le sang maternel et dans le sang ombilical (Takser et coll., 2004a). Les concentrations de manganèse dans le sang maternel augmentent pendant la grossesse, atteignant leur sommet à la fin de la grossesse, et les concentrations de manganèse sanguin chez l'humain à la naissance sont très élevées (les moyennes présentées dans des études varient de 34 à 56  $\mu g/l$ , y compris au Canada). On peut ainsi penser que les dernières étapes du développement du fœtus font intervenir d'importants transferts de manganèse de la mère au fœtus. De plus, on a établi une corrélation entre les concentrations de manganèse dans le sang ombilical des nouveau-nés et les résultats neurofonctionnels chez les enfants de trois ans, mais les facteurs contribuant à la présence de manganèse dans le sang ombilical n'ont pas été déterminés.

La recherche sur la toxicocinétique chez les rongeurs a démontré que des concentrations d'exposition par inhalation de 0,5 à 1,0  $mg/m^3$  sous forme de sulfate de manganèse chez les mères étaient sans effet sur les concentrations de manganèse dans le cerveau, la calotte crânienne, les poumons ou

le sang du fœtus (Dorman et coll., 2005a). Même s'il existe bon nombre d'études sur l'exposition au manganèse *in utero* chez les animaux de laboratoire, la voie d'exposition, les paramètres examinés et le moment de l'exposition (gestation seulement contre gestation et période post-natale) ont beaucoup varié, et aucune conclusion ferme ne peut être tirée. L'exposition du fœtus au manganèse a été associée à des effets sur la santé comprenant la mort, des réductions du poids des organes/du corps et des changements dans le développement neurofonctionnel (Webster and Valois, 1987; Sanchez et coll., 1993; Colomina et coll., 1995; Grant et Ege, 1995; Treinen et coll., 1995; Grant et coll., 1997; Dorman et coll., 2005b). Très peu d'études ont examiné les effets de faibles doses d'exposition au manganèse par inhalation, et un nombre limité de paramètres sur la santé ont été pris en compte.

Dans l'ensemble, les effets possibles de l'exposition humaine *in utero* associée à une exposition élevée au manganèse des mères ne sont pas bien connus.

### **Impact de l'exposition au manganèse sur la prolactine sérique**

La sécrétion de prolactine, une hormone associée principalement à la lactation et à la fonction reproductrice chez la femme mais présente chez tous les humains, est inhibée par l'activité de la dopamine. En raison de l'effet possible du manganèse sur la fonction dopaminergique, plusieurs études ont examiné l'effet de l'exposition au manganèse sur les concentrations sériques de prolactine. Plusieurs études (Alessio et coll., 1989; Mutti et coll., 1996; Ellingsen et coll., 2003c; Niu et coll., 2004) ont signalé des taux significativement élevés de prolactine chez les hommes exposés au manganèse comparativement à des témoins, mais d'autres études ne font état d'aucune différence (Roels et coll., 1992; Myers et al., 2003c). On ignore si les femmes seraient plus sensibles aux effets du manganèse sur les concentrations de prolactine que les hommes adultes évalués dans ces études.

Une sécrétion excessive de prolactine chez les adolescents a été associée à un retard de la puberté tant chez les garçons que chez les filles, et les effets sur les concentrations de prolactine d'une exposition au manganèse durant l'enfance ou la puberté demeurent obscurs. On a démontré qu'il existait une corrélation entre la concentration de manganèse dans le sang du cordon de nouveau-nés et la concentration de prolactine dans le sérum de cordon (Takser et coll., 2004b), mais la nature de cette relation n'a pas été élucidée.

La présente analyse selon la CA de l'ensemble de données de Lucchini et coll. (1999) a révélé une relation significative entre l'exposition au manganèse (ARE5) et les concentrations sériques de prolactine, et une CA relativement faible a été obtenue pour ce paramètre. Vu que la relation potentielle de cause à effet entre ces deux paramètres n'est pas bien comprise, la prolactine sérique n'a pas été considérée

**Tableau 7-1 Concentrations de référence pour l'inhalation de manganèse à partir des analyses de la CA de Lucchini et coll. (1999)**

Paramètres d'exposition	Paramètres de la santé	LICCA <sub>05</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	Concentration de référence (µg/m <sup>3</sup> )
ARE	SPES : tapotement des doigts/main dominante	50,5	0,12
ARE	Luria Nebraska : pouce-doigts/main non-dominante	53,9	0,13
ARE	Luria Nebraska : somme	58,8	0,14
ARE5	Luria Nebraska : somme	19,2	0,05
ARE5	Luria Nebraska : pouce-doigts/main non-dominante	22,9	0,05
ARE5	Luria Nebraska : pouce-doigts/main dominante	23,4	0,06
ARE5	Luria Nebraska : préhension/main dominante	27,1	0,06
ARE5	SPES : mémoire de chiffres/moyenne	30,4	0,07
ARE5	Luria Nebraska : préhension/main non dominante	30,6	0,07
ARE5	SPES : additions/moyenne	32,4	0,08
ARE5	SPES : mémoire de chiffres/élevé	33,9	0,08
ARE5	SPES : tapotement des doigts/main dominante	35,3	0,08

comme un paramètre candidat pour l'élaboration d'une concentration de référence pour le manganèse. Toutefois, les effets sur la santé d'un déplacement potentiel de la distribution des concentrations sériques de cette hormone reproductrice dans la population générale (y compris les femmes, les hommes, les enfants et les adolescents) ne sont pas pour le moment connus et devraient être examinés plus à fond.

### 7.3 Calcul d'une concentration de référence pour le manganèse inhalé au Canada

Les concentrations de référence (ConRéf) obtenues à partir des données de Lucchini et coll. (1999) sont calculées de la façon suivante :

$$\text{ConRéf} = \frac{\text{LICCA}_{05} \times 0,238}{10 \times 10}$$

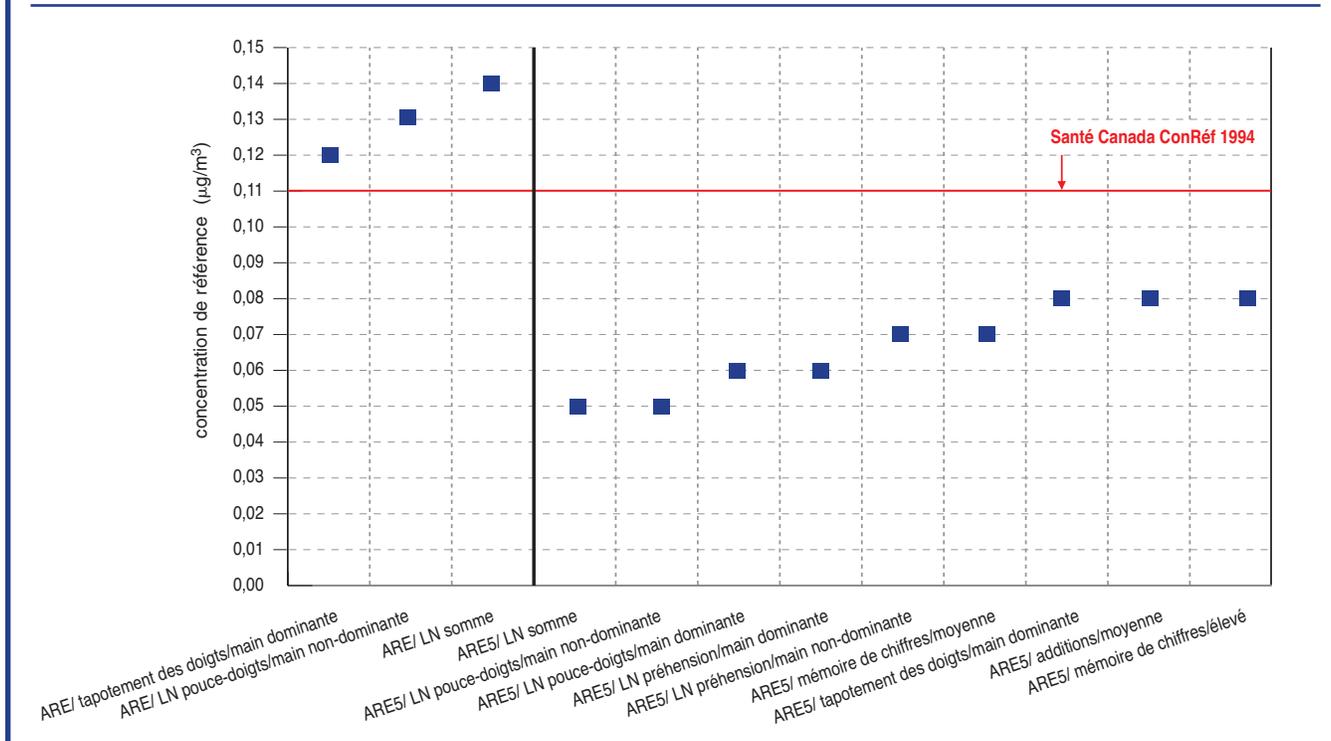
où 0,238 est un facteur d'ajustement pour convertir un régime d'exposition professionnelle à une exposition constante, ainsi que les deux facteurs d'incertitude de 10 dans le dénominateur prennent en compte la variabilité entre les individus et les incertitudes additionnelles contenues dans la base de données.

Les concentrations de référence calculées pour chaque résultat pour la santé sont présentées dans le tableau 7-1 et illustrées dans la figure 7-1. Le trait rouge dans la figure 7-1 à 0,11 µg/m<sup>3</sup> indique la concentration de référence de Santé Canada telle que calculée dans l'évaluation du risque pour la santé de 1994. La fourchette des ConRéf fondée sur l'ARE est de 0,12–0,14 µg/m<sup>3</sup> et fondée sur l'ARE5 est de 0,05–0,08 µg/m<sup>3</sup>. Pour les deux indices d'exposition, les

tests de motricité de Luria Nebraska sont les plus sensibles. Cela est à la fois cohérent avec une détérioration des ganglions de la base, et avec les résultats des études épidémiologiques sur l'inhalation de manganèse qui montrent que les effets liés à la motricité fine sont parmi les plus susceptibles au manganèse. Les autres paramètres touchés par une exposition au manganèse sont les mesures de la mémoire à court terme et de l'agilité mentale.

Quoique l'exposition respirable moyenne dans les antécédents de travail ait été utilisée pour les évaluations antérieures du risque lié au manganèse pour la santé humaine (Santé Canada, 1994; U.S. EPA, 1993; U.S. EPA, 1994) et que les données montrent que le manganèse s'accumule dans le cerveau dans des conditions d'exposition chronique, il existe aussi beaucoup de données montrant que le manganèse est éliminé du cerveau dans l'espace de quelques mois à quelques années. À l'appui, des données provenant d'études de cas sur des individus soumis à une nutrition parentérale totale, des études de suivi portant sur des individus exposés au manganèse en milieu de travail et pour lesquels certains effets ont été réversibles, ainsi que des études chez les animaux. Le grand nombre de modèles dose-effet significatifs qui ont été obtenus par les analyses de l'exposition par inhalation moyenne pour cinq ans (ARE5), comparativement à l'exposition par inhalation moyenne dans les antécédents de travail (ARE), apportent des données probantes indiquant que l'ARE5 est une mesure plus sensible de l'exposition critique à laquelle les travailleurs sont soumis. Pour ces raisons, l'ARE5 est considéré comme étant le paramètre d'exposition le plus approprié pour cette évaluation du risque. Il demeure toutefois possible que l'absence d'un plus grand nombre de relations significatives entre les paramètres neurofonctionnels et l'ARE soit liée au fait que les données historiques de surveillance soient moins exactes, mais on ne peut en être sûr

**Figure 7-1 Estimations de la concentration de référence à partir des données de Lucchini et coll. (1999) pour tous les paramètres de santé. Celles qui sont calculées à partir de l'ARE sont à la gauche du trait vertical et de l'ARE5 à la droite. La concentration de référence de 1994 de Santé Canada pour le manganèse inhalé est indiquée en rouge.**



pour le moment. Tel que mentionné au chapitre 6, il existait une forte corrélation entre l'ARE5 et l'ARE1, l'ARE3 ou l'ARE4 (c.-à-d. les expositions par inhalation moyennes pour les 1, 3 ou 4 années antérieures, respectivement; l'ARE2 n'a pas été examiné), sur une base généralement 1 :1, ainsi, la période de référence critique d'exposition n'est pas connue avec exactitude. Cependant, cette analyse montre clairement qu'une période moyenne d'exposition à moyen terme pourrait être la plus appropriée pour la neurotoxicité subclinique du manganèse. Il convient de noter que d'autres évaluations du risque associé au manganèse qui ont tenu compte de l'exposition respirable moyenne dans les antécédents de travail (Santé Canada, 1994; U.S. EPA, 1993; U.S. EPA, 1994) étaient basées sur l'ensemble de données de Roels et coll. (1992) où la durée d'exposition n'était que de 5,3 ans (moyenne arithmétique) et de seulement 2,6 ans pour le sous-groupe utilisé par Santé Canada (1994) pour le calcul de la DSENO. Dans son évaluation du risque pour le manganèse inhalé, l'OMS (2000) a calculé un niveau recommandé en matière de qualité de l'air pour le manganèse basé sur l'exposition actuelle, qui, selon les auteurs, donnait des résultats similaires à une mesure de l'exposition moyenne. Comme nous l'avons indiqué à la section 6.9, les résultats de ces autres analyses de l'ensemble des données de Roels et coll. (1992) corroborent

l'analyse selon la CA de l'ensemble de données de Lucchini et coll. (1999) exposée dans le présent rapport.

On ne prévoit pas que l'exposition de la population générale au manganèse en suspension dans l'air au Canada entraînera des résultats cliniques évidents. Les effets du manganèse sur les scores obtenus aux tests neurofonctionnels subcliniques examinés dans cette analyse correspondent à des détériorations de la motricité fine, de la mémoire à court terme et de l'agilité mentale, qui ne seraient peut-être pas apparentes au niveau individuel. Cependant, les conséquences possibles sur le plan de la santé de la population d'un déplacement de la distribution de ces habiletés au sein de la population sont jugées importantes, vu qu'un plus grand nombre de sujets fonctionneraient en deçà d'un seuil critique, en particulier dans une population vieillissante.

Le résultat indiquant une association positive importante entre l'exposition au manganèse et les concentrations sériques de l'hormone prolactine s'avère également d'un grand intérêt. Les répercussions d'un déplacement possible des concentrations de prolactine au sein de la population générale demeurent pour le moment inconnues. La relation causale possible entre le manganèse et la prolactine n'a pas été bien étudiée et les effets d'une exposition au manganèse sur la prolactine n'ont pas fait l'objet d'études chez les

**Tableau 7-2 Analyse alternative de l'ensemble de données de Lucchini et coll. (1999): les résultats de test t pour deux échantillons avec correction de Bonferroni.**

Paramètre	Moyenne faible (É.T.) ( $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{années}$ )	Moyenne intermédiaire (É.T.) ( $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{années}$ )	Degrés de liberté	Valeur <i>p</i> unilatérale
Symboles-chiffres	3032,8 (336,3)	3518,9 (1005,8)	23	0,0260
Tapotement des doigts (main dominante)	67,1 (7,3)	62,7 (9,8)	35	0,0590
Tapotement des doigts (main non dominante)	63,7 (9,1)	57,4 (6,1)	33	0,0078 *
Mémoire de chiffres	8,1 (1,7)	6,5 (1,5)	38	0,0011 *

Paramètre	Moyenne faible (É.T.) ( $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{années}$ )	Moyenne élevée (É.T.) ( $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{années}$ )	Degrés de liberté	Valeur <i>p</i> unilatérale
Symboles-chiffres	3032,8 (336,3)	3822,7 (883,6)	24	0,0005 *
Tapotement des doigts (main dominante)	67,1 (7,3)	59,2 (7,7)	38	0,0010 *
Tapotement des doigts (main non dominante)	63,7 (9,1)	56,6 (7,5)	37	0,0052 *
Mémoire de chiffres	8,1 (1,7)	6,6 (1,3)	36	0,0012 *

\*différence significative à  $p=0,025$

femmes ou les enfants, à l'exception de l'association qui a été rapportée entre les concentrations de manganèse dans le sang ombilical et de prolactine chez les nouveau-nés (Takser et coll., 2004b). Donc, les résultats de l'analyse CA de la prolactine ne sont pas considérés ici d'un point de vue quantitatif dans le calcul d'une concentration de référence. Toutefois, l'analyse présentée dans ce document donne à penser que la prolactine pourrait être un paramètre relativement sensible de la toxicité du manganèse, mais d'autres études sont nécessaires.

Parce que les paramètres neurofonctionnels sont les plus sensibles à l'exposition au manganèse, les Concentrations de référence calculées ici, en se fondant sur l'étude de Lucchini et coll. (1999), ont vraisemblablement un effet protecteur contre les autres effets possibles sur la santé d'une exposition au manganèse, p. ex. sur les paramètres respiratoires.

Les résultats pour le paramètre d'exposition plus sensible qu'est l'ARE5 donnent une fourchette de concentrations de référence variant de 0,05 à 0,08  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , à partir des résultats de neuf tests neurofonctionnels comprenant des tests sur la motricité, la mémoire et l'agilité mentale. Deux résultats des tests de Luria Nebraska sur la motricité fine sont les plus sensibles parmi ces tests sur les effets du manganèse; or, les résultats des tests de Luria Nebraska sur la motricité ont à maintes reprises été influencés par l'exposition au manganèse dans les diverses études publiées. Par conséquent, en choisissant le test le plus sensible, le présent document d'examen et d'analyse recommande que Santé Canada adopte une nouvelle concentration de référence pour l'inhalation de manganèse de 0,05  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Cette valeur cor-

respond à la concentration à laquelle la population générale, y compris les sous-groupes sensibles, peut être exposée au cours de sa vie sans subir d'effets nocifs notables.

#### 7.4 Analyse alternative de l'ensemble de données de Lucchini et coll. (1999)

L'ensemble de données brut de l'étude de Lucchini et coll. (1999) a été communiqué à Santé Canada par les auteurs de l'étude aux fins de la présente analyse et du calcul d'une concentration de référence basée sur la santé pour le manganèse inhalé. L'ensemble de données ne relève pas du domaine public.

Santé Canada a effectué une analyse alternative de l'étude de Lucchini et coll. (1999) en n'examinant que l'information et l'analyse de données présentée dans l'article publié. Plus précisément, les auteurs de l'article ont divisé les sujets exposés en trois sous-groupes, d'après leur indice d'exposition cumulative (en  $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{années}$ ) pour le manganèse total : < 500  $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{années}$  (faible), 500–1 800  $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{années}$  (moyenne) et > 1 800  $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{années}$  (élevée). Une analyse de la variance (ANOVA) a révélé que les scores de SPES tapotement des doigts (main dominante et main non dominante), des tests des symboles-chiffres et de mémoire de chiffres étaient significativement différents d'un groupe à l'autre (les témoins n'ont pas été inclus comme groupe distinct dans l'analyse publiée). Les auteurs n'ont pas déclaré cependant avoir effectué une comparaison

de moyennes multiples pour établir une DMENO à partir de ces groupes.

Utilisant les moyennes publiées et les écarts-types des quatre résultats (fournis au tableau 4 de la publication originale), Santé Canada a comparé les groupes faiblement et moyennement exposés et les groupes faiblement et fortement exposés à l'aide d'un test *t* pour deux échantillons avec correction de Bonferroni. Un nombre égal de sujets a été classé dans chaque groupe d'exposition ( $n = 20$ ), les groupes pouvaient avoir des variances différentes et les tests ont été considérés comme étant unilatéraux. Après correction de Bonferroni pour deux tests par paramètre, la valeur *p* nominale pour ces tests est de  $0,05/2$ , c.-à-d.  $0,025$ . Les résultats des comparaisons sont présentés dans le tableau 7-2.

Le groupe moyennement exposé a performé significativement moins bien que le groupe faiblement exposé au test de tapotement des doigts (main non dominante) et de mémoire de chiffres, et les résultats pour le test des symboles-chiffres était à la limite de la signification. Pour tous les paramètres, le groupe fortement exposé a eu une performance encore pire que le groupe faiblement exposé. Ainsi, l'exposition du groupe moyennement exposé est censée représenter une DMENO, bien qu'on ne sache pas encore si le groupe faiblement exposé a performé moins bien que le groupe témoin, car ce dernier n'a pas été inclus dans l'analyse. La moyenne géométrique de l'exposition au manganèse total du groupe moyennement exposé est de  $1113,1 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{années}$ , et la moyenne géométrique de la durée de l'exposition est de  $11,51 \text{ années}$ . L'exposition moyenne au manganèse total pour le groupe moyennement exposé est donc de  $96,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (c.-à-d.  $1113,1 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{années} / 11,51 \text{ années}$ ).

Dans leur article (1999), Lucchini et coll. déclarent que la fraction respirable représentait environ 40 % à 60 % du manganèse total dans les différentes zones de l'usine. Si l'on présume que la fraction est de 40 % ou de 60 %, l'exposition respirable moyenne dans le groupe moyennement exposé est de  $38,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (c.-à-d.  $96,7 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 0,4$ ) ou  $58,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (c.-à-d.  $96,7 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 0,6$ ), respectivement. Ces valeurs sont des estimations de la DMENO.

À partir de ces deux DMENO pour l'exposition respirable ( $38,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$  et  $58 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), une concentration de référence pour le manganèse respirable peut être établie :

$$\text{ConRéf} = \frac{\text{DMENO} \times 0,238}{10 \times 10 \times \sqrt{10}} = 0,03 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{ or } 0,04 \mu\text{g}/\text{m}^3$$

où

$$\text{DMENO} = 38,7 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{ or } 58,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$$

$0,238 = 5/7 \times 8/24$  pour convertir l'exposition professionnelle en exposition continue (comme à la section 7.3)

UF = 10 pour la variation interindividuelle (comme à la section 7.3)

UF = 10 pour les incertitudes additionnelles dans la base de données (comme à la section 7.3)

UF =  $\sqrt{10}$  est nécessaire pour tenir compte de l'utilisation d'une DMENO de faible gravité

Ainsi, si l'on se sert uniquement des renseignements publiés dans l'article de Lucchini et coll. (1999), la ConRéf est estimée entre  $0,03 \mu\text{g}/\text{m}^3$  et  $0,04 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , selon la fraction relative du manganèse total incluse dans la fraction respirable et en utilisant une mesure de l'exposition similaire à l'ARE. Cela corrobore l'analyse de la CA de l'ensemble de données de Lucchini et coll. (1999) effectuée par Santé Canada et exposée dans le présent document et le calcul de la ConRéf basé sur cette analyse. L'utilisation des données individuelles pour chaque sujet de l'étude et l'emploi de la méthodologie de la CA améliore grandement la qualité et la fiabilité des résultats de l'évaluation du risque; ainsi, la ConRéf demeure  $0,05 \mu\text{g}/\text{m}^3$  telle que calculée à l'aide de l'approche de la CA.

## 7.5 Conclusions

L'exposition par inhalation dans les grands centres urbains du Canada qui ne possèdent pas de grande industrie émettrice de manganèse a été calculée à partir de l'étude en population de Pellizzari et coll. (1998) sur l'exposition personnelle au manganèse des résidents adultes de Toronto, qui a été réalisée en 1995/1996. La médiane d'exposition personnelle au manganèse pour les  $\text{PM}_{10}$  était de  $0,015 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , et le 90<sup>e</sup> centile s'élevait à  $0,055 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . La médiane, la moyenne et le 90<sup>e</sup> centile des concentrations ambiantes de manganèse ( $\text{PM}_{10}$ ) à Toronto au moment de l'étude, tels que mesurés par des appareils disposés à des endroits fixes, étaient les suivants :  $0,021\text{--}0,027 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ,  $0,022\text{--}0,029 \mu\text{g}/\text{m}^3$  et  $0,031\text{--}0,043 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , respectivement. En ce qui a trait au manganèse  $\text{PM}_{2,5}$ , la médiane et le 90<sup>e</sup> centile d'exposition personnelle annuelle (excluant les sujets exposés en milieu de travail) étaient estimés à  $0,009 \mu\text{g}/\text{m}^3$  et  $0,014 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , respectivement. Les concentrations ambiantes de manganèse ( $\text{PM}_{2,5}$ ) mesurées par des appareils disposés à des endroits fixes, étaient de  $0,011\text{--}0,016 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (médiane),  $0,011\text{--}0,017 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (moyenne) et  $0,016\text{--}0,025 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (90<sup>e</sup> centile).

Entre 2003 et 2005, les concentrations ambiantes annuelles moyennes de manganèse dans les villes canadiennes ne comptant pas de grandes industries émettrices de manganèse, y compris des grands centres urbains tels que Toronto, Montréal et Vancouver, ont varié de  $0,003 \mu\text{g}/\text{m}^3$  à  $0,025 \mu\text{g}/\text{m}^3$  pour la fraction  $\text{PM}_{10}$  et de  $0,002 \mu\text{g}/\text{m}^3$  à  $0,014 \mu\text{g}/\text{m}^3$  pour la fraction  $\text{PM}_{2,5}$ . Ces valeurs sont

inférieures à la concentration de référence de  $0,05 \mu\text{g}/\text{m}^3$  pour l'exposition personnelle.

L'information se rapportant aux expositions personnelles dans des zones géographiques où sont situées de grandes industries émettrices de manganèse est plutôt limitée, mais on s'attend à ce que ces expositions soient plus élevées que celles qui ont été mesurées dans l'étude de Pellizzari et coll. (1998), du moins dans certaines collectivités résidentielles situées à grande proximité d'une source industrielle de manganèse. À Fort McMurray, en Alberta, un endroit subissant l'impact de la mise en valeur des sables bitumineux et d'autres industries, l'exposition personnelle médiane au manganèse s'élevait à  $0,014 \mu\text{g}/\text{m}^3$  et  $0,004 \mu\text{g}/\text{m}^3$  pour les  $\text{PM}_{10}$  et les  $\text{PM}_{2,5}$ , respectivement, et le 90<sup>e</sup> centile d'exposition personnelle était de  $0,077 \mu\text{g}/\text{m}^3$  et de  $0,047 \mu\text{g}/\text{m}^3$  pour les  $\text{PM}_{10}$  et les  $\text{PM}_{2,5}$ , respectivement. Les sujets pouvaient inclure des personnes soumises à une exposition professionnelle. Les données canadiennes de surveillance de l'air ambiant indiquent en outre des concentrations élevées de manganèse en suspension dans l'air ambiant des régions comptant des sources industrielles d'émission de manganèse dans l'air : des moyennes arithmétiques annuelles de  $0,02$ – $0,22 \mu\text{g}/\text{m}^3$  pour des  $\text{PM}_{10}$  de manganèse ont été

recensées de 2003 à 2005 dans des secteurs de Windsor, de Hamilton et de Sault Ste. Marie. Le suivi du manganèse  $\text{PM}_{2,5}$  était plus limité pour ces localités, et des moyennes arithmétiques annuelles de  $0,009$ – $0,018 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ont été recensées pour certains secteurs de Windsor et Hamilton.

Entrent dans le calcul de la valeur de  $0,05 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $\text{PM}_{3,5}$ ) pour la concentration de référence des paramètres destinés à protéger les sous-populations sensibles au sein de la population canadienne telles que les enfants, les personnes âgées, celles ayant une carence en fer, celles atteintes de pré-parkinsonisme, ainsi que les personnes atteintes de maladie du foie ou soumises à une nutrition parentérale. De plus, la concentration de référence prend en compte la possibilité que l'air en milieu urbain puisse contenir une proportion élevée de composés de manganèse plus solubles, que l'effet de l'exposition au manganèse sur le développement du fœtus n'ait pas été étudié en profondeur et que les répercussions de l'exposition au manganèse sur la hormone chez les prolactine humaines n'aient pas été bien élucidées. La concentration de référence de  $0,05 \mu\text{g}/\text{m}^3$  a pour objectif de protéger la santé humaine dans des conditions d'exposition prolongée.

## 8 BIBLIOGRAPHIE

- Aarnio, P. A. Kousa T. Uli-Tuomi M. Jantunen T. Koskentalo et R. Hillamo. 2003. Composition of and exposure to PM<sub>2.5</sub> while commuting in the metro and on the street. *Strategies for Clean Air and Health*. Nov. 5–7, 2003. Rome, Italy.
- Adkins, B. Jr, G. H. Luginbuhl, et D. E. Gardner. 1980a. Biochemical changes in pulmonary cells following manganese oxide inhalation. *J Toxicol Environ Health* 6, no. 2: 445–54.
- Adkins, B. Jr, G. H. Luginbuhl, F. J. Miller, et D. E. Gardner. 1980b. Increased pulmonary susceptibility to streptococcal infection following inhalation of manganese oxide. *Environ Res* 23, no. 1: 110–20.
- Adriano, D. C. 2001. Manganese. *Trace Elements in Terrestrial Environments: Biogeochemistry, Bioavailability and Risks of Metals*. 2nd Ed. Springer Verlag.
- Aisen, P., R. Aasa, et A. G. Redfield. 1969. The chromium, manganese, and cobalt complexes of transferrin. *J Biol Chem* 244, no. 17: 4628–33.
- Alberta Health and Wellness. 2000c. *The Alberta Oil Sands Community Exposure and Health Effects Assessment Program. Methods Report*.
- . 2000a. *The Alberta Oil Sands Community Exposure and Health Effects Assessment Program. Summary Report*.
- . 2000b. *The Alberta Oil Sands Community Exposure and Health Effects Assessment Program. Technical Report*.
- . 2003. *Fort Saskatchewan and Area Community Exposure and Health Effects Assessment Program*.
- . 2002. *The Grande Prairie and Area Community Exposure and Health Effects Assessment Program*.
- Alessio, L., P. Apostoli, A. Ferioli, et S. Lombardi. 1989. Interference of manganese on neuroendocrinal system in exposed workers. Preliminary report. *Biol Trace Elem Res* 21: 249–53.
- Ali, M. M., R. C. Murthy, D. K. Saxena, et S. V. Chandra. 1983b. Effect of low protein diet on manganese neurotoxicity: II. Brain GABA and seizure susceptibility. *Neurobehav Toxicol Teratol* 5, no. 3: 385–9.
- Ali, M. M., R. C. Murthy, D. K. Saxena, R. S. Srivastava, et S. V. Chandra. 1983a. Effect of low protein diet on manganese neurotoxicity: I. Developmental and biochemical changes. *Neurobehav Toxicol Teratol* 5, no. 3: 377–83.
- Ali, S. F., H. M. Duhart, G. D. Newport, G. W. Lipe, et W. Slikker Jr. 1995. Manganese-induced reactive oxygen species: comparison between Mn<sup>+2</sup> and Mn<sup>+3</sup>. *Neurodegeneration* 4, no. 3: 329–34.
- Alves, G., J. Thiebot, A. Tracqui, T. Delangre, C. Guedon, et E. Lerebours. 1997. Neurologic disorders due to brain manganese deposition in a jaundiced patient receiving long-term parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 21, no. 1: 41–5.
- Andersen, M. E., J. M. Gearhart, et H. J. Clewell. 1999. Pharmacokinetic data needs to support risk assessments for inhaled and ingested manganese. *Neurotoxicology* 20, no. 2-3: 161–71.
- Arnich, N., L. Cunat, M. C. Lanhers, et D. Burnel. 2004. Comparative in situ study of the intestinal absorption of aluminum, manganese, nickel, and lead in rats. *Biol Trace Elem Res* 99, no. 1-3 : 157–71.
- Aschner, J. L., et M. Aschner. 2005. Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Mol Aspects Med* 26, no. 4-5: 353–62.
- Aschner, M., et J. L. Aschner. 1991. Manganese neurotoxicity: cellular effects and blood-brain barrier transport. *Neurosci Biobehav Rev* 15, no. 3: 333–40.
- . 1990. Manganese transport across the blood-brain barrier: relationship to iron homeostasis. *Brain Res Bull* 24, no. 6: 857–60.
- Aschner, M., et M. Gannon. 1994. Manganese (Mn) transport across the rat blood-brain barrier: saturable and transferrin-dependent transport mechanisms. *Brain Res Bull* 33, no. 3: 345–9.
- Aschner, M., G. Shanker, K. Erikson, J. Yang, et L. A. Mutkus. 2002a. The uptake of manganese in brain endothelial cultures. *Neurotoxicology* 23, no. 2: 165–8.
- Aschner, M. J. Connor D. Dorman E. Malecki et K. Vrana. 2002b. Chapter 11. Manganese in Health and Disease. *Handbook of Neurotoxicology, Vol. 1*. Humana Press Inc.
- ASPEN (American Society of Parenteral and Enteral Nutrition). 2002. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 26, no. 1 Suppl: 1SA-138SA.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 2000. “Toxicological Profile for Manganese (Update).”
- Bader, M., M. C. Dietz, A. Ihrig, et G. Triebig. 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, no. 8: 521–7.
- Baldwin, M., D. Mergler, F. Larribe, S. Belanger, R. Tardif, L. Bilodeau, et K. Hudnell. 1999. Bioindicator and exposure data for a population based study of manganese. *Neurotoxicology* 20, no. 2-3: 343–53.
- Barrington, W W, C R Angle, N K Willcockson, M A Padula, et T Korn. 1998. Autonomic function in manganese alloy workers. *Environ-Res* 78, no. 1: 50–8 .
- Bast-Pettersen, R., D. G. Ellingsen, S. M. Hetland, et Y. Thomassen. 2004. Neuropsychological function in manganese alloy plant workers. *Int Arch Occup Environ Health* 77, no. 4: 277–87.
- Bayliss, E. A., K. M. Hambidge, R. J. Sokol, B. Stewart, et J. R. Lilly. 1995. Hepatic concentrations of zinc, copper and manganese in infants with extrahepatic biliary atresia. *J Trace Elem Med Biol* 9, no. 1: 40–3.

- Berghem, L., M. Hansson, M. Lundborg, et P. Camner. 1987. Fibronectin concentrations in lung lavage fluid after inhalation exposure to low levels of metals. *Environ Res* 43, no. 1: 179–85.
- Bergstrom, R. 1977. Acute pulmonary toxicity of manganese dioxide. *Scand J Work Environ Health* 3 Suppl 1: 1–41.
- Beuter, A., R. Edwards, A. deGeoffroy, D. Mergler, et K. Hundnell. 1999. Quantification of neuromotor function for detection of the effects of manganese. *Neurotoxicology* 20, no. 2-3: 355–66.
- Bhuie, A. K. et D. N. Roy. 2001. Deposition of Mn from automotive combustion of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl beside the major highways in the Greater Toronto area, Canada. *J Air & Waste Manage Assoc.* 51: 1288–301.
- Bikashvili, T. Z., A. A. Shukakidze, et G. I. Kiknadze. 2001. Changes in the ultrastructure of the rat cerebral cortex after oral doses of manganese chloride. *Neurosci Behav Physiol* 31, no. 4: 385–9.
- Biller, B. M. et G. H. Daniels. 1998. Neuroendocrine Regulation and Diseases of the Anterior Pituitary and Hypothalamus. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th Ed.*, 1972. McGraw-Hill.
- Bird, E. D., A. H. Anton, et B. Bullock. 1984. The effect of manganese inhalation on basal ganglia dopamine concentrations in rhesus monkey. *Neurotoxicology* 5, no. 1: 59–65.
- Bongiovanni, A. M. 1985. Prolactin: a review with pediatric clinical implications. *Adv Pediatr* 32: 349–68.
- Bonilla, E. 1984. Chronic manganese intake induces changes in the motor activity of rats. *Exp Neurol* 84, no. 3: 696–700.
- Bonilla, E. E. Salazar J. Villasmil R. Villalobos. 1982. The regional distribution of manganese in the normal human brain. *Neurochemical Research* 7, no. 2: 221–27.
- Bouchard, M., D. Mergler, M. Baldwin, M. P. Sassine, R. Bowler, et B. MacGibbon. 2003. Blood manganese and alcohol consumption interact on mood states among manganese alloy production workers. *Neurotoxicology* 24, no. 4-5: 641–7.
- Bouchard, M. D. Mergler et M. Baldwin. 2005. Manganese exposure and age: neurobehavioural performance among alloy production workers. *Environ Toxicol Pharmacol* 19: 687–94.
- Bowler, R. M., S. Gysens, E. Diamond, A. Booty, C. Hartney, et H. A. Roels. 2003. Neuropsychological sequelae of exposure to welding fumes in a group of occupationally exposed men. *Int J Hyg Environ Health* 206, no. 6: 517–29.
- Bowler, R. M., D. Mergler, M. P. Sassine, F. Larribe, et K. Hudnell. 1999. Neuropsychiatric effects of manganese on mood. *Neurotoxicology* 20, no. 2-3: 367–78.
- Brenneman, K. A., R. C. Cattley, S. F. Ali, et D. C. Dorman. 1999. Manganese-induced developmental neurotoxicity in the CD rat: is oxidative damage a mechanism of action? *Neurotoxicology* 20, no. 2-3 : 477–87.
- Brenneman, K. A., B. A. Wong, M. A. Buccellato, E. R. Costa, E. A. Gross, et D. C. Dorman. 2000. Direct olfactory transport of inhaled manganese ((54)MnCl<sub>2</sub>) to the rat brain: toxicokinetic investigations in a unilateral nasal occlusion model. *Toxicol Appl Pharmacol* 169, no. 3: 238–48.
- Britton, A. A., et G. C. Cotzias. 1966. Dependence of manganese turnover on intake. *Am J Physiol* 211, no. 1: 203–6.
- Brouillet, E. P., L. Shinobu, U. McGarvey, F. Hochberg, et M. F. Beal. 1993. Manganese injection into the rat striatum produces excitotoxic lesions by impairing energy metabolism. *Exp Neurol* 120, no. 1: 89–94.
- Burger, L. 2000. *Manganese Exposure Study: South Africa - March/April, 2000.*, EMS/2000/S\_E\_MMT Rev 1. Environmental Management Services (for Sasol Oil Ltd.).
- Burger, L. W. 2002. *Manganese Exposure Study: South Africa - 2000 & 2002*, EMS/2002/S\_E\_MMT Rev 0.2.
- Bush, V. J., T. P. Moyer, K. P. Batts, et J. E. Parisi. 1995. Essential and toxic element concentrations in fresh and formalin-fixed human autopsy tissues. *Clin Chem* 41, no. 2: 284–94.
- Calne, D. N. Chu C. Huang C. Lu et W. Olanow. 1994. Manganese and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology* 44: 1583–86.
- Carter, S. D., J. F. Hein, G. L. Rehnberg, et J. W. Laskey. 1980. Chronic manganese oxide ingestion in rats: hematological effects. *J Toxicol Environ Health* 6, no. 1: 207–16.
- CDC (United States Centers for Disease Control and Prevention). 2002. Iron deficiency - United States, 1999–2000. *MMWR* 51, no. 40: 897–99.
- Centonze, D., P. Gubellini, G. Bernardi, et P. Calabresi. 2001. Impaired excitatory transmission in the striatum of rats chronically intoxicated with manganese. *Exp Neurol* 172, no. 2: 469–76.
- Chandra, S. V. 1971. Cellular changes induced by manganese in the rat testis—preliminary results. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 29, no. 1: 75–80.
- Chandra, S. V., et G. S. Shukla. 1981. Concentrations of striatal catecholamines in rats given manganese chloride through drinking water. *J Neurochem* 36, no. 2: 683–7.
- . 1981b. Effect of manganese on synthesis of brain catecholamines in growing rats. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 48, no. 4: 349–54.
- . 1978. Manganese encephalopathy in growing rats. *Environ Res* 15, no. 1: 28–37.
- Chandra, S. V., et S. P. Srivastava. 1970. Experimental production of early brain lesions in rats by parenteral administration of manganese chloride. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 28, no. 3: 177–83.
- Chandra, Satya V., et S. K. Tandon. 1973. Enhanced manganese toxicity in iron-deficient rats. *Environ Physiol Biochem* 3: 230–235.
- Chen, C. J., et S. L. Liao. 2002. Oxidative stress involves in astrocytic alterations induced by manganese. *Exp Neurol* 175, no. 1: 216–25.
- Chen, Jingyuan, Yaoming Chen, Wenjing Luo, Xiuhong Liu, et et coll. 2002. Toxicity effects of manganese on PC12 cells. *Journal of Hygiene Research* 31: 223–25.
- Chen, M. T., J. Y. Sheu, et T. H. Lin. 2000. Protective effects of manganese against lipid peroxidation. *J Toxicol Environ Health A* 61, no. 7: 569–77.

- Chetty, C. S., G. W. Lipe, X. Meng, W. Slikker Jr., et S. F. Ali. 1996. Effects of manganese on inositol polyphosphate (InsP) receptors and nitric oxide synthase (NOS) in rat cerebellum. *Toxicologist* 30: 186.
- Chetty, C. S., G. R. Reddy, A. Suresh, D. Desaiiah, S. F. Ali, et W. J. Slikker. 2001. Effects of manganese on inositol polyphosphate receptors and nitric oxide synthase activity in rat brain. *Int J Toxicol* 20, no. 5: 275–80.
- Chia, S. E., S. C. Foo, S. L. Gan, J. Jeyaratnam, et C. S. Tian. 1993. Neurobehavioral functions among workers exposed to manganese ore. *Scand J Work Environ Health* 19, no. 4: 264–70.
- Chia, S. E., S. L. Gan, L. H. Chua, S. C. Foo, et J. Jeyaratnam. 1995. Postural stability among manganese exposed workers. *Neurotoxicology* 16, no. 3: 519–26.
- Chillrud, S. N., D. Epstein, J. M. Ross, S. N. Sax, D. Pederson, J. D. Spengler, et P. L. Kinney. 2004. Elevated airborne exposures of teenagers to manganese, chromium, and iron from steel dust and New York City's subway system. *Environ Sci Technol* 38, no. 3: 732–7.
- Chua, A. C., et E. H. Morgan. 1997. Manganese metabolism is impaired in the Belgrade laboratory rat. *J Comp Physiol [B]* 167, no. 5: 361–9.
- Chun, H. S., G. E. Gibson, L. A. DeGiorgio, H. Zhang, V. J. Kidd, et J. H. Son. 2001. Dopaminergic cell death induced by MPP(+), oxidant and specific neurotoxicants shares the common molecular mechanism. *J Neurochem* 76, no. 4: 1010–21.
- Clayton, C. A., R. L. Perritt, E. D. Pellizzari, K. W. Thomas, R. W. Whitmore, L. A. Wallace, H. Ozkaynak, et J. D. Spengler. 1993. Particle Total Exposure Assessment Methodology (PTEAM) study: distributions of aerosol and elemental concentrations in personal, indoor, and outdoor air samples in a southern California community. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 3, no. 2: 227–50.
- Clayton, C. A. E. D. Pellizzari C. E. Rodes R. E. Mason et L. L. Piper. 1999. Estimating distributions of long-term particulate matter and manganese exposures for residents of Toronto, Canada. *Atmospheric Environment* 33: 2515–26.
- Clegg, M. S., B. Lonnerdal, L. S. Hurley, et C. L. Keen. 1986. Analysis of whole blood manganese by flameless atomic absorption spectrophotometry and its use as an indicator of manganese status in animals. *Anal Biochem* 157, no. 1: 12–8.
- Cohen, D.D., B.L. Gulson, J.M. Davis, E. Stelcer, D. Garton, O.Hawas et A. Taylor. 2005. Fine -particle Mn and other metals linked to the introduction of MMT into gasoline in Sydney, Australia: Results of a natural experiment. *Atmosph Environ* 39: 6885–6896.
- Collipp, P. J., S. Y. Chen, et S. Maitinsky. 1983. Manganese in infant formulas and learning disability. *Ann Nutr Metab* 27, no. 6: 488–94.
- Colomina, M. T., J. L. Domingo, J. M. Llobet, et J. Corbella. 1996. Effect of day of exposure on the developmental toxicity of manganese in mice. *Vet Hum Toxicol* 38, no. 1: 7–9.
- Colomina, M. T., J. L. Domingo, J. M. Llobet, J. Corbella, et C. L. Kleen. 1995. Embryotoxicity and fetotoxicity of manganese in mice: variability with the day of exposure. *Toxicologist* 15, no. 1: 160.
- Cotzias, G. C., K. Horiuchi, S. Fuenzalida, et I. Mena. 1968. Chronic manganese poisoning. Clearance of tissue manganese concentrations with persistence of the neurological picture. *Neurology* 18, no. 4: 376–82.
- Cotzias, G. C., S. T. Miller, P. S. Papavasiliou, et L. C. Tang. 1976. Interactions between manganese and brain dopamine. *Med Clin North Am* 60, no. 4: 729–38.
- Critchfield, J. W. et C. L. Keen. 1992. Manganese + 2 exhibits dynamic binding to multiple ligands in human plasma. *Metabolism* 41, no. 10: 1087–92.
- Crossgrove, J. S., D. D. Allen, B. L. Bukaveckas, S. S. Rhineheimer, et R. A. Yokel. 2003. Manganese distribution across the blood-brain barrier. I. Evidence for carrier-mediated influx of manganese citrate as well as manganese and manganese transferrin. *Neurotoxicology* 24, no. 1: 3–13.
- Crossgrove, J. S., et R. A. Yokel. 2004. Manganese distribution across the blood-brain barrier III. The divalent metal transporter-1 is not the major mechanism mediating brain manganese uptake. *Neurotoxicology* 25, no. 3: 451–60.
- Crump, K. S. 1995. Calculation of benchmark doses from continuous data. *Risk Analysis* 15, no. 1: 79–89.
- . 2000. Manganese exposures in Toronto during use of the gasoline additive, methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 10, no. 3: 227–39.
- Crump, K. S. et C. Van Landingham. 1996. *BENCH\_C: A FORTRAN Program to Calculate Benchmark Doses From Continuous Data*. ICF Consulting, Ruston, LA..
- Daniels, A. J., et J. Abarca. 1991. Effect of intranigral Mn<sup>2+</sup> on striatal and nigral synthesis and levels of dopamine and cofactor. *Neurotoxicol Teratol* 13, no. 5: 483–7.
- Davidsson, L., A. Cederblad, B. Lonnerdal, et B. Sandstrom. 1991. The effect of individual dietary components on manganese absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 54, no. 6: 1065–70.
- Davis, C. D., L. Zech, et J. L. Greger. 1993. Manganese metabolism in rats: an improved methodology for assessing gut endogenous losses. *Proc Soc Exp Biol Med* 202, no. 1: 103–8.
- Deschamps, F J, M Guillaumot, et S Raux. 2001. Neurological effects in workers exposed to manganese. *J-Occup-Environ-Med* 43, no. 2: 127–32.
- Deskin, R. Bursian S. J. Edens F. W. 1980. Neurochemical alterations induced by manganese chloride in neonatal rats. *Neurotoxicology* 2: 65–73.
- Desole, M. S., L. Sciola, M. R. Delogu, S. Sircana, et R. Migheli. 1996. Manganese and 1-methyl-4-(2'-ethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine induce apoptosis in PC12 cells. *Neurosci Lett* 209, no. 3: 193–6.
- Desole, M. S., P. A. Serra, G. Esposito, M. R. Delogu, R. Migheli, L. Fresu, G. Rocchitta, et M. Miele. 2000. Glutathione deficiency potentiates manganese-induced increases in compounds associated with high-energy phosphate degradation in discrete brain areas of young and aged rats. *Aging (Milano)* 12, no. 6: 470–7.

- Diaz, C., F. Lopez, P. Henriquez, E. Rodriguez, et L. Serra-Majem. 2001. Serum manganese concentrations in a representative sample of the Canarian population. *Biol Trace Elem Res* 80, no. 1: 43–51.
- Dietz, M. C., A. Ihrig, W. Wrazidlo, M. Bader, O. Jansen, et G. Triebig. 2001. Results of magnetic resonance imaging in long-term manganese dioxide-exposed workers. *Environ Res* 85, no. 1: 37–40.
- Diez-Ewald, M., L. R. Weintraub, et W. H. Crosby. 1968. Interrelationship of iron and manganese metabolism. *Proc Soc Exp Biol Med* 129, no. 2: 448–51.
- Dobson, A. W., S. Weber, D. C. Dorman, L. K. Lash, K. M. Erikson, et M. Aschner. 2003. Oxidative stress is induced in the rat brain following repeated inhalation exposure to manganese sulfate. *Biol Trace Elem Res* 93, no. 1-3: 113–26.
- Dorman, D. C., K. A. Brenneman, A. M. McElveen, S. E. Lynch, K. C. Roberts, et B. A. Wong. 2002a. Olfactory transport: a direct route of delivery of inhaled manganese phosphate to the rat brain. *J Toxicol Environ Health A* 65, no. 20: 1493–511.
- Dorman, D. C., A. M. McElveen, M. W. Marshall, C. U. Parkinson, R. Arden James, M. F. Struve, et B. A. Wong. 2005a. Maternal-fetal distribution of manganese in the rat following inhalation exposure to manganese sulfate. *Neurotoxicology* 26, no. 4: 625–32.
- Dorman, D. C., A. M. McElveen, M. W. Marshall, C. U. Parkinson, R. A. James, M. F. Struve, et B. A. Wong. 2005b. Tissue manganese concentrations in lactating rats and their offspring following combined *in utero* and lactation exposure to inhaled manganese sulfate. *Toxicol Sci* 84, no. 1: 12–21.
- Dorman, D. C., B. E. McManus, M. W. Marshall, R. A. James, et M. F. Struve. 2004a. Old age and gender influence the pharmacokinetics of inhaled manganese sulfate and manganese phosphate in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 197, no. 2: 113–24.
- Dorman, D. C., M. F. Struve, E. A. Gross, B. A. Wong, et P. C. Howroyd. 2005c. Sub-chronic inhalation of high concentrations of manganese sulfate induces lower airway pathology in rhesus monkeys. *Respir Res* 6: 121.
- Dorman, D C, M F Struve, R A James, M W Marshall, C U Parkinson, et B A Wong. 2001a. Influence of particle solubility on the delivery of inhaled manganese to the rat brain: manganese sulfate and manganese tetroxide pharmacokinetics following repeated (14-day) exposure. *Toxicol-Appl-Pharmacol* 170, no. 2: 79–87.
- Dorman, D. C., M. F. Struve, R. A. James, B. E. McManus, M. W. Marshall, et B. A. Wong. 2001b. Influence of dietary manganese on the pharmacokinetics of inhaled manganese sulfate in male CD rats. *Toxicol Sci* 60, no. 2: 242–51.
- Dorman, D. C., M. F. Struve, D. Vitarella, F. L. Byerly, J. Goetz, et R. Miller. 2000. Neurotoxicity of manganese chloride in neonatal and adult CD rats following subchronic (21-day) high-dose oral exposure. *J Appl Toxicol* 20, no. 3: 179–87.
- Dorman, D. C., M. F. Struve, et B. A. Wong. 2002b. Brain manganese concentrations in rats following manganese tetroxide inhalation are unaffected by dietary manganese intake. *Neurotoxicology* 23, no. 2: 185–95.
- Dorman, D. C. R. A. James M. W. Marshall C. U. Parkinson M. F. Struve et B. A. Wong. 2004c. *Pharmacokinetics of manganese sulfate in juvenile male rhesus monkeys following sub-chronic (13-week) inhalation exposure*, CIIT Final Report 02005. US EPA docket OAR-2004-0074-0126.
- Dorner, K., S. Dziadzka, A. Hohn, E. Sievers, H. D. Oldigs, G. Schulz-Lell, et J. Schaub. 1989. Longitudinal manganese and copper balances in young infants and preterm infants fed on breast-milk and adapted cow's milk formulas. *Br J Nutr* 61, no. 3: 559–72.
- Drapeau, P., et D. A. Nachshen. 1984. Manganese fluxes and manganese-dependent neurotransmitter release in presynaptic nerve endings isolated from rat brain. *J Physiol* 348: 493–510.
- Drown, D. B., S. G. Oberg, et R. P. Sharma. 1986. Pulmonary clearance of soluble and insoluble forms of manganese. *J Toxicol Environ Health* 17, no. 2-3: 201–12.
- Egyed, M. et G. C. Wood. 1996. Risk assessment for combustion products of the gasoline additive MMT in Canada. *Science Total Environ* 189/190: 11–20.
- Ejima, A., T. Imamura, S. Nakamura, H. Saito, K. Matsumoto, et S. Momono. 1992. Manganese intoxication during total parenteral nutrition. *Lancet* 339, no. 8790: 426.
- Ellingsen, D. G., E. Haug, P. I. Gaarder, R. Bast-Pettersen, et Y. Thomassen. 2003c. Endocrine and immunologic markers in manganese alloy production workers. *Scand J Work Environ Health* 29, no. 3: 230–8.
- Ellingsen, D. G., E. Haug, R. J. Ulvik, et Y. Thomassen. 2003b. Iron status in manganese alloy production workers. *J Appl Toxicol* 23, no. 4: 239–47.
- Ellingsen, D. G., S. M. Hetland, et Y. Thomassen. 2003a. Manganese air exposure assessment and biological monitoring in the manganese alloy production industry. *J Environ Monit* 5, no. 1: 84–90.
- Erikson, K. M., et M. Aschner. 2002. Iron deficiency causes manganese accumulation in developing rat brains. *Toxicologist* 66, no. 1-S: 127.
- Erikson, K. M., et M. Aschner. 2003. Manganese neurotoxicity and glutamate-GABA interaction. *Neurochem Int* 43, no. 4-5: 475–80.
- Erikson, K. M., D. C. Dorman, L. H. Lash, et M. Aschner. 2005. Persistent alterations in biomarkers of oxidative stress resulting from combined *in utero* and neonatal manganese inhalation. *Biol Trace Elem Res* 104, no. 2: 151–63.
- Erikson, K. M., D. C. Dorman, L. H. Lash, A. W. Dobson, et M. Aschner. 2004a. Airborne manganese exposure differentially affects end points of oxidative stress in an age- and sex-dependent manner. *Biol Trace Elem Res* 100, no. 1: 49–62.
- Erikson, K. M., Z. K. Shihabi, J. L. Aschner, et M. Aschner. 2002. Manganese accumulates in iron-deficient rat brain regions in a heterogeneous fashion and is associated with neurochemical alterations. *Biol Trace Elem Res* 87, no. 1-3: 143–56.
- Erikson, K. M., T. Syversen, E. Steinnes, et M. Aschner. 2004b. Globus pallidus: a target brain region for divalent metal accumulation associated with dietary iron deficiency. *J Nutr Biochem* 15, no. 6: 335–41.

- Eriksson, H., P. G. Gillberg, S. M. Aquilonius, K. G. Hedstrom, et E. Heilbronn. 1992a. Receptor alterations in manganese intoxicated monkeys. *Arch Toxicol* 66, no. 5: 359–64.
- Eriksson, H., K. Magiste, L. O. Plantin, F. Fonnum, K. G. Hedstrom, E. Theodorsson-Norheim, K. Kristensson, E. Stalberg, et E. Heilbronn. 1987. Effects of manganese oxide on monkeys as revealed by a combined neurochemical, histological and neurophysiological evaluation. *Arch Toxicol* 61, no. 1: 46–52.
- Eriksson, H., J. Tedroff, K. A. Thuomas, S. M. Aquilonius, P. Hartvig, K. J. Fasth, P. Bjurling, B. Langstrom, K. G. Hedstrom, et E. Heilbronn. 1992b. Manganese induced brain lesions in Macaca fascicularis as revealed by positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Arch Toxicol* 66, no. 6: 403–7.
- Faiman, C. 1993. Endocrine causes of impotence. *Cleve Clin J Med* 60, no. 6: 428–9.
- Fechter, L. D., D. L. Johnson, et R. A. Lynch. 2002. The relationship of particle size to olfactory nerve uptake of a non-soluble form of manganese into brain. *Neurotoxicology* 23, no. 2: 177–83.
- Fell, J. M., A. P. Reynolds, N. Meadows, K. Khan, S. G. Long, G. Quaghebeur, W. J. Taylor, et P. J. Milla. 1996. Manganese toxicity in children receiving long-term parenteral nutrition. *Lancet* 347, no. 9010: 1218–21.
- Finley, J. W. 1999. Manganese absorption and retention by young women is associated with serum ferritin concentration. *Am-J-Clin-Nutr* 70, no. 1: 37–43.
- Finley, J. W., et C. D. Davis. 1999. Manganese deficiency and toxicity: are high or low dietary amounts of manganese cause for concern? *Biofactors* 10, no. 1: 15–24.
- Finley, J. W., J. Penland G, R. Pettit E, et C. Davis D. 2003. Dietary manganese intake and type of lipid do not affect clinical or neuropsychological measures in healthy young women. *J-Nutr* 133, no. 9: 2849–56.
- Fitzgerald, K., V. Mikalunas, H. Rubin, R. McCarthy, A. Vanagunas, et R. M. Craig. 1999. Hypermanganesemia in patients receiving total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 23, no. 6: 333–6.
- Forbes, A., et A. Jawhari. 1996. Manganese toxicity and parenteral nutrition. *Lancet* 347, no. 9017: 1774.
- Fored, C. M., J.P. Fryzek, L. Brandt, G. Nise, B. Sjogren, J.K. McLaughlin, W.J. Blot, et A. Ekblom. 2006. Parkinson's disease and other basal ganglia or movement disorders in a large nationwide cohort of Swedish welders. *Occup Environ Med* 63(2): 135–140.
- Fornstedt, B., E. Pileblad, et A. Carlsson. 1990. *In vivo* autoxidation of dopamine in guinea pig striatum increases with age. *J Neurochem* 55, no. 2: 655–9.
- Fryzek, J.P., J. Hansen, S. Cohen, J.P. Llambias, H.A. Kolstad, A. Skytthe, L. Lipworth, W.J. Blot et J.H. Olsen. 2005. A cohort study of Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders in Danish welders. *J Occup Environ Med* 47(5):466–472.
- Galvani, P., P. Fumagalli, et A. Santagostino. 1995. Vulnerability of mitochondrial complex I in PC12 cells exposed to manganese. *Eur J Pharmacol* 293, no. 4: 377–83.
- Gambling, L., R. Danzeisen, S. Gair, R. G. Lea, Z. Charania, N. Solanky, K. D. Joory, S. K. Srari, et H. J. McArdle. 2001. Effect of iron deficiency on placental transfer of iron and expression of iron transport proteins *in vivo* and *in vitro*. *Biochem J* 356, no. Pt 3: 883–9.
- Gavin, C. E., K. K. Gunter, et T. E. Gunter. 1990. Manganese and calcium efflux kinetics in brain mitochondria. Relevance to manganese toxicity. *Biochem J* 266, no. 2: 329–34.
- Gavin, C. E., K. K. Gunter, et T. E. Gunter. 1992. Mn<sup>2+</sup> sequestration by mitochondria and inhibition of oxidative phosphorylation. *Toxicol Appl Pharmacol* 115, no. 1: 1–5.
- Gennart, J. P., J. P. Buchet, H. Roels, P. Ghyselen, E. Ceulemans, et R. Lauwerys. 1992. Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese. *Am J Epidemiol* 135, no. 11: 1208–19.
- Gianutsos, G., G. R. Morrow, et J. B. Morris. 1997. Accumulation of manganese in rat brain following intranasal administration. *Fundam Appl Toxicol* 37, no. 2: 102–5.
- Gianutsos, G., et M. T. Murray. 1982. Alterations in brain dopamine and GABA following inorganic or organic manganese administration. *Neurotoxicology* 3, no. 3: 75–81.
- Gibbs, J. P., K. S. Crump, D. P. Houck, P. A. Warren, et W. S. Mosley. 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, no. 2-3: 299–313.
- Ginsberg, G., D. Hattis, A. Russ, et B. Sonawane. 2005. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors that can affect sensitivity to neurotoxic sequelae in elderly individuals. *Environ Health Perspect* 113, no. 9: 1243–9.
- Golub, M. S., C. E. Hogrefe, S. L. Germann, T. T. Tran, J. L. Beard, F. M. Crinella, et B. Lonnerdal. 2005. Neurobehavioral evaluation of rhesus monkey infants fed cow's milk formula, soy formula, or soy formula with added manganese. *Neurotoxicol Teratol* 27, no. 4: 615–27.
- Gottschalk, L. A., T. Rebello, M. S. Buchsbaum, H. G. Tucker, et E. L. Hodges. 1991. Abnormalities in hair trace elements as indicators of aberrant behavior. *Compr Psychiatry* 32, no. 3: 229–37.
- Grant, D., W. F. Blazak, et G. L. Brown. 1997. The reproductive toxicology of intravenously administered MnDPDP in the rat and rabbit. *Acta Radiol* 38, no. 4 Pt 2: 759–69.
- Grant, D., et T. Ege. 1995. Teratogenicity in the rat after repeated intravenous injection of manganese, either as a complex (mangafodipir trisodium, MNDPDP), or as the inorganic chloride. *Toxicologist* 15: 160.
- Gray, L. Jr, et J. W. Laskey. 1980. Multivariate analysis of the effects of manganese on the reproductive physiology and behavior of the male house mouse. *J Toxicol Environ Health* 6, no. 4: 861–7.
- Gruden, N. 1977. Suppression of transduodenal manganese transport by milk diet supplemented with iron. *Nutr Metab* 21, no. 5: 305–9.

- Gulson, b. K. Mizon A. Taylor M. Korsch J. Stauber J. M. Davis H. Louie M. Wu et H. Swan. 2006. Changes in manganese and lead in the environment and young children associated with the introduction of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl in gasoline- preliminary results. 100–114.
- Gunshin, H., B. Mackenzie, U. V. Berger, Y. Gunshin, M. F. Romero, W. F. Boron, S. Nussberger, J. L. Gollan, et M. A. Hediger. 1997. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 388, no. 6641: 482–8.
- Gupta, S. K., R. C. Murthy, et S. V. Chandra. 1980. Neuromelanin in manganese-exposed primates. *Toxicol Lett* 6, no. 1: 17–20.
- Gwiazda, R. H., D. Lee, J. Sheridan, et D. R. Smith. 2002. Low cumulative manganese exposure affects striatal GABA but not dopamine. *Neurotoxicology* 23, no. 1: 69–76.
- Harris, W. R., et Y. Chen. 1994. Electron paramagnetic resonance and difference ultraviolet studies of Mn<sup>2+</sup> binding to serum transferrin. *J Inorg Biochem* 54, no. 1: 1–19.
- Hauser, R. A., T. A. Zesiewicz, A. S. Rosemurgy, C. Martinez, et C. W. Olanow. 1994. Manganese intoxication and chronic liver failure. *Ann Neurol* 36, no. 6: 871–5.
- Hazell, A. S., et R. F. Butterworth. 1999. Hepatic encephalopathy: An update of pathophysiologic mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med* 222, no. 2: 99–112.
- Hazell, A. S., L. Normandin, B. Nguyen, et G. Kennedy. 2003. Upregulation of 'peripheral-type' benzodiazepine receptors in the globus pallidus in a sub-acute rat model of manganese neurotoxicity. *Neurosci-Lett* 349, no. 1: 13–6.
- Heilbronn, E., H. Eriksson, et J. Haggblad. 1982. Neurotoxic effects of manganese: studies on cell cultures, tissue homogenates and intact animals. *Neurobehav Toxicol Teratol* 4, no. 6: 655–8.
- Heron, P., K. Cousins, C. Boyd, et S. Daya. 2001. Paradoxical effects of copper and manganese on brain mitochondrial function. *Life Sci* 68, no. 14: 1575–83.
- Herrero Hernandez, E., M. C. Valentini, et G. Discalzi. 2002. T1-weighted hyperintensity in basal ganglia at brain magnetic resonance imaging: are different pathologies sharing a common mechanism? Hill, R. 1988. "Review of Information on Manganese and the Oxidation Products of MMT Combustion (for Health and Welfare Canada)."
- Hirata, Y. 2002. Manganese-induced apoptosis in PC12 cells. *Neurotoxicol Teratol* 24, no. 5: 639–53.
- Hirata, Y., K. Adachi, et K. Kiuchi. 1998. Activation of JNK pathway and induction of apoptosis by manganese in PC12 cells. *J Neurochem* 71, no. 4: 1607–15.
- Hirata, Y., K. Kiuchi, et T. Nagatsu. 2001. Manganese mimics the action of 1-methyl-4-phenylpyridinium ion, a dopaminergic neurotoxin, in rat striatal tissue slices. *Neurosci Lett* 311, no. 1: 53–6.
- Hochberg, F., G. Miller, R. Valenzuela, S. McNelis, K. S. Crump, T. Covington, G. Valdivia, B. Hochberg, et J. W. Trustman. 1996. Late motor deficits of Chilean manganese miners: a blinded control study. *Neurology* 47, no. 3: 788–95.
- Huang, C C, N S Chu, C S Lu, R S Chen, et D B Calne. 1998. Long-term progression in chronic manganese: ten years of follow-up. *Neurology* 50, no. 3: 698–700.
- Hudnell, H. K. D. Mergler et R. A. Wittberg. 1999. "Possible effects of chronic exposure to environmental airborne manganese on neurological function in children. Abstract: Int. Conference on Heavy Metals, Ann Arbor, Michigan."
- Husain, R., P. K. Seth, et S. V. Chandra. 1976. Early inhibition of succinic dehydrogenase by manganese in rat gonads. *Bull Environ Contam Toxicol* 16, no. 1: 118–21.
- Ingersoll, R. T., E. B. Montgomery Jr, et H. V. Aposhian. 1995. Central nervous system toxicity of manganese. I. Inhibition of spontaneous motor activity in rats after intrathecal administration of manganese chloride. *Fundam Appl Toxicol* 27, no. 1: 106–13.
- International Manganese Institute. 2005. Website: <http://www.manganese.org/index.php>.
- Iregren, A. 1990. Psychological test performance in foundry workers exposed to low levels of manganese. *Neurotoxicol Teratol* 12, no. 6: 673–5.
- Jarvisalo, J., M. Olkinuora, M. Kiilunen, H. Kivisto, P. Ristola, A. Tossavainen, et A. Aitio. 1992. Urinary and blood manganese in occupationally nonexposed populations and in manual metal arc welders of mild steel. *Int Arch Occup Environ Health* 63, no. 7: 495–501.
- Jiang, Y. J. Lu H. Mai. 1996. [Effects of manganese on the sexual function and reproductive outcome of male exposed workers]. *Chi J Ind Hyg Occup Dis* 14: 271–73.
- Kafritsa, Y., J. Fell, S. Long, M. Bynevelt, W. Taylor, et P. Milla. 1998. Long-term outcome of brain manganese deposition in patients on home parenteral nutrition. *Arch Dis Child* 79, no. 3: 263–5.
- Kandel, E. R. J. H. Schwartz et T. M. Jessell Eds. 2000. *Principles of Neural Science. Fourth Ed.* McGraw-Hill.
- Kao, H. J., W. H. Chen, et J. S. Liu. 1999. Rapid progression of parkinsonism associated with an increase of blood manganese. *Kao-Hsiung-I-Hsueh-Ko-Hsueh-Tsa-Chih* 15, no. 5: 297–301.
- Katsuragi, T., E. Iseki, K. Kosaka, S. Koyano, et K. Iwabuchi. 1999. Cerebrospinal fluid manganese concentrations in patients with symmetric pallidal hyperintensities on T1 weighted MRI [letter]. *J-Neurol-Neurosurg-Psychiatry* 66, no. 4: 551–2.
- Kawamura. 1941. Intoxication by Manganese in Well Water. *Katasato Arch. Exp Med.* 18: 145–69.
- Keen, C. L., J. G. Bell, et B. Lonnerdal. 1986. The effect of age on manganese uptake and retention from milk and infant formulas in rats. *J Nutr* 116, no. 3: 395–402.
- Keen, C. L. et S. Zidenberg-Cherr. 1994. Manganese Toxicity in Humans and Experimental Animals. *Manganese in Health and Disease.* D. J. Klimis-Tavantzis, 193-205. CRC Press.
- Kim, Y., J. K. Park, Y. Choi, C. I. Yoo, C. R. Lee, H. Lee, J. H. Lee, S. R. Kim, T. H. Jeong, C. S. Yoon, et J. H. Park. 2005. Blood Manganese Concentration is Elevated in Iron Deficiency Anemia Patients, Whereas Globus Pallidus Signal Intensity is Minimally Affected. *Neurotoxicology* 26, no. 1: 107–11.

- Kobayashi, Haruo, Michiru Uchida, Itaru Sato, Tadahiko Suzuki, Muhammad M. Hossain, et Koichi Suzuki. 2003. Neurotoxicity and Brain Regional Distribution of Manganese in Mice. *Journal of Toxicology Toxin Reviews* 22, no. 4: 679–89.
- Komaki, H., S. Maisawa, K. Sugai, Y. Kobayashi, et T. Hashimoto. 1999. Tremor and seizures associated with chronic manganese intoxication. *Brain Dev* 21, no. 2: 122–4.
- Komura, J., et M. Sakamoto. 1991. Short-term oral administration of several manganese compounds in mice: physiological and behavioral alterations caused by different forms of manganese. *Bull Environ Contam Toxicol* 46, no. 6: 921–8.
- Kondakis, X. G., N. Makris, M. Leotsinidis, M. Prinou, et T. Papapetropoulos. 1989. Possible health effects of high manganese concentration in drinking water. *Arch Environ Health* 44, no. 3: 175–8.
- Kondoh, H., K. Iwase, J. Higaki, Y. Tanaka, M. Yoshikawa, S. Hori, K. Osuga, et W. Kamiike. 1999. Manganese deposition in the brain following parenteral manganese administration in association with radical operation for esophageal cancer: report of a case. *Surg Today* 29, no. 8: 773–6.
- Kontakos, N., et J. Stokes. 1999. Monograph series on aging-related diseases: XII. Parkinson's disease—recent developments and new directions. *Chronic Dis Can* 20, no. 2: 58–76.
- Kontur, P. J., et L. D. Fechter. 1985. Brain manganese, catecholamine turnover, and the development of startle in rats prenatally exposed to manganese. *Teratology* 32, no. 1: 1–11.
- . 1988. Brain regional manganese levels and monoamine metabolism in manganese-treated neonatal rats. *Neurotoxicol Teratol* 10, no. 4: 295–303.
- Kostial, K., D. Kello, S. Jugo, I. Rabar, et T. Maljkovic. 1978. Influence of age on metal metabolism and toxicity. *Environ Health Perspect* 25: 81–6.
- Krieger, D., S. Krieger, O. Jansen, P. Gass, L. Theilmann, et H. Lichtnecker. 1995. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet* 346, no. 8970: 270–4.
- Kristensson, K., H. Eriksson, B. Lundh, L. O. Plantin, L. Wachtmeister, M. el Azazi, C. Morath, et E. Heilbronn. 1986. Effects of manganese chloride on the rat developing nervous system. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 59, no. 5: 345–8.
- Kristiansen, J., J. M. Christensen, B. S. Iversen, et E. Sabbioni. 1997. Toxic trace element reference levels in blood and urine: influence of gender and lifestyle factors. *Sci Total Environ* 204, no. 2: 147–60.
- Kwik-Urbe, C. L., S. Reaney, Z. Zhu, et D. Smith. 2003. Alterations in cellular IRP-dependent iron regulation by *in vitro* manganese exposure in undifferentiated PC12 cells. *Brain Res* 973, no. 1: 1–15.
- Lai, J. C., M. J. Minski, A. W. Chan, T. K. Leung, et L. Lim. 1999. Manganese mineral interactions in brain. *Neurotoxicology* 20, no. 2-3: 433–44.
- Lamoureux, M. 2005. *Final Report on Manganese (Mn) Speciation in Particulate Matter Collected on Filters*.
- Lauwerys, R., H. Roels, P. Genet, G. Toussaint, A. Bouckaert, et S. De Cooman. 1985. Fertility of male workers exposed to mercury vapor or to manganese dust: a questionnaire study. *Am J Ind Med* 7, no. 2: 171–6.
- Lazeyras, F., L. Spahr, R. DuPasquier, J. Delavelle, P. Burkhard, A. Hadengue, D. Hochstrasser, G. Mentha, E. Giostra, F. Terrier, et F. Vingerhoets. 2002. Persistence of mild parkinsonism 4 months after liver transplantation in patients with preoperative minimal hepatic encephalopathy: a study on neuroradiological and blood manganese changes. *Transpl Int* 15, no. 4: 188–95.
- Liccione, J. J., et M. D. Maines. 1989. Manganese-mediated increase in the rat brain mitochondrial cytochrome P-450 and drug metabolism activity: susceptibility of the striatum. *J Pharmacol Exp Ther* 248, no. 1: 222–8.
- Lipe, G. W., H. Duhart, G. D. Newport, W. Slikker Jr, et S. F. Ali. 1999. Effect of manganese on the concentration of amino acids in different regions of the rat brain. *J Environ Sci Health B* 34, no. 1: 119–32.
- Llobet, J. M. S. Granero A. Torres M. Shuhmacher et J. L. Domingo. 1998. Biological monitoring of environmental pollution and human exposure to metals in Tarragona, Spain. III. Blood levels. *Trace Elem Electrolytes* 15, no. 2: 76–80.
- Lloyd Davies T.A., et H. E. Harding. 1949. Manganese pneumonitis: further clinical and experimental observations. 82–90.
- London, R. E., G. Toney, S. A. Gabel, et A. Funk. 1989. Magnetic resonance imaging studies of the brains of anesthetized rats treated with manganese chloride. *Brain Res Bull* 23, no. 3: 229–35.
- Loranger, S., et J. Zayed. 1997. Environmental contamination and human exposure to airborne total and respirable manganese in Montreal. *J Air Waste Manag Assoc* 47, no. 9: 983–9.
- Lown, B. A., J. B. Morganti, R. D'Agostino, C. H. Stineman, et E. J. Massaro. 1984. Effects on the post-natal development of the mouse of preconception, postconception and/or suckling exposure to manganese via maternal inhalation exposure to MnO<sub>2</sub> dust. *Neurotoxicology* 5, no. 1: 119–29.
- Lucchini, R. 2005. Prevalence of parkinsonian disturbances in the vicinity of ferroalloy industry. Is there a role of manganese in parkinsonism? "Health Effects of Welding" Conference. July 23&24, 2005. Morgantown, West Virginia, USA .
- Lucchini, R., E. Albini, I. Cortesi, D. Placidi, E. Bergamaschi, F. Traversa, et L. Alessio. 2000. Assessment of neurobehavioral performance as a function of current and cumulative occupational lead exposure. *Neurotoxicology* 21, no. 5: 805–11.
- Lucchini, R., P. Apostoli, C. Perrone, D. Placidi, E. Albini, P. Migliorati, D. Mergler, M. P. Sassine, S. Palmi, et L. Alessio. 1999. Long-term exposure to "low levels" of manganese oxides and neurofunctional changes in ferroalloy workers. *Neurotoxicology* 20, no. 2-3: 287–97.
- Lucchini, R., E. Bergamaschi, A. Smargiassi, D. Festa, et P. Apostoli. 1997. Motor function, olfactory threshold, and hematological indices in manganese-exposed ferroalloy workers. *Environ Res* 73, no. 1-2: 175–80.

- Lucchini, R., L. Selis, D. Folli, P. Apostoli, A. Mutti, O. Vanoni, A. Iregren, et L. Alessio. 1995. Neurobehavioral effects of manganese in workers from a ferroalloy plant after temporary cessation of exposure. *Scand J Work Environ Health* 21, no. 2: 143–9.
- Lucchini, R. L. Benedetti S. Borghesi S. Garattini G. Parrinello et L. Alessio. 2003. [Exposure to neurotoxic metals and prevalence of parkinsonian syndromes in the province of Brescia, Northern Italy]. *In Italian. G Ital Med Lav Ergon* 25, no. 3: 88–89.
- Luse, I., M. A. Bake, G. Bergmanis, et Z. Podniece. 2000. Risk assessment of manganese. *Cent Eur J Public Health* 8 Suppl: 51.
- Lyden, A., B. S. Larsson, et N. G. Lindquist. 1984. Melanin affinity of manganese. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 55, no. 2: 133–8.
- Lynam, D. G. Pfeifer G. Ter Haar B. Fort. 1994. Exposures to manganese in air in an urban environment. *Trace Substances, Environment and Health*. R. Cothorn., 21–29. Science Reviews.
- Magari, S. R., J. Schwartz, P. L. Williams, R. Hauser, T. J. Smith, et D. C. Christiani. 2002. The association of particulate air metal concentrations with heart rate variability. *Environ Health Perspect* 110, no. 9: 875–80.
- Mahoney, J. P., et W. J. Small. 1968. Studies on manganese. 3. The biological half-life of radiomanganese in man and factors which affect this half-life. *J Clin Invest* 47, no. 3: 643–53.
- Maiget, R. Z., R. Ehrlich, J. D. Fenters, et D. E. Gardner. 1976. Potentiating effects of manganese dioxide on experimental respiratory infections. *Environ Res* 11, no. 3: 386–91.
- Malecki, E. A. 2001. Manganese toxicity is associated with mitochondrial dysfunction and DNA fragmentation in rat primary striatal neurons. *Brain Res Bull* 55, no. 2: 225–8.
- Malecki, E. A., B. M. Cook, A. G. Devenyi, J. L. Beard, et J. R. Connor. 1999a. Transferrin is required for normal distribution of <sup>59</sup>Fe and <sup>54</sup>Mn in mouse brain. *J Neurol Sci* 170, no. 2: 112–8.
- Malecki, E. A., A. G. Devenyi, T. F. Barron, T. J. Mosher, P. Eslinger, C. V. Flaherty-Craig, et L. Rossaro. 1999b. Iron and manganese homeostasis in chronic liver disease: relationship to pallidal T1-weighted magnetic resonance signal hyperintensity. *Neurotoxicology* 20, no. 4: 647–52.
- Malecki, E. A., A. G. Devenyi, J. L. Beard, et J. R. Connor. 1999c. Existing and emerging mechanisms for transport of iron and manganese to the brain. *J Neurosci Res* 56, no. 2: 113–22.
- Malecki, E. A., G. M. Radzanowski, T. J. Radzanowski, D. D. Gallaher, et J. L. Greger. 1996. Biliary manganese excretion in conscious rats is affected by acute and chronic manganese intake but not by dietary fat. *J Nutr* 126, no. 2: 489–98.
- Malhotra, K. M., R. C. Murthy, R. S. Srivastava, et S. V. Chandra. 1984. Concurrent exposure of lead and manganese to iron-deficient rats: effect on lipid peroxidation and contents of some metals in the brain. *J Appl Toxicol* 4, no. 1: 22–5.
- Malthankar, G. V., B. K. White, A. Bhushan, C. K. Daniels, K. J. Rodnick, et J. C. Lai. 2004. Differential lowering by manganese treatment of activities of glycolytic and tricarboxylic acid (TCA) cycle enzymes investigated in neuroblastoma and astrocytoma cells is associated with manganese-induced cell death. *Neurochem Res* 29, no. 4: 709–17.
- Masumoto, K., S. Suita, T. Taguchi, T. Yamanouchi, M. Nagano, K. Ogita, M. Nakamura, et F. Mihara. 2001. Manganese intoxication during intermittent parenteral nutrition: report of two cases. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 25, no. 2: 95–9.
- Maynard, L. S., et G. C. Cotzias. 1954. The partition of manganese among organs and intracellular organelles of the rat. *J. Biol. Chem.* 214: 489–95.
- Mella, H. 1924. The experimental production of basal ganglion symptomatology in macacus rhesus. *Archives of Neurology and Psychiatry* 11: 405–17.
- Melmed, S. et J. L. Jameson. 2005. Disorders of the Anterior Pituitary and Hypothalamus. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th Ed. Editors D. L. Kasper A. S. Fauci D. L. Longo E. Braunwald S. L. Hauser J.L Jameson, 2076. McGraw-Hill.
- Mena, I., K. Horiuchi, K. Burke, et G. C. Cotzias. 1969. Chronic manganese poisoning. Individual susceptibility and absorption of iron. *Neurology* 19, no. 10: 1000–6.
- Mergler, D., M. Baldwin, S. Belanger, F. Larribe, A. Beuter, R. Bowler, M. Panisset, R. Edwards, A. de Geoffroy, M. P. Sassine, et K. Hudnell. 1999. Manganese neurotoxicity, a continuum of dysfunction: results from a community based study. *Neurotoxicology* 20, no. 2-3: 327–42.
- Mergler, D., G. Huel, R. Bowler, A. Iregren, S. Belanger, M. Baldwin, R. Tardif, A. Smargiassi, et L. Martin. 1994. Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese. *Environ Res* 64, no. 2: 151–80.
- Midwest Research Institute. 1987. "Health Effects of Exposure to the Gasoline Octane Booster Methylcyclopentadienylmanganese Tricarbonyl (MMT) and its Major Combustion Product Mn<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Prepared for Health and Welfare Canada."
- Miele, M., P. A. Serra, G. Esposito, M. R. Delogu, R. Migheli, G. Rocchitta, et M. S. Desole. 2000. Glutamate and catabolites of high-energy phosphates in the striatum and brainstem of young and aged rats subchronically exposed to manganese. *Aging (Milano)* 12, no. 5: 393–7.
- Miller, R. K., D. R. Mattison, M. Panigel, T. Ceckler, R. Bryant, et P. Thomford. 1987. Kinetic assessment of manganese using magnetic resonance imaging in the dually perfused human placenta *in vitro*. *Environ Health Perspect* 74: 81–91.
- Minoia, C., E. Sabbioni, P. Apostoli, R. Pietra, L. Pozzoli, M. Gallorini, G. Nicolaou, L. Alessio, et E. Capodaglio. 1990. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European community. I. A study of 46 elements in urine, blood and serum of Italian subjects. *Sci Total Environ* 95: 89–105.

- Mirowitz, S. A., et T. J. Westrich . 1992. Basal ganglial signal intensity alterations: reversal after discontinuation of par-enteral manganese administration . *Radiology* 185, no. 2: 535–6.
- Mirowitz, S. A., T. J. Westrich, et J. D. Hirsch. 1991. Hyperintense basal ganglia on T1-weighted MR images in patients receiving parenteral nutrition. *Radiology* 181, no. 1: 117–20.
- Mizoguchi, N., Y. Nishimura, H. Ono, et N. Sakura. 2001. Manganese elevations in blood of children with congenital portosystemic shunts. *Eur J Pediatr* 160 , no. 4: 247–50.
- Montes, S., M. Alcaraz-Zubeldia, P. Muriel, et C. Rios. 2003. Role of manganese accumulation in increased brain glutamine of the cirrhotic rat. *Neurochem Res* 28, no. 6: 911–7.
- Montes, S., M. Alcaraz-Zubeldia, P. Muriel, et C. Rios. 2001. Striatal manganese accumulation induces changes in dopamine metabolism in the cirrhotic rat. *Brain Res* 891, no. 1-2: 123–9.
- Montes, S., M. Alcaraz-Zubeldia, C. Rios, et P. Muriel. 2002. A method to induce manganese accumulation in the brain of the cirrhotic rat and its evaluation. *Brain Res Brain Res Protoc* 9, no. 1: 9–15.
- Morganti, J. B., B. A. Lown, C. H. Stineman, R. B. D’Agostino, et E. J. Massaro. 1985. Uptake, distribution and behavioral effects of inhalation exposure to manganese (MnO<sub>2</sub>) in the adult mouse. *Neurotoxicology* 6, no. 1: 1–15.
- Murphy, V. A., K. C. Wadhvani, Q. R. Smith, et S. I. Rapoport. 1991. Saturable transport of manganese(II) across the rat blood-brain barrier. *J Neurochem* 57, no. 3: 948–54.
- Murthy, R. C., S. Lal, D. K. Saxena, G. S. Shukla, M. M. Ali, et S. V. Chandra. 1981. Effect of manganese and copper interaction on behavior and biogenic amines in rats fed a 10% casein diet. *Chem Biol Interact* 37, no. 3: 299–308.
- Murthy, R. C., R. S. Srivastava, S. K. Gupta, et S. V. Chandra. 1980. Manganese induced testicular changes in monkeys. *Exp Pathol (Jena)* 18, no. 4: 240–4.
- Mutti, A., E. Bergamaschi, R. Alinovi, R. Lucchini, M. V. Vettori, et I. Franchini. 1996. Serum prolactin in subjects occupationally exposed to manganese. *Ann Clin Lab Sci* 26, no. 1: 10–7.
- Mutti, A., et A. Smargiassi. 1998. Selective vulnerability of dopaminergic systems to industrial chemicals: risk assessment of related neuroendocrine changes. *Toxicol Ind Health* 14, no. 1-2: 311–23.
- Myers, J. E., J. teWaterNaude, M. Fourie, H. B. Zogoe, I. Naik, P. Theodorou, H. Tassel, A. Daya, et M. L. Thompson. 2003a. Nervous system effects of occupational manganese exposure on South African manganese mineworkers. *Neurotoxicology* 24, no. 4-5 : 649–56.
- Myers, J. E., M. L. Thompson, I. Naik, P. Theodorou, E. Esswein, H. Tassell, A. Daya, K. Renton, A. Spies, J. Paicker, T. Young, M. Jeebhay, S. Ramushu, L. London, et D. J. Rees. 2003b. The utility of biological monitoring for manganese in ferroalloy smelter workers in South Africa. *Neurotoxicology* 24, no. 6: 875–83.
- Myers, J. E., M. L. Thompson, S. Ramushu, T. Young, M. F. Jeebhay, L. London, E. Esswein, K. Renton, A. Spies, A. Boule , I. Naik, A. Iregren, et D. J. Rees. 2003c. The nervous system effects of occupational exposure on workers in a South African manganese smelter. *Neurotoxicology* 24, no. 6: 885–94.
- Nachtman, J. P., R. E. Tubben, et R. L. Commissaris. 1986. Behavioral effects of chronic manganese administration in rats: locomotor activity studies. *Neurobehav Toxicol Teratol* 8, no. 6: 711–5.
- Nagatomo, S., F. Umehara, K. Hanada, Y. Nobuhara, S. Takenaga, K. Arimura, et M. Osame. 1999. Manganese intoxication during total parenteral nutrition: report of two cases and review of the literature. *J-Neurol-Sci* 162, no. 1: 102–5.
- Narita, K., F. Kawasaki, et H. Kita. 1990. Mn and Mg influxes through Ca channels of motor nerve terminals are prevented by verapamil in frogs. *Brain Res* 510, no. 2: 289–95.
- NAS (National Academy of Sciences). 2001. “Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc (2002). National Academy Press, Washington, D.C.” .
- Neff, N. H., R. E. Barrett, et E. Costa. 1969. Selective depletion of caudate nucleus dopamine and serotonin during chronic manganese dioxide administration to squirrel monkeys. *Experientia* 25, no. 11: 1140–1.
- Newland, M. C. 1999. Animal models of manganese’s neurotoxicity. *Neurotoxicology* 20, no. 2-3: 415–32.
- Newland, M. C., T. L. Ceckler, J. H. Kordower, et B. Weiss. 1989. Visualizing manganese in the primate basal ganglia with magnetic resonance imaging. *Exp Neurol* 106, no. 3: 251–8.
- Newland, M. C., C. Cox, R. Hamada, G. Oberdorster, et B. Weiss. 1987. The clearance of manganese chloride in the primate. *Fundam Appl Toxicol* 9, no. 2: 314–28.
- Newland, M. C., et B. Weiss. 1992. Persistent effects of manganese on effortful responding and their relationship to manganese accumulation in the primate globus pallidus. *Toxicol Appl Pharmacol* 113, no. 1: 87–97.
- Niu, Q., H. Shuchang, W. Sheng, M. Di Gioacchino, N. Verna, A. R. Volpe, L. Di Giampaolo, M. Carmignani, et P. Boscolo. 2004. Neurobehavioral functions, serum prolactin and plasma renin activity of manganese-exposed workers. *Int J Immunopathol Pharmacol* 17, no. 2 Suppl: 17–24.
- Normandin, L., L. Ann Beaupre, F. Salehi, St -Pierre A, G. Kennedy, D. Mergler, R. F. Butterworth, S. Philippe, et J. Zayed. 2004. Manganese distribution in the brain and neurobehavioral changes following inhalation exposure of rats to three chemical forms of manganese. *Neurotoxicology* 25, no. 3: 433–41.
- Normandin, L., G. Carrier, P. F. Gardiner, G. Kennedy, A. S. Hazell, D. Mergler, R. F. Butterworth, S. Philippe, et J. Zayed. 2002. Assessment of bioaccumulation, neuropathology, and neurobehavior following subchronic (90 days) inhalation in Sprague-Dawley rats exposed to manganese phosphate. *Toxicol Appl Pharmacol* 183, no. 2: 135–45.

- Normandin, L., et A. S. Hazell. 2002. Manganese neurotoxicity: an update of pathophysiological mechanisms. *Metab Brain Dis* 17, no. 4: 375–87.
- Olanow, C. W. 2004. Manganese-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1012: 209–23.
- Olanow, C. W., P. F. Good, H. Shinotoh, K. A. Hewitt, F. Vingerhoets, B. J. Snow, M. F. Beal, D. B. Calne, et D. P. Perl. 1996. Manganese intoxication in the rhesus monkey: a clinical, imaging, pathologic, and biochemical study. *Neurology* 46, no. 2: 492–8.
- OMS (Organization mondiale de la Santé). 2001. Manganese. *Air Quality Guidelines. 2<sup>nd</sup> Ed.* WHO Regional Office for Europe.
- Oner, G., et U. K. Senturk. 1995. Reversibility of manganese-induced learning defect in rats. *Food Chem Toxicol* 33, no. 7: 559–63.
- Oner, G., et U. K. Senturk. 1995. Reversibility of manganese-induced learning defect in rats. *Food Chem Toxicol* 33, no. 7: 559–63.
- Ostiguy, C. S. Malo et P. Asselin. 2003. "Synthesis of scientific knowledge on the health risks following occupational exposure to manganese. R-349. Institut de recherche Robert Sauvé en santé et en sécurité du travail."
- Oubrahim, H., P. B. Chock, et E. R. Stadtman. 2002. Manganese(II) induces apoptotic cell death in NIH3T3 cells via a caspase-12-dependent pathway. *J Biol Chem* 277, no. 23: 20135–8.
- Oubrahim, H., E. R. Stadtman, et P. B. Chock. 2001. Mitochondria play no roles in Mn(II)-induced apoptosis in HeLa cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, no. 17: 9505–10.
- Pal, P. K., A. Samii, et D. B. Calne. 1999. Manganese neurotoxicity: a review of clinical features, imaging and pathology. *Neurotoxicology* 20, no. 2-3: 227–38.
- Papavasiliou, P. S., S. T. Miller, et G. C. Cotzias. 1966. Role of liver in regulating distribution and excretion of manganese. *Am J Physiol* 211, no. 1: 211–6.
- Pappas, B. A., D. Zhang, C. M. Davidson, T. Crowder, G. A. Park, et T. Fortin. 1997. Perinatal manganese exposure: behavioral, neurochemical, and histopathological effects in the rat. *Neurotoxicol Teratol* 19, no. 1: 17–25.
- Parenti, M., L. Rusconi, V. Cappabianca, E. A. Parati, et A. Groppetti. 1988. Role of dopamine in manganese neurotoxicity. *Brain Res* 473, no. 2: 236–40.
- Park, N. H., J. K. Park, Y. Choi, C. I. Yoo, C. R. Lee, H. Lee, H. K. Kim, S. R. Kim, T. H. Jeong, J. Park, C. S. Yoon, et Y. Kim. 2003. Whole blood manganese correlates with high signal intensities on T1-weighted MRI in patients with liver cirrhosis. *Neurotoxicology* 24, no. 6: 909–15.
- Pellizzari, E. D., C. A. Clayton, C. E. Rodes, R. E. Mason, L. L. Piper, B. Fort, G. Pfeifer, et D. Lynam. 2001. Particulate matter and manganese exposures in Indianapolis, Indiana. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 11, no. 6: 423–40.
- Pellizzari, E. D. C. A. Clayton C. E. Rodes R. Mason L. Piper B. Fort G. Pfeifer D. Lynam. 1999. Particulate matter and manganese exposures in Toronto, Canada. *Atmospheric Environment* 33: 721–34.
- Pellizzari, E. D. K. W. Thomas C. A. Clayton R. W. Whitmore R. C. Shores H. S. Zelton et R. L. Perritt. 1992. *Particulate Total Exposure Assessment Methodology (PTEAM): Riverside California Pilot Study*, RTI/4948/108-02F.
- Pellizzari, E. D. R. Mason C. Clayton K. W. Thomas S. Cooper L. Piper C. Rodes M. Goldberg J. Roberds et L. Michael. 1998. *Manganese Exposure Study (Toronto)*, RTI/6312/02-01 F.
- Pfeifer, G. D., R. M. Harrison, et D. R. Lynam. 1999. Personal exposures to airborne metals in London taxi drivers and office workers in 1995 and 1996. *Sci Total Environ* 235, no. 1-3: 253–60.
- Pihl, R. O., et M. Parkes. 1977. Hair element content in learning disabled children. *Science* 198, no. 4313: 204–6.
- Ponnappakkam, T. P., K. S. Bailey, K. A. Graves, et M. B. Iszard. 2003a. Assessment of male reproductive system in the CD-1 mice following oral manganese exposure. *Reprod Toxicol* 17, no. 5: 547–51.
- Ponnappakkam, T. P., G. H. Sam, et M. B. Iszard. 2003b. Histopathological changes in the testis of the Sprague Dawley rat following orally administered manganese. *Bull Environ Contam Toxicol* 71, no. 6: 1151–7.
- Powis, D. A., K. J. O'Brien, S. M. Harrison, P. E. Jarvie, et P. R. Dunkley. 1996. Mn<sup>2+</sup> can substitute for Ca<sup>2+</sup> in causing catecholamine secretion but not for increasing tyrosine hydroxylase phosphorylation in bovine adrenal chromaffin cells. *Cell Calcium* 19, no. 5: 419–29.
- Qiao, N. H. Shuchang M. Di Gioacchino L. Di Giampaolo E. Toto Y. Chen L. U. Xin et P. Boscolo. 2002. Cardiovascular autonomic nervous function, plasma renin activity, plasma prolactin and neurobehavioural parameters in manganese exposed workers (conference abstract). *8th International Symposium on Neurobehavioural Methods and Effects in Occupational and Environmental Health. June 23–26, 2002. Brescia, Italy.*
- Racette, B. A., L. McGee Minnich, S. M. Moerlein, J. W. Mink, T. O. Videen, et J. S. Perlmutter. 2001. Welding-related parkinsonism: clinical features, treatment, and pathophysiology. *Neurology* 56, no. 1: 8–13.
- Racette, B. A., S. D. Tabbal, D. Jennings, L. Good, J. S. Perlmutter, et B. Evanoff. 2005. Prevalence of parkinsonism and relationship to exposure in a large sample of Alabama welders. *Neurology* 64, no. 2: 230–5.
- Rahil-Khazen, R., B. J. Bolann, A. Myking, et R. J. Ulvik. 2002. Multi-element analysis of trace element levels in human autopsy tissues by using inductively coupled atomic emission spectrometry technique (ICP-AES). *J Trace Elem Med Biol* 16, no. 1: 15–25.
- Rajput, A. H. 2001. Environmental toxins accelerate Parkinson's disease onset: editorial. *Neurology* 56, no. 1: 4–5.
- Rehnberg, G. L., J. F. Hein, S. D. Carter, R. S. Linko, et J. W. Laskey. 1982. Chronic ingestion of Mn<sub>3</sub>O<sub>4</sub> by rats: tissue accumulation and distribution of manganese in two generations. *J Toxicol Environ Health* 9, no. 2: 175–88.
- Ressler, T., J. Wong, et J. Roos. 1999. Manganese speciation in exhaust particulates of automobiles using MMT-containing gasoline. *J Synchrotron Radiat* 6, no. Pt 3: 656–8.
- Reynolds, A. P., E. Kiely, et N. Meadows. 1994. Manganese in long term paediatric parenteral nutrition. *Arch Dis Child* 71, no. 6: 527–8.

- Reynolds, N., A. Blumsohn, J. P. Baxter, G. Houston, et C. R. Pennington. 1998. Manganese requirement and toxicity in patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 17, no. 5: 227–30.
- Roels, H., R. Lauwerys, J. P. Buchet, P. Genet, M. J. Sarhan, I. Hanotiau, M. de Fays, A. Bernard, et D. Stanesco. 1987a. Epidemiological survey among workers exposed to manganese: effects on lung, central nervous system, and some biological indices. *Am J Ind Med* 11, no. 3: 307–27.
- Roels, H., R. Lauwerys, P. Genet, M. J. Sarhan, M. de Fays, I. Hanotiau, et J. P. Buchet. 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, no. 3: 297–305.
- Roels, H., G. Meiers, M. Delos, I. Ortega, R. Lauwerys, J. P. Buchet, et D. Lison. 1997. Influence of the route of administration and the chemical form (MnCl<sub>2</sub>, MnO<sub>2</sub>) on the absorption and cerebral distribution of manganese in rats. *Arch Toxicol* 71, no. 4: 223–30.
- Roels, H. A., P. Ghyselen, J. P. Buchet, E. Ceulemans, et R. R. Lauwerys. 1992. Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. *Br J Ind Med* 49, no. 1: 25–34.
- Roels, H. A., M. I. Ortega Eslava, E. Ceulemans, A. Robert, et D. Lison. 1999. Prospective study on the reversibility of neurobehavioral effects in workers exposed to manganese dioxide. *Neurotoxicology* 20, no. 2-3: 255–71.
- Rollin, H. A. Mathee J. Levin P. Theodorou et F. Wewers. 2005. Blood manganese concentrations among first-grade schoolchildren in two South African cities. *Environ Res* 97: 93–99.
- Rose, C., R. F. Butterworth, J. Zayed, L. Normandin, K. Todd, A. Michalak, L. Spahr, P. M. Huet, et G. Pomier Layrargues. 1999. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology* 117, no. 3: 640–4.
- Roth, J. A., L. Feng, J. Walowitz, et R. W. Browne. 2000. Manganese-induced rat pheochromocytoma (PC12) cell death is independent of caspase activation. *J Neurosci Res* 61, no. 2: 162–71.
- RTI (Research Triangle Institute). 2002. “Final Report. Manganese Exposure Study- Indianapolis. RTI/6550/002-06F. February, 2002.” .
- Rukgauer, M., J. Klein, et J. D. Kruse-Jarres. 1997. Reference values for the trace elements copper, manganese, selenium, and zinc in the serum/plasma of children, adolescents, and adults. *J Trace Elem Med Biol* 11, no. 2: 92–8.
- Salehi, F., G. Carrier, L. Normandin, G. Kennedy, R. F. Butterworth, A. Hazell, G. Therrien, D. Mergler, S. Philippe, et J. Zayed. 2001. Assessment of bioaccumulation and neurotoxicity in rats with portacaval anastomosis and exposed to manganese phosphate: a pilot study. *Inhal Toxicol* 13, no. 12: 1151–63.
- Salehi, F., D. Krewski, D. Mergler, L. Normandin, G. Kennedy, S. Philippe, et J. Zayed. 2003. Bioaccumulation and locomotor effects of manganese phosphate/sulfate mixture in Sprague-Dawley rats following subchronic (90 days) inhalation exposure. *Toxicol-Appl-Pharmacol* 191, no. 3: 264–71.
- Sanchez, D. J., J. L. Domingo, J. M. Llobet, et C. L. Keen. 1993. Maternal and developmental toxicity of manganese in the mouse. *Toxicol Lett* 69, no. 1: 45–52.
- Sandstrom, B., L. Davidsson, R. Eriksson, et M. Alpsten. 1990. Effect of long-term trace element supplementation on blood trace element levels and absorption of (75Se), (54Mn) and (65Zn). *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 4, no. 2: 65–72.
- Santé et Bien-être Canada. 1978. “Methylcyclopentadienyl Manganese Tricarbonyl (MMT): An Assessment of the Human Health Implications of its Use as a Gasoline Additive. 78-EHD-21.” .
- Santé Canada. 1998. *Exposure Factors for Assessing Total Daily Intake of Priority Substances by the General Population of Canada*.
- Santé Canada. 2003. “Manganese Neurotoxicity: Applying Epidemiological Results to the General Population. Summary Report of an Expert Panel Meeting, Dec.5–6, 2002.” Web page. Available at [http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/air/out-ext/effe/manganese/discussion\\_1\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/air/out-ext/effe/manganese/discussion_1_e.html).
- . 1994. “Une évaluation du risque concernant les produits de combustion de méthylcyclopentadiényl manganèse tricarbonyle (MMT) dans l’essence. Sommaire du rapport” .
- Santé Canada et Environment Canada. 1999. *Objectifs nationaux de qualité de l’air ambiant quant au matières particulaires – Rapport d’évaluation scientifique*. Ministre, Travaux publics et Services gouvernementaux Canada.
- Sassine, M. P., D. Mergler, R. Bowler, et H. K. Hudnell. 2002. Manganese accentuates adverse mental health effects associated with alcohol use disorders. *Biol Psychiatry* 51, no. 11: 909–21.
- Saxena, Kusum. 1967. The acute effect of manganese chloride on the central nervous system of rats. A preliminary report. *Indian Journal of Industrial Medicine* 13: 66–72.
- Serra, P. A., G. Esposito, P. Enrico, M. A. Mura, R. Migheli, M. R. Delogu, M. Miele, M. S. Desole, G. Grella, et E. Miele. 2000. Manganese increases L-DOPA auto-oxidation in the striatum of the freely moving rat: potential implications to L-DOPA long-term therapy of Parkinson’s disease. *Br J Pharmacol* 130, no. 4: 937–45.
- Seth, P. K., et S. V. Chandra. 1984. Neurotransmitters and neurotransmitter receptors in developing and adult rats during manganese poisoning. *Neurotoxicology* 5, no. 1: 67–76.
- Shinotoh, H., B. J. Snow, K. A. Hewitt, B. D. Pate, D. Doudet, R. Nugent, D. P. Perl, W. Olanow, et D. B. Calne. 1995. MRI and PET studies of manganese-intoxicated monkeys. *Neurology* 45, no. 6: 1199–204.
- Shukakidze, A., I. Lazriev, et N. Mitagvariya. 2003. Behavioral impairments in acute and chronic manganese poisoning in white rats. *Neurosci Behav Physiol* 33, no. 3: 263–7.
- Shukakidze, A. A., I. L. Lazriev, R. G. Khetsuriani, et T. Z. Bikashvili. 2002. Changes in neuroglial ultrastructure in various parts of the rat brain during manganese chloride poisoning. *Neurosci Behav Physiol* 32, no. 6: 561–6.

- Shukla, A., K. N. Agarwal, et G. S. Shukla. 1989. Effect of latent iron deficiency on metal levels of rat brain regions. *Biol Trace Elem Res* 22, no. 2: 141–52.
- Shukla, G. S., S. V. Chandra, et P. K. Seth. 1976. Effect of manganese on the levels of DNA, RNA, DNase and RNase in cerebrum, cerebellum and rest of brain regions of rat. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 39, no. 5: 562–9.
- Shukla, G. S., M. P. Dubey, et S. V. Chandra. 1980. Manganese-induced biochemical changes in growing versus adult rats. *Arch Environ Contam Toxicol* 9, no. 4: 383–91.
- Sinczuk-Walczak, H., M. Jakubowski, et W. Matczak. 2001. Neurological and neurophysiological examinations of workers occupationally exposed to manganese. *Int J Occup Med Environ Health* 14, no. 4: 329–37.
- Singh, I. 1984. Induction of gene conversion et reverse mutation by manganese sulphate and nickel sulphate in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 137, no. 1: 47–9.
- Singh, J., R. Husain, S. K. Tandon, P. K. Seth, et S. V. Chandra. 1974. Biochemical and histopathological alterations in early manganese toxicity in rats. *Environ Physiol Biochem* 4, no. 1: 16–23.
- Sjogren, B., A. Iregren, W. Frech, M. Hagman, L. Johansson, M. Tesarz, et A. Wennberg. 1996. Effects on the nervous system among welders exposed to aluminium and manganese. *Occup Environ Med* 53, no. 1: 32–40.
- Sloot, W. N., J. Korf, J. F. Koster, L. E. De Wit, et J. B. Gramsbergen. 1996. Manganese-induced hydroxyl radical formation in rat striatum is not attenuated by dopamine depletion or iron chelation *in vivo*. *Exp Neurol* 138, no. 2: 236–45.
- Sloot, W. N., A. J. van der Sluijs-Gelling, et J. B. Gramsbergen. 1994. Selective lesions by manganese and extensive damage by iron after injection into rat striatum or hippocampus. *J Neurochem* 62, no. 1: 205–16.
- Smargiassi, A. T. Larissa A. Masse M. Sergerie D. Mergler G. St. Amour P. Blot G. Hellier G. Huel. 2002. A comparative study of manganese and lead levels in human umbilical cords and maternal blood from two urban centers exposed to different gasoline additives. *Science Tot Environ* 290: 157–64.
- Spencer, A. 1999. Whole blood manganese levels in pregnancy and the neonate. *Nutrition* 15, no. 10: 731–4.
- Srivastava, R. S., R. C. Murthy, et S. V. Chandra. 1989. Effect of manganese on some bioantioxidants in various organs of protein-deficient rats. *Biochem Int* 18, no. 5: 903–12.
- St-Pierre, A., L. Normandin, G. Carrier, G. Kennedy, R. Butterworth, et J. Zayed. 2001. Bioaccumulation and locomotor effect of manganese dust in rats. *Inhal Toxicol* 13, no. 7: 623–32.
- Sturaro, A., G. Parvoli, L. Doretto, G. Allegri, et C. Costa. 1994. The influence of color, age, and sex on the content of zinc, copper, nickel, manganese, and lead in human hair. *Biol Trace Elem Res* 40, no. 1: 1–8.
- Suarez, N., et H. Eriksson. 1993. Receptor-mediated endocytosis of a manganese complex of transferrin into neuroblastoma (SHSY5Y) cells in culture. *J Neurochem* 61, no. 1: 127–31.
- Subramanian, K. S., J. C. Meranger, et R. T. Burnett. 1985. Kidney and liver levels of some major, minor and trace elements in two Ontario communities. *Sci Total Environ* 42, no. 3: 223–35.
- Suita, S., K. Masumoto, T. Yamanouchi, M. Nagano, et M. Nakamura. 1999. Complications in neonates with short bowel syndrome and long-term parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 23, no. 5 Suppl: S106–9.
- Sumino, K., K. Hayakawa, T. Shibata, et S. Kitamura. 1975. Heavy metals in normal Japanese tissues. Amounts of 15 heavy metals in 30 subjects. *Arch Environ Health* 30, no. 10: 487–94.
- Suzuki, H., J. Takanashi, N. Saeki, et Y. Kohno. 2003. Temporal parenteral nutrition in children causing t1 shortening in the anterior pituitary gland and globus pallidus. *Neuropediatrics* 34, no. 4: 200–4.
- Suzuki, Y., N. Fujii, H. Yano, T. Ohkita, A. Ichikawa, et K. Nishiyama. 1978. Effects of the inhalation of manganese dioxide dust on monkey lungs. *Tokushima J Exp Med* 25, no. 3-4: 119–25.
- Suzuki, Y., T. Mouri, Y. Suzuki, K. Nishiyama, et N. Fujii. 1975. Study of subacute toxicity of manganese dioxide in monkeys. *Tokushima J Exp Med* 22: 5–10.
- Sziraki, I., K. P. Mohanakumar, P. Rauhala, H. G. Kim, K. J. Yeh, et C. C. Chiueh. 1998. Manganese: a transition metal protects nigrostriatal neurons from oxidative stress in the iron-induced animal model of parkinsonism. *Neuroscience* 85, no. 4: 1101–11.
- Sziraki, I., P. Rauhala, et C. C. Chiueh. 1995. Novel protective effect of manganese against ferrous citrate-induced lipid peroxidation and nigrostriatal neurodegeneration *in vivo*. *Brain Res* 698, no. 1-2: 285–7.
- Tabacova, S. 1986. Maternal exposure to environmental chemicals. *Neurotoxicology* 7, no. 2: 421–40.
- Takagi, Y., A. Okada, K. Sando, M. Wasa, H. Yoshida, et N. Hirabuki. 2002. Evaluation of indexes of *in vivo* manganese status and the optimal intravenous dose for adult patients undergoing home parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 75, no. 1: 112–8.
- Takeda, A., T. Akiyama, J. Sawashita, et S. Okada. 1994. Brain uptake of trace metals, zinc and manganese, in rats. *Brain Res* 640, no. 1-2: 341–4.
- Takeda, A., J. Sawashita, et S. Okada. 1995. Biological half-lives of zinc and manganese in rat brain. *Brain Res* 695, no. 1: 53–8.
- . 1998. Manganese concentration in rat brain: manganese transport from the peripheral tissues. *Neurosci Lett* 242, no. 1: 45–8.
- Takser, L., D. Campagna, P. Blot, et G. Huel. 2003b. Could monoamine plasma levels and erythrocyte membrane ATPase activities at birth be predictive for future hand performance? *Pediatr Res* 54, no. 3: 358–63.
- Takser, L., J. Lafond, M. Bouchard, G. St-Amour, et D. Mergler. 2004a. Manganese levels during pregnancy and at birth: relation to environmental factors and smoking in a Southwest Quebec population. *Environ Res* 95, no. 2: 119–25.

- Takser, L., D. Mergler, S. De Grosbois, A. Smargiassi, et J. Lafond. 2004b. Blood manganese content at birth and cord serum prolactin levels. *Neurotoxicol Teratol* 26, no. 6: 811–5.
- Takser, L., D. Mergler, G. Hellier, J. Sahuquillo, et G. Huel. 2003a. Manganese, monoamine metabolite levels at birth, and child psychomotor development. *Neurotoxicology* 24, no. 4-5: 667–74.
- Talavera, E. J., J. L. Arcaya, D. Giraldoth, J. Suarez, et E. Bonilla. 1999. Decrease in spontaneous motor activity and in brain lipid peroxidation in manganese and melatonin treated mice. *Neurochem-Res* 24, no. 5: 705–8.
- Thibault, C., G. Kennedy, L. Gareau and J. Zayed. 2002. Preliminary assessment of atmospheric methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl and particulate manganese in selected urban sites. *J. Toxicol Environ Health, Part A*, 65: 503–511.
- Thiruchelvam, M., E. K. Richfield, B. M. Goodman, R. B. Baggs, et D. A. Cory-Slechta. 2002. Developmental exposure to the pesticides paraquat and maneb and the Parkinson's disease phenotype. *Neurotoxicology* 23, no. 4-5: 621–33.
- Tjalve, H., et J. Henriksson. 1999. Uptake of metals in the brain via olfactory pathways. *Neurotoxicology* 20, no. 2-3 : 181–95.
- Tjalve, H., C. Mejare, et K. Borg-Neczak. 1995. Uptake and transport of manganese in primary and secondary olfactory neurones in pike. *Pharmacol Toxicol* 77, no. 1: 23–31.
- Torra, M., M. Rodamilans, et J. Corbella. 2002. Biological monitoring of environmental exposure to manganese in blood samples from residents of the city of Barcelona, Spain. *Sci Total Environ* 289, no. 1-3: 237–41.
- Tracqui, A., J. Tayot, P. Kintz, G. Alves, M. A. Bosque, et P. Mangin. 1995. Determination of manganese in human brain samples. *Forensic Sci Int* 76, no. 3: 199–203.
- Tran, T. T., W. Chowanadisai, F. M. Crinella, A. Chicz-DeMet, et B. Lonnerdal. 2002a. Effect of high dietary manganese intake of neonatal rats on tissue mineral accumulation, striatal dopamine levels, and neurodevelopmental status. *Neurotoxicology* 23, no. 4-5: 635–43.
- Tran, T. T., W. Chowanadisai, B. Lonnerdal, L. Le, M. Parker, A. Chicz-Demet, et F. M. Crinella. 2002b. Effects of neonatal dietary manganese exposure on brain dopamine levels and neurocognitive functions. *Neurotoxicology* 23, no. 4-5 : 645–51.
- Treble, R. G., T. S. Thompson, et H. R. Lynch. 1998. Determination of copper, manganese and zinc in human liver. *Biometals* 11, no. 1: 49–53.
- Treinen, K. A., T. J. Gray, et W. F. Blazak. 1995. Developmental toxicity of mangafodipir trisodium and manganese chloride in Sprague-Dawley rats. *Teratology* 52, no. 2: 109–15.
- U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 2004. "Dosimetry of Particulate Matter."
- . 1994. "Reevaluation of Inhalation Health Risks Associated with Methylcyclopentadienyl Manganese Tricarbonyl (MMT) in Gasoline. EPA 600/R-94/062."
- U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency) . 1993. "Reference Concentration for Chronic Inhalation Exposure: Manganese. IRIS Database." <http://www.epa.gov/iris/subst/0373.htm#refinhal>.
- Ueda, F., K. B. Raja, R. J. Simpson, I. S. Trowbridge, et M. W. Bradbury. 1993. Rate of <sup>59</sup>Fe uptake into brain and cerebrospinal fluid and the influence thereon of antibodies against the transferrin receptor. *J Neurochem* 60, no. 1: 106–13.
- Uitti, R. J., A. H. Rajput, B. Rozdilsky, M. Bickis, T. Wollin, et W. K. Yuen. 1989. Regional metal concentrations in Parkinson's disease, other chronic neurological diseases, and control brains. *Can J Neurol Sci* 16, no. 3: 310–4.
- Ulrich, C. E., W. Rinehart, W. Busey, et M. A. Dorato. 1979. Evaluation of the chronic inhalation toxicity of a manganese oxide aerosol. II. Clinical observations, hematology, clinical chemistry and histopathology. *Am Ind Hyg Assoc J* 40, no. 4: 322–9.
- Vežér, T. A. Papp Z. Hoyk C. Varga M. Naray et L. Nagymajtenyi. 2005. Behavioral and neurotoxicological effects of subchronic manganese exposure in rats. *Environ. Toxicol Pharmacol.* 19: 797–810.
- Vitarella, D., O. Moss, et D. C. Dorman. 2000a. Pulmonary clearance of manganese phosphate, manganese sulfate, and manganese tetraoxide by CD rats following intratracheal instillation. *Inhal Toxicol* 12, no. 10: 941–57.
- Vitarella, D., B. A. Wong, O. R. Moss, et D. C. Dorman. 2000b. Pharmacokinetics of inhaled manganese phosphate in male Sprague-Dawley rats following subacute (14-day) exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 163, no. 3: 279–85.
- Wallace, L. 1994. *Personal Communication* .
- Wardle, C. A., A. Forbes, N. B. Roberts, A. V. Jawhari, et A. Shenkin. 1999. Hypermanganesemia in long-term intravenous nutrition and chronic liver disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 23, no. 6: 350–5.
- Weber, S., D. C. Dorman, L. H. Lash, K. Erikson, K. E. Vrana, et M. Aschner. 2002. Effects of manganese (Mn) on the developing rat brain: oxidative-stress related endpoints. *Neurotoxicology* 23, no. 2: 169–75.
- Webster, W. S., et A. A. Valois. 1987. Reproductive toxicology of manganese in rodents, including exposure during the post-natal period. *Neurotoxicology* 8, no. 3: 437–44.
- Weiss, B. 2005. Economic implications of manganese neurotoxicity. *Neurotoxicology* online.
- . 1999. Manganese in the context of an integrated risk and decision process. *Neurotoxicology* 20, no. 2-3: 519–25.
- Wennberg, A., A. Iregren, G. Struwe, G. Cizinsky, M. Hagman, et L. Johansson. 1991. Manganese exposure in steel smelters a health hazard to the nervous system. *Scand J Work Environ Health* 17, no. 4: 255–62.
- Witholt, R., R. H. Gwiazda, et D. R. Smith. 2000. The neurobehavioral effects of subchronic manganese exposure in the presence and absence of pre-parkinsonism. *Neurotoxicol Teratol* 22, no. 6: 851–61.
- Wright, R. O., C. Amarasiriwardena, A. D. Woolf, R. Jim, et D. C. Bellinger. 2006. Neuropsychological correlates of hair arsenic, manganese, and cadmium levels in school-age children residing near a hazardous waste site. *Neurotoxicology* 27, no. 2: 210–6.
- Yokel, R. A. 2002. Brain uptake, retention, and efflux of aluminum and manganese. *Environ Health Perspect* 110 Suppl 5 : 699–704.

- Yokel, R. A., et J. S. Crossgrove. 2004. Manganese toxicokinetics at the blood-brain barrier. *Res Rep Health Eff Inst*, no. 119: 7–58; discussion 59–73.
- Yokel, R. A., J. S. Crossgrove, et B. L. Bukaveckas. 2003. Manganese distribution across the blood-brain barrier. II. Manganese efflux from the brain does not appear to be carrier mediated. *Neurotoxicology* 24, no. 1: 15–22.
- Yokoi, K., M. Kimura, et Y. Itokawa. 1991. Effect of dietary iron deficiency on mineral levels in tissues of rats. *Biol Trace Elem Res* 29, no. 3: 257–65.
- Yoshikawa, K., M. Matsumoto, M. Hamanaka, et M. Nakagawa. 2003. A case of manganese induced parkinsonism in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J-Neurol-Neurosurg-Psychiatry* 74, no. 9: 1312–4.
- Youdim, M. B., et P. Riederer. 1997. Understanding Parkinson's disease. *Sci Am* 276, no. 1: 52–9.
- Young, T., J.E. Myers et M.L. Thompson. 2005. the nervous system effects of occupational exposure to manganese-measured as respirable dust-in a South African manganese smelter. *Neurotoxicology* 26(6):993–1000.
- Yukawa, M., K. Amano, M. Suzuki-Yasumoto, et M. Terai. 1980. Distribution of trace elements in the human body determined by neutron activation analysis. *Arch Environ Health* 35, no. 1: 36–44.
- Zaidi, S. H., R. K. S. Dogra, Ravi Shanker, et S. V. Chandra. 1973. Experimental infective manganese pneumoconiosis in guinea pigs. *Environmental Research* 6: 287–97.
- Zatta, P., R. Lucchini, S. van Rensburg J, et A. Taylor. 2003. The role of metals in neurodegenerative processes: aluminum, manganese, and zinc. *Brain-Res-Bull* 62, no. 1: 15–28.
- Zayed, J. 1994. Sampling Program for Respirable and Total Manganese in Air in Cities where MMT is Used in Gasoline (rapport à contrat non publié)
- Zayed, J., M. Mikhail, S. Loranger, G. Kennedy, et G. L'Esperance. 1996. Exposure of taxi drivers and office workers to total and respirable manganese in an urban environment. *Am Ind Hyg Assoc J* 57, no. 4: 376–80.
- Zayed, J., C. Thibault, L. Gareau, et G. Kennedy. 1999a. Airborne manganese particulates and methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT) at selected outdoor sites in Montreal. *Neurotoxicology* 20, no. 2-3: 151–7.
- Zayed, J. B. Hong et G. L'Esperance. 1999b. Characterization of manganese-containing particles collected from the exhaust emissions of automobiles running with MMT additive. 3341–46.
- Zhang, G., D. Liu, et P. He. 1995. [Effects of manganese on learning abilities in school children]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 29, no. 3: 156–8.
- Zhang, S., J. Fu, et Z. Zhou. 2005. Changes in the brain mitochondrial proteome of male Sprague-Dawley rats treated with manganese chloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 202, no. 1: 13–7.
- Zhang, S., Z. Zhou, et J. Fu. 2003. Effect of manganese chloride exposure on liver and brain mitochondria function in rats. *Environ-Res* 93, no. 2: 149–57.
- Zheng, W., S. Ren, et J. H. Graziano. 1998. Manganese inhibits mitochondrial aconitase: a mechanism of manganese neurotoxicity. *Brain Res* 799, no. 2: 334–42.
- Zheng, W., et Q. Zhao. 2001. Iron overload following manganese exposure in cultured neuronal, but not neuroglial cells. *Brain Res* 897, no. 1-2: 175–9.
- Zlotkin, S. H., S. Atkinson, et G. Lockitch. 1995. Trace elements in nutrition for premature infants. *Clin Perinatol* 22, no. 1: 223–40.
- Zlotkin, S. H. et B. Buchanan. 1986. Manganese intakes in intravenously fed infants. *Biol Trace Elem Res* 9: 271–80.
- Zwingmann, C., D. Leibfritz, et A. S. Hazell. 2004. Brain energy metabolism in a sub-acute rat model of manganese neurotoxicity: an ex vivo nuclear magnetic resonance study using. *Neurotoxicology* 25, no. 4: 573–87.
- Zwingmann, C., D. Leibfritz, et A. S. Hazell. 2003. Energy metabolism in astrocytes and neurons treated with manganese: relation among cell-specific energy failure, glucose metabolism, and intercellular trafficking using multinuclear NMR-spectroscopic analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 23, no. 6: 756–71.

## 9 ANNEXE A – DONNÉES SOMMAIRES DE L'ÉTUDE DE LUCCHINI ET COLL. (1999)

Les tableaux qui suivent présentent les résultats sommaires de l'ensemble de données de Lucchini et coll. utilisé par Santé Canada dans son analyse de l'évaluation du risque qui a été exposée dans les chapitres 6 et 7 du présent document. Les tableaux 9-1 et 9-2 fournissent de l'information sur les paramètres de santé utilisés dans les modèles significatifs, l'exposition au manganèse étant présentée sous la forme d'ARE et d'ARE5, en tenant compte des effets des facteurs

de confusion, comme il est indiqué dans les modèles au chapitre 6. Les valeurs pour les sujets exposés sont divisés en deux groupes : les sujets en deçà et au-delà de l'exposition médiane. Les tableaux 9-3 et 9-4 présentent les intervalles non ajustés, les moyennes, les médianes et des écarts-types pour les variables relatives aux facteurs de confusion, aux effets sur la santé et aux expositions.

**Tableau 9-1 Résumé des données de Lucchini et coll. : données ajustées pour les paramètres de santé ayant un dose-effet significatif avec ARE, selon les sujets non exposés et les travailleurs exposés au manganèse dont les valeurs ARE sont sous ou supérieures à la médiane.**

Description de la variable	Non exposés			Sous l'ARE médiane			Au-dessus de l'ARE médiane		
	n	moyenne	É.-T.	n	moyenne	É.-T.	n	moyenne	É.-T.
SPES-tapotement des doigts, main dominante	87	75,74911	7,172067	30	74,46508	9,722354	30	71,88038	7,255973
Log Luria Nebraska pouce-doigts, main non dominante	87	1,34631	0,099879	30	1,319754	0,075862	30	1,267886	0,083404
Luria Nebraska somme	87	56,29125	12,65423	30	51,12074	9,879656	30	47,93867	7,746958

**Tableau 9-2 Résumé des données de Lucchini et coll. : données ajustées pour les paramètres de santé ayant un dose-effet significatif avec ARE5, selon les sujets non exposés et les travailleurs exposés au manganèse dont les valeurs ARE5 sont sous ou supérieures à la médiane.**

Description de la variable	Non exposés			Sous l'ARE5 médiane			Au-dessus de l'ARE5 médiane		
	n	moyenne	É.-T.	n	moyenne	É.-T.	n	moyenne	É.-T.
SPES tapotement des doigts, main dominante	87	77,5023	7,217677	30	76,32147	9,965	30	73,53253	6,7624
SPES-Mémoire de chiffres élevé	87	5,310182	1,275771	30	5,501734	1,647524	30	4,707637	1,453824
SPES-Mémoire de chiffres moyen	87	6,507354	1,183593	30	6,530752	1,323769	29	5,908245	1,014018
Log SPES-Additions moyenne	87	3,637221	0,13478	30	3,62182	0,163403	29	3,701376	0,145275
Log Luria Nebraska pouce-doigts, main dominante	87	1,348098	0,114973	30	1,315085	0,071738	30	1,254221	0,095918
Log Luria Nebraska, pouce-doigts, main non dominante	87	1,310169	0,099374	30	1,284578	0,070138	30	1,214832	0,093325
Luria Nebraska, préhension de la main dominante	87	18,41369	3,267045	30	18,6473	3,298832	30	16,26851	2,736741
Log Luria Nebraska préhension de la main non dominante	87	0,77247	0,126042	30	0,703696	0,096692	30	0,704313	0,097998
Luria Nebraska somme	87	78,3556	12,04342	30	73,99726	9,248641	30	65,33374	9,72532
Log prolactine sérique	82	0,852404	0,159569	29	1,001893	0,318979	27	1,090744	0,241007

**Tableau 9-3 Résumé de l'ensemble de données de Lucchini et coll. : données non ajustées pour les variables continues de confusion, de l'exposition et de paramètres de santé chez les sujets témoins et les travailleurs exposés au manganèse.**

Variable	Définition	Non exposés					Exposés						
		N	Min	Max	Moyenne	Médiane	É.-T.	N	Min	Max	Moyenne	Médiane	É.-T.
<b>Variabiles confusionsnelles</b>													
A3	Âge (ans)	87	27,00	62,00	42,56	43,00	8,81	60	25,00	60,00	42,15	42,50	8,21
A4	Intérêt pour l'étude (%)	87	25,00	100,00	79,30	85,00	21,17	60	25,00	100,00	82,97	93,50	19,98
A6	Années de scolarité	87	5,00	14,00	9,33	9,00	2,70	60	1,00	14,00	7,35	8,00	2,35
A8	Nombre de cigarettes/jour	87	0,00	40,00	11,83	10,00	11,34	60	0,00	50,00	12,89	10,00	13,16
A9	Nombre d'années d'usage du tabac	87	0,00	45,00	12,55	10,00	12,24	60	0,00	38,00	13,20	10,00	12,60
A10	Nombre de cafés/jour	87	0,00	7,50	2,69	2,50	1,79	60	0,00	15,00	2,76	2,50	2,35
A11	Nombre de thés/jour	87	0,00	3,50	0,24	0,00	0,50	60	0,00	4,00	0,40	0,00	0,78
A12	Grammes d'alcool/jour	87	0,00	89,75	20,58	19,00	20,06	60	0,00	105,00	23,21	16,15	28,34
A13	Nombre d'enfants	87	0,00	4,00	1,30	1,00	1,04	60	0,00	6,00	1,58	2,00	1,15
A15	Problème de sommeil score 1 (échelle 1-5)	87	1,00	5,00	2,06	2,00	1,28	60	1,00	5,00	1,77	1,00	1,14
A16	Problème de sommeil score 2 (échelle 1-5)	87	1,00	5,00	1,59	1,00	0,96	60	1,00	5,00	1,75	1,00	1,19
A17	Problème de sommeil score 3 (échelle 1-5)	87	1,00	4,00	1,31	1,00	0,60	60	1,00	3,00	1,18	1,00	0,50
A18	Problème de sommeil score 4 (échelle 1-5)	87	1,00	5,00	2,72	3,00	1,61	60	1,00	5,00	2,47	2,00	1,61
A19	Bruit au travail (% subjectif)	87	0,00	100,00	38,22	40,00	31,97	59	0,00	100,00	51,75	50,00	29,63
<b>Variabiles des résultats (scores)</b>													
C2	SPES-tapotement des doigts main dominante	87	42,00	87,00	64,13	64,00	7,66	60	38,00	80,00	62,25	63,00	9,46
C3	SPES-tapotement des doigts non dominante	87	39,00	78,00	60,20	59,00	6,85	60	40,00	77,00	58,43	60,00	7,77
C4	SPES-Symboles-Chiffres moyenne	87	2388,00	6131,00	3592,87	3440,00	809,35	60	2407,00	6816,00	3657,60	3425,50	962,15
C5	SPES-Symboles-Chiffres É.-T.	87	589,00	3817,00	1589,38	1416,00	812,81	60	503,00	8576,00	1551,55	1257,00	1148,02
C6	SPES-Mémoire de chiffres élevé	87	4,50	9,50	7,17	7,50	1,30	60	3,50	10,50	6,57	6,50	1,79
C7	SPES-Mémoire de chiffres moyenne	87	2,14	8,64	5,88	5,86	1,24	60	3,50	9,07	5,33	5,00	1,35
C8	SPES-Additions moyenne	87	2699,00	8000,00	4823,44	4493,00	1591,88	60	2554,00	8000,00	5291,37	4822,00	1924,00
C9	SPES-Additions É.-T.	87	285,00	2309,00	976,43	934,00	296,01	60	110,00	1464,00	878,57	860,00	279,00
C10	CATSYS-C indice	87	36,00	164,00	116,17	118,00	31,21	60	18,00	161,00	105,12	105,00	30,37
C11	CATSYS-Pronation/Supination lente moyenne	87	-0,22	0,05	-0,08	-0,06	0,06	60	-0,20	0,03	-0,06	-0,06	0,05
C12	CATSYS-Pronation/Supination lente É.-T.	87	0,02	0,28	0,05	0,05	0,03	60	0,02	0,25	0,06	0,05	0,03
C13	CATSYS-Pronation/Supination rapide moyenne	87	-0,11	0,03	-0,04	-0,03	0,03	60	-0,14	0,04	-0,03	-0,03	0,03
C14	CATSYS-Pronation/Supination rapide É.-T.	87	0,01	0,10	0,03	0,02	0,02	60	0,01	0,15	0,04	0,03	0,03
C15	CATSYS-Temps de réaction moyenne	87	0,16	0,30	0,20	0,20	0,03	60	0,16	0,31	0,22	0,21	0,03
C16	CATSYS-Temps de réaction É.T.	87	0,01	0,09	0,03	0,03	0,01	60	0,01	0,11	0,04	0,03	0,02
C17	TREMBLEMENTS-Indice T	87	26,00	166,00	94,60	97,00	28,71	60	23,00	165,00	91,65	91,50	28,28
C18	TREMBLEMENTS-Intensité	87	0,08	0,40	0,14	0,12	0,06	60	0,06	0,42	0,15	0,14	0,06
C19	TREMBLEMENTS-F50 fréquence	87	2,70	10,70	6,99	7,00	1,25	60	4,90	8,80	7,23	7,20	0,71
C20	TREMBLEMENTS-F50 dispersion	87	0,90	5,40	3,18	3,20	1,05	60	0,90	4,90	2,63	2,60	0,87
C21	TREMBLEMENTS-Harmonique	87	0,79	0,97	0,91	0,91	0,04	60	0,78	0,97	0,89	0,90	0,05
C22	LURIA N. pouce-doigts main dominante	87	9,00	30,00	19,17	18,00	5,10	60	7,00	25,00	16,33	16,00	3,47
C23	LURIA N. pouce-doigts main non dominante	87	11,00	31,00	19,38	19,00	4,45	60	7,00	24,00	16,88	16,00	3,64
C24	LURIA N. préhension de la main dominante	87	5,00	26,00	13,30	13,00	3,79	60	4,00	21,00	12,45	12,00	3,32
C25	LURIA N. préhension de la main non dominante	87	2,00	10,00	5,94	6,00	1,64	60	2,00	7,00	4,60	5,00	0,96
C26	LURIA N. préhension de la main en alternance	87	3,00	10,00	5,79	6,00	1,46	60	2,00	9,00	4,82	5,00	1,17
C27	NVCST œil droit 1,5	87	20,00	75,00	38,20	35,00	8,80	60	18,33	58,33	37,89	35,00	8,70
C28	NVCST œil gauche 1,5	87	20,00	75,00	38,72	35,00	9,04	60	20,00	58,33	38,15	35,00	8,52
C29	NVCST œil droit 3,0	87	21,00	113,33	76,69	85,00	17,97	60	24,00	141,67	75,29	85,00	24,53
C30	NVCST œil gauche 3,0	87	15,00	113,33	75,26	85,00	19,80	60	24,00	113,33	76,74	85,00	19,71
C31	NVCST œil droit 6,0	87	11,00	145,00	86,07	88,33	32,94	60	17,67	165,00	87,55	88,33	39,44
C32	NVCST œil gauche 6,0	87	11,00	145,00	88,07	88,33	37,20	60	17,67	145,00	87,52	88,33	35,82
C33	NVCST œil droit 12	87	5,00	112,67	57,33	57,33	29,01	60	2,67	112,67	52,20	52,46	29,75
C34	NVCST œil gauche 12	87	4,33	112,67	57,03	55,00	30,97	60	0,00	100,33	52,89	53,91	29,22
C35	NVCST œil droit 18	87	0,00	40,00	19,48	17,00	12,37	60	0,00	40,00	14,60	12,50	9,62
C36	NVCST œil gauche 18	87	0,00	48,33	19,55	18,67	12,31	60	0,00	51,33	16,58	15,17	11,57
PRL	Prolactine sérique (µg/l)	82	2,55	16,36	6,91	6,47	2,58	56	0,40	56,49	12,06	9,33	8,45
<b>Variabiles de l'exposition</b>													
ARE5	Exposition respirable moyenne, 5 ans (µg/m <sup>3</sup> )	87	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	60	1,10	145,43	41,79	33,51	34,88
ARE	Exposition respirable moyenne (µg/m <sup>3</sup> )	87	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	60	1,21	285,16	70,92	51,42	66,88
B6	Mn dans le sang (µg/l)	87	2,00	9,50	6,00	6,00	1,69	60	4,00	19,00	9,71	9,45	3,22
B7	Mn dans l'urine (µg/l)	87	0,10	7,00	1,17	0,60	1,41	60	0,40	6,50	3,20	3,00	1,46
B8	Mn dans l'urine/créatinine (µg/g créatinine)	87	0,06	5,00	0,67	0,33	0,84	60	0,30	5,00	1,81	1,70	0,99
B9	Pb dans le sang (µg/dl)	87	2,00	42,00	8,49	7,00	5,74	60	4,00	28,00	10,97	9,50	5,09

**Tableau 9-4 Résumé de l'ensemble de données de Lucchini et coll. : données non ajustées pour les variables confusionnelles catégorielles, divisées en valeurs pour les sujets témoins et les travailleurs exposés.**

Variable	Variable	Niveau	Définition	Fréquence chez les S. non exposés	Fréquence chez les S. exposés
A5	Type de quart de travail	1	Nuit	9/87	23/60
		2	Jour pas la nuit	44/87	1/60
		3	Pas de quart	34/87	36/60
A7	Habitudes de consommation de tabac	1	Fumeur	57/87	37/60
		2	Non-fumeur	30/87	20/60
		3	Ex-fumeur	0/87	3/60
A14	Passe-temps	0	Non	76/87	57/60
		1	oui	10/87	3/60
A20	Utilisation de médicaments à action générale	0	aucun	63/87	46/60
		1	benzodiazépines	5/87	3/60
		2	anti-inflammatoires	8/87	3/60
		3	antibiotiques	1/87	1/60
		4	H2-bloquants	8/87	2/60
		5	hydroxyde d'Al	1/87	1/60
		6	oméprazole	2/87	2/60
		7	diurétique	1/87	1/60
		8	antihypertenseur	1/87	4/60
		9	allopurinol	0/87	1/60
A21	Pathologies générales	10	insuline	1/87	0/60
		0	aucune	85/87	59/60
		1	bronchite chronique	1/87	0/60
		2	diabète	1/87	0/60
A22	Exposition antérieure à des substances neurotoxiques	3	douleur lombaire/dos	0/87	1/60
		0	non	81/87	52/60
		1	oui	6/87	8/60