

Ce rapport exprime les vues collectives d'un Groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par le Programme des Nations Unies pour l'Environnement, l'Organisation internationale du Travail ou l'Organisation mondiale de la Santé.

~ Critères d'hygiène de l'environnement 17

LE MANGANÈSE

Publié sous l'égide du Programme des Nations Unies pour l'Environnement, de l'Organisation internationale du Travail et de l'Organisation mondiale de la Santé



Organisation mondiale de la Santé
Genève, 1981

ISBN 92 4 254073 0

© Organisation mondiale de la Santé, 1981

Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé bénéficient de la protection prévue par les dispositions du Protocole N° 2 de la Convention universelle pour la Protection de Droit d'Auteur. Pour toute reproduction ou traduction partielle ou intégrale, une autorisation doit être demandée au Bureau des Publications, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse. L'Organisation mondiale de la Santé sera toujours très heureuse de recevoir des demandes à cet effet.

Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part du Secrétariat de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites.

La mention de firmes et de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

IMPRIMÉ EN FINLANDE

79/4338 — Vammala — 1800

TABLE DES MATIÈRES

CRITÈRES D'HYGIÈNE DE L'ENVIRONNEMENT POUR LE MANGANÈSE

1. RÉSUMÉ ET RECOMMANDATIONS EN VUE DES ÉTUDES ULTÉRIEURES	9
1.1 Résumé	9
1.1.1 Méthodes d'analyse	9
1.1.2 Sources et voies d'exposition	10
1.1.3 Caractère essentiel du manganèse	11
1.1.4 Ampleur de l'exposition environnementale	11
1.1.5 Métabolisme	12
1.1.6 Effets sur les animaux d'expérience	13
1.1.7 Effets sur l'homme	14
1.1.7.1 Exposition professionnelle	14
1.1.7.2 Exposition de la communauté	15
1.1.8 Composés organiques du manganèse	16
1.2 Recommandations en vue des études ultérieures	16
1.2.1 Méthodes d'analyse	16
1.2.2 Exposition environnementale	17
1.2.3 Métabolisme	17
1.2.4 Expérimentation animale	17
1.2.5 Etudes épidémiologiques et cliniques chez l'homme ..	18
2. PROPRIÉTÉS ET MÉTHODES D'ANALYSE	18
2.1 Propriétés physico-chimiques du manganèse et de ses com- posés	18
2.2.1 Collecte et préparation des échantillons	21
2.2.2 Séparation et concentration	23
2.2.3 Méthodes de dosage	23
2.2.3.1 Spectroscopie optique	23
2.2.3.2 Spectroscopie d'absorption atomique	24
2.2.3.3 Analyse par activation neutronique	25
2.2.3.4 Fluorescence X	25
2.2.3.5 Autres méthodes	26
2.2.3.6 Comparabilité des méthodes	27
3. SOURCES DE MANGANÈSE DANS L'ENVIRONNEMENT	27
3.1 Sources naturelles	27
3.2 Production industrielle et consommation	28
3.2.1 Utilisations	29
3.2.2 Contamination par l'élimination des déchets	30
3.2.3 Autres sources de pollution	30
4. CONCENTRATIONS DANS L'ENVIRONNEMENT ET EX- POSITIONS CORRESPONDANTES	32
4.1 Air	32
4.1.1 Air ambiant	32
4.1.2 Atmosphère des lieux de travail	35
4.2 Eau	36
4.3 Sol	38
4.4 Aliments	38
4.5 Exposition globale aux diverses sources environnementales	40
TRANSPORT ET TRANSFORMATION DANS L'ENVIRONNE- MENT	41

5.1 Réactions thermiques et photochimiques dans la basse atmosphère	41
5.2 Décomposition dans l'eau douce et l'eau de mer	42
5.3 Précipitations atmosphériques	43
5.4 Ruissellement dans les eaux douces et l'eau de mer	43
5.5 Utilisation microbienne dans le sol	43
5.6 Fixation par le sol et les végétaux	44
5.7 Bioconcentration	45
5.8 Emploi d'organomanganiques comme additifs dans les carburants	45
6. MÉTABOLISME DU MANGANÈSE	46
6.1 Absorption	46
6.1.1 Absorption par inhalation	46
6.1.2 Absorption par les voies digestives	46
6.2 Distribution	48
6.2.1 Distribution dans l'organisme humain	48
6.2.2 Distribution dans l'organisme des animaux	52
6.2.3 Mécanismes de transport	54
6.3 Indicateurs biologiques de l'exposition au manganèse	54
6.4 Elimination	55
6.5 Hémikrèse	56
6.5.1 Chez l'homme	57
6.5.2 Chez les animaux	57
7. CARENCE EN MANGANÈSE	59
7.1 Rôle métabolique du manganèse	59
7.2 Carence et besoins en manganèse chez l'homme	59
7.3 Carence en manganèse chez les animaux	61
8. ETUDES EXPÉRIMENTALES SUR LES EFFETS DU MANGANÈSE	62
8.1 Dose létale médiane	62
8.2 Effets sur divers organes, appareils et systèmes	62
8.2.1 Système nerveux central	62
8.2.2 Appareil respiratoire	64
8.2.3 Foie	66
8.2.4 Effets cardio-vasculaires	67
8.2.5 Effets hématologiques	67
8.3 Effets sur la reproduction	68
8.4 Cancérogénicité	68
8.5 Pouvoir mutagène et anomalies chromosomiques	69
8.6 Effets divers	69
8.7 Toxicité des organomanganiques employés comme additifs dans les carburants	70
8.8 Mécanismes et effets toxiques	72
9. ETUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET CLINIQUES	74
9.1 Exposition professionnelle et effets sur la santé	74
9.2 Exposition de la population générale et effets correspondants	82
9.3 Etudes cliniques	85
9.3.1 Etudes pathomorphologiques	85
9.3.2 Etudes thérapeutiques	86
9.4 Sensibilité à l'intoxication manganique	88
9.5 Interaction	89
10. ÉVALUATION DES DANGERS POUR LA SANTÉ HUMAINE DE L'EXPOSITION AU MANGANÈSE ET À SES COMPOSÉS	
10.1 Contributions relatives de l'air, des aliments et de l'eau dans l'apport total	

10.1.1	Population générale	90
10.1.2	Groupes exposés professionnellement	91
10.2	Besoins et carence en manganèse	
10.3	Rapports entre les effets et l'exposition	92
10.3.1	Population générale	92
10.3.2	Groupes exposés professionnellement	94
10.3.2.1	Effets sur le système nerveux central	94
10.3.2.2	Pneumonie manganique	95
10.3.2.3	Effets non spécifiques au niveau des voies respiratoires	96
10.3.2.4	Diagnostic de l'intoxication manganique et indices d'exposition	96
10.3.2.5	Sensibilité et interaction	97
10.4	Organomanganiques	97
10.5	Conclusions et recommandations	98
10.5.1	Exposition professionnelle	99
10.5.2	Exposition de la population générale	100
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES		101

AVERTISSEMENT AUX LECTEURS DES DOCUMENTS SUR LES CRITÈRES

Bien que tout ait été mis en oeuvre pour que les renseignements contenus dans les documents de critères soient présentés avec le plus d'exactitude possible sans en retarder indûment la publication, il est possible que des erreurs se soient glissées dans les textes déjà publiés ou apparaissent dans des publications ultérieures. Dans l'intérêt de tous les utilisateurs des documents de critères relatifs à l'hygiène de l'environnement, les lecteurs sont priés de bien vouloir indiquer à la Division de l'Hygiène de l'Environnement, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse, les erreurs qu'ils ont pu relever afin qu'elles puissent faire l'objet de rectificatifs qui seront joints aux volumes ultérieurs.

En outre, tous les spécialistes des questions abordées dans les présents documents de critères sont priés de bien vouloir communiquer au Secrétariat de l'OMS toutes les données publiées importantes qui auraient pu être omises par inadvertance et dont la publication serait de nature à modifier l'évaluation des risques pour la santé résultant de l'exposition à l'agent en cause. Ces données pourront ainsi être prises en considération lors de la mise à jour et du réexamen des conclusions exprimées dans les présents documents.

GRUPE DE TRAVAIL OMS DES CRITÈRES D'HYGIÈNE DE L'ENVIRONNEMENT POUR LE MANGANÈSE

Membres

- Dr M. Cikrt, Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie, Prague, Tchécoslovaquie
Dr G. J. van Esch, Toxicologie et chimie alimentaire, Institut national de la santé publique, Bilthoven, Pays-Bas (*Président*)
Dr G. F. Hueter, Environmental Research Center, US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique
Dr I. C. Munro, Division Recherche toxicologique, Bureau d'innocuité des produits chimiques, Ministère de la Santé nationale et du bien-être social, Ottawa, Ontario, Canada (*Rapporteur*)
Dr H. Oyanguren, Institut de médecine du travail et de pollution atmosphérique, Service national de santé, Santiago, Chili
Dr M. Šarić, Institut de recherche médicale et de médecine du travail, Zagreb, Yougoslavie
Dr S. Šigan, Institut Sysin d'hygiène générale et communautaire, Moscou, URSS
Dr N. Skovortsova, Laboratoire de lutte contre la pollution atmosphérique, Institut Sysin d'hygiène générale et communautaire, Moscou, URSS
Professeur M. Tati, Ministère de la Santé publique, Ecole de Médecine de l'Université de Gifu, Gifu, Japon
Dr I. Ulanova, Institut d'hygiène industrielle et des maladies professionnelles, Moscou, URSS (*Vice-Président*)

Représentants d'autres Organisations

- Dr H. M. Mollenhauer, Division Géophysique, pollution mondiale et santé, Programme des Nations Unies pour l'Environnement, Nairobi, Kenya
Dr D. Djordjević, Division Sécurité et Hygiène du travail, Bureau international du Travail
Mme M. Th. van der Venne, Direction Santé et Sécurité, Commission des Communautés européennes, Luxembourg

Secrétariat

- Dr Y. Hasegawa, Médecin, Lutte contre la pollution du milieu et contre les risques liés à l'environnement, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
Dr H. de Koning, Spécialiste scientifique, Lutte contre la pollution du milieu et contre les risques liés à l'environnement, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
Dr J. E. Korneev, Spécialiste scientifique, Lutte contre la pollution du milieu et contre les risques liés à l'environnement, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
Dr G. E. Lambert, Spécialiste scientifique, Médecine du Travail, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
Dr B. Marschall, Médecin, Médecine du Travail, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
Dr V. B. Vouk, Chef de l'Unité Lutte contre la pollution du milieu et contre les risques liés à l'environnement, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse (*Secrétaire*)

CRITÈRES D'HYGIÈNE DE L'ENVIRONNEMENT POUR LE MANGANÈSE

Un Groupe de travail OMS des critères d'hygiène de l'environnement pour le manganèse s'est réuni à Genève, du 22 au 26 septembre 1975. Le Dr B. H. Dieterich, Directeur de la Division de l'hygiène du milieu à l'OMS, a ouvert la réunion au nom du Directeur général. Le Groupe de travail a procédé à l'étude et à la révision du deuxième projet du document consacré aux critères d'hygiène de l'environnement pour le manganèse et s'est livré à une évaluation des risques que l'exposition au manganèse et ses composés fait courir à la santé.

Les deux premiers projets du document ont été rédigés par le Dr P. S. Elias, du Ministère de la Santé et de la Sécurité sociale, Londres, Angleterre. Le premier projet était fondé sur les observations reçues des points focaux nationaux du Programme OMS des critères d'hygiène de l'environnement situés en Bulgarie, aux Etats-Unis d'Amérique, au Japon, en Nouvelle-Zélande, au Royaume-Uni et en URSS. Le second projet a été préparé sur la base des observations reçues de deux sources, d'une part, les points focaux du Programme situés dans plusieurs pays (Canada, Chili, Etats-Unis d'Amérique, Grèce, Japon, Nouvelle-Zélande, Pays-Bas, Pologne, Suède, Tchécoslovaquie et URSS) et, d'autre part, diverses organisations: Commission des Communautés européennes, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture, Ethyl Corporation, Union internationale des sciences biologiques, Union internationale de Chimie pure et appliquée, Commission économique pour l'Europe des Nations Unies et Organisation météorologique mondiale. Quant au troisième projet, qui a été distribué aux membres du Groupe de travail en vue de recueillir leurs observations, il a été rédigé, avec l'assistance du Secrétariat, par le Dr P. S. Elias et par le Dr I. C. Munro, Bureau d'innocuité des produits chimiques, Ministère de la Santé nationale et du bien-être social, Ontario (Canada). Des observations complémentaires ont été reçues au sujet de ce projet du Dr R. J. M. Horton, US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, Etats-Unis d'Amérique) et du Professeur M. Piscator, Institut Karolinska, Stockholm (Suède). Pour donner suite aux recommandations formulées par un Groupe consultatif de l'OMS sur l'application des critères d'hygiène de l'environnement réuni à Bilthoven, Pays-Bas, du 2 au 5 mai 1977, le projet définitif a été rédigé par le Dr H. Nordman, Institut de Médecine du Travail, Helsinki, Finlande, compte tenu des observations reçues de divers membres du Groupe d'étude ainsi que d'

Professeur P. S. Papavasiliou, New York Hospital Centre-Cornell Medical Center, New York, Etats-Unis d'Amérique, et du Professeur M. Piscator.

Le concours de ces institutions nationales, organisations internationales et experts privés a été inestimable. Le Secrétariat tient plus particulièrement à remercier le Dr P. S. Elias, le Dr I. C. Munro et le Dr H. Nordman de leur aide au cours des phases successives de la préparation du document.

Ce document est principalement fondé sur les publications originales dont la liste figure à la section des Références bibliographiques, mais de nombreux renseignements utiles ont en outre été tirés de publications consacrées à l'étude et à l'évaluation du caractère essentiel et de la toxicité du manganèse, à savoir celle de Cotzias (1958, 1962), Stokinger (1962), Schroeder et al. (1966), Suzuki et al. (1973a, 1973b, 1973c), OMS (1973), Groupe de travail OMS (1973), US Environmental Protection Agency (1975), Centre international de recherche sur le Cancer (1976) et Šarić (1978). En raison de circonstances impréveres, il n'a pas été possible de neurettre à jour le document au delà de 1978.

On trouvera des précisions sur le Programme OMS de critères d'hygiène de l'environnement, y compris la définition de certains termes fréquemment utilisés dans les documents de la série, dans l'introduction générale au Programme qui a été publiée en même temps que le document consacré au mercure (Critères d'hygiène de l'environnement 1, Mercure, Organisation mondiale de la Santé, Genève, 1977) et qu'on peut maintenant se procurer sous forme d'un tiré à part.

1. RÉSUMÉ ET RECOMMANDATIONS EN VUE DES ÉTUDES ULTÉRIEURES

1.1 Résumé

1.1.1 Méthodes d'analyse

De nombreuses méthodes d'analyse sont utilisables pour le dosage du manganèse dans les milieux ambiants et dans les échantillons biologiques. La méthode la plus fréquemment employée est la spectroscopie d'absorption atomique qui paraît suffisamment sensible pour la plupart des applications analytiques. La précision et la validité des résultats de l'analyse dépendent dans une large mesure de la façon dont les échantillons, biologiques ou environnementaux ont été recueillis et conservés avant l'analyse. Par exemple, dans le

cas d'un échantillon d'air, il importe de veiller à prélever des particules «respirables». Dans le cas d'échantillons biologiques à faible teneur en manganèse, la contamination des échantillons constitue parfois une difficulté réelle.

1.1.2 Sources et voies d'exposition

Le manganèse constitue l'un des éléments les plus abondants de l'écorce terrestre; on le rencontre un peu partout, dans les sols, les sédiments, les roches, l'eau et les produits biologiques. Les principales sources de pollution artificielle par le manganèse sont associées à la fabrication d'alliages, d'acier et de produits sidérurgiques. Comme autres sources, il faut citer l'exploitation minière, la fabrication et l'utilisation d'engrais et de fongicides et la fabrication d'oxydes de manganèse de synthèse et de piles sèches. Les composés organométalliques à base de manganèse qui sont employés comme additifs dans les carburants constituent une source négligeable actuellement mais pourrait entraîner une exposition notablement accrue si leur usage se généralisait. Dans le sol, la concentration^a moyenne du manganèse va de 500 à 900 mg/kg tandis que, dans l'eau de mer, elle est comprise entre 0,1 et 5 $\mu\text{g/litre}$. Dans les eaux superficielles, la teneur en manganèse peut aller de 1 à 500 $\mu\text{g/litre}$, encore que ces valeurs puissent être largement dépassées dans les régions où le manganèse est abondant à l'état naturel. Dans l'eau potable, la concentration moyenne du manganèse est de l'ordre de 5 à 25 $\mu\text{g/litre}$.

On trouve du manganèse dans toutes les denrées alimentaires, généralement à des concentrations inférieures à 5 mg/kg. Mais cette concentration peut être nettement supérieure dans certains produits comme les céréales, les noix, les coquillages et les fruits de mer, allant parfois jusqu'à dépasser 30 mg/kg. Dans les feuilles de thé traitées, la teneur en manganèse peut atteindre plusieurs centaines de milligrammes par kilogramme.

Le manganèse est dosable dans la quasi totalité des échantillons d'air renfermant des substances particulières en suspension. Dans l'air ambiant de régions rurales ou urbaines non polluées, la concentration moyenne annuelle varie de 0,01 à 0,07 $\mu\text{g/m}^3$. En revanche, dans les régions où sont implantées des industries du manganèse, la moyenne annuelle peut dépasser 0,5 $\mu\text{g/m}^3$ et, à l'occasion, 8 $\mu\text{g/m}^3$. Environ 80 % du manganèse renfermé dans ces substances particulières en suspension est associé à des particules

^a Dans tout le présent document, le terme «concentration» vise la concentration massique, sauf indication contraire.

dont le «diamètre médian en masse» (DE)^a est inférieur à 5 μm , c'est-à-dire des particules «respirables». Cette association du manganèse à des particules de petites dimensions favorise une large distribution de cet élément dans l'atmosphère.

1.1.3 Caractère essentiel du manganèse

Le manganèse constitue un oligo-élément essentiel à la fois pour l'homme et les animaux. Il est indispensable à la formation du tissu conjonctif et du tissu osseux ainsi qu'à la croissance, au métabolisme des glucides et des lipides, au développement de l'oreille interne chez l'embryon et aux fonctions de reproduction. On a découvert que le manganèse possède des fonctions biochimiques qui lui sont propres, par exemple un rôle de catalyseur dans la formation des liaisons glucosamine-sérine au cours de la synthèse des mucopolysides du cartilage.

Les études sur l'apport et le bilan du manganèse chez l'homme permettent d'estimer les besoins quotidiens à 2–3 mg/jour pour l'adulte et à au moins 1,25 mg/jour chez l'enfant avant l'adolescence. Les déficiences en manganèse qui ont été constatées chez des animaux très variés n'ont été décrites qu'une seule fois chez l'homme, en association avec l'avitaminose K et l'absence accidentelle de manganèse dans le régime alimentaire. Chez le nouveau-né, on observe un bilan nettement négatif, par suite de l'excrétion du manganèse à partir de réserves tissulaires constituées au cours de la vie foetale. Cependant, aucun symptôme de déficience n'a été constaté.

1.1.4 Ampleur de l'exposition environnementale

Les aliments représentent la principale source de manganèse pour l'homme. L'apport quotidien varie de 2 à 9 mg, selon l'importance relative dans le régime alimentaire des aliments riches en manganèse, plus spécialement les céréales et le thé. Chez le jeune enfant, jusqu'à l'adolescence, l'apport quotidien est d'environ 0,06–0,08 mg/kg, tandis que chez les nourrissons alimentés au sein ou au biberon il n'est que d'environ 0,002–0,004 mg/kg de poids corporel. L'eau de boisson apporte une quantité variable allant de quelques microgrammes jusqu'à 200 μg , la moyenne s'établissant à 10–50 μg /jour.

^a Le diamètre médian en masse correspond au diamètre de la particule de masse médiane, c'est-à-dire de la particule qui partage la distribution granulométrique en deux ensembles de masse égale. Dans la suite du présent document, on parlera de «diamètre équivalent» (DE).

Dans les régions où n'existent pas d'industries qui déversent du manganèse dans l'atmosphère, l'apport quotidien de manganèse atmosphérique est inférieur à 2 μg /jour pour la population générale. Au voisinage de grandes fonderies, l'apport peut s'élever jusqu'à 4 μg /jour et il peut même atteindre 10 μg dans les zones d'implantation d'industries du ferromanganèse ou du silicomanganèse, avec des concentrations de pointe supérieures à 200 μg /jour sur 24 h.

1.1.5 Métabolisme

L'appareil respiratoire et le tractus gastro-intestinal constituent les principales voies d'absorption du manganèse. On ne dispose pas de données quantitatives, mais il semble peu probable que la peau joue un rôle important dans l'absorption des composés minéraux du manganèse, encore qu'elle représente une voie possible pour l'absorption des dérivés organo-manganiques.

On ignore qu'elle est la proportion du manganèse inhalé qui est absorbé. Une certaine proportion des particules inhalées sont éliminés sous l'action conjuguée des cils vibratiles et des cellules muqueuses puis avalées de sorte qu'elles peuvent être absorbées au niveau gastro-intestinal. Les quelques renseignements dont on dispose sur l'absorption du manganèse à ce niveau montre que, chez l'adulte en bonne santé, le taux d'absorption est inférieur à 5 %, encore qu'il puisse être plus élevé chez les sujets anémiés. Cette conclusion est corroborée par les résultats d'études sur le rat et la souris. On est mal renseigné sur l'absorption du manganèse au niveau gastro-intestinal chez le nourrisson et l'enfant et on ignore en grande partie quel est le mécanisme de résorption au niveau des voies digestives.

Chez les animaux d'expérience, des études de charge préliminaire à l'aide d'aliments très riches en manganèse ont montré qu'il y avait diminution du taux d'absorption et que ce taux semblait considérablement plus élevé chez le jeune rat que chez le rat adulte.

Pour un homme de 70 kg, la charge totale en manganèse est d'environ 10–20 mg. Le transport du manganèse dans le plasma s'opère par liaison à une β_1 -globuline, très probablement la sidérophiline, ce qui assure une large distribution dans tout l'organisme. Le manganèse se concentre dans des tissus riches en mitochondries, et la concentration la plus élevée s'observe au niveau du foie, du pancréas, des reins et des intestins. Il peut également franchir la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire. L'hémikrèse du manganèse est de 37 jours environ pour l'ensemble de l'organisme mais semble plus longue pour le cerveau. Les concentrations tissulaires sont remarquablement stables chez l'homme, tout au long de sa vie. On sait que les variations de l'excrétion ont un rôle important dans l'homéostasie du manganèse,

mais des études récentes ont montré que des variations d'absorption avaient également leur importance.

L'élimination du manganèse minéral s'opère essentiellement par les selles. Le principal véhicule d'excrétion est la bile dont une partie est réabsorbée dans la circulation entéro-hépatique. Dans une certaine mesure, il y a également excrétion de manganèse avec le sucre pancréatique et à travers la paroi intestinale; ces voies peuvent prendre une importance accrue en cas de conditions anormales par exemple l'obstruction des voies biliaires ou une intensification de l'exposition au manganèse. On a montré que 0,1–1,3% seulement de l'apport quotidien de manganèse minéral est normalement excrété dans les urines. En revanche, l'excrétion est plus élevée au niveau du rein après exposition à des dérivés organiques du manganèse-tricarbonyle, ce qui démontre que ces composés, employés comme additifs dans l'essence, sont métabolisés dans l'organisme.

1.1.6 Effets sur les animaux d'expérience

Des effets toxiques ont été obtenus au niveau du système nerveux central sur diverses espèces animales, notamment le rat et le singe, principalement par administration de dioxyde ou de dichlorure de manganèse. Chez un singe, l'inhalation de dioxyde de manganèse administré en aérosol à des concentrations de 0,6–3,0 mg/m³ au cours de 95 périodes de 1 h chacune réparties sur 4 mois, a provoqué des signes typiques d'une atteinte du système nerveux central. Des signes de troubles à ce même niveau ont également suivi l'administration parentérale de dioxyde ou de dichlorure de manganèse tandis que l'administration orale avait des effets moins nets, vraisemblablement par suite d'une résorption médiocre au niveau gastro-intestinal. Les lésions histopathologiques observées chez les animaux intoxiqués étaient dégénératives et intéressaient principalement le striatum et le pallidum, encore qu'on en ait également observé au niveau des noyaux sous-thalamiques, du cortex, du cerveau, du cervelet et du tronc cérébral. On a montré que le manganèse provoque une déplétion en dopamine et probablement en sérotonine dans les noyaux gris centraux chez le singe, le lapin et le rat. Ces observations biochimiques expliquent peut-être, en partie, les effets neurotoxiques du manganèse.

Chez le rat, des réactions inflammatoires ont été obtenues par administration intratrachéale de dioxyde de manganèse à la concentration de 0,3 mg/m³ pendant 4 mois, à raison de 5–6 h par jour; des marbrures ont été également observées à la radiographie pulmonaire chez les singes exposés au même composé par inhalation (0,7 mg/m³). On a constaté que le dioxyde de soufre avait une action synergistique avec le dioxyde de manganèse sur les voies respiratoires du cobaye.

Des altérations biochimiques et histopathologiques ont été signalées dans d'autres systèmes ou appareils, notamment au niveau du foie. Des lésions testiculaires ont été mises en évidence chez le rat après administration par voie intraveineuse de permanganate à raison de 50 mg/kg de poids corporel et chez le lapin après administration de dichlorure de manganèse à la dose de 3,5 mg/kg. L'injection intrapéritonéale de sulfate de manganèse(II) (15 injections de 10 mg/kg de poids corporel) chez la souris a augmenté l'incidence des tumeurs pulmonaires; en revanche, l'action cancérogène, mutagène et tératogène éventuelle du manganèse nécessite de nouvelles études.

1.1.7 Effets sur l'homme

1.1.7.1 Exposition professionnelle

L'intoxication chronique par le manganèse constitue un risque professionnel dans les mines de manganèse et les usines de traitement du minerai, dans les fabriques d'alliages de manganèse et les fabriques de piles sèches ainsi que dans le soudage. Cette intoxication est caractérisée par des manifestations psychologiques et neurologiques, les signes neurologiques étant étroitement apparentés à ceux qui accompagnent d'autres troubles du système nerveux au niveau extrapyramidal, tout spécialement le parkinsonisme. Des rapports d'autopsies concernant des cas d'intoxications manganiques chroniques ont signalé que les lésions du système nerveux central étaient plus graves au niveau du striatum et du pallidum mais qu'elles s'observaient également au niveau du locus-niger. Dans un cas, l'analyse nécropsique a mis en évidence un abaissement de la concentration de dopamine. Cette observation, combinée aux données de l'expérimentation animale et au fait qu'un précurseur de la dopamine, la L-dopa, s'est révélée efficace dans le traitement de l'intoxication chronique par le manganèse, permet de conclure que la voie dopaminergique intervient dans l'étiologie des manifestations extrapyramidales de cette maladie.

La sensibilité individuelle aux effets nocifs du manganèse est extrêmement variable. La dose minimale pour induire des effets au niveau du système nerveux central n'est pas connue, mais on observe des signes d'effets nocifs pour des concentrations atmosphériques allant de 2 à 5 mg/m³.

A maintes reprises, on a signalé que la pneumonie avait une incidence accrue chez les ouvriers des mines ou des industries du manganèse; pourtant, les données disponibles ne permettent pas d'établir de relations du type exposition-effet. Il se peut que la distribution granulométrique et la nature des composés de manganèse aient plus d'importance que la concentration massique de cet

élément dans l'air. Il en va peut-être de même dans le cas des effets non spécifiques signalés au niveau des voies respiratoires chez des mineurs et des ouvriers. Le tabagisme semble avoir une action synergétique avec le manganèse dans la production de ces effets.

A défaut d'indicateurs biologiques fiables de l'exposition, il est difficile de poser précocement le diagnostic d'intoxication manganique. La recherche de symptômes subjectifs doit être répétée à intervalles réguliers, au moyen d'examens cliniques complétés par le dosage du manganèse dans le sang et les urines. Le dosage du manganèse dans les selles peut donner des indications utiles sur l'exposition.

Une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'intoxication manganique a permis d'introduire de nouveaux médicaments pour son traitement. Dans de nombreux cas, de bons résultats ont été obtenus avec un précurseur de la dopamine, l'hydroxy-3 L-tyrosine (L-dopa). L'emploi d'agents chélateurs aurait également exercé des effets favorables, mais parfois uniquement de façon temporaire et essentiellement au cours des premiers stades de l'intoxication. Il ne faut pas attendre d'améliorations sous l'effet de ce traitement quand les structures neurologiques ont déjà été lésées.

1.1.7.2 Exposition de la communauté

Des effets nocifs ont été signalés dans la population générale au voisinage d'installations de traitement du manganèse. En 1939, on a rapporté une augmentation de la mortalité et de la morbidité associées à la pneumonie lobaire à Sauda (Norvège) où fonctionnait une fabrique de ferro-manganèse et de silicomanganèse. Il y avait une corrélation positive entre le taux de mortalité et la quantité d'alliage de manganèse fabriquée. Le manganèse présent dans l'air était sous forme d'oxyde de Mn(II, III) (Mn_3O_4) et avait une concentration pouvant atteindre $45 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Dans une autre étude, on a enregistré une fréquence accrue des symptômes rhino-pharyngés et un affaiblissement de la fonction respiratoire chez des écoliers exposés au manganèse atmosphérique, à la concentration de $4-7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (concentration moyenne sur 5 jours), par comparaison avec un groupe de sujets témoins non exposés. Il faut cependant noter que sur une courte durée (1 h), l'échantillonnage de la fumée de l'usine rabattue par le vent a fourni une concentration maximale de $260 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Au terme d'une étude de 4 ans réalisée dans une population vivant à proximité d'une fabrique de ferromanganèse, on a constaté que l'exposition au manganèse, même à une concentration de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ seulement, pouvait être associée à l'augmentation de l'incidence des maladies respiratoires aiguës. Cependant, il se peut que d'autres

facteurs dont il n'a pas été suffisamment tenu compte aient contribué à ce résultat.

Dans une étude, on a signalé que les avortements et les mortinaissances étaient plus fréquents chez les femmes d'ouvriers exposés au manganèse depuis 10 à 20 ans que dans un groupe témoin. L'étude est cependant difficile à évaluer car aucune indication n'a été fournie à propos de divers facteurs, tels que la profession des épouses des travailleurs considérés.

1.1.8 Composés organiques du manganèse

Il existe deux groupes de composés organiques du manganèse qui ont une importance du point de vue toxicologique. L'éthylène-bis-dithiocarbamate de manganèse (Manèbe) est utilisé comme fongicide pour la protection des cultures vivrières. Du point de vue toxique, la fraction manganique n'a que peu d'importance tandis que la fraction organique joue un rôle dans un problème plus important associé à ce type de fongicide. Les manganèse-tricarboyles constituent l'autre groupe de composés organiques du manganèse d'intérêt toxicologique. On s'en sert comme additifs dans l'essence sans plomb et il semble que leur utilisation soit appelée à se développer. Après combustion, une petite fraction seulement du composé est émise et elle subit rapidement une décomposition photochimique qui aboutit à la formation de composés encore mal identifiés. L'exposition aux manganèse-tricarboyles risque donc de constituer un danger en milieu professionnel tandis que l'exposition de la communauté au composé initial demeurera très faible, même si l'emploi de ces additifs se développe. Pourtant, il en résulterait une augmentation de l'exposition de la communauté au manganèse minéral, et éventuellement, à d'autres produits de combustion. Le rat, le cobaye et le singe ont été exposés expérimentalement au manganèse atmosphérique résultant de la combustion de méthylcyclopentadiényl-manganèse tricarboyle (MMT), aboutissant à une concentration atmosphérique du manganèse comprise entre 12 et 5 000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, pendant une durée variable de 66 semaines au maximum, sans effets nocifs apparents. En revanche, la teneur tissulaire en manganèse a augmenté chez des singes exposés à une concentration atmosphérique de cet élément égale à 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

1.2 Recommandations en vue des études ultérieures

1.2.1 Méthodes d'analyse

Des comparaisons interlaboratoires sont indispensables pour déterminer l'exactitude des méthodes disponibles pour le dosage du

manganèse. Des études complémentaires devront permettre de fixer la granulométrie des particules de manganèse en suspension dans l'air inspiré de façon qu'on puisse évaluer avec plus de précision l'apport total par la voie respiratoire.

1.2.2 Exposition environnementale

Des données plus précises sont indispensables au sujet de l'apport en manganèse, spécialement par inhalations. Il est nécessaire de mieux comprendre les phénomènes de transport du manganèse dans l'environnement et les facteurs qui interviennent à cet égard et d'explorer plus en détail les risques de bioaccumulation qui peuvent en découler dans certains compartiments de l'environnement.

1.2.3 Métabolisme

Des études de chimiobiocinétique sont nécessaires pour identifier de façon plus précise les mécanismes en cause dans l'absorption et l'élimination du manganèse au niveau des voies digestives et de l'appareil respiratoire, aussi bien chez les animaux d'expérience que dans les populations exposées, en vue de mieux comprendre les facteurs dont dépendent ces phénomènes. Il faudra déterminer les concentrations tissulaires qui s'accompagnent d'effets nocifs et prêter une attention particulière au rôle de l'état nutritionnel et de l'âge dans le métabolisme du manganèse.

1.2.4 Expérimentation animale

Des données plus complètes sont nécessaires au sujet des effets à long terme des faibles concentrations de manganèse pour établir des relations dose-réponse. De nouvelles études sont en outre nécessaires au sujet de la neurotoxicité et du pouvoir cancérigène, tératogène et mutagène éventuel du manganèse ainsi que sur les facteurs qui peuvent influencer la toxicité de cet élément-nutrition, âge, état morbide et présence d'autres polluants.

Le rôle du manganèse en tant que nutriment essentiel est insuffisamment connu et de nouvelles études devront être consacrées au rôle biochimique de ce métal de façon à mieux comprendre les mécanismes de sa toxicité et d'élaborer une base rationnelle en vue du traitement de l'intoxication manganique.

1.2.5 Etudes épidémiologiques et cliniques chez l'homme

Des études sont indispensables pour élucider les caractéristiques dose-effet et dose-réponse du manganèse, en s'attachant plus particulièrement aux effets d'une inhalation prolongée d'un air à faible teneur en manganèse sur le système nerveux central et l'appareil respiratoire. Les interactions avec d'autres polluants, le régime alimentaire, l'âge, et l'état général doivent être étudiés plus en détail. Il est indispensable de parvenir à une compréhension plus approfondie des effets du manganèse sur le système cardio-vasculaire, notamment sur la tension artérielle et le myocarde. Il convient d'établir des procédures diagnostiques fiables en vue du traitement de l'intoxication manganique en prêtant une attention particulière à l'élaboration de méthodes de dépistage précoce. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les risques de toxicité pour l'embryon associés au manganèse et à ses composés dans les collectivités où ce métal a une concentration atmosphérique élevée. Il est possible que l'emploi de composés organiques du manganèse se développe sous forme d'additifs dans les carburants. Il en résulterait une augmentation de l'exposition de la population générale au manganèse et sans doute à d'autres produits résultant de la combustion de l'additif. Il convient donc d'examiner, dans le cadre d'études expérimentales et épidémiologiques rigoureuses, les risques que peut faire courir à la santé publique l'utilisation des composés organiques du manganèse comme additifs dans les carburants.

2. PROPRIÉTÉS ET MÉTHODES D'ANALYSE

2.1 Propriétés physico-chimiques du manganèse et de ses composés

Le manganèse Mn (numéro atomique $Z = 25$, masse atomique relative $A_r = 54,938$) figure dans le groupe VIIb de la classification périodique des éléments, à côté du technétium et du rhénium. Il appartient à la première série des éléments du bloc d, ou éléments de transition, comme le titane, le vanadium, le chrome, le nickel et le cuivre. Par suite de leur configuration électronique, les éléments de transition possèdent certaines propriétés caractéristiques: ce sont tous des métaux existant à divers états d'oxydation et formant de nombreux composés colorés et paramagnétiques. Plusieurs éléments de transition jouent un rôle important dans les systèmes biologiques.

A l'état élémentaire, le manganèse est un métal cassant de couleur gris clair, très réactif, dont la température de fusion est de

1244 °C et la température d'ébullition de 1962 °C. Après le fer et le titane, il s'agit du métal de transition le plus commun. Il peut se présenter dans les composés à divers degrés d'oxydation, dont les plus fréquents sont +2, +3 et +7.

Les sels manganoux (sels de manganèse(II) ou de Mn^{2+}) sont pour la plupart solubles dans l'eau à l'exception du phosphate et du carbonate qui ont une solubilité assez faible. Parmi les dihalogénures du manganèse, il faut citer $MnCl_2$, $MnBr_2$ et MnI_2 . L'addition d'ion oxyhydrile à des solutions de Mn^{2+} conduit à la précipitation d'un hydroxyde blanc gélatineux $Mn(OH)_2$. On connaît également l'oxyde MnO et le sulfure MnS . Les complexes de manganèse(II) sont en général faiblement colorés (rose pâle). A de nombreux égards, Mn^{2+} est analogue à Mg^{2+} et peut prendre sa place dans de nombreuses molécules biologiques.

Dans l'oxyde mixte Mn_3O_4 (hausmannite), le manganèse est présent à la fois à l'état d'oxydation +2 et +3, la formule pouvant s'écrire $MnOMn_2O_3$. L'ion manganique $Mn(III)$ ou Mn^{3+} s'hydrolyse facilement en solution faiblement acide en Mn^{2+} et MnO_2 . Les complexes de manganèse(III) et de manganèse(IV) semblent jouer un rôle important dans la photosynthèse.

Le dioxyde de manganèse (MnO_2) se trouve à l'état naturel sous forme de pyrolusite et constitue le composé le plus important de manganèse(IV). Il est insoluble dans l'eau et dans les acides froids. A l'état d'oxydation 4, le manganèse est peu fréquent: on le trouve dans les »hypomanganates», de couleur bleue.

Le manganèse(VI) existe sous forme d'ion manganate MnO_4^{2-} vert foncé qui est instable, sauf en solution très alcaline. Autrement, il se dismute en donnant notamment du $Mn(+7)$. Ce permanganate qui constitue un bon agent oxydant en solution basique, est réduit à l'état de Mn^{2+} en solution acide.

Les propriétés de certains composés minéraux du manganèse sont récapitulés au tableau 1.

Le manganèse peut former divers complexes, particulièrement à l'état d'oxydation +2. L'état +1 se rencontre dans des hexacyanures complexes comme $K_5Mn(CN)_6$, ce manganocyanure existant également à l'état d'oxydation 3 sous la forme $K_3Mn(CN)_6$.

Le manganèse entre dans la composition de divers organomanganiques comme le manganèse-pentacarbonyle $Mn_2(CO)_{10}$, le pentacarbonyle manganate de sodium ($NaMn(CO)_5$) et le manganocène $(C_5H_5)_2Mn$. Toutefois, le composé le plus intéressant en pratique est le méthylcyclopentadiényl-manganèse tricarbonyle $(CH_3C_5H_4Mn(CO)_3)$ souvent désigné sous des noms variés comme TMT, Cl-2 ou Ak-33 X («antiknock» 33 X) et employé comme additif dans le fuel oil, comme agent anti-fumée, et dans l'essence, comme antidétonant, généralement en complément du plomb tétraéthyle.

Tableau 1. Propriétés physico-chimiques du manganèse et de certains composés de manganèse

Composé	Formule chimique	Masse atomique ou masse moléculaire	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C)	Solubilité
Manganèse	Mn	54,94	1244	1962	Se décompose dans l'eau chaude ou l'eau froide; soluble dans les acides dilués.
Acétate de Mn(II)	Mn(C ₂ H ₃ O ₂) ₂	173,02			Soluble dans l'eau froide (décomposition); soluble dans l'alcool.
Carbonate de Mn(II)	MnCO ₃	114,95	décomposition		Soluble dans l'eau froide; soluble dans les acides dilués.
Dichlorure de manganèse	MnCl ₂	125,84	650	1190	Soluble dans l'eau chaude et l'eau froide et dans l'alcool.
Nitrate de Mn(II)	Mn(NO ₃) ₂ · H ₂ O	251,01	25,8	1294	Soluble dans l'eau chaude et l'eau froide et dans l'alcool.
Oxyde de Mn(II, III)	Mn ₂ O ₃	228,81	1705		Soluble dans l'acide chlorhydrique.
Dioxyde	MnO ₂	86,94	- 0,535		Soluble dans l'acide chlorhydrique.
Oxyde de Mn(III)	Mn ₂ O ₃	157,87	- 0,1080		Soluble dans l'acide chlorhydrique.
Metasilicate de Mn(II)	MnSiO ₃	131,02	1323		Soluble dans les acides.
Sulfate de Mn(II)	MnSO ₄	151,00	700	850	Insoluble dans l'eau et l'acide chlorhydrique.
Sulfate de Mn(III)	Mn ₂ (SO ₄) ₃	398,06	160	décomposition	Soluble dans l'eau chaude et l'eau froide et dans l'alcool.
Sulfure de Mn(II)	MnS	87,00	décomposition		Se décompose dans l'eau, soluble dans l'acide chlorhydrique dilué.
Sulfure de Mn(IV)	MnS ₂	119,07	décomposition		Soluble dans l'eau chaude et l'eau froide, l'acide sulfurique, l'alcool et l'acétone.
Permanganate de potassium	KMnO ₄	158,00	décomposition	< 240	Se décompose dans l'alcool.

2.2.1 Collecte et préparation des échantillons

Pour la collecte des produits présents dans l'environnement, il convient d'utiliser des systèmes d'échantillonnage non métalliques et de prendre les précautions voulues pour éviter la contamination au cours des analyses.

Les filtres destinés à recueillir les particules atmosphériques doivent être choisis avec soin pour que les résultats ne soient pas faussés par la présence de traces de manganèse dans le matériau filtrant. De façon générale, le choix des techniques d'échantillonnage de l'air dépend de l'objet de l'analyse. Les échantillonnages d'air à grand volume et les filtres du type cyclone sont coûteux, nécessitent un branchement électrique et sont inadaptés pour les opérations de surveillance de grande ampleur en des points multiples. L'emploi des jauges de sédimentation normalisées est limité à la collecte de particules d'un diamètre supérieur à 5 μm . Pour les particules de plus faible diamètre, la sédimentation ne peut intervenir qu'à la suite d'impacts. Au Japon, on utilise un échantillonneur d'air à fort volume pour les matières particulaires en suspension et un échantillonneur à faible volume du type cyclone pour les particules en suspension d'un diamètre inférieur ou égal à 10 μm (Agence de l'Environnement, Japon, 1972).

L'emploi de mousse du genre Sphagnum est utile pour comparer le volume des dépôts dans différentes régions ou étudier les variations saisonnières de la sédimentation dans une même région. On peut également se servir d'échantillonneurs en continu dans lesquels on fait passer un volume d'air déterminé à travers un papier filtre ou recueillir simultanément l'eau de pluie et les poussières qui se déposent à sec sur du papier filtre à l'abri de la pluie. Selon la pratique normale dans les études d'émission, l'échantillonnage du manganèse auprès de sources permanentes de pollution atmosphérique s'effectue de façon isocinétique, à l'aide d'un train d'échantillonnage qui recueille le manganèse avec un bon rendement. Dans la méthode d'échantillonnage à la source employé aux Etats-Unis par l'Environmental Protection Agency (1971), il est possible d'analyser les particules qui sont recueillies dans la sonde, sur le filtre et dans les impacteurs à eau.

Les gaz d'échappement d'une automobile renferment du manganèse à l'état de particules. La concentration varie selon la teneur du carburant en manganèse et, éventuellement, la concentration des additifs à base de manganèse. Ces particules peuvent être recueillies par échantillonnage de la totalité ou d'une certaine proportion des gaz d'échappement chauds ou par un échantillonnage proportionnel d'un mélange des gaz d'échappement avec l'air, ce qui permet le refroidissement et la condensation des composés de masse atomique relativement élevée qui sont associés dans les gaz d'échappement à

des particules de faible durée d'existence. La seconde méthode permet d'évaluer de façon plus réaliste la masse et la composition des particules primitivement présentes dans les gaz d'échappement. Dans cette technique, la collecte des particules peut se faire à l'aide d'un filtre unique, d'un filtre multiple, d'une jauge bêta (Dresia & Spohr, 1971) ou de divers dispositifs assurant la répartition des particules selon plusieurs classes granulométriques. Les échantillons gazeux peuvent être prélevés soit à l'aide d'un piège froid, soit par chromatographie.

Les considérations qui suivent sont importantes quand on recueille des échantillons d'eau en vue de la recherche du manganèse: a) choix des types d'échantillonnage; b) fréquence d'échantillonnage; c) nature de l'équipement d'échantillonnage; et d) préparation des échantillons (Brown et al., 1970). En général, la préparation des échantillons peut être réduite au minimum mais il est possible d'opérer par lyophilisation.

Les échantillons d'eau doivent être immédiatement filtrés après leur collecte, sur membrane ou sur un autre matériau filtrant convenable, si l'on souhaite distinguer la phase soluble de la phase particulaire. Une fois les particules recueillies sur un filtre, les problèmes d'analyse sont les mêmes que dans le cas de l'air. Aucune précaution particulière n'est nécessaire dans la manipulation et le stockage des échantillons solides et aqueux pour ce qui est du choix des équipements et des récipients.

Par suite de la valeur extrêmement faible de la concentration du manganèse dans certains tissus biologiques et certains liquides organiques, la contamination des échantillons constitue une difficulté majeure, qu'on a souvent tendance à négliger ou à sous-estimer. Il est probable que la grande dispersion des valeurs indiquées pour la concentration du manganèse, par exemple, dans le sérum (section 6.2.1) s'explique en partie par cette contamination.

Les instruments en acier sont considérés comme inadaptés pour la préparation des biopsies tissulaires et l'on a proposé de les remplacer par des outils tranchants en quartz ou en verre; on a également envisagé l'emploi d'un faisceau laser (Becker & Maienthal, 1975). Selon Versieck et al. (1973a), les aiguilles radioactives de Menghini qui sont utilisées dans les biopsies hépatiques provoqueraient une contamination par le manganèse à raison de 30%. On a également indiqué que le prélèvement d'échantillons de sang par piqûre cutanée est inférieur aux ponctions veineuses par suite d'introduction de manganèse tissulaire dans l'échantillon (Papavasiliou & Cotzias, 1961). Le simple transfert du sang à travers les aiguilles classiques en acier a posé de sérieux problèmes de contamination des échantillons (Cotzias et al., 1966), ce qui a conduit Kel-Fhubs à proposer l'emploi d'aiguilles en platine rhodié pour éliminer ce problème (Becker & Maienthal, 1975).

Un très important problème de contamination peut se poser du fait de certains anticoagulants. Bethard et al. (1964) ont signalé une concentration de manganèse atteignant $3,56 \mu\text{g/ml}$ dans l'héparine tandis qu'il y en avait seulement $0,00014 \mu\text{g/ml}$ dans une solution ACD. Par suite, quand on utilisait comme anticoagulant de l'héparine, la concentration du manganèse atteignait $0,17 \pm 0,03 \mu\text{g/ml}$ contre $0,00014 \mu\text{g/ml}$ avec la solution ACD.

L'échantillonnage des pilosités peut être compliqué par le fait que le manganèse est associé aux structures renfermant de la mélanine de sorte que les cheveux noirs ou châtains ont une teneur beaucoup plus élevée en manganèse que les cheveux blancs (Cotzias et al., 1964).

2.2.2 Séparation et concentration

En principe, il n'est pas nécessaire d'utiliser des techniques particulières pour séparer le manganèse des autres métaux avant de procéder à l'analyse ou à la concentration des échantillons. Les méthodes chromatographiques utilisables pour le dosage du manganèse ont fait l'objet d'une mise au point de Fishbein (1973).

2.2.3 Méthodes de dosage

2.2.3.1 Spectroscopie optique

Un certain nombre de chercheurs ont eu recours à la spectroscopie pour le dosage des oligo-éléments, notamment du manganèse. Moyennant certaines adaptations concernant la préparation des échantillons, on peut utiliser les méthodes spectroscopiques classiques indifféremment pour des minerais, des particules atmosphériques ou des échantillons biologiques (Cholak & Hubbard, 1960; Tipton, 1963; Angelieva, 1969, 1970, 1971; Bugaeva, 1969; Carlberg et al., 1971; El Alfy et al., 1973; Pépin et al., 1973). La spectroscopie a l'avantage d'être applicable à la plupart des éléments avec une spécificité et une sensibilité satisfaisantes et d'être applicable au dosage simultané de plusieurs éléments (US Environmental Protection Agency [Agence des Etats-Unis pour la Protection de l'Environnement], 1972, 1973). Le dosage par spectrométrie d'émission a l'inconvénient d'être très délicat, d'où le recours obligatoire à un personnel extrêmement qualifié. En outre, l'appareillage est coûteux, et la méthode, très complexe, comporte des seuils de détection trop élevés pour qu'on puisse déceler la présence de métaux peu concentrés (Thompson et al., 1970).

2.2.3.2 Spectroscopie d'absorption atomique

C'est actuellement la méthode la plus couramment utilisée pour doser le manganèse car elle est relativement simple et rapide et possède une sensibilité élevée. Son application à des échantillons d'air atmosphérique a été décrite par Thompson et al. (1970), Begak et al. (1972) et Muradov & Muradova (1972). La méthode comporte assez peu de possibilités de perturbation sauf, éventuellement, les effets provenant de la matrice qu'il est généralement possible d'éviter. La silice extraite des filtres en fibre de verre peut être gênante si elle n'est pas éliminée par addition de calcium à la solution, avant l'analyse (Slavin, 1968). Des méthodes d'absorption atomique ont en outre été utilisées pour doser le manganèse dans l'eau et divers matériaux. Pratiquement aucune préparation n'est nécessaire sur l'échantillon en solution (Thompson et al., 1970; Tichy et al., 1971; US Environmental Protection Agency 1974).

Les atomiseurs sans flamme ont l'avantage de permettre le dosage, avec une grande sensibilité, de petits échantillons. L'idée de la méthode remonte à L'vov (1961) qui cherchait à éviter les perturbations provoquées par les réactions se produisant au sein de la flamme. Cependant, la précision des résultats n'est pas nécessairement bonne car l'atomisation peut facilement être affectée par diverses conditions, par exemple le type d'échantillon qui peut éventuellement coller à la paroi de la nacelle. Ces difficultés sont spécialement graves quand on procède à l'atomisation directe d'échantillons biologiques. Diverses techniques utilisant un four en graphite ou une baguette en carbone sont utilisables pour l'analyse directe d'échantillons d'eau, mais il faut vérifier qu'il n'y a pas de perturbations dues à la matrice, et le cas échéant, les éliminer. La concentration de l'eau douce peut se faire simplement par évaporation. D'autres variantes ont été mises au point pour des substrats biologiques, des denrées alimentaires, divers sols et les produits végétaux (Ajemian & Whitman, 1960; Suzuki, 1968; Suzuki et al., 1968; Obelanskaja et al., 1971; Bak et al., 1972; Van Ormer & Purdy, 1973).

Une méthode dosage par absorption atomique dans laquelle l'échantillon est directement aspiré dans le brûleur a été décrite pour le dosage du méthylcyclopentadiényl-manganèse tricarbonyle (MMT) dans l'essence. L'inconvénient de cette méthode est qu'elle ne permet pas de distinguer le MMT des autres composés du manganèse (Bartels & Wilson, 1969).

Selon la nature de la prise d'essai ou de la solution échantillon introduite dans l'atomiseur, on peut classer les méthodes d'absorption atomique en deux méthodes: a) une méthode directe où la prise d'essai, éventuellement dissoute, est utilisée telle quelle, et b) la méthode d'extraction par solvant dans laquelle l'atomisation est

précédée d'une purification et d'une concentration opérées par extraction au moyen d'un solvant. Les effets de matrice très importants qui sont exercés par les solutions salines nécessitent une extraction préliminaire, ce qui implique généralement une concentration. Sont également souvent utilisés l'échange d'ions au moyen d'agents chélateurs (Riley & Taylor, 1968) et l'extraction par solvant (Hasegawa & Ijichi, 1973).

2.2.3.3 *Analyse par activation neutronique*

Comme pour plusieurs autres éléments, cette méthode présente une spécificité et une sensibilité élevées en cas de très faible concentration du manganèse (Dams et al., 1970). Toutefois, l'utilisateur doit savoir que l'activation neutronique d'échantillons biologiques peut provoquer la production d'isotopes gênants pour le dosage du manganèse. Les échantillons irradiés sont traités selon une technique de séparation chimique avec une certaine quantité d'entraîneur puis dosés par spectrométrie gamma. La mesure porte sur la raie gamma du ^{56}Mn à 1810,7 keV. Cette méthode est utilisable pour contrôler les résultats obtenus avec d'autres méthodes d'analyse et pour doser le manganèse présent à une très faible concentration dans un petit nombre d'échantillons. Il est essentiel de recueillir la matière particulaire sur des filtres à très faible teneur en oligo-éléments (papier filtre sans cendre). Des variantes de cette méthode ont été appliquées au dosage du manganèse dans le sang et le sérum (Cotzias et al., 1966) et dans les végétaux (Hatamov et al., 1972).

2.2.3.4 *Fluorescence X*

La spectroscopie par fluorescence X permet d'analyser, sans destruction, les éléments dans les sédiments et les particules.

Elle permet de doser le manganèse en solution à condition de préparer l'échantillon par lyophilisation. Birks et al. (1972) ont réalisé en 100 secondes une analyse élémentaire complète extrêmement sensible au moyen d'analyseurs multicanaux comportant 14 à 24 cristaux. Cependant, il est nécessaire de distinguer le manganèse de structure, non réactif, qui est incorporé dans les particules et les sédiments des phases absorbées plus réactives, organogènes et évaporitiques. La question a été étudiée par Chester & Hughes (1967) qui ont proposé d'utiliser à cette fin une technique sélective comportant une attaque acide. Le dosage du manganèse dans l'eau a été effectué par Watanabe et al. (1972) à l'aide d'un entraîneur de nickel, avec un seuil de détection égal à 0,03 μg . Une autre méthode qui a été mise au point pour l'analyse de divers éléments dont le manganèse, consiste dans une analyse par émissions de rayons X

provoquée par bombardement protonique (Johansson et al., 1975). Cette méthode permet de déceler la présence de quelques microgrammes de manganèse dans des échantillons de poussières recueillis à l'aide d'un impacteur.

2.2.3.5 *Autres méthodes*

La méthode au periodate constitue la méthode d'analyse chimique classique par voie humide des échantillons d'air renfermant du manganèse. D'après l'American Conference of governmental industrial hygienists, cette méthode est utilisable pratiquement dans n'importe quel laboratoire de chimie doté d'un équipement assez simple, mais elle a une sensibilité ($0,1 \text{ mg/m}^3$) relativement médiocre par rapport aux autres méthodes (Peregud & Gernet, 1970). La technique a été également largement utilisée pour le dosage du manganèse total dans le sol, mais on estime qu'elle fournit une estimation peu rigoureuse de la quantité de manganèse disponible pour les végétaux.

La méthode au permanganate est la plus courante pour l'analyse du manganèse dans les échantillons d'eau. Quand la teneur de ces échantillons est faible, il faut éliminer les perturbations provoquées par la présence de manganèse dans la verrerie et, éventuellement, débarrasser l'échantillon des matières organiques. Cependant, les formes de manganèse susceptibles d'être présentes dans l'eau ne sont pas toutes dosables par cette méthode (c'est le cas des complexes de manganèse (III) et du dioxyde de manganèse) de sorte qu'on a mis au point pour l'analyse aussi bien du sol que de l'eau une méthode améliorée, d'exécution simple, à la formaldoxime (Samohvalov et al., 1971; Cheeseman & Wilson, 1972).

Une méthode quantitative rapide a été mise au point pour doser le manganèse atmosphérique sur les lieux de travail; il s'agit d'une stilliréaction reposant sur la coloration résultant de l'action des ions manganèse sur le ferricyanure de potassium. La méthode est spécifique et les résultats soutiennent la comparaison avec ceux de la spectroscopie d'émission (Muhtarova et al., 1969).

Une méthode cinétique, fondée sur le pouvoir catalyseur du manganèse dans l'oxydation atmosphérique du complexe morine-béryllium, a été mise au point pour doser le manganèse dans les produits de précipitation atmosphérique (Morgen et al., 1972). Dans les eaux usées industrielles, on peut doser le manganèse par polarographie avec une sensibilité de $0,05 \text{ mg/litre}$. Les perturbations provoquées par la présence de chrome peuvent être éliminées en faisant précipiter celui-ci sous forme de phosphate (Bertoglio-Riolo et al., 1972). Une méthode analogue a été mise au point pour l'analyse d'échantillons de tissus, d'organes et d'aliments pour animaux pesant seulement 2 grammes. Pour éviter que les mesures soient

faussées par la présence de fer, on peut le faire précipiter en présence d'un mélange de chlorure d'ammonium et d'hydroxyde d'ammonium (Usovic, 1967). Une autre méthode applicable au dosage du manganèse dans les produits biologiques consiste à utiliser la spectrométrie de résonance paramagnétique électronique (Cohn & Townsen, 1954; Miller et al., 1968).

La spectrométrie de masse avec source à étincelle convient probablement pour le dosage du manganèse dans l'essence (US Environmental Protection Agency, 1975). Le dosage du cyclopentadiénylmanganèse tricarbonyle peut se faire en traitant l'échantillon à l'acide nitrique et à l'acide sulfurique puis en faisant passer le manganèse à l'état de permanganate (Byhovkaja et al., 1966).

2.2.3.6 Comparabilité des méthodes

Comme on l'a déjà indiqué, il est possible d'appliquer à la quasi totalité des échantillons prélevés dans l'environnement la spectroscopie d'absorption atomique éventuellement associée à une technique d'extraction par solvant. Chacune des autres méthodes décrites présente des avantages et des caractéristiques qui lui sont propres et peut être utilisée compte tenu de la nature de l'échantillon et de la sensibilité nécessaires. Des études comme celles de Harms (1974) sur la comparaison des résultats obtenus avec différentes méthodes d'analyse sont utiles. On trouvera également des renseignements intéressants dans les comparaisons de techniques d'analyse qui sont effectuées sous l'égide de l'EURATOM^a. Dans cette étude, on a constaté que l'analyse par activation neutronique, la fluorescence X, la spectroscopie d'émission et la spectroscopie d'absorption atomique donnaient des résultats comparables dans le dosage du manganèse.

3. SOURCES DE MANGANÈSE DANS L'ENVIRONNEMENT

3.1 Sources naturelles

Le manganèse est très répandu dans la nature et n'existe jamais à l'état libre. Les composés les plus abondants sont les oxydes (pyrolusite, brannite, manganite et hausmannite), les sulfures

^a EURATOM (donnée non publiée, 1974) Chemical analysis of airborne particulates; intercomparison and evaluation of analytical techniques. In: Guzzi, G., réd. *Procès verbal de la réunion tenue à Ispra (Italie) les 8 et 9 juillet 1974*. Etablissement d'Ispra, Division Chimie, Centre Commun de Recherche des Communautés européennes, 33 pp.

(alabandine et hauerite), les carbonates (dialogite ou rhodochrosite) et les silicates (téphroïte, knébélite et rhodonite). On en trouve également dans la plupart des minerais de fer à une concentration variable de 50 à 350 g/kg ainsi que dans de nombreux autres minerais dans le monde entier.

Une estimation approximative de la concentration moyenne du manganèse dans l'écorce terrestre a donné une valeur de l'ordre de 1000 mg/kg (NAS-NRC, 1973). Dans les roches ignées, la concentration du manganèse peut varier d'environ 400 mg/kg, dans les roches granitiques à faible teneur en calcium, à 1600 mg/kg, dans les roches extrêmement basiques; dans les roches sédimentaires et les sédiments du fond des mers, la teneur en manganèse est de l'ordre de 1000 mg/kg (Turekian & Wedepohl, 1961). Dans la houille, la concentration du manganèse serait comprise entre 6 et 100 mg/kg (Ruch et al., 1973) tandis que dans le pétrole brut, elle irait de 0,001 à 0,15 mg/kg (Bryan, 1970).

Dans le sol, la concentration du manganèse dépend essentiellement des caractéristiques géothermiques mais aussi de la transformation des composés du manganèse dans le milieu ambiant, de l'activité des micro-organismes présents dans le sol et de la fixation du manganèse par les plantes.

Bien que les principaux minerais ne soient que légèrement solubles dans l'eau, l'action progressive des intempéries et la transformation en sels solubles expliquent la présence de manganèse dans les cours d'eau et la mer. Des quantités considérables de manganèse recouvrent de vastes étendues du fond des océans sous forme de dépôts de nodules manganifères. Ces dépôts se constituent en permanence à raison de plusieurs millions de tonnes par an (Schroeder et al., 1966). Dans ces nodules, la concentration moyenne du manganèse est d'environ 200 mg/kg (Zajic, 1969) avec des valeurs extrêmes d'environ 150 et 500 mg/kg (Schroeder et al., 1966).

3.2 Production industrielle et consommation

Le manganèse élémentaire a été isolé en 1774 alors qu'on employait l'oxyde dans la fabrication du verre depuis l'antiquité. La production mondiale totale de manganèse, qui était en 1969 de 18 millions de tonnes s'est élevée en 1975 à environ 27 millions de tonnes. En revanche, la consommation qui avait progressé d'environ 20 % de 1970 à 1975, a baissé de 3 % cette même année (Minerals Yearbook, 1975, 1977).

Les principales sources de pollution de l'environnement sont les fumées, poussières et aérosols qui sont répandus, principalement sous forme d'oxyde de manganèse, par les industries minières et métallurgiques, les fonderies d'acier (Mihajlov, 1969) ainsi que par

Tableau 2. Facteurs d'émission relatifs au manganèse

Exploitation minière	0,09 kg/tonne de manganèse extrait
Traitement	
manganèse métallique	11,35 kg/tonne de manganèse traité
ferromanganèse	
haut-fourneau	1,86 kg/tonne de ferromanganèse produit
four électrique	10,86 kg/tonne de ferromanganèse produit
silicomanganèse	
four électrique	31,55 kg/tonne de silicomanganèse produit
- Retraitement	
acier au carbone	
haut-fourneau	10,22 kg/1000 tonnes de fonte produite
four à foyer ouvert	23,18 kg/1000 tonnes d'acier produit
acier thomas	20,00 kg/1000 tonnes d'acier produit
four électrique	35,45 kg/1000 tonnes d'acier produit
fonte	150,00 kg/1000 tonnes de fonte
baguettes de soudure	7,27 kg/tonne de manganèse traité
alliages non ferreux	5,45 kg/tonne de manganèse traité
piles	4,54 kg/tonne de manganèse traité
produits chimiques	4,54 kg/tonne de manganèse traité
Utilisation par les consommateurs	
charbon	3,50 kg/tonne de charbon brûlé

D'après Davis et al. (1971).

les opérations de soudage et de coupe des métaux (Erman, 1972). Les quantités déversées dans l'atmosphère par les hauts fourneaux et les fours électriques varient dans une très large mesure selon la nature de la technique employée et l'importance des précautions prises pour lutter contre la pollution. Il est probable que les poussières qui se dégagent lors de la manutention des matières premières dans la métallurgie et les industries manufacturières ne contribuent que faiblement à la concentration atmosphérique du manganèse. Le tableau 2 indique la valeur de facteurs d'émission de manganèse, établie par le calcul.

3.2.1 Utilisations

Plus de 90 % de la production mondiale de manganèse est employé dans la fabrication de l'acier, sous forme de ferromanganèse, de silicomanganèse ou de spiegel. Le manganèse entre également dans la fabrication d'alliages non ferreux, par exemple des bronzes au manganèse, utilisés dans les machines nécessitant une forte résistance mécanique et une résistance à l'eau de mer et d'alliages à base de cuivre et/ou de nickel dans l'industrie électrique. Dans les piles sèches, le manganèse est employé sous forme de dioxyde, lequel est également un oxydant utilisé dans l'industrie chimique. De nombreux composés du manganèse — par exemple le permanganate de potassium, le sulfate de manganèse(II), le dichlorure de manganèse et le dioxyde de manganèse — entrent dans la constitution d'engrais, d'aliments du bétail, de produits

pharmaceutiques, de teintures, d'agents de dessiccation des peintures, de catalyseurs, d'agents de conservation du bois et, en petites quantités, du verre et des céramiques. Certaines de ces applications contribuent à la pollution ambiante.

3.2.2 Contamination par l'élimination des déchets

L'élimination de déchets solides et liquides renfermant du manganèse peut contribuer à la contamination du sol et des cours d'eau. C'est ainsi qu'on se sert de boues et de diverses eaux usées renfermant du manganèse dans la fabrication d'engrais aux micro-nutriments (Eliseeva, 1973) et de laits manganifères dans la production de blocs d'argile destinés à la construction de routes. On ignore quelle est l'importance de la pollution provoquée par l'incinération de déchets renfermant du manganèse.

3.2.3 Autres sources de pollution

L'émission de manganèse par les véhicules à moteur qui utilisent une essence sans addition de manganèse a été évaluée en moyenne à 0,03/0,1 mg/km (Moran et al., 1972; Gentel et al., 1974a; Gentel et al., 1974b).

A l'origine, le méthylcyclopentadiényl-manganèse tricarbonyle (MMT) a été mis sur le marché aux Etats-Unis pour compléter le plomb tétraéthyle comme antidétonant. Au cours des années 60, on s'est mis à l'employer pour améliorer la combustion du fuel et pour limiter les émissions de fumée à partir de turbines à gaz fonctionnant avec un carburant liquide. En 1974, le MMT a été commercialisé aux Etats-Unis comme additif dans l'essence sans plomb. En 1976, environ 20 % des carburants ne contenaient pas de plomb et 40 % de ces carburants sans plomb renfermaient du MMT à la concentration moyenne de 10,56 mg/litre (0,04 g/gallon) (Ethyl Corporation, communication privée). L'utilisation du MMT semble appelée à se développer au cours des prochaines années. Quand on respecte la concentration maximale recommandée par le fabricant pour le MMT (qui correspond à une teneur en manganèse égale à 33 mg/litre),^a l'émission de MMT est de l'ordre de 0,62–3,1 µg/km (1–5 µg/mille); des teneurs d'environ 0,62–1,55 µg/km (1–2,5 µg/mille) ont été signalés pour l'huile de graissage (Hurn et al., 1974). Etant donné la faible valeur de ce taux d'émission et le fait

^a En juin 1977, le fabricant a abaissé la concentration maximale de manganèse recommandée dans l'essence à 16 mg/litre, ce qui réduit d'autant le taux d'émission estimatif (Ethyl Corporation, communication privée).

Tableau 3. Nombre de stations du réseau national de surveillance de l'atmosphère (NASN) ayant enregistré une concentration moyenne annuelle de manganèse tombant dans les intervalles indiqués, 1957—1969^a

Année		Intervalle de concentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)				Total
		< 0,099	0,100—0,199	0,200—0,299	> 0,300	
1957—	Nbre de stations	76	29	10	13	128
1963	%	59,4	22,7	7,8	10,2	100
1964	Nbre de stations	68	12	6	7	93
	%	73,1	12,9	6,5	7,5	100
1965	Nbre de stations	132	14	5	6	157
	%	84,1	8,9	3,2	3,8	100
1966	Nbre de stations	113	8	4	3	128
	%	88,3	6,3	3,1	2,3	100
1967	Nbre de stations	121	13	4	4	142
	%	85,2	9,2	2,8	2,8	100
1968	Nbre de stations	126	11	2	6	145
	%	86,9	7,6	1,4	4,1	100
1969	Nbre de stations	169	23	9	8	209
	%	80,9	11,0	4,3	3,8	100
1957—	Nbre de stations	805	110	40	47	1002
1969	%	80,4	11,0	4,0	4,7	100

^a D'après: Agence des Etats-Unis pour la Protection de l'Environnement (1975).

Une enquête effectuée de 1957 à 1969 sur la concentration du manganèse dans les particules en suspension dans l'atmosphère de 300 sites urbains et de 30 sites non urbains a été récapitulée par l'US Environmental Protection Agency (1975). La concentration moyenne annuelle du manganèse variait de moins de $0,099 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dans 80 % environ des sites à plus de $0,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dans environ 5 % des sites (tableau 3). Dans les régions où existaient des industries locales du ferromanganèse ou du silicomanganèse, par exemple à Johnstown, Charleston et Niagara Falls, la concentration moyenne annuelle pouvait dépasser $0,50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (tableau 4). Dans ce type de régions, la concentration moyenne sur 24 h peut excéder $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ et constituer un danger important pour la santé. Dans des agglomérations urbaines où n'existe aucune fonderie importante, par exemple à New York, Los Angeles et Chicago, la concentration atmosphérique du manganèse avait une valeur moyenne annuelle comprise entre $0,03$ et $0,07 \mu\text{g}/\text{m}^3$ tandis qu'en présence de fonderie, comme à Pittsburg, Birmingham et East Chicago, la moyenne s'établissait à $0,22$ — $0,30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (US Environmental Protection Agency, 1973). Ces valeurs recourent les observations qui ont été faites aux Etats-Unis d'Amérique lors d'autres études (Brar et al., 1970; Lee et al., 1972). La plus forte concentration moyenne annuelle, soit $8,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$, a été observée dans la vallée de Kanawna (Virginie occidentale) en 1964—1965. La principale source de pollution était une fabrique de ferromanganèse située à proximité (US Environmental Protection Agency, 1975).

Tableau 4. Stations du réseau national de surveillance atmosphérique (NASN) ayant enregistré une concentration moyenne annuelle de manganèse supérieure à 0,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ^a

Année	Station	Concentration du manganèse ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)		
		Moyenne	Max. trimestriel	Max. sur 24 h
1958	Charleston, W.VA	0,61	1,10	7,10
1959	Johnstown, PA	2,50	5,40	7,80
	Canton, OH	0,72	1,10	2,20
1960	Gary, Ind.	0,97		3,10
1961	Canton, OH	0,57		2,90
	Philadelphie, PA	0,70		> 10,00
1963	Johnstown, PA	1,44		6,90
	Philadelphie, PA	0,62		3,70
1964	Charleston, W.VA	1,33		> 10,00
1965	Johnstown, PA	2,45	3,90	
	Philadelphie, PA	0,72	1,70	
	Lynchburg, VA	1,71	2,50	
	Charleston, W.VA	0,60	1,70	
1966	Niagara Falls, NY	0,66	1,30	
1967	Knoxville, TN	0,81	1,50	
1968	Johnstown, PA	3,27		14,00
1969	Niagara Falls, NY	0,66	1,30	
	Johnstown, PA	1,77	2,10	
	Philadelphie, PA	0,50	1,30	

^a D'après: Agence des Etats-Unis pour la Protection de l'Environnement (1975).

Au Royaume-Uni, la concentration atmosphérique du manganèse à la hauteur des points d'échantillonnage variait en 1971–1972 de 0,004 à 0,049 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; Keane & Fischer (1968) ont signalé des concentrations moyennes égales à 0,013–0,033 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans des régions relativement peu polluées du pays.

En République fédérale d'Allemagne, on a observé dans divers quartiers de Francfort des concentrations allant de 0,08 à 0,16 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, avec une valeur maximale de la concentration moyenne sur 24 h égale à 0,49 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Georgii & Müller, 1974); par contre, dans un quartier résidentiel de Munich, on a observé une concentration de 0,030–0,034 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ contre 0,06–0,27 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans une rue à forte circulation (Bouquiaux, 1974).

Au Japon, l'Agence pour l'Environnement (1975) a indiqué que la concentration moyenne annuelle du manganèse dans l'air de diverses villes du pays était de l'ordre de 0,02–0,80 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ avec une concentration maximale sur 24 h égale à 2–3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Agence de l'Environnement, Japon, 1975). On dispose également d'études concernant un quartier de Kanazawa (Japon) à proximité d'une usine qui se sert de fours électriques pour fabriquer des alliages de manganèse. En 1970, la concentration moyenne a varié de 1,1 à 9,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, les mesures étant effectuées sur des périodes de 2 jours chacune en un point situé à 300 m de la source d'émission. Dans les quartiers non pollués de la même ville, la concentration moyenne a été de 0,035 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ au cours de la période 1968–1970 (Itakura &

Tajima, 1972). Les mesures de concentration dans des ensembles commerciaux souterrains installés à proximité de stations de métro à Tokyo, Osaka et Nagoya ont fourni des valeurs égales à 0,042–0,074 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ à l'air libre et de 0,040–0,353 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ à proximité des lignes du métro, ce qui donne à penser qu'un trafic intense sur des voies ferrées contenant du manganèse sous forme de ferroalliages peut augmenter l'exposition au manganèse (Centre japonais d'Hygiène du Milieu, 1974).

Au total, on peut conclure que la concentration moyenne annuelle du manganèse dans l'air ambiant est de l'ordre de 0,01 à 0,03 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans les régions non polluées et que dans les zones urbaines et dans les régions rurales à faible pollution par le manganèse, la moyenne annuelle est le plus souvent comprise entre 0,01 et 0,07 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. En cas de pollution locale, à proximité de fonderies, la moyenne annuelle peut s'élever à 0,2–0,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ tandis qu'en présence d'industries du silicomanganèse ou du ferromanganèse, elle peut dépasser 0,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Les informations disponibles ne sont pas suffisantes pour qu'on puisse en tirer des conclusions valables au sujet des tendances de la concentration atmosphérique du manganèse.

4.1.2 Atmosphère des lieux de travail

Depuis quelques années, la plupart des pays industrialisés ont fixé des limites d'exposition professionnelle pour le manganèse. Par suite, les conditions de travail se sont améliorées et les rapports antérieurs faisant état d'une exposition excessive à cet élément ne sont pas toujours représentatifs de la situation récente. C'est un point à ne pas perdre de vue lors de l'examen des informations présentées ci-dessous.

Selon un rapport (Ansola et al., 1944a), les ouvriers des mines de manganèse chiliennes étaient exposés à des concentrations atmosphériques égales à 62,5–250 mg/m^3 . Pourtant, dans une étude ultérieure portant sur une mine chilienne, Schuler et al. (1957) ont signalé des concentrations comprises entre 0,5 et 46 mg/m^3 , la valeur la plus élevée s'observant dans les chantiers de forage de roches manganifères ou de forage de minerais purs et secs. Des concentrations pouvant atteindre 926 mg/m^3 ont été observées au Maroc dans l'atmosphère de certaines mines (Rodier, 1955). Flinn et al. (1940) ont signalé une concentration de manganèse atteignant 173 mg/m^3 dans une installation de broyage de minerai des Etats-Unis d'Amérique alors qu'une étude beaucoup plus récente sur la concentration du manganèse dans la poussière de l'air d'une installation de broyage de ferromanganèse au Royaume-Uni (mesurée au moyen de dispositifs d'échantillonnage individuels) a fait apparaître des valeurs de 0,8–8,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Pour l'un des ouvriers employé au

nettoyage du broyeur, le dispositif individuel a révélé une concentration exceptionnellement élevée de 44,1 mg/m³. Les mesures effectuées en divers points d'échantillonnage fixes s'étagaient entre 8,6 et 83,4 mg/m³ (Department of Health & Social Security, données non publiées).^a

Au Japon, dans une fonderie d'acier, on a observé au voisinage d'un four électrique des concentrations de manganèse allant de 4,0 à 38,2 mg/m³, tandis qu'autour de l'ouverture du four la concentration atteignait, 7,9 à 10,6 mg/m³ (Ueno & Ohara, 1958).

Dans des études effectuées en URSS (Mihajlov, 1969), la concentration atmosphérique du manganèse atteignait au moins 0,3 mg/m³ dans 98 % des 1905 échantillons recueillis dans la zone des fours d'une aciérie, au cours de la période 1948–1963. Pendant les opérations de fusion, la concentration s'élevait jusqu'à 1,8–2,4 mg/m³ pour atteindre jusqu'à 10 mg/m³ au moment de la coulée de l'acier. On trouvera à la section 9.1 les renseignements complémentaires sur la concentration atmosphérique du manganèse.

Les études citées comportent rarement des précisions sur la granulométrie des poussières de manganèse, renseignements pourtant importants pour évaluer l'absorption des poussières après inhalation. Akselsson et al. (1975) ont indiqué qu'au voisinage de la zone d'inhalation d'ouvriers travaillant au soudage, la concentration du manganèse atteignait jusqu'à 3 mg/m³. Les concentrations les plus élevées étaient associées à des particules de 0,1 à 1,0 μm de diamètre. Cette observation recoupe celle de Sullivan (1969) qui a constaté que 80 % des particules émises par un four utilisé dans la fabrication du ferromanganèse avaient un diamètre compris dans le même intervalle. Dans les études de Smyth et al. (1973), plus de 99 % des particules en suspension dans les fumées entourant un haut fourneau avaient moins de 2 μm de diamètre et 95 % des particules en suspension dans une installation de broyage et de tamisage avaient un diamètre inférieur à 5 μm.

4.2 Eau

Le manganèse peut être présent dans l'eau douce, à la fois en solution et en suspension. Cependant, dans la plupart des études qui ont été rapportées, seule la quantité totale de manganèse a été déterminée.

Dans divers lacs d'Amérique, on a constaté que les eaux superficielles avaient une teneur en manganèse de 0,02 à 87,5 μg/litre, la moyenne s'établissant à 3,7 μg/litre (Kleinkopf, 1960). Dans deux autres études, on a constaté que la concentration du manganèse dans

^a Department of Health and Social Security (1975) *Environmental health criteria for manganese and its compounds: Review of work in the United Kingdom, 1967–1973*.

de grands fleuves des Etats-Unis d'Amérique variait d'une valeur inférieure au seuil de détection jusqu'à 185 $\mu\text{g/litre}$ (Durum & Haffty, 1961; Kroner & Kopp, 1965). Au Pays de Galles, Abdullah & Royle (1972) ont enregistré des valeurs comprises entre 0,8 et 28,0 $\mu\text{g/litre}$. En 37 points d'échantillonnage répartis dans le Royaume-Uni (Department of Health and Social Security, 1975 — données non publiées), la concentration du manganèse était comprise entre 1 et 530 $\mu\text{g/litre}$ de même que dans le Rhin et la Meuse et leurs affluents (Bouquiaux, 1974). D'après certains rapports, la concentration du manganèse enregistrerait des variations saisonnières dans les fleuves (Bešcetnova et al., 1968; Kolesnikova et al., 1973) ainsi que dans les étendues d'eau intérieures, la concentration la plus faible s'observant au cours des mois d'hiver (Morris, 1974). Dans les eaux de drainage de zones minéralisées, on a observé des concentrations élevées atteignant plusieurs milligrammes par litre (Kolomijeeva, 1970; Department of Health and Social Security, 1975 — données non publiées) ainsi que dans les eaux contaminées par le rejet d'effluents industriels (Kozuka et al., 1971).

En URSS, on a observé dans des eaux souterraines non associées à des roches manganifères une concentration du manganèse variant de 1 à 250 $\mu\text{g/litre}$ (Kolomijeeva, 1970). Une concentration moyennement élevée, atteignant 0,55 mg/litre a été signalée après analyse de 6329 échantillons non traités d'eau souterraine au Japon (Kimura et al., 1969) tandis que les valeurs relevées à proximité de la ville de Takamatsu dans l'eau de forages profonds allaient de 0,22 à 2,76 mg/litre (Itoyama, 1971).

Dans l'eau de mer, Turekian (1969) a observé une concentration moyenne du manganèse égale à 0,4 $\mu\text{g/litre}$. Dans d'autres études portant sur la teneur de l'eau de mer en manganèse dans la mer du Nord, le nord-est de l'Atlantique, la Manche et l'océan Indien, on a observé des concentrations allant de 0,03 à 4,0 $\mu\text{g/litre}$, la moyenne s'établissant à 0,06–1,2 $\mu\text{g/litre}$. Dans les eaux d'estuaire et les eaux côtières de la Mer d'Irlande et le long des côtes de la mer du Nord, au Royaume-Uni, les valeurs observées allaient de 0,2 à 25,5 $\mu\text{g/litre}$ avec des moyennes de 1,5–6,1 $\mu\text{g/litre}$ (Topping, 1969; Preston et al., 1972; Jones & al., 1973; Bouquiaux, 1974).

Aux Etats-Unis d'Amérique, la teneur en manganèse de l'eau de boisson traitée dans les réservoirs de 100 grandes villes allait d'une valeur non décelable jusqu'à 1,1 mg/litre avec une médiane de 5 $\mu\text{g/litre}$; 97% de l'eau d'approvisionnement renfermait moins de 100 $\mu\text{g/litre}$ (Durfur & Becker, 1964). D'après une enquête réalisée aux Etats-Unis par le Public Health Service et citée par Schroeder (1966), la teneur en manganèse de l'eau courante prélevée au robinet dans 148 municipalités allait de 0,002 à 1,0 mg/litre, avec une médiane de 10 $\mu\text{g/litre}$. En République fédérale d'Allemagne, on a indiqué pour la concentration moyenne du manganèse dans l'eau potable des chiffres allant de 1 à 63 $\mu\text{g/litre}$ (Bouquiaux, 1974).

4.3 Sol

Dans les sols, la concentration moyenne du manganèse est probablement d'environ 500–900 mg/kg (NAS/NRC, 1973). Les analyses antérieures sont de valeur douteuse car on n'a pas suffisamment tenu compte des erreurs résultant de la contamination des échantillons et des perturbations provoquées par d'autres substances (Mitchell, 1964). L'importance du manganèse présent dans le sol dépend en grande partie de la nature des composés en cause et des caractéristiques du sol, par exemple son pH et son potentiel d'oxydo-réduction. En général, il y a accumulation dans le sous-sol et non pas en surface, 60 à 90% du manganèse se trouvant dans la fraction sableuse du sol. Dans les zones convenablement drainées, la concentration du manganèse est du même ordre de grandeur dans les sédiments des cours d'eau, les sols d'origine, et dans les roches mères. En revanche, dans les zones de sol mal drainé comme les tourbes à gley et les podzols, les sédiments des cours d'eau peuvent être notablement enrichis. Par exemple, dans des landes mal drainées du Pays de Galles où la teneur des roches et du sol atteignaient respectivement 540 et 300 mg/kg, on a trouvé dans les sédiments des cours d'eau une teneur en manganèse excédant 1 % (Nichol et al., 1967).

En URSS, les podzols humo-ferrugineux avaient une teneur en manganèse de 21–200 mg/kg, tandis que la concentration du manganèse atteignait 6400 mg/kg dans le tchernoziom et 10–500 mg/kg dans les sols tourbeux. Dans ce pays, la teneur des sols en manganèse mobile variait de 23 à 149 mg/kg (Vasilevskaja & Bogatyrev, 1970). En Belgique, on a observé dans une formation de loess d'une région de forêt une concentration de manganèse allant de 113 à 450 mg/kg. Dans une région semi-industrialisée, la concentration allait de 135 à 320 mg/kg tandis que dans un sol sableux non cultivé, elle était comprise entre 30 et 43 mg/kg (Bouquiaux, 1974).

4.4 Aliments

Les aliments ont une teneur en manganèse extrêmement variable (tableau 5).

En URSS, dans les cultures céréalières, la concentration du manganèse allait de 2 à 100 mg/kg de produit humide tandis qu'elle était comprise entre 0,36 et 32 mg/kg dans les légumineuses et entre 0,2 et 15 mg/kg dans les légumes-racines; dans les raves, elle pouvait atteindre 37 mg/kg (Aljab'ev & Dmitrienko, 1971; Musaeva & Kozlova, 1973).

Chez huit espèces commerciales de poisson comestible de Nouvelle-Zélande, Brooks & Rumsey (1974) ont observé dans les

Tableau 5. Teneur en manganèse de certains produits alimentaires

Catégorie	Manganese (mg/kg de produit frais)	
	Shroeder et al. (1966)	Guthrie (1975)
Céréales		
orge, farine	17,8	9,9
maïs	2,1	3,8
riz, glacé	1,5	9,6
non glacé	2,1	32,5
seigle	13,3	34,6
froment	5,2—11,3	13,7—40,3
Viande et volaille	< 0,1—0,8	< 0,1—2,7
Poisson	< 0,1	0,1—0,5
Produits laitiers		
lait	0,2	0,5
beurre	1,0	0,1
Oeufs	0,5	0,3
Légumes		
haricots	0,2	1,8
pois	0,6	2,6
choux	1,1	0,8
épinards	7,8	1,8
tomates	0,3	0,2—0,6
Fruits		
pommes	0,3	0,2—0,3
oranges	0,4	0,3
poires	0,3	0,1—0,4
Noix		
noix du noyer	7,5	19,7

tissus musculaires une concentration moyenne du manganèse comprise entre 0,08 et 1,15 mg/kg de produit frais. Des valeurs analogues (0,03—0,2 mg/kg de produit frais) ont été observées dans des poissons de mer du Nord. Dans la morue et la plie, la concentration était généralement inférieure à 0,1 mg/kg. Les mollusques et les crustacés peuvent concentrer le manganèse. Dans les coquilles St-Jacques, les huitres et les moules pêchées à la drague dans le Golfe de Tasman, la teneur moyenne du manganèse atteignait respectivement 111 mg, 8 mg et 27 mg/kg de poids sec (Brooks & Rumsey, 1965).

Des concentrations élevées ont été trouvées dans le thé atteignant notamment 780—930 mg/kg dans les feuilles traitées (Nakamura & Osada, 1957) et 1,4—3,6 mg/litre dans le thé liquide (Nagagawa, 1968).

Dans la plupart des études réalisées sur l'homme, l'apport alimentaire de manganèse se situe pour l'adulte entre 2 et 9 mg par jour. Des chiffres d'environ 2,3—2,4 mg/jour ont été signalés aux Pays-Bas (Belz, 1960) et aux Etats-Unis d'Amérique (Schroeder et al., 1966). Aux Etats-Unis, North et al. (1960) ont observé un apport quotidien moyen de 3,7 mg dans 9 collèges universitaires de jeunes filles tandis que Tipton et al. (1969) ont trouvé, en utilisant la méthode de la portion en double, un apport quotidien moyen sur 50 semaines égal à 3,3 et 5,5 mg respectivement chez 2 adultes

américains de sexe masculin. De façon analogue, un apport moyen de 4,1 mg/jour a été signalé au Canada dans un régime alimentaire mixte (Méranger & Smith, 1972). Dans une étude de Soman et al. (1969), l'application de la même méthode de la portion en double a mis en évidence un apport alimentaire moyen de manganèse de 8,3 mg/jour pour des Indiens adultes, tandis que l'eau de boisson apportait 0,004 à 0,24 mg/jour. Ces résultats sont en bon accord avec les valeurs précédemment indiquées dans le cas d'adultes indiens ayant un régime à base de riz (9,80 mg de manganèse par jour) ou à base de froment (9,61 mg de manganèse par jour) (De, 1949).

Chez les nourrissons nourris au sein ou au biberon, la consommation quotidienne de manganèse est très faible, car cet élément est peu concentré dans le lait de vache et encore moins dans le lait de femme (McLeod & Robinson, 1972a). Widdowson (1969) a rapporté une valeur de 0,002 mg/kg de poids corporel pour l'apport quotidien de manganèse chez des nourrissons de 1 semaine. Des valeurs du même ordre de grandeur (0,002–0,004 mg/kg) ont été signalées au cours des trois premiers mois de la vie par Belz (1960) et McLeod & Robinson (1972a). Quand le nouveau-né passe à un régime alimentaire mixte, à l'âge de 3 ou 4 mois, l'apport de manganèse augmente dans une très large mesure (McLeod & Robinson, 1972a).

Belz (1960) a indiqué comme valeur de l'apport quotidien chez les enfants de 7–9 ans le chiffre de 1,7 mg tandis que Schlage & Wortberg (1972) indiquaient de leur côté des apports de 1,4 mg chez 6 enfants de 3–5 ans et de 2,2 mg/jour chez 5 enfants de 9–13 ans, ce qui correspond respectivement à un apport de 0,08 et de 0,06 mg/kg de poids corporel. Selon les jours, l'apport est extrêmement variable, dans la proportion de 1 à 10 au maximum. Des valeurs similaires ont été observées pour l'apport quotidien par Alexander et al. (1974) chez 8 enfants âgés de 3 mois à 8 ans; l'apport moyen était égal à 0,06 mg/kg de poids corporel.

4.5 Exposition globale aux diverses sources environnementales

Sur la base des concentrations atmosphériques annuelles qui ont été observées et d'un volume inspiré de 20 m³ par jour, on peut évaluer à moins de 2 µg par jour l'exposition quotidienne au manganèse des populations qui habitent dans des régions où n'existe aucune industrie libérant du manganèse. Dans les régions où sont situées d'importantes fonderies, la valeur probable est de l'ordre de 4–6 µg par jour, tandis que dans les zones d'implantation de fabriques de ferromanganèse ou de silicomanganèse, l'exposition peut atteindre jusqu'à 10 µg, avec des valeurs de pointe sur 24 h dépassant 200 µg.

Compte tenu de la concentration du manganèse dans la grande majorité des réserves d'eau potable, et en supposant que la consommation d'eau est de 2 litres par jour, l'apport moyen de manganèse avec l'eau de boisson serait d'environ 10–50 μg , avec des valeurs extrêmes égales à 2 et à 200 μg . Bien que la dispersion de ces valeurs soit considérable, un apport dépassant 1,0 mg/jour reste exceptionnel.

L'apport quotidien de manganèse avec les aliments semble se situer à 2–9 mg. D'après certaines études effectuées en Europe et en Amérique, l'intervalle probable semble être de 2–5 mg, tandis que dans les pays où les céréales et le riz entrent pour une part importante dans l'alimentation, l'apport a davantage de chance d'être compris entre 5 et 9 mg. La concentration de thé peut augmenter notablement l'apport quotidien.

Chez les jeunes, depuis la première enfance jusqu'à l'adolescence, l'apport quotidien est d'environ 0,06–0,08 mg/kg de poids corporel, tandis que chez les nourrissons nourris au biberon ou au sein, l'apport est seulement de l'ordre de 0,002–0,004 mg/kg de poids corporel.

5. TRANSPORT ET TRANSFORMATION DANS L'ENVIRONNEMENT

5.1 Réactions thermiques et photochimiques dans la basse atmosphère

Les composés atmosphériques du manganèse semblent favoriser la transformation du dioxyde de soufre en acide sulfurique (Coughanowr & Krause, 1965; Matteson et al., 1969; Ethyl Corporation, 1971; McKay, 1971). Cependant, on ignore quelle concentration le manganèse doit atteindre pour que cette transformation ait lieu et l'ampleur des effets correspondants. D'après les données disponibles, il semble indispensable que la concentration atmosphérique du manganèse soit supérieure à la valeur normale (section 5.4.1).

Au laboratoire, le dioxyde de manganèse réagit sur le dioxyde d'azote pour former du nitrate de manganèse(II) (Schroeder, 1970). Il est possible qu'une réaction semblable se produise dans l'atmosphère mais il faudra effectuer de nouvelles études avant de pouvoir se prononcer définitivement.

5.2 Décomposition dans l'eau douce et l'eau de mer

Dans n'importe quelle masse d'eau, on trouve du manganèse qui provient du sol et des roches. Dans l'eau de mer, le manganèse se rencontre principalement sous forme de dioxyde (MnO_2), dont une certaine quantité est produite à partir de sels manganiques par diverses espèces bactériennes fréquentes dans le sol et dans la boue des océans. La chimie aqueuse du manganèse est complexe. La migration de cet élément est favorisée par une faible valeur du pH et/ou du potentiel d'oxydo-réduction (E_h). C'est ainsi que les eaux acides de drainage des exploitations minières peuvent provoquer une forte hausse de la concentration du manganèse dissous dans l'environnement. Mitchell (1971) a montré que la migration est nettement plus élevée dans les sols podzoliques acides mal drainés et dans les eaux souterraines. Selon Nichol et al. (1967), le manganèse passerait facilement en solution dans les sols gorgés d'eaux acides et circulerait dans les eaux souterraines avant de précipiter au moment de pénétrer dans les cours d'eau qui ont un pH et un E_h de valeur moyenne, ce qui enrichirait en manganèse les sédiments des cours d'eau.

Les particules en suspension dans les eaux naturelles renferment parfois une proportion appréciable de manganèse. Preston et al. (1972) ont observé que 67 à 84% du manganèse total au bord des côtes et dans les zones littorales des îles britanniques étaient associés à des matériaux particuliers ayant une teneur en manganèse atteignant plusieurs centaines de milligrammes par kilogramme. Par comparaison avec la teneur en manganèse dissous, le manganèse présent sous forme de particules dans les eaux de l'océan a une faible concentration. En revanche, on observe une quantité beaucoup plus abondante de manganèse particulaire dans les eaux des estuaires et des fleuves où peut se produire une remise en suspension de matériaux déposés au fond. Spencer & Sach (1970) ont constaté dans le Golfe du Maine que les matières particulières organiques étaient essentiellement régénérées dans la colonne d'eau et que la quantité de manganèse transportée selon ce mécanisme jusqu'aux sédiments était négligeable.

Dans les mers profondes, le manganèse est concentré sous une double forme, des matériaux provenant de l'écorce terrestre et des sédiments provenant de la zone littorale et du plateau continental. La composition des nodules de manganèse qui tapissent le fond des océans dépend de divers facteurs tels que la composition de l'eau, la vitesse de sédimentation, les influences volcaniques et la productivité organique. On a également observé des variations régionales, spécialement dans l'océan Atlantique (Elderfield, 1972).

5.3 Précipitations atmosphériques

D'après les types d'échantillons prélevés dans 32 stations aux Etats-Unis d'Amérique, Lazrus et al. (1970) ont conclu que le manganèse présent dans les précipitations provient essentiellement de l'activité humaine. La teneur moyenne en manganèse des échantillons considérés était de 0,012 mg/kg. Ces données ne font pas apparaître l'influence immédiate des sources importantes — d'émissions industrielles.

5.4 Ruissellement dans les eaux douces et l'eau de mer

Aérosols, pesticides, engrais calcaires et phosphatés, engrais naturels, effluents, boues et déchets miniers — tous ces éléments constituent des sources possibles de contamination du sol qui peuvent augmenter la charge en manganèse des eaux douces et de l'eau de mer (Lagerwerff, 1967). La concentration des oligo-éléments dans les conditionneurs de sol est généralement faible, de sorte que l'emploi de conditionneurs ne modifie pas sensiblement la teneur globale du sol en manganèse (Swaine, 1962; Mitchell, 1971).

5.5 Utilisation microbienne dans le sol

On a posé en hypothèse divers cycles du manganèse dans le sol qui font intervenir des composés divalents, trivalents ou tétravalents de ce métal. Le manganèse divalent se transforme, par oxydation biologique, en forme trivalente, la moins facilement disponible puis, par dismutation, Mn(III) est réduit biologiquement en Mn(II). Il existe peut-être un équilibre dynamique entre les diverses formes. Le pouvoir oxydant des oxydes supérieurs augmente avec l'acidité de sorte que la réduction par des matières organiques est plus probable en présence d'un faible pH. Quand la tension d'oxygène est basse, la réduction biologique peut intervenir pour n'importe quel pH. L'oxydation bactérienne est très lente, voire inexistante, dans les sols très acides où Mn^{2+} prédomine; les matières organiques peuvent réduire les acides supérieurs. Dans les sols alcalins, la forme divalente disparaît presque entièrement: l'oxydation bactérienne est rapide et la réduction par les matières organiques, lente. Dans les sols bien aérés à pH supérieur à 5,5, les micro-organismes présents oxydent rapidement la forme divalente. Les vitesses d'échange entre les diverses formes sont actuellement inconnues mais il est certain qu'il existe des variations saisonnières prononcées. Cela tient probablement à des phénomènes d'oxydation et de réduction sous l'action des microbes. La forme divalente prédomine en été et la forme trivalente en hiver, encore que, d'après certains, le contraire soit vrai dans les sols alcalins (Zajic, 1969).

5.6 Fixation par le sol et les végétaux

Il semble que les végétaux absorbent le manganèse essentiellement à l'état divalent et que la disponibilité du manganèse dans le sol dépende très directement de l'activité de micro-organismes capables de modifier le pH et le potentiel d'oxydo-réduction. Quand la valeur du pH ou l'aération du sol se trouvent réduites à la suite d'une inondation ou d'un compactage, la réduction du manganèse s'en trouve facilitée, avec passage à la forme divalente, d'où augmentation de sa solubilité et de sa disponibilité pour les végétaux. L'emploi massif d'engrais sans chaulage dans des sols acides (en particulier au moyen de produits renfermant des chlorures, des nitrates et des sulfates) peut également augmenter la solubilité du manganèse et sa disponibilité. Dans certaines conditions de pH et d'aération, l'addition dans le sol de composés organiques peut accélérer la réduction chimique du manganèse et sa fixation par les plantes. Dans une étude du NAS/NRC (1973), on a montré que la capacité d'absorption du manganèse varie selon l'espèce végétale. Par exemple, dans 20 espèces différentes de phanérogames, la capacité d'absorption de certaines espèces était 20 à 60 fois plus élevée que la capacité minimale (NAS/NRC, 1973).

Dans les régions où le sol est pauvre en manganèse (moins de 500 mg/kg), la concentration du manganèse est également faible dans les prairies (30—70 mg/kg de poids sec) (Department of Health & Social Security, 1975 — données non publiées). Le chaulage des terres diminue la disponibilité du manganèse; dans des parcelles à pH compris entre 5,0 et 7,0, la teneur moyenne du trèfle en manganèse est tombée de 55 à 12 mg/kg tandis que celle du ray-grass est tombée de 104 à 13 mg/kg après chaulage (Reith, 1970). Les applications d'azote réduisent systématiquement la disponibilité du manganèse. Les substances organiques associées à un pH élevé peuvent produire des complexes organiques de manganèse divalent, d'où un manque de manganèse disponible pour des plantes sensibles telles que les pois ou les céréales. Le vieillissement des oxydes de manganèse diminue leur disponibilité. Le manganèse peut devenir toxique dans des végétaux poussant sur des sols renfermant plus de 1000 mg/kg de poids sec; cela arrive en général dans des sols très acides et l'on peut habituellement y remédier par chaulage (Mitchell, 1971). On notera que la teneur totale du sol en manganèse n'a que peu d'importance sur le plan biologique, puisque seule une petite quantité est présente sous forme disponible.

La fixation du manganèse par l'orge est stimulée par la présence de micro-organismes qui semblent également provoquer la dissociation des chélates EDTA-manganèse (Barber & Lee, 1974). Sur la base du poids sec, on a montré que le ray-grass vivace et la fléole des prés avait une teneur en manganèse trois fois plus élevée que

celle de la luzerne et généralement plus élevée que celle du trèfle rouge tétraploïde. Dans des conditions de carence, on a observé dans des végétaux d'herbages des teneurs en manganèse inférieures à 10 mg/kg de poids sec (Fleming, 1974).

5.7 Bioconcentration

Les mammifères terrestres peuvent assurer une concentration du manganèse disponible dans la proportion de 1 à 10, tandis que chez les poissons et les végétaux marins la proportion correspondante est de 1 à 100 et de 1 à 100 000 respectivement. En Mer d'Irlande, le varech comestible (*Porphyra* spp.) renfermait, lors d'une étude, 13–93 mg/kg de poids sec tandis que le varech (*Fucus* spp.) recueilli sur les côtes Britanniques avait une teneur en manganèse égale à 33–190 mg/kg de poids sec (Preston et al., 1972).

Apparemment, tous les végétaux assurent une concentration du manganèse particulièrement intense dans les jeunes pousses et les graines. Un enrichissement superficiel intervient grâce à cette fixation par les végétaux et à la chute des feuilles.

La chaîne alimentaire terrestre ou aquatique n'a pas été entièrement déterminée dans le cas du manganèse. Les variations de teneur des aliments en manganèse que l'on constate sont peut-être dues à divers facteurs tels que la concentration et la disponibilité du manganèse dans le sol, l'emploi de produits chimiques agricoles, des différences spécifiques dans la fixation de cet élément et des différences dans les techniques d'échantillonnage et les analyses.

On ignore sous quelle forme le manganèse est présent dans les tissus animaux et végétaux.

5.8 Emploi d'organomanganiques comme additifs dans les carburants

Dans le moteur à essence, le méthylcyclopentadiényl-manganèse tricarbonyle (MMT) subit une combustion à raison de 99%, en donnant principalement comme produit de combustion du Mn_3O_4 (Ethyl Corporation, 1974; Moran, 1975). D'après les études qui ont été effectuées, moins de 0,5% du MMT lui-même risque de se retrouver dans les gaz d'échappement (Ethyl Corporation, 1974; Hurn et al., 1974). Ce MMT est alors rapidement décomposé par voie photochimique de sorte que sa demi-vie atmosphérique n'est, au plus, que de quelques minutes (Ter Haar et al., 1975). Les produits de décomposition photochimique du MMT sont mal connus. La quasi totalité du manganèse présent dans ce composé se transforme sous l'effet de réactions photochimiques en un mélange d'oxyde et de carbonates de manganèse solides; apparemment, il ne se forme pas de manganèse carbonyles (Ter Haar et al., 1975).

6. MÉTABOLISME DU MANGANÈSE

6.1 Absorption

Les principales voies d'absorption du manganèse sont les voies respiratoires et digestives. L'absorption cutanée est considérée négligeable (Rodier, 1955).

6.1.1 Absorption par inhalation

L'absorption du manganèse par les voies respiratoires est mal connue. L'absorption de certains métaux et composés métalliques a été étudiée par le Task Group on Metal Accumulation (1973), et certains des principes de base exposés dans le rapport de ce groupe d'étude sont applicables aux métaux inhalés en général. Les particules qui sont suffisamment petites pour parvenir jusqu'au revêtement alvéolaire du poumon (leur diamètre doit être inférieur à quelques dixièmes de micromètre) passent finalement dans le sang. L'ampleur de l'élimination muco-ciliaire, qui varie selon les individus, conditionne l'importance des dépôts de particules au niveau pulmonaire. En outre, il a été établi par Khubutija (1972) que le dépôt des poussières d'oxyde de manganèse inhalées dépend de la charge électrique de ces poussières, puisque les dépôts de poussières à charge positive peuvent être plus abondants à concurrence de 33% que celui des poussières à charge négative. Comme un certain pourcentage des particules de manganèse inhalé puis éliminé par l'ascenseur muco-ciliaire, peut ensuite être avalé (Mena et al., 1969), il faut également tenir compte de l'absorption au niveau du tractus gastro-intestinal (Mouri, 1973).

6.1.2 Absorption par les voies digestives

Les mécanismes de l'absorption du manganèse au niveau du tractus gastro-intestinal sont également assez mal connus. Des études *in vitro* employant la méthode du sac retourné semblent prouver qu'un transport actif du manganèse intervient dans le grêle, au niveau du duodénum et de l'iléon (Cikrt & Vostal, 1969). Les résultats d'études sur l'homme et sur le rat concernant la relation entre l'absorption du manganèse et celle du fer ont montré que l'absorption intestinale du manganèse se produit par diffusion dans les affections comportant une surcharge en fer et par transport actif au niveau du duodénum et du jejunum dans les carences martiales (Thomson et al., 1971).

On ne possède que peu de données quantitatives au sujet de l'absorption par les voies digestives chez l'homme. Mean et al. (1969)

ont étudié l'absorption gastro-intestinale chez 11 hommes en bonne santé dont chacun a reçu une dose de 100 μCi (3,7 MBq) de dichlorure de manganèse radioactif ($^{54}\text{MnCl}_2$) en utilisant comme entraîneur 200 μg de dichlorure de manganèse -55. On a constaté que la quantité administrée était absorbée à raison d'environ $3 \pm 0,5\%$. L'absorption présentait des variations individuelles, avec un rapport égal à 5 entre le maximum et le minimum. Le taux d'absorption indiqué ne tenait pas compte de la réabsorption qui intervient dans la circulation entéro-hépatique mais les auteurs ont estimé que l'erreur par défaut ainsi commise était faible.

Le taux d'absorption varie selon divers facteurs, comme la concentration du manganèse et du fer dans le régime alimentaire, la nature de la combinaison manganique, l'existence éventuelle d'une carence en fer et l'âge. C'est ainsi que dans l'étude qui vient d'être décrite, Mena et al. ont observé chez 13 patients atteints d'anémie ferriprive un taux égal à $7,5 \pm 2,0\%$. Ils ont également constaté, chez 6 patients présentant une teneur tissulaire élevée en manganèse, que l'augmentation du taux d'excrétion du manganèse s'accompagnait d'une augmentation de l'excrétion du fer. Cette relation peut contribuer à aggraver encore une anémie préexistante en accroissant le taux d'absorption du manganèse, de sorte qu'il faut peut-être en tenir compte dans l'exposition professionnelle à ce métal. De même, Thomson et al. (1971) ont noté, en pratiquant une perfusion duodénale au moyen d'une solution de dichlorure de manganèse renfermant 0,5 μg de manganèse par ml, une augmentation du taux d'absorption chez les patients présentant une carence en fer, ce phénomène pouvant être inhibé par addition de fer à la solution.

On ne dispose d'aucune donnée chiffrée au sujet de l'absorption gastro-intestinale chez le nourrisson et chez le jeune enfant.

Dans la plupart des études effectuées avec des animaux, on a enregistré un taux d'absorption gastro-intestinal inférieur à 4 %. Suzuki (1974) a indiqué que l'absorption était seulement de 0,5–2,0 % chez des souris recevant un régime^a contenant du dichlorure de manganèse à raison de 20–2000 mg/kg.

En revanche, chez des rats recevant 0,1 mg de manganèse radioactif par voie orale, 3 à 4% de la dose ont été absorbés (Greenberg et al., 1943). Des résultats semblables ont été obtenus par Pollack et al. (1965) qui ont rapporté un taux d'absorption égal à 2,5–3,5% chez des rats recevant par voie orale du dichlorure de manganèse radioactif ($^{54}\text{MnCl}_2$). Ainsi, les données concernant l'absorption chez le rat adulte sont en accord avec les valeurs observées chez l'homme pour l'absorption du dichlorure de manganèse. Cependant, Mena

^a La relation approximative entre la concentration du manganèse dans le régime, en mg/kg (ppm) et l'apport quotidien en mg/kg de poids corporel a été indiquée pour un certain nombre d'espèces animales par Nelson (1954).

(1974) a indiqué que, chez le jeune rat l'absorption intestinale était de l'ordre de 70% contre 1-2% chez le rat adulte.

Dans une étude d'Abrams et al. (1976), des rats ont reçu pendant environ 2 semaines un régime renfermant du manganèse à raison de 4 à 2000 mg/kg, puis une dose orale unique de manganèse radioactif (^{54}Mn). L'absorption de ^{54}Mn a été notablement moins importante chez les rats qui avaient un régime riche en manganèse (1000-2000 mg/kg) que chez les animaux qui avaient le régime le plus pauvre (4 mg/kg).

L'administration d'éthanol à des rats à jeun, à raison de 4 g/kg de poids corporel, s'est traduite par une absorption du manganèse au niveau du tractus gastro-intestinal et par une fixation deux fois plus élevée de manganèse au niveau du foie. En outre, des expériences *in vitro* ont mis en évidence une augmentation dans la proportion de 1 à 4 de la migration transmurale du manganèse (Schafer et al., 1974). On sait depuis longtemps que la présence de calcium dans le régime peut diminuer l'absorption du manganèse chez la volaille, probablement en réduisant la quantité de manganèse disponible à cet effet (Wilgus & Patton, 1939).

Pourtant, il semble d'après des études récentes que, dans certaines conditions, le calcium peut favoriser l'absorption gastro-intestinale du manganèse. Lassiter et al. (1970) ont observé que le taux d'absorption à la suite de l'administration d'une dose orale de ^{54}Mn était plus élevé chez des rats qui avaient reçu au préalable pendant 21 jours un régime alimentaire ayant une teneur en calcium égale à 6 g/kg au lieu de 1 g/kg seulement. Dans des études portant sur le mouton, les mêmes auteurs ont constaté que le mélange d'acide phosphorique au foin de leur litière, à une concentration de 15 g/kg, diminuait l'absorption gastro-intestinale du manganèse stable présent dans le foin.

Chez le rat, la circulation entéro-hépatique semble avoir de l'importance. L'administration intra-duodénale de manganèse qui avait été excrétée dans la bile a été suivie d'une absorption à hauteur de 35%, tandis que 15% seulement d'une dose équivalente de dichlorure de manganèse administrée par voie intra-duodénale étaient absorbés (Cikrt, 1973). Cette observation prouve que le manganèse est présent dans la bile sous une forme plus facilement absorbable que le dichlorure de manganèse.

6.2 Distribution

6.2.1 Distribution dans l'organisme humain

Le manganèse constitue pour l'homme et les animaux un élément essentiel, ce qui explique sa présence dans les cellules de tout organisme vivant. La concentration du manganèse demeure

constante dans les divers tissus, en particulier dans le sang en dépit de la rapidité de certaines phases du transport, ce qui prouve que les quantités ainsi présentes peuvent être considérées comme caractéristiques des organes correspondants (Cotzias, 1958).

Chez un homme moyen de 70 kg, la charge totale de l'organisme en manganèse a été estimée à environ 10–20 mg (Underwood, 1971; Groupe de travail OMS, 1973; Kitamura et al., 1974). Ainsi, la concentration tissulaire est fréquemment inférieure au microgramme par kilogramme. En règle générale, la concentration du manganèse est a priori plus élevée dans les tissus riches en mitochondries (Maynard & Cotzias, 1955; Thiers & Vallee, 1957), à l'exception du cerveau où la concentration est faible (Maynard & Cotzias, 1955). Il semble également que la concentration ait tendance à être plus élevée dans les tissus pigmentés, par exemple dans des cheveux foncés ou une peau pigmentée (van Koetsveld, 1958; Cotzias et al., 1964).

Le tableau 6 indique les résultats de trois études relatives à la concentration du manganèse dans divers tissus de sujets ne subissant en principe aucune exposition au manganèse, notamment dans le cadre professionnel. Deux de ces études concernaient des adultes des Etats-Unis d'Amérique (Kehoe et al., 1940; Tipton & Cook, 1963). Dans une étude de Kitamura (1974) effectuée sur 30 Japonais, 15 hommes et 15 femmes, décédés des suites d'un accident, de plus fortes concentrations de manganèse ont été observées dans le foie, le pancréas, le rein et l'intestin. On a également relevé des concentrations relativement élevées dans les surrénales.

Depuis la naissance jusqu'à l'âge de 6 semaines, les nourrissons présentent une concentration tissulaire relativement plus élevée

Tableau 6. Concentration du manganèse dans les tissus humains (mg/kg d'organe frais)

Tissu	Kehoe et al. (1940) (spectroscopie d'émission)	Tipton & Cook (1963) ^a (spectroscopie d'émission)	Kitamura (1974) (absorption atomique)
aorte	—	0,11	—
cerveau	0,30	0,27	0,25
graisse	—	—	0,07
coeur	0,32	0,22	0,19
intestin	0,35	—	—
rein	0,60	0,90	0,58
foie	2,05	1,30	1,20
poumon	0,22	0,19	0,21
muscle	—	0,06	0,08
ovaire	—	0,16	0,19
pancréas	—	1,18	0,74
rate	—	0,13	0,08
testicule	—	0,13	0,20
trachée	—	0,19	0,22
roûte	—	—	0,06

Valeurs calculées d'après des coefficients indiquant le rapport entre le poids de cendres et le poids d'organe frais et la concentration médiane du manganèse dans les tissus brûlés à l'état de cendres.

qu'à un âge plus avancé, spécialement dans les tissus dont la teneur en manganèse est habituellement faible. Cependant, après l'âge d'environ 6 semaines, aucune accumulation de manganèse ne semble intervenir avec l'âge (Schroeder et al., 1966). Cette observation concorde avec les résultats de Dobrynina & Davidjan (1969) qui ont signalé qu'il n'y a pas d'accumulation du manganèse avec l'âge et que la concentration du manganèse dans les poumons diminue même à mesure que le sujet vieillit. Anke & Schneider (1974) ont également constaté une diminution statistiquement significative de la teneur du rein en manganèse, qui débute vers la soixantaine; ils ont indiqué que la concentration moyenne était légèrement plus élevée chez la femme (4,4 mg/kg) que chez l'homme (3,8 mg/kg). Pour ce qui est de la concentration du manganèse dans le foie, Widdowson et al. (1972) n'ont relevé aucune évolution systématique avec l'âge chez 30 foetus d'âge variable, depuis la vingtième semaine de gestation jusqu'au terme normal, mais ils ont observé, en règle générale, que la teneur du foie en manganèse chez un foetus au voisinage du terme est supérieure de 7 à 9% à cette même teneur chez l'adulte. Les études de Schroeder et al. (1966) et de Widdowson et al. (1972) ont confirmé que le manganèse franchit la barrière placentaire dans l'espèce humaine.

Certains comptes rendus sur la teneur en manganèse du sang foetal, du plasma et du sérum ont été récapitulés aux tableaux 7 et 8. Toutes ces études concernaient des sujets non exposés au manganèse de par leur profession. La concentration du manganèse est faible dans le sang et encore plus dans le plasma et le sérum d'où des risques accrus de contamination au moment de l'échantillonnage et de l'analyse (section 2.2.1). C'est peut-être ce qui explique dans

Tableau 7. Concentration du manganèse dans le sang total de sujets non exposés professionnellement

Nombre de sujets	Moyenne ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	Intervalle ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	Méthode	Référence
14	0,844	n.i. ^a	activation neutronique	Cotzias et al. (1965)
19	n.i.	0,86—1,45	activation neutronique	Cotzias & Papavasiliou (1962)
7	1,16	0,90—1,45	activation neutronique	Papavasiliou & Cotzias (1961)
18	2,4	n.i.	neutronique	Bowen (1956)
232	3,47 ^b	n.i.	spectrographie	Horiuchi et al. (1967)
47	4,0	n.i.	spectrographie	Butt et al. (1964)
12	4,6	2,2—7,9	spectrographie	Cholak & Hubbard (1960)
13	7,6	4,0—15,0	colorimétrie	Barbořik & Sehnalová (1967)
30	12,0	n.i.	spectrographie	Kehoe et al. (1940)

^a n.i. = non indiqué.

^b médiane.

Tableau 8. Concentration du manganèse dans le plasma et le sérum de sujets non exposés professionnellement

Nombre de sujets	Moyenne ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	Intervalle ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	Méthode	Référence
12 (S) ^a	n.i. ^c	0,036—0,090	colorimétrie	Fernandez et al. (1963)
14 (P) ^b	0,059	n.i.	activation neutronique	Cotzias et al. (1966)
25 (S) (F) ^d	0,055	0,038—0,104	activation neutronique	Versieck et al. (1974a)
25 (S) (M) ^e	0,059	0,045—0,101	activation neutronique	Versieck et al. (1974a)
19 (P)	n.i.	0,183—0,310	activation neutronique	Cotzias & Papavasiliou (1962)
7 (P)	0,269	0,210—0,302	activation neutronique	Papavasiliou & Cotzias (1961)
16 (S)	0,250	0,205—0,297	activation neutronique	Papavasiliou & Cotzias (1961)
7 (P)	0,18 ^f	n.i.	activation neutronique	Hagenfeldt et al. (1973)
—	0,32 ^g	n.i.	activation neutronique	Hagenfeldt et al. (1973)
15 (P)	0,43	n.i.	activation neutronique	Olehy et al. (1966)
90 (S) (F)	1,05	n.i.	spectrographie	Zernakova (1967)
50 (S) (M)	0,96	n.i.	spectrographie	Zernakova (1967)
48 (S)	1,3	n.i.	spectrographie	Butt et al. (1964)
30 (S) ^h	1,3	0,9—1,9	activation neutronique	Kanabrocki et al. (1964)
40 (S)	2,4	1,2—3,8	absorption atomique	Mahoney et al. (1969)

^a (S) = sérum. ^b (P) = plasma. ^c n.i. = non indiqué. ^d (F) = sujets de sexe féminin.

^e (M) = sujets de sexe masculin.

^f Echantillonnage effectué aux jours 16—18 du cycle oestral.

^g Echantillonnage aux jours 6—8 du cycle oestral.

^h Sérum non dialysable.

une certaine mesure la grande dispersion des valeurs indiquées dans la littérature pour la concentration du manganèse. Cette hypothèse trouve une confirmation dans les travaux de Cotzias et al. (1966), selon qui une contamination systématique explique que les concentrations précédemment obtenues par ce groupe dans le plasma (Papavasiliou & Cotzias, 1961; Cotzias & Papavasiliou, 1962) aient été 4 fois plus élevées que les concentrations obtenues en 1966 (tableau 8). La faible valeur des concentrations plasmatiques et sériques du manganèse a été signalée par Fernandez et al. (1963) et, plus récemment, par Versieck et al. (1973b, 1974a).

La concentration du manganèse dans le sang et le sérum semble relativement stable sur de longues durées (Cotzias et al., 1966; Mahoney et al., 1969). On a signalé de légères variations saisonnières pour la concentration sanguine, avec une légère baisse des mois d'été et d'automne (Horiuchi et al., 1967). Dans cette étude, la teneur du sang en manganèse était la même dans tous les groupes d'âge. Des variations diurnes ont été signalées par Šabadas (1969), avec une concentration plus élevée pendant le jour. Appa-

remment, la concentration sanguine du manganèse est la même chez l'homme et chez la femme (Horiuchi et al., 1967; Zernakova, 1967; Mahoney et al., 1969; Versieck et al., 1974a).

Selon Hegde et al. (1961), la concentration sérique du manganèse augmente à la suite d'un infarctus du myocarde mais ce phénomène n'a pas pu être confirmé dans les études plus récentes de Versieck et al., (1975). Par contre, au cours de la phase active de l'hépatite, la concentration sérique du manganèse s'est montrée systématiquement plus élevée (Versieck et al., 1974b).

Dans les urines de sujets non exposés, la concentration moyenne du manganèse se situe entre 3 et 21 $\mu\text{g/litre}$ (Kehoe et al., 1940; Cholak & Hubbard, 1960; Horiuchi et al., 1967; Tichý et al., 1971; McLeod & Robinson, 1972b).

6.2.2 Distribution dans l'organisme des animaux

Dans des tissus de lapins non exposés, la concentration moyenne du manganèse a été selon certains comptes rendus de 2,1 mg/kg d'organe frais dans le foie, 2,4 mg/kg dans l'hypophyse, 1,6 mg/kg dans le pancréas et 1,2 mg/kg dans le rein. La concentration est relativement faible dans le cerveau avec 0,4 mg/kg d'organe frais (Fore & Morton, 1952). Les plus faibles valeurs ont été observées dans la moelle osseuse (0,04 mg/kg d'organe frais), le sang (0,03 mg/kg d'organe frais) et le poumon (0,01 mg/kg d'organe frais) (Cotzias, 1958). D'après Suzuki (1974), l'administration de dichlorure de manganèse en solution aqueuse à des concentrations allant de 20 à 2000 mg/litre, n'a entraîné aucune accumulation du manganèse dans les organes de la souris pour les concentrations inférieures à 500 mg/litre. En revanche, l'accumulation était très nette aux doses supérieures à 1000 mg/litre. L'exposition de souris à du dioxyde de manganèse présent dans l'air à la concentration de 5,6 ou de 8,9 mg/m³ (particule de 3 μm de diamètre) toutes les 2 h, pendant 8 jours ou 15 jours respectivement, a entraîné une concentration du manganèse particulièrement forte au niveau du rein, (10,8 et 8,4 mg/kg d'organe sec), le foie (9,0 et 7,1 mg/kg), le pancréas (8,4 et 8,2 mg/kg) et le cerveau (5,9 mg/kg). Par suite de la voie d'administration, des valeurs encore plus élevées ont été observées dans les poumons, la trachée et les voies digestives (Mouri, 1973).

Dans une étude où l'on a administré à des singes une suspension de dioxyde de manganèse par injections sous-cutanées à raison d'une fois par semaine pendant 9 semaines, la concentration du manganèse a notablement augmenté dans les tissus, les glandes endocrines et exocrines et celles des noyaux gris centraux de l'encéphale, le taux d'accumulation étant proportionnel à la dose administrée (Suzuki et al., 1975).

Après administration par voie intra-péritonéale de manganèse radioactif à des rats, les valeurs les plus élevées de la concentration ont été observées dans les surrénales, l'hypophyse, le foie et le rein (Dastur et al., 1969). La fixation dans les structures glandulaires a également été importante chez les singes après injection intra-péritonéale de manganèse radioactif (Dastur et al., 1971).

Diverses études expérimentales ont montré que le manganèse franchit la barrière placentaire chez plusieurs espèces (Koshida et al., 1963; Järvinen & Ahlström, 1975; Miller et al., 1975). On a signalé que, chez la souris, la répartition du manganèse est plus uniforme dans les tissus du fœtus que dans ceux de l'adulte. Les principales différences de concentration ont été relevées dans les tissus rénaux et hépatiques, avec une valeur plus faible chez le fœtus que chez l'adulte. A un stade embryonnaire ultérieur, une accumulation de manganèse intervient parallèlement à l'ossification (Koshida et al., 1963; 1965). Miller et al. (1975) ont montré que, contrairement à ce qui se passe chez l'homme ou chez les animaux adultes, il n'y a pas d'excrétion de manganèse pendant les 17-18 premiers jours de la vie du souriceau, malgré une absorption très importante du métal radioactif (^{54}Mn) accompagnée à la fois d'accumulation dans les mitochondries et les tissus, notamment au niveau de l'encéphale. Cela semble indiquer une accumulation initiale du micronutriment essentiel qui est fourni à l'état de traces par le lait de la souris (54 μ /litre) et dont cet animal reçoit des concentrations bien plus élevées dans son régime (50 mg/kg). Lors d'expériences ultérieures, Miller & Cotzias (1977) ont constaté que, chez le rat et le chat, il n'y avait pas d'excrétion de manganèse au cours des 18 premiers jours de la vie. En outre, quand la mère allaitante recevait un régime à teneur en manganèse allant de 40 à 40 000 mg/litre, la barrière constituée par la lactation conférait une protection convenable à leurs petits. Cependant, quand la teneur du régime dépassait 280 mg/litre, l'excrétion chez le nouveau-né commençait avant le seizième jour d'existence. Chez les jeunes animaux, l'accumulation s'est révélée plus élevée que chez la mère, tandis que l'augmentation de la concentration hépatique était proportionnelle à cette même concentration chez la mère. Il semble donc que des concentrations anormalement élevées risquent davantage de se produire dans les tissus cérébraux que dans les autres tissus. Chez le hamster de Syrie, on a retrouvé du manganèse dans les tissus de l'embryon 24 h après administration à la mère, par injection intraveineuse, de manganèse radioactif à raison de 1,36 mg/kg de poids corporel (Hanlon et al., 1975).

Après administration d'une unique dose intragastrique de 0,5 ou 2,5 mg de MMT marqué au ^{54}Mn , les tissus et les organes du rat présentaient une répartition caractéristique du manganèse minéral, en ce sens que la concentration la plus élevée s'observait au niveau

du foie, du rein et du pancréas. Cependant, la concentration était également élevée dans les poumons, et, dans une moindre mesure, dans les tissus adipeux de l'abdomen (Moore et al., 1974).

6.2.3 Mécanismes de transport

Après absorption, le manganèse se concentre au niveau du foie et l'on a émis l'idée qu'il forme des complexes avec les constituants de la bile (Tichý & Cikrt, 1972). Selon une autre hypothèse, le manganèse serait directement transporté dans la bile (Klaassen, 1974). A une époque, on pensait que le manganèse transporté dans le plasma sous forme trivalente par une β_1 -globuline différente de la sidérophiline, qui avait reçu le nom de transmanganine (Cotzias, 1962); mais des travaux ultérieurs ont réfuté cette théorie (Panić, 1967; Hancock et al., 1973). Aujourd'hui, il est largement admis que le manganèse comme le fer est transporté par la sidérophiline du plasma (Panić, 1967; Mena et al., 1974). On a déjà indiqué que les mitochondries ont une teneur plus élevée en manganèse que les autres constituants cellulaires (Maynard & Cotzias, 1955); de plus, on a mis en évidence, dans les organes riches en mitochondries, une fraction manganique non dialysable (Fore & Morton, 1952). L'emploi de manganèse radioactif (^{56}Mn) a permis de démontrer que, peu après son dépôt, cet élément était facilement éliminé des mitochondries, contrairement à ce qui se passe dans le cas de manganèse stable plus ancien, ce qui conduit à postuler l'existence de divers types de liaisons avec les mitochondries (Cotzias, 1958).

6.3 Indicateurs biologiques de l'exposition au manganèse

A l'expérience, l'évaluation de l'exposition au manganèse par examen de liquides ou de tissus biologiques, ne constitue pas un indice fiable. En général, l'analyse d'échantillons de sang ou d'urine prélevé chez des sujets présentant des signes et symptômes d'intoxication manganique, ne fait pas apparaître des concentrations élevées. Pourtant, il semble exister une certaine corrélation entre la concentration atmosphérique moyenne et la concentration urinaire (Tanaka & Lieben, 1969). On a également des raisons de penser que le manganèse se concentre dans la pilosité après exposition à une concentration élevée (Rosenstock et al., 1971). Par suite de la faible hémikrèse du manganèse, sa concentration dans les tissus et les organes ne peut être mise en rapport qu'avec une exposition récente. A l'heure actuelle, on ne connaît pas de substance biologique qui permettrait un diagnostic spécifique et serait utilisable pour surveiller l'exposition au manganèse dans les études épidémiologiques ou à des fins de diagnostic clinique.

6.4 Elimination

On a déjà indiqué que la concentration tissulaire du manganèse est remarquablement constante, sans aucune tendance à l'accumulation avec l'âge, une fois passées les quelques premières semaines de la vie. Sur la base d'études anciennes, on croyait que l'homéostasie du manganèse était principalement réglée par les variations de l'excrétion plutôt que par celles de l'absorption (Britton & Cotzias, 1966). Cependant, les résultats de certaines études ultérieures effectuées par administration de doses orales à des rats ont montré que les variations de l'absorption jouent aussi un rôle important (Abrams et al., 1976).

Quelle que soit la voie suivie pour l'absorption du manganèse, son élimination se fait presque exclusivement dans les selles. En cas d'exposition aux concentrations habituelles, le manganèse est principalement excrété dans la bile (Papavasiliou et al., 1966). On ne dispose pas de données quantitatives au sujet de l'excrétion chez l'homme. Après injection intraveineuse de $0,6 \mu\text{g}$ de dichlorure de manganèse ($\text{MnCl}_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$) chez le rat, la dose injectée a été excrétée dans la bile à raison de 12 % dans les 3 h suivantes (Tichý & al., 1973) et de 27 % dans les 24 h (Cikrt, 1972). L'administration intrapéritonéale de 0,01 mg de manganèse à des rats a été suivie d'une excrétion biliaire à hauteur de 26 % au cours des 48 h suivantes; pour une dose de 0,1 mg, la fraction apparaissant dans la bile était de 37 % (Greenberg et al., 1943). Le manganèse qui parvient au niveau de l'intestin avec la bile excrétée est réabsorbé en partie (section 6.1.2). Chez le rat, il semble qu'il y ait excrétion de manganèse à travers la paroi intestinale, au niveau du duodénum, du jejunum et, dans une moindre mesure, au niveau de l'iléon terminal (Bertinchamps et al., 1966; Cikrt, 1972).

Chez le chien, il y a également une certaine excrétion de manganèse avec le suc pancréatique (Burnett et al., 1952). On a montré que, si l'excrétion par la voie biliaire prédomine dans les conditions normales, l'excrétion par les voies gastro-intestinales auxiliaires peut prendre de l'importance en cas d'obstruction biliaire ou de surcharge manganique (Bertinchamps et al., 1966; Papavasiliou et al., 1966). Seule une petite quantité de manganèse (de l'ordre de 0,1–1,3 % de l'apport quotidien) est excrétée au niveau des reins dans l'urine (Maynard & Fink, 1956; Tipton et al., 1969; McLeod & Robinson, 1972b). L'excrétion urinaire n'est pas accrue en cas d'obstruction biliaire ou de surcharge (Papavasiliou et al., 1966), mais peut l'être de plusieurs fois après administration d'acide éthylènediaminetétracétique (EDTA). Les urines deviennent alors la voie d'excrétion prédominante pendant 24 h, après quoi l'élimination fécale reprend (Kosai & Boyle, 1956; Maynard & Fink, 1956).

Après administration intraveineuse de méthylcyclopentadiénylmanganèse tricarbonyle (MMT) et de dichlorure de manganèse radio-marqués à des rats, on a constaté une rétention similaire pour ^{54}Mn mais la voie d'excrétion était différente. Dans le cas du chlorure de manganèse radioactif, seules des traces ont été décelées dans l'urine, l'excrétion de ^{54}Mn se faisant dans les selles. En revanche, après administration intraveineuse et également orale de MMT, l'excrétion avait lieu à la fois dans les selles et les urines. Dans le cas d'administration orale de MMT, le rapport entre les quantités de manganèse présentes dans les urines et dans les selles variaient de 0,68 à 0,25. Aucune trace de MMT lui-même n'a été retrouvée dans les selles, ce qui témoigne d'une biotransformation de ce composé. Dans des expériences *in vitro*, on a constaté que le MMT est métabolisé dans le foie, le poumon et le rein, et dans une faible mesure, dans le cerveau. C'est peut-être la biotransformation du MMT par un homogénat de rein qui explique les concentrations de manganèse élevées trouvées par Moore et al. (1974) dans les urines.

On ne dispose pas de données suffisantes au sujet des pertes de manganèse au niveau cutané. Mitchell & Hamilton (1949) ont indiqué comme valeur de l'excrétion moyenne dans la sueur le chiffre de 60 $\mu\text{g/litre}$. Bien que la quantité de sueur émise soit extrêmement variable (Commission internationale de Protection radiologique, 1975), il est probable que l'excrétion quotidienne moyenne de manganèse avec la sueur est de l'ordre de 30–120 μg dans l'hypothèse d'une excrétion sudorale égale à 0,5–2 litres/jour. Cette valeur recoupe ce qui a été trouvé par Conzozazio et al. (1964) qui ont observé une excrétion quotidienne moyenne d'environ 100 μg (soit 2,3 % de l'apport quotidien total de manganèse) chez 3 hommes exposés pendant 7,5 h à une température de 37,8 °C. La perte de manganèse par les phanères a été estimée à environ 2 $\mu\text{g/jour}$ (Commission internationale de Protection radiologique, 1975), mais il faut tenir compte des variations considérables de la teneur des cheveux en manganèse (Cotzias, 1964). De petites quantités de manganèse sont également transférées à travers le placenta (section 6) et l'excrétion dans le lait de femme est d'environ 10–20 $\mu\text{g/jour}$ (McLeod & Robinson, 1972a).

6.5 Hémikrèse

Quelques études ont été effectuées sur les animaux et chez l'homme afin de déterminer la demi-vie biologique du manganèse minéral. En revanche, dans le cas des organomanganiques, la demi-vie n'a été étudiée que chez les animaux. Quand on envisage la question de l'hémikrèse des oligo-éléments dans des organismes vivants, il faut tenir compte de divers facteurs:

- a) type d'exposition (oral ou parentéral, unique ou multiple);
- b) nature du modèle métabolique (à un seul ou à plusieurs compartiments);
- c) variations inter et intraspécifiques; et
- d) vitesse des phases d'excrétion (constituants rapides ou lents).

— 6.5.1 Chez l'homme

Mahoney & Small (1968) se sont servis d'injection unique de dichlorure de manganèse radiomarqué chez 6 volontaires pour étudier l'hémikrèse du manganèse chez l'homme. Ils ont constaté que l'élimination du manganèse était diphasique, comportant une phase rapide et une phase lente. Chez les trois adultes "normaux", l'hémikrèse était en moyenne de 4 jours pour la phase rapide et de 39 jours pour la phase lente. Au cours de cette dernière phase, la proportion du manganèse éliminée atteignait 60—65 %, encore que les pourcentages se soient élevés à 90 % chez un sujet. Chez les sujets recevant un apport important de manganèse par voie orale, l'élimination de l'organisme s'opérait à un rythme accéléré. Il se peut que les réserves de fer aient aussi une influence sur la rétention du dichlorure de manganèse.

Cotzias et al. (1968) ont étudié l'élimination tissulaire du manganèse chez 18 sujets "normaux" en bonne santé à la suite d'une injection unique de ^{54}Mn . La durée nécessaire pour l'élimination de la moitié du ^{54}Mn était de 37,5 jours pour l'ensemble de l'organisme, de 25 jours au niveau du foie, de 57 jours au niveau de la cuisse et de 54 jours au niveau de la tête. Dans le sang et le plasma, l'hémikrèse était inférieure à 1,5 minute.

Chez des sujets bien portants, Mena et al. (1969) ont observé une hémikrèse égale à 37 jours pour l'ensemble de l'organisme contre 23 jours chez des patients anémiés présentant une carence en fer. En outre, ils ont observé une demi-vie de 34 jours chez des mineurs atteints d'intoxication manganique chronique tandis que chez les mineurs en bonne santé, le renouvellement complet était rapide, durant seulement 15 jours. Cette observation est peut-être en rapport avec la question de la sensibilité individuelle à l'intoxication manganique.

6.5.2 Chez les animaux

— Britton & Cotzias (1966) ont indiqué que, chez la souris, l'élimination du manganèse de l'ensemble de l'organisme s'opère en deux fractions, de façon analogue à ce qu'ont constaté Mahoney & Small (1968) chez l'homme. Pour le constituant lent, ils ont indiqué

une demi-vie de 50 jours tandis que pour le constituant rapide, elle était de 10 jours. La proportion éliminée avec le constituant lent était plus faible chez la souris que chez l'homme, se situant aux alentours de 35 %. Par contre, en cas de régime pauvre en manganèse, cette proportion s'est élevée à environ 95 % tandis que la demi-vie correspondante s'abaissait de 50 à 35 jours environ. Dans le cas d'un régime riche en manganèse, la demi-vie biologique du constituant rapide passait de 10 à 2 jours.

Suzuki (1974) a étudié l'influence de la concentration alimentaire du manganèse sur la demi-vie biologique de cet élément chez les souris. Ces animaux recevaient pendant 26–30 jours une solution aqueuse de dichlorure de manganèse à des concentrations variables, de 20 à 2000 mg/litre, puis du manganèse radioactif. Pour l'ensemble de l'organisme, le temps de demi-clairance était de 6 jours dans le groupe 20 mg/litre, d'environ 3 jours dans le groupe 100 mg/litre et de 1–1,5 jour dans le groupe des animaux qui avaient reçu dans leur régime 2000 mg/litre: autrement dit, plus la surcharge préliminaire était importante, plus l'élimination de l'ensemble de l'organisme était rapide. Au niveau du cerveau, la demi-vie avait une durée plus élevée que pour l'ensemble de l'organisme.

Des études de chimiobiocinétique relatives au ^{54}Mn chez des singes ont montré que pour l'ensemble de l'organisme, l'hémikrèse du manganèse est de 95 jours. Dans le cerveau, le taux n'a enregistré aucune baisse sensible au cours des 278 jours de la période d'expérience, ce qui donne à penser que la demi-vie biologique est plus élevée à ce niveau que dans l'organisme entier (Dastur et al., 1971).

Les glycocorticoides surréniaux ont accéléré chez la souris l'élimination du manganèse de l'ensemble de l'organisme (Hughes & Cotzias, 1960) tandis que des études ultérieures utilisant une simulation par l'ACTH ont suggéré l'existence d'un mécanisme de régulation surrénalienne dans le métabolisme du manganèse (Hughes et al., 1976).

Chez le rat, la courbe de rétention, pour l'ensemble de l'organisme, du méthylcyclopentadiényl-manganèse tricarbonyle (MMT) est analogue à la courbe relative au dichlorure de manganèse (section 6.4). Les auteurs ont considéré que cela tenait au métabolisme rapide du MMT, de sorte que la courbe de rétention traduisait uniquement le métabolisme du manganèse marqué (^{54}Mn) (Moore et al., 1974).

7. CARENCE EN MANGANÈSE

7.1 Rôle métabolique du manganèse

Le rôle essentiel du manganèse en tant que micro-nutriment chez les mammifères a été découvert essentiellement à l'occasion d'études expérimentales et épidémiologiques d'états carenciels chez les animaux. C'est ainsi qu'on a montré que le manganèse était associé à la formation du tissu conjonctif et de l'os, à la croissance, au métabolisme des glucides et des lipides, au développement embryonnaire de l'oreille interne, à la fonction de reproduction et probablement, à la fonction cérébrale (Underwood, 1971; NAS/NRC, 1973).

Les fondements biochimiques des défauts observés sont mal compris encore qu'on ait découvert certaines propriétés biochimiques spécifiques du manganèse. L'une d'elles concerne l'effet catalytique du manganèse dans la formation des liaisons glucosamine-sérine au cours de la synthèse des mucopolysaccharides du cartilage; une autre propriété tient au fait que la pyruvate carboxylase (EC 6.4.1.1), une enzyme mitochondriale, est une métallo-enzyme renfermant du manganèse, lequel est donc associé au métabolisme des glucides. De plus, on a découvert que deux enzymes digestives, la prolidase (EC 3.4.13.9) et la succino-déshydrogénase (EC 1.3.99.1) sont dépendantes du manganèse et que, *in vitro*, cet élément peut se substituer à d'autres métaux, notamment le magnésium, dans diverses réactions biologiques (Underwood, 1971; NAS/NRC, 1973). Lindberg & Ernster (1954) ont effectué des expériences *in vitro* d'où il ressort que le manganèse est un co-facteur indispensable dans la phosphorylation oxydative. Selon Hurley (1968), la carence en manganèse chez la souris est associée à une baisse de la fixation d'oxygène par les mitochondries du foie. Cependant, la relation entre ces observations et les défauts provoqués par la carence en manganèse demeure obscure.

7.2 Carence et besoins en manganèse chez l'homme

Il n'existe chez l'homme aucune entité morbide précise correspondant à une carence en manganèse. Cependant, chez un sujet chez qui l'on avait expérimentalement provoqué une carence en vitamine K, on a observé une série de signes successifs attribués à l'omission accidentelle de manganèse dans le régime pendant une semaine; on a calculé par la suite que l'apport quotidien au cours des 16 semaines suivantes avait été de l'ordre de 0,35 mg. En réponse à la vitamine K, le sujet a été incapable de retrouver une activité normale des protéines de la coagulation précédemment déprimées, et la même observation a pu être répétée expérimentalement chez le poulet. De plus, on a constaté une hypocholestérolémie prononcée.

un retard de croissance des cheveux et des ongles, une dermatite modérée, des altérations de la pigmentation des cheveux et de la barbe, ainsi qu'une légère perte de poids (Doisy, 1973).

Il est difficile d'évaluer les besoins physiologiques minimaux en manganèse chez l'homme. Sur la base des données connues au sujet de l'apport quotidien de manganèse et du bilan manganique chez l'homme, un Comité OMS d'experts est arrivé à la conclusion qu'un apport de 2-3 mg/jour suffisait chez l'adulte (OMS, 1973). Cette conclusion est en accord avec les chiffres indiqués dans la section 4.5 et recoupe également l'estimation de De (1949) qui était arrivé à la valeur de 2,7 mg après des études de bilan chez des sujets de sexe masculin. Ce même auteur a observé un bilan manganique négatif chez des sujets qui recevaient en moyenne 0,75 mg/jour de manganèse.

Engel et al. (1967) ont mesuré l'apport quotidien en manganèse chez 6 fillettes de 10 ans, et estimé qu'un apport quotidien de 1 mg est indispensable pour maintenir l'équilibre. Compte tenu des besoins de la croissance, des pertes au niveau des téguments et en prévoyant une marge de sécurité raisonnable, ces auteurs ont fixé à 1,25 mg l'apport quotidien nécessaire (soit 0,45 mg/kg de poids corporel). Là encore, il y a une bonne concordance avec les données présentées à la section 4.5 qui ont montré que, chez des enfants bien portants des groupes d'âge 9-13 ans, l'apport quotidien est respectivement égal à 0,06 et 0,08 mg/kg de poids corporel (Schlage & Wortberg, 1972). Chez des fillettes de 7 à 9 ans recevant un apport quotidien de 2,1-2,4 mg de manganèse, on a observé un bilan positif (Price et al., 1970). Chez des enfants nourris au sein, l'apport quotidien peut tomber à une valeur extrêmement faible, de l'ordre de 0,0002-0,003 mg/kg (Widdowson, 1969; McLeod & Robinson, 1972b) et présenter un bilan manganique nettement négatif au cours des premières semaines de vie. Widdowson (1969) a signalé que la quantité excrétée dans les selles au cours de la première semaine représente 3 à 5 fois l'apport quotidien avec le lait de femme, ce qui témoigne d'une excrétion de manganèse à partir des réserves tissulaires constituées pendant la vie fœtale (section 6.2.1). Cette observation est en accord avec celle de Schroeder et al. (1966) selon qui la concentration tissulaire diminue au cours des 45 premiers jours de vie.

On a suggéré l'existence d'une association entre la carence en manganèse et le lupus érythémateux secondaire à un traitement par l'hydralazine. L'administration de sels de manganèse(II) améliorerait en effet l'état de ces patients et celui de patients souffrant d'un lupus érythémateux disséminé du type spontané (Comens, 1956).

7.3 Carence en manganèse chez les animaux

L'association de divers défauts à une carence en manganèse a été démontrée expérimentalement chez divers animaux de laboratoire. Les manifestations les mieux connues sont associées à des anomalies squelettiques et à des altérations de la croissance. Une fragilisation des os qui sont plus courts que la normale et l'existence de pattes antérieures arquées sous l'effet de ces altérations ont souvent été décrites chez la souris, le rat et le lapin (Amdur et al., 1945; Ellis et al., 1947; Plumlee et al., 1956). On connaît depuis longtemps chez le jeune poulet une maladie, la pérose, qui se caractérise par des déformations osseuses et une luxation du tendon d'Achille (Wilgus & Patton, 1939). Parmi les altérations de survenue précoce chez l'embryon de poulet, il faut citer une chondrodystrophie nutritionnelle, un retard de croissance et le raccourcissement du maxillaire inférieur (Lyons & Insko, 1937). Dans son étude de la carence en manganèse, Underwood (1961) cite des difformités et un raccourcissement des pattes et une hypertrophie du boulet chez le porc, des difformités des pattes et déviations des tarses chez les bovins, des arthralgies chez le mouton, et la formation d'excroissances au niveau de l'articulation du tarse chez la chèvre.

Chez le rat, on a signalé une ataxie avec perte d'équilibre et altération des réactions posturales aux stimuli, sans altération histologique du tissu cérébral (Hill et al., 1950). Il est probable que l'ataxie est due à l'altération du développement de l'oreille interne où les otolithes semblent absents ou défectueux dans diverses espèces d'animaux de laboratoire (NAS/NRC, 1973).

La carence en manganèse peut provoquer des malformations congénitales, des mortinaissances et la mortalité néonatale chez le rat et le cobaye, tandis qu'une dégénérescence des canalicules séminifères et une aspermie ont été observées chez le rat et le lapin (NAS/NRC, 1973). Chez le rat, la carence en manganèse peut provoquer la disparition ou l'irrégularité du cycle oestral chez la femelle et la stérilité chez le mâle; en cas de déficience sévère, les animaux ne s'accouplent pas (Underwood, 1971).

Une diminution de la tolérance au glucose administré par voie orale a été signalée chez le cobaye, ainsi qu'une altération de l'utilisation périphérique du glucose administré par voie parentérale (Everson & Shrader, 1968). Dans les portées de cobayes carencés en manganèse, on a observé une aplasie ou une hypoplasie nette de tous les éléments cellulaires du pancréas; les îlots de Langerhans renfermaient un nombre réduit de cellules bêta qui, en outre, avaient une granulation moins intense (Schroeder & Everson, 1968).

Il existe quelques comptes rendus au sujet des rapports entre le manganèse et le métabolisme des lipides. L'interaction entre choline et manganèse est connue de longue date (Underwood, 1971).

Chez des porcs recevant une alimentation insuffisamment riche en manganèse, on a observé une augmentation statistiquement significative des dépôts de graisse, mesurée par l'épaisseur de la couche de graisse au niveau du dos (Plumlee et al., 1956). Curran (1954) a indiqué que le manganèse stimule la synthèse des acides gras et du cholestérol dans le foie du rat. Bien que les implications biologiques de ces observations ne soient pas parfaitement claires, on a émis l'hypothèse que la diminution de la synthèse du cholestérol et de ses précurseurs, sous l'effet de la carence en manganèse, pouvait limiter la synthèse des hormones sexuelles. Ainsi pourrait s'expliquer la stérilité des animaux carencés en manganèse (Doisy, 1972).

Une baisse d'activité de l'arginase hépatique (EC 3.5.3.1) chez les rats et les lapins souffrant d'une carence en manganèse, a été rapportée, mais son importance reste à évaluer (Underwood, 1971).

8. ÉTUDES EXPÉRIMENTALES SUR LES EFFETS DU MANGANÈSE

8.1 Dose létale médiane

La toxicité du manganèse varie selon la forme chimique de l'élément administré. Le manganèse divalent s'est montré 2,53 fois plus toxique que le manganèse trivalent. La valeur de la dose létale médiane (DL_{50}) est indiquée au tableau 9 pour diverses formes de manganèse.

8.2 Effets sur divers organes, appareils et systèmes

8.2.1 Système nerveux central

Les tentatives visant à provoquer des lésions cérébrales caractéristiques de l'intoxication manganique en introduisant dans l'alimentation des animaux d'expérience divers composés du manganèse n'ont pas été entièrement couronnées de succès (van Bogaert & Dallemagne, 1946). Cela tient peut-être en partie à la faible absorption du manganèse administré par voie orale. Šigan & Vitvickaja (1971) ont montré que le permanganate de potassium affaiblit les réflexes conditionnés du rat quand il est administré, par voie orale, à raison de 10 mg/kg de poids corporel par jour pendant 9 mois, les effets étant moins marqués quand la dose administrée est de 1 mg/kg.

Tableau 9. Toxicité aiguë de diverses formes de manganèse

Composé	Animal	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)	Référence
Dioxyde de manganèse	souris	sous-cutanée	550 ^b	Date (1960)
Chlorure de manganèse	souris	orale	275—450	Sigan & Vitvickaja (1971)
	rat	orale	250—275	Hazaradze (1961)
	cobaye	orale	400—810	Hazaradze (1961)
Sulfate de manganèse	souris	intrapéritonéale	64	Yamamoto & Suzuki, (1969)
	souris	sous-cutanée	146 ^b	Date (1960)
	souris	orale	305 ^b	Date (1960)
Nitrate de manganèse	souris	intrapéritonéale	56	Yamamoto & Suzuki (1969)
Permanganate de potassium	souris	sous-cutanée	500 ^b	Date (1960)
	souris	orale	750	Sigan & Vitvickaja (1971)
	rat	orale	750	Sigan & Vitvickaja (1971)
	cobaye	orale	810	Sigan & Vitvickaja (1971)
Gâteau Mn-DAP ^a	souris	orale	> 8000	Suzuki et al. (1972)
	souris	intrapéritonéale	> 1200	Suzuki et al. (1972)
Poussières Mn-DAP ^a	souris mâle	orale	2790	Suzuki et al. (1972)
	souris femelle	orale	2570	Suzuki et al. (1972)
	souris mâle	intrapéritonéale	378	Suzuki et al. (1972)
	souris femelle	intrapéritonéale	352	Suzuki et al. (1972)

^a Le sigle DAP désigne un procédé d'élimination du dioxyde de soufre présent dans les fumées de cheminée. Gâteau Mn-DAP: oxydes de manganèse utilisés dans ce procédé de désulfurisation. Poussières Mn-DAP: gaz et poussières rejetés par le procédé de désulfurisation dans une usine.

^b Dose létale (DL₁₀₀).

L'exposition d'un singe au dioxyde de manganèse administré en aérosol à une concentration de 0,6 à 3,0 mg/m³ pendant 95 périodes de 1 h chacune réparties sur 4 mois a d'abord provoqué des périodes alternées de clonisme et de torpeur, de la nervosité, des tremblements intenses, des mouvements de flexion-extension des membres supérieurs, des baillements et de la cyanose. Au bout de 5 mois, les séquelles consistaient en tremblements de grande amplitude, en une démarche incertaine et en une parésie. L'examen histologique du cerveau a fait apparaître une atrophie du cortex cérébelleux tandis qu'aucune altération nette n'était visible au niveau du putamen, du noyau caudé ou du pallidum. Dans ces zones, on a observé des fibres démyélinisées. Une légère chromatolyse apparaissait dans le cortex (Mella, 1924). Dans des études effectuées sur des singes par Osipova et al. (1968), on a obtenu un tableau clinique évocateur d'un dysfonctionnement extrapyramidal chez les animaux recevant par la voie sous-arachnoidienne du dichlorure de manganèse à raison de 1—2 mg/kg de poids corporel en 3 à 8 doses. Des effets semblables ont été obtenus chez 5 singes à la suite d'injections intramusculaires répétées de dioxyde de manganèse en divers points (Pentschew et al., 1963). Dans cette étude, les doses administrées (2000 et 3500 mg injectés à intervalle de 3 mois) n'ont été indiquées que pour un animal seulement qui a été sacrifié 14½ mois après la première

injection. Les observations histopathologiques effectuées chez ce singe portaient principalement sur le noyau sous-thalamique et sur le pallidum médian et latéral et elles se caractérisaient par une prolifération de cellules d'aspect étrange et par une perte prononcée de neurones. Des altérations diffuses ont été signalées au niveau de l'encéphale, du tronc cérébral et du cervelet. Une étude concernant les lésions cérébrales précoces chez le rat a été rapportée par Chandra & Srivastava (1970). Les animaux qui avaient reçu par voie intra-péritonéale du dichlorure de manganèse à raison de 8 mg/kg de poids corporel ont été sacrifiés à intervalles de 30 jours. Les premières altérations histologiques, visibles à 120 jours, consistaient en une dégénérescence des neurones dans le cortex cérébral et cérébelleux. Les lésions cérébrales ont pris une extension croissante jusqu'à 180 jours, en rapport direct avec la quantité de manganèse présente dans les tissus cérébraux.

L'administration à des singes, par injections sous-cutanées d'une suspension de dioxyde de manganèse une fois par semaine pendant 9 semaines, à des doses égales à 0,25–1,0 g a été suivie au bout de 3–4 semaines de l'apparition de symptômes extrapyramidaux typiques mais sans proportionalité entre la gravité des symptômes et la dose administrée. En revanche, le moment d'apparition des symptômes était en rapport avec la dose (Suzuki et al., 1975). Chez des saïmiris, l'injection cutanée de 400 mg au total de dioxyde de manganèse, répartis en deux doses administrées à intervalles de 5 semaines, a provoqué divers symptômes, telle qu'une rigidité musculaire et des tremblements. Aucune altération histologique n'est apparue à l'examen du cerveau quand les animaux ont été sacrifiés, 3¹/₂ mois après la première injection, ce qui indique que l'apparition de signes et symptômes et d'altérations biochimiques peut se manifester avant qu'on puisse déceler des altérations histologiques (Neff et al., 1969).

8.2.2 Appareil respiratoire

Une "pneumonie manganique" est associée à l'inhalation de poussières fines de dioxyde de manganèse et probablement d'autres oxydes de manganèse, même à concentration relativement faible, mais n'aboutit pas à une fibrose ou à des altérations pulmonaires permanentes. Une pneumonie aiguë peut être provoquée chez le rat par administration de poussières de dioxyde de manganèse ou d'une solution de dichlorure de manganèse. On observe une perte caractéristique d'épithéliums bronchiques et alvéolaires accompagnée d'une infiltration intense des alvéoles et de leurs parois par des mononucléaires. Dans une étude sur le rat, Lloyd Davies & Harding (1949) ont obtenu par administration intratrachéale d'une solution de dioxyde de manganèse une infiltration intense des

alvéoles et de leurs parois par des mononucléaires, suivie de la formation de cellules granulomateuses et de cellules géantes. Ces altérations ont disparu en un an au maximum. Une congestion et un oedème pulmonaires ont été observés après injection intratrachéale de dichlorure de manganèse. Chez de jeunes rats, une infiltration intense par des mononucléaires a été obtenue au niveau des parois alvéolaires par administration intratrachéenne de divers composés de manganèse en suspension (sous forme de particules mesurant moins de 3 μ m). Les composés les plus toxiques étaient les oxydes supérieurs du manganèse et les solutions extemporanées (Velina & Robačevskaja, 1955).

Une sclérose péribronchite et périvasculaire a été observée chez des rats, ainsi que l'apparition de fils de cholagène, après administration intratrachéenne soit de 25 mg de poussière de ferromanganèse renfermant 10 mg de dioxyde de manganèse, une fois par mois, pendant 4 mois, soit de 10–30 mg de dioxyde de manganèse administré en 6–10 doses réparties sur une durée de 7 $\frac{1}{2}$ mois (Levina & Robačevskaja, 1955). De façon analogue, on a observé une sclérose péribronchite et périvasculaire ainsi que des altérations inflammatoires chez la totalité de 15 rattes exposées pendant 5–6 h par jour à du dioxyde de manganèse présent dans l'atmosphère à la concentration moyenne de 0,3 mg/m³. Par contre, aucun effet n'a été constaté chez des rats exposés à 0,033 mg/m³ 5–6 h par jour pendant 7 mois (Dokučaeva & Skvortsova, 1966).

Nishiyama et al. (1975) ont exposé des groupes de 2 ou 3 singes, 20 rats et 70 souris à du dioxyde de manganèse présent dans l'atmosphère à la concentration respective de 3 mg/m³ et de 0,7 mg/m³ (particules de moins de 1 μ m) pendant 5 mois à raison de 22 h par jour. Après 2–4 mois d'exposition, l'image thoracique présentait des taches chez les deux groupes de singes. Chez 2 singes exposés à une concentration de 3 mg/m³, les taches sont apparues au bout de 2 mois pour s'étendre par la suite et de devenir nettement concluantes à 3–5 mois. La radiographie de ces singes a fait apparaître une accentuation des vaisseaux sanguins évocatrice d'une congestion pulmonaire. Le troisième singe de ce groupe n'a manifesté aucun effet nocif, pas plus que les 2 animaux témoins. Chez les 2 singes exposés à 0,7 mg/m³, les anomalies qui se sont manifestées étaient moins graves et elles sont apparues plus tard à 3–4 mois. Chez les souris, des altérations inflammatoires sont apparues au bout de 2 semaines pour les deux niveaux d'exposition. L'inflammation a disparu au bout de 2 mois et l'on a alors observé une desquamation de l'épithélium bronchique.

Maigretter et al. (1976) ont exposé des souris à des aérosols renfermant du dioxyde de manganèse à la concentration de 109 mg/m³ pendant une ou plusieurs périodes de 3 h chacune, puis soumis les animaux à une injection d'épreuve au moyen de *Klebsiella pneumoniae* ou du virus grippal A. Un affaiblissement de la

résistance à l'infection a été constaté, même après une seule exposition à l'aérosol de manganèse. Les auteurs ont envisagé la possibilité d'une association causale entre l'affaiblissement de la résistance à l'infection et des observations *in vitro* qui avaient montré que le dioxyde de manganèse diminuait le nombre et la viabilité des macrophages alvéolaires (Walters et al., 1975) et altérait également l'activité phagocytaires de ces cellules (Graham et al., 1975).

Diverses études ont indiqué la possibilité d'un synergisme entre le dioxyde de manganèse et le dioxyde de soufre au niveau des poumons chez le cobaye (Rylander et al., 1971; Rylander & Bergström, 1973). Chez les cobayes exposés depuis 4 semaines (à raison de 5 jours par semaine et de 6 h par jour) à un mélange de dioxyde de manganèse (5,9 mg/m³) et de dioxyde de soufre (14,2 mg/m³) le pouvoir d'élimination pulmonaire de particules inertes était plus faible que chez les animaux témoins ou chez les animaux qui avaient été exposés uniquement à l'un des deux composés (Rylander et al., 1971). L'exposition de cobayes à un mélange de dioxyde de manganèse à 20 mg/m³ et de dioxyde de soufre à 56,8 mg/m³ s'est traduite par une augmentation sensible du nombre de leucocytes dans les poumons et une évaluation histologique de l'épithélium trachéal a donné un "indice d'irritation" de 3,0 pour les animaux exposés, contre 1,8 pour les animaux témoins. Chez les animaux exposés uniquement au dioxyde de soufre, l'indice était de 1,9 tandis qu'il atteignait 2,3 chez les animaux uniquement exposés au dioxyde de manganèse (Rylander & Bergström, 1973).

8.2.3 Foie

L'injection intraveineuse d'une dose de manganèse à raison de 55/60 mg/kg de poids corporel a provoqué chez des rats une réduction sensible de la capacité du foie à éliminer la bilirubine de la bile. Sur le plan histologique, ce phénomène était associé à des altérations cholostatiques. La diminution de l'écoulement biliaire survenait dans les 4 h (Witzleben, 1969). En revanche, aucune diminution de cet écoulement n'a été observée chez des rats 24 h après injection par voie intraveineuse de 30 µg de dichlorure de manganèse (Cikrt, 1972).

Une injection sous-cutanée de 170 mg/kg de poids corporel a provoqué une nécrose hépatique chez des rats dans un délai de 18 h (Baxter et al., 1965). Le métabolisme de la thiamine semble lié à celui du manganèse car on a observé un rapport entre le stockage du manganèse au niveau du foie et la concentration de la vitamine dans le régime (Hill & Holtkamp, 1954). L'injection sous-cutanée de sulfate de manganèse à raison de 1,5 ou de 25 mg/kg de poids corporel a entraîné une baisse d'activité de la monoamine-oxydase (EC 1.4.3.4) dans le foie du rat. La baisse d'activité était plus

sensible après des injections répétées à raison de 5 et de 25 mg/kg pendant 10 jours et 5 jours respectivement (Levina & Tčekunova, 1969).

L'exposition de rats à du dioxyde de manganèse qu'ils ont dû inhaler 6 fois par semaine pendant 7 mois, à raison de 5–6 h par jour, s'est traduite par une diminution du rapport albumines/globulines dans le sérum, peut-être par suite d'effets au niveau du foie (Dokučeva & Skvorcova, 1966).

Des altérations ultra-structurales ont été constatées dans les hépatocytes du rat après administration de dichlorure de manganèse dans l'eau de boisson, à la concentration de 200 mg/litre, pendant 10 semaines. Les animaux traités présentaient un accroissement du volume du réticulum endoplasmique granulaire, une prolifération du réticulum endoplasmique agranulaire dans la région centriglobulaire, un appareil de Golgi bien visible dans la région biliaire, de nombreuses mitochondries parfois polymorphes et souvent opaques au microscope électronique. Ces altérations font postuler un phénomène d'adaptation à une exposition croissante au dichlorure de manganèse (Wassermann & Wassermann, 1977).

Chez des lapins recevant 3,5 mg par jour de dichlorure de manganèse par voie intraveineuse, pendant 32 jours, on a vu apparaître une congestion hépatique, une thrombose de la veine centrale et une nécrose focale avec infiltration leucocytaire (Jonderko & Szczurek, 1967).

On peut citer divers autres effets du manganèse qui sont peut-être en rapport avec le métabolisme hépatique: une augmentation de la synthèse du cholestérol chez le rat (Curran, 1954), une perturbation du métabolisme des glucides et des lipides avec dépôt de lipides au niveau du foie et des surrénales (Roščin, 1971) et un renforcement de l'hémostase (Cereteli & Kipiani, 1971).

8.2.4 Effets cardio-vasculaires

Dès 1883, Kobert avait constaté que le manganèse peut entraîner une chute de tension artérielle. Des effets anti-hypertenseurs ont été également rapporté chez divers animaux par Schroeder et al. (1955) et par Kostial et al. (1974). Mjiacina (1972) a constaté une augmentation de l'activité de la monoamine-oxydase (EC 1.4.3.4) dans le tissu cardiaque de rats après injection sous-cutanée de dichlorure de manganèse à la dose de 10 mg/kg de poids corporel.

8.2.5 Effets hématologiques

Chez des rats recevant du dichlorure de manganèse à raison de 50–1500 mg/kg de poids corporel, on a observé une augmentation

du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, un volume globulaire moyen accru et une hausse de la concentration sérique des chlorures, des phosphates et du magnésium — tous ces effets apparaissant au bout de 4 h (Hartman et al., 1955). Chez des agneaux anémiés, la présence de manganèse à raison de 1000–2000 mg/kg a retardé la régénération de l'hémoglobine et provoqué une diminution de la concentration sérique du fer (Hartman et al., 1955). Pour une concentration de 2000 mg/kg dans le régime alimentaire, la formation d'hémoglobine était également déprimée chez des lapins ou des porcelets anémiés. Chez des porcs, cet effet a pu être annulé par l'incorporation au régime d'un supplément de fer à la dose de 400 mg/kg (Matrone et al., 1959). On a constaté que la concentration minimale du manganèse nécessaire dans le régime pour perturber la formation de l'hémoglobine dans l'organisme du porc variait de 50 à 125 mg/kg. Chez des agneaux, la valeur correspondante a été de 45 mg/kg (Hartman et al., 1955).

8.3 Effets sur la reproduction

L'exposition au permanganate de potassium a été suivie chez le rat de perturbations de la fonction sexuelle et d'altérations testiculaires. Des troubles de la spermatogénèse sont survenus chez les animaux exposés, par voie orale ou par inhalation, à des doses de 50 mg/kg de poids corporel pendant une durée variable. L'embryogénie a également été perturbée (Mandzgaladze, 1966b, 1967).

Dans des études sur le lapin, on a constaté que l'administration intraveineuse de dichlorure de manganèse à raison de 3,5 mg/kg de poids corporel provoquait des altérations histochimiques décelables au niveau des testicules, confirmées par une baisse d'activité de la diaphorase, du NADH, de la succino-déshydrogénase (EC 1.3.99.1) et de la glucose-6-phosphate-déshydrogénase (EC 1.1.1.49). Ces altérations affectaient l'activité germinale (Iman & Chandra, 1975).

8.4 Cancérogénicité

Les études expérimentales consacrées au pouvoir cancérogène du manganèse et de ses composés sont peu nombreuses. Dans une étude récente, on a administré par voie intra-péritonéale du sulfate de manganèse(II) à des souris pendant une durée de 30 semaines. Avec la dose la plus élevée, soit 10 mg/kg de poids corporel (15 injections), on a obtenu une augmentation statistiquement significative ($p < 0,05$) de l'incidence des tumeurs pulmonaires chez les animaux traités, par comparaison avec les témoins (Stoner et al.,

1976). Il n'existe aucune autre étude connue faisant état d'un pouvoir cancérigène des dérivés organiques du manganèse.

Le Centre international de Recherche sur le Cancer (Groupe de travail CIRC, 1976) a procédé à l'évaluation d'un fongicide à base de manganèse disponible dans le commerce, l'éthylène-bis-dithiocarbamate. Des souris de quatre origines différentes ont reçu 6 doses hebdomadaires à raison de 500 mg/kg de poids corporel. Au bout de 9 mois, on a constaté chez une seule de ces 4 souches une fréquence accrue des adénomes pulmonaires. La conclusion a été que les données disponibles n'étaient pas assez nombreuses pour qu'on puisse se prononcer sur le pouvoir cancérigène éventuel de ce composé organique du manganèse.

8.5 Pouvoir mutagène et anomalies chromosomiques

On est mal renseigné au sujet du pouvoir mutagène du manganèse. Il se peut que des mécanismes tels que la recombinaison génétique soient affectés par le manganèse du fait de l'influence de cet élément sur les enzymes qui contrôlent la structure du DNA et le métabolisme. Le manganèse peut prendre la place du magnésium dans la liaison entre deux sous-unités ribosomiques ainsi que dans la liaison de l'ARN_m avec l'ensemble du ribosome (Buttin & Kornberg, 1966). Dans les cellules de la moelle osseuse de rats recevant du dichlorure de manganèse par voie orale à la dose de 50 mg/kg de poids corporel, on a observé une fréquence inhabituelle d'aberrations chromosomiques (30,9 %) par rapport aux animaux témoins (8,5 %) (Mandžgaladze, 1966 a,b,c; Mandžgaladze & Vasakidze, 1966). L'administration de permanganate à des rats, à raison de 10 mg/kg de poids corporel par jour pendant 9 mois consécutifs, a renforcé l'activité mitotique des cellules de la moelle osseuse (Shigan & Vitvitskaja, 1971). On a indiqué que le chlorure de manganèse(II) est mutagène pour *Escherichia coli* (Demerec et al., 1951; Durham & Wyss, 1957) et pour *Serratia marcescens* (Kaplan, 1962). Des études sur l'oxyde de manganèse(II, III), Mn₃O₄ et sur le méthylcyclopentadiényl-manganèse tricarbonyle ont montré qu'aucun de ces composés n'était mutagène pour *Salmonella typhimurium* ni pour *Saccharomyces cerevisiae* (Simmon & Ligon, 1977).

8.6 Effets divers

Chez des rats recevant une dose de sulfate de manganèse d'environ 0,7—2,0 mg, on a constaté une dépression de l'activité thyroïdienne accompagnée d'une diminution du poids de la thyroïde, d'un amaigrissement de l'épithélium des follicules et d'une réduction

de la taille de ces derniers (Hakimova et al., 1969). Des observations prolongées pendant 6–12 mois sur des lapins recevant par injections du dichlorure de manganèse à la dose de 3,6 mg de manganèse par kg de poids corporel ont montré que la concentration sérique du calcium augmentait tandis que celle du magnésium et du phosphore minéral diminuait (Jonderko, 1965). Parmi les autres effets observés sous l'action du manganèse, on peut citer des perturbations de l'activité immunologique (Antonova, 1968), des troubles du métabolisme de l'azote (Slavnov & Mandadziev, 1968) et une diminution, sous l'effet du chlorure de manganèse(II), de la production d'acétylcholine dans le plexus de la tunique musculaire intestinale du cobaye (Kosterlitz & Waterfield, 1972).

8.7 Toxicité des organomanganiques employés comme additifs dans les carburants

Deux dérivés organiques du manganèse-carbonyle ont été envisagés comme additifs dans l'essence. En URSS, on a étudié en vue de cet emploi le cyclopentadiényl-manganèse tricarbonyle (CMT) tandis que, aux Etats-Unis d'Amérique, on utilise à cette fin l'homologue méthylé de ce composé, à savoir le méthylcyclopentadiényl-manganèse tricarbonyle (MMT). Quand on évalue la toxicité potentielle de ces deux composés, il faut tenir compte à la fois de l'exposition professionnelle aux composés initiaux et de l'exposition de la population générale à leurs produits de combustion. Les études effectuées sur la toxicité aiguë du MMT et du CMT, après une seule administration, pour diverses espèces animales ont été récapitulées au tableau 10.

Tableau 10. Toxicité aiguë du méthylcyclopentadiényl-manganèse tricarbonyle (MMT) et du cyclopentadiényl-manganèse tricarbonyle (CMT) à la suite d'une administration unique

Composé	Voie d'administration	Animal	DL ₅₀ (mg/kg)	CL ₅₀ (mg/m ³)	Référence	
MMT	orale	souris	352		Pfitzer et al. (1972)	
		rat (mâle)	175			
		rat (mâle)	58			
		rat (femelle)	89			
		cobaye	905			
		lapin	95			
	intraveineuse percutanée	lapin	6,6		Pfitzer et al. (1972)	
		rat	665		Pfitzer et al. (1972)	
	(6 h, huile d'arachide à 10 %)	lapin	1350		Pfitzer et al. (1972)	
	(24 h, kérosène à 10 %)					
CMT	orale	souris	150		Arhipova (1963)	
		rat	80		Arhipova (1963)	
	inhalation (2 h)	rat			120 (DL ₈₀)	Arhipova et al. (1965)

Après administration orale de MMT, on a constaté chez des rats une tendance à se serrer les uns contre les autres, un aspect plus rugueux du pelage, des tremblements, une asthénie progressive, une gêne respiratoire, la présence de sang et de sérosité dans l'écoulement nasal et un coma terminal. La mort des animaux s'est produite dans un délai de 6 jours au maximum. Les survivants avaient un aspect normal 14 jours après l'exposition. A l'autopsie on a constaté un aspect sacculiforme et atonique de l'estomac, une congestion intense du foie et des poumons et une dégénérescence des tubules rénaux. Le tableau était différent de celui observé en cas de toxicité aiguë, la dose de manganèse administrée étant plus faible que celle qui est nécessaire pour déterminer une intoxication manganique chez le rat, et les lésions hépatiques se sont révélées progressives, passant d'une congestion centrilobulaire aiguë à une nécrose parenchymateuse puis à des altérations vacuolaires cytoplasmiques très étendues. Il n'a pas été possible de déterminer s'il fallait attribuer ces effets toxiques au MMT lui-même ou également à certains de ces produits métaboliques (Hysell et al., 1974).

Le rat s'est révélé plus sensible au MMT et au CMT que la souris, le cobaye et le lapin, la sensibilité étant également plus prononcée chez le mâle que chez la femelle (Arhipova et al., 1963; Pfitzer et al., 1972).

Dans un groupe de 20 souris, 8 sont mortes 20 jours après administration par voie orale de solution huileuse de CMT à la dose de 25 mg/kg de poids corporel, à raison de 6 fois par semaine. L'administration orale de ce composé pendant 2 mois, à raison de 5 mg/kg de poids corporel par jour, a eu pour seul effet d'abaisser la résistance osmotique des érythrocytes (Arhipova et al., 1963).

L'inhalation prolongée de MMT à la concentration de 15 mg/m³ pendant 7 h par jour et 150 jours au total, s'est révélée fatale pour des souris et des rats tandis qu'aucun animal n'est mort quand la concentration était abaissée à 6 mg/m³ (Pfitzer et al., 1972). L'inhalation répétée de CMT à la concentration de 20-40 mg/m³ a provoqué une mortalité de 50 % chez des rats. A la concentration de 0,7-1 mg/m³ l'inhalation prolongée (pendant 10 mois) de ce composé a entraîné chez des lapins, des cobayes et des rats des effets de type muscarinique au niveau du système nerveux central, une baisse de la diurèse accompagnée d'une concentration des albumines dans l'urine et un affaiblissement de la résistance aux infections (Arhipova, 1963).

Trois études ont été effectuées sur les effets d'une exposition prolongée aux produits de combustion du MMT. Moore et al. (1975) ont exposé des rats et des cobayes pendant 56 jours, à raison de 8 h par jour, à une concentration atmosphérique moyenne de manganèse égale à 117 ou 131 µg/m³ selon que la chambre d'exposition était ou n'était pas irradiée. L'état général et l'aspect des animaux ne se

sont pas altérés au cours de l'expérience et aucune lésion histopathologique attribuable à cette exposition au manganèse n'a pu être constatée. En revanche, on a noté une augmentation de la concentration tissulaire du manganèse chez les rats exposés par comparaison aux rats témoins. Dans une autre expérience, des rats et des singes ont été exposés pendant 9 mois au produit de combustion obtenu en faisant brûler des vapeurs de MMT dans la flamme d'un bec alimenté au propane. Les niveaux d'exposition, exprimés par la teneur en manganèse minéral, étaient de 11,6, 112,5 et 1152 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Les observations cliniques et histopathologiques effectuées pendant l'exposition, à la fin de cette période et 6 mois plus tard n'ont mis en évidence aucun effet nocif (Huntingdon Research Center, 1975). Dans une étude de Coulston & Griffin (1976), des singes ont été exposés à des concentrations atmosphériques de manganèse égales à 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pendant une durée pouvant atteindre 66 semaines sans montrer aucun signe de toxicité. En revanche, la concentration tissulaire du manganèse a augmenté, en particulier au niveau des poumons et du pont de Varole. L'exposition analogue de rats pendant une durée allant jusqu'à 8 semaines a également entraîné une augmentation de la concentration du manganèse dans les tissus pulmonaires et cérébraux. Chez 2 singes qui avaient été exposés pendant 23 semaines à environ 5000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, aucun trouble neurologique ou comportemental n'est apparu au cours de la période d'exposition ni pendant les 10 mois suivants pendant lesquels ils sont restés en observation.

8.8 Mécanismes et effets toxiques

Pour l'instant il est impossible d'expliquer par des mécanismes biochimiques les rapports entre un grand nombre d'effets provoqués *in vivo* et *in vitro* par le manganèse. Cependant, on peut, dans une certaine mesure, expliquer les effets au niveau du système nerveux central par des observations physiopathologiques récentes concernant le cerveau. Par suite d'analogies cliniques et histochimiques avec le parkinsonisme, on a pu associer les troubles du métabolisme cérébral des catécholamines aux manifestations extrapyramidales de l'intoxication manganique. Dans le parkinsonisme, la zone du cerveau la plus systématiquement atteinte est le locus niger, le striatum et le pallidum n'étant que peu touchés (Faurbye, 1970; Barbeau et al., 1976). On a à maintes reprises montré que la concentration de la dopamine est abaissée à ces deux derniers niveaux chez les parkinsoniens (Faurbye, 1970) et l'on a démontré expérimentalement qu'il existe une relation causale entre la perte cellulaire au niveau de la zona compacta du locus niger et la déplétion homolatérale en dopamine dans le striatum et le pallidum chez le singe (Poirier & Sourkes, 1965; Sharman et al., 1967;

Goldstein et al., 1969), le chat (Poirier et al., 1967a) et le rat (Faull & Laverty, 1969). Chez les singes, ce type de lésion cérébrale se traduit par des anomalies contro-latérales de la fonction motrice. Il y a également diminution homolatérale de la synthèse de dopamine à partir de son précurseur, la dihydroxy-3,4 phénylalanine (L-Dopa) (Poirier et al., 1967b, 1969), le facteur limitant étant peut-être la baisse d'activité de la tyrosine 3-hydroxylase (EC 1.14.16.2) (Levitt et al., 1965; Goldstein et al., 1966). De même, on a montré que les lésions mésencéphaliques chez le singe étaient associées à des mouvements contro-latéraux choréiformes et à une déplétion en sérotonine au niveau du striatum (Sourkes & Poirier, 1966; Goldstein et al., 1969). Dans l'intoxication manganique, à la différence du syndrome parkinsonien, les lésions cérébrales caractéristiques siègent au niveau du striatum et du pallidum, la substance noire n'étant que peu altérée (section 9.3.1); cependant, dans des études expérimentales sur le singe (Neff et al., 1969), le lapin (Mustafa & Chandra, 1971) et le rat (Bonilla & Diez-Ewald, 1974), on a montré que le manganèse provoque une déplétion de la dopamine dans les noyaux gris centraux, spécialement dans le striatum. Dans le cas des singes, on a également observé une déplétion en sérotonine. De plus, l'analyse biochimique nécropsique du cerveau d'un patient atteint d'intoxication manganique chronique a mis en évidence une baisse de la teneur en dopamine dans le striatum et aussi dans le locus niger (Bernheimer et al., 1973). Ces observations conduisent à postuler l'intervention du système dopaminergique dans les manifestations extra-pyramidales de l'intoxication manganique chronique, conclusion qui est corroborée par le fait qu'on obtient une amélioration remarquable des symptômes au niveau du système nerveux central par administration d'un précurseur de la dopamine, la L-Dopa (section 9.3.2).

Les enzymes d'oxydation, qui sont abondantes dans le pallidum et le striatum (Shimizu & Morikawa, 1957), sont probablement situées à l'intérieur des mitochondries (Maynard & Cotzias, 1955) de sorte qu'elles peuvent être affectées par l'accumulation de manganèse dans ces organites. Des systèmes enzymatiques d'oxydation intacts sont indispensables pour fournir l'énergie nécessaire à la dégradation et à la synthèse des catécholamines qui interviennent dans la transmission synaptique. Une altération de ces systèmes risque de porter atteinte au comportement et pourrait être en rapport avec la phase psychiatrique initiale de l'intoxication manganique chronique (Mandell & Spooner, 1968). De même, la tyrosine 3-hydroxylase et les autres enzymes qui interviennent dans la biosynthèse des catécholamines nécessitent un apport en oxygène (von Euler, 1965) et l'énergie fournie par l'ATP est indispensable pour assurer le transport et la répartition dans les divers compartiments des composés essentiels et pour maintenir le potentiel de membrane et le potentiel d'action à la valeur indispensable pour

permettre une transmission neuronique. La dégénérescence des cellules neuroniques ne peut qu'altérer profondément le mécanisme neural, d'où des effets cliniques corrélatifs.

Le manganèse intervient peut-être également dans les relations entre les amines organogènes et l'adénosine 3', 5'-monophosphate (AMP cyclique). L'inhibition du manganèse par l'adényl-cyclase (EC 4.6.1.1) membranaire de la cellule réceptrice peut entraîner une baisse du taux AMPc, et par suite, découpler les mécanismes qui lient l'interaction des hormones neuro-hypophysaires à la formation d'AMP cyclique. Par suite, l'action hormonale peut se trouver inhibée (Bentley, 1967; Cotzias, 1969; Sutherland et al., 1968).

L'intervention d'ions métalliques dans les mécanismes de transmission neurale en rapport avec les neurohormones a permis de déterminer la concentration du manganèse dans les diverses régions du cerveau du rat. La valeur la plus élevée a été observée dans l'hypothalamus, ce qui est peut-être en rapport avec les troubles de la fonction neuroendocrinienne et les perturbations du cycle oestral qu'on observe chez certaines espèces à la suite d'une carence en manganèse. Il est également possible que le manganèse soit indispensable pour assurer un fonctionnement convenable des glycosyltransférases dans le système nerveux central (Donaldson et al., 1973).

9. ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET CLINIQUES

9.1 Exposition professionnelle et effets sur la santé

L'exposition au manganèse constitue un risque professionnel dans les mines et les installations de traitement du minerai ainsi que dans les aciéries et l'industrie chimique en cas d'utilisation d'alliages au manganèse. La majorité des cas d'intoxication manganique qui ont été signalés étaient en rapport avec des chantiers d'abattage de manganèse, utilisant des perforatrices à grande vitesse qui dégagent des poussières abondantes, et une mauvaise ventilation. Cependant, des cas d'intoxication manganique sont possibles dans d'autres types d'industries, par exemple dans la fabrication de piles sèches (Emara et al., 1971). L'intoxication chronique peut résulter d'une exposition à des poussières riches en manganèse. La maladie peut débiter au bout de quelques mois seulement ou de plusieurs années selon l'importance de l'exposition (Ansola et al., 1944b; Rodier, 1955). Les lésions sont réversibles

si l'exposition cesse à un stade précoce. Cependant, il y a apparemment sensibilisation puisqu'un sujet rétabli semble être exposé à contracter la maladie de nouveau.

Les signes et symptômes du manganisme ont été décrits en détails par plusieurs auteurs (Flinn et al., 1940; Ansola et al., 1944b; Rodier, 1955; Peñalver, 1955; Schuler et al., 1957; Mena et al., 1967 Letavet, 1973).

Selon la gravité des signes et symptômes, on peut distinguer 3 phases dans l'intoxication: a) une phase correspondant à l'installation de la maladie, qui se produit généralement à bas bruit et s'accompagne d'une symptomatologie vague caractérisée par une anorexie, une asthénie, de la somnolence, de l'insomnie, une hyposexualité et des céphalées; b) une phase clinique précoce marquée par l'apparition de manifestations extrapyramidales. Les premiers symptômes de cette phase consistent en des troubles de la parole pouvant aller jusqu'à la mutité. Un renforcement du tonus des muscles faciaux aboutit à un faciès figé, tandis que la capacité d'exécuter des mouvements précis est altérée. L'hyperémotivité est fréquente et les réflexes tendineux des membres inférieurs peuvent être exagérés; c) une phase d'état, caractérisée par des troubles psychomoteurs et par des signes et symptômes neurologiques. La rigidité importante due à l'hypertonie musculaire constitue le signe le plus apparent et elle est plus marquée au niveau de la face et des membres inférieurs. Sont également typiques, l'asthénie, l'adinamie, les myalgies, la paresthésie, les troubles du langage et de la libido. Le dysfonctionnement extra-pyramidal qui devient nettement apparent à ce stade entraîne une grande analogie avec la maladie de Parkinson. Cependant, les tremblements sont fréquemment intentionnels alors que la maladie de Parkinson est caractérisée par des tremblements de repos (Klawans et al., 1970). On a fait remarquer que contrairement à la maladie de Parkinson, l'intoxication manganique est fréquemment associée à une certaine dystonie, définie comme étant une instabilité posturale de groupes de muscles complémentaires (Barbeau et al., 1976). Parmi les signes et symptômes psychologiques, il faut citer l'apathie, le rire incontrôlé, une tendance à pleurer, l'irritabilité, l'agitation et des hallucinations. La sialorrhée et l'hyperhidrose sont le signe que le système nerveux autonome est également atteint.

Si, en cas d'intoxication manganique chronique, la concentration du manganèse est élevée dans la plupart des tissus, l'étude de sujets présentant des signes et symptômes neurologiques bien développés a fait apparaître des valeurs normales pour la concentration sérique et sanguine. A l'opposé, on observe parfois une concentration sanguine élevée du manganèse chez des mineurs bien portants, ce qui semble indiquer que ces indices n'ont qu'un intérêt limité pour le diagnostic de l'intoxication chronique (Mena & Cotzias, 1970).

Une autre caractéristique de l'intoxication chronique réside dans d'importantes différences de la sensibilité individuelle (section 9.4) puisque, parmi les nombreux mineurs exposés à la poussière de manganèse, seul un petit pourcentage d'entre eux manifestent des signes d'intoxication (Rodier, 1955; Smyth et al., 1973).

Au début, les effets sur le SNC ont relégué au second plan la possibilité d'effets pulmonaires. Cette association n'a été soupçonnée qu'après observation d'une forte mortalité parmi les ouvriers atteints de pneumonie dans une installation de traitement de pyrolusite (Baader, 1932). Les cas de pneumonie décrits par Lloyd Davies (1946) concernaient des ouvriers employés à la fabrication de permanganate de potassium et exposés au dioxyde, et dans une moindre mesure, aux oxydes supérieurs du manganèse. L'incidence des cas de "pneumonie" diagnostiqués au cours de la période 1938-1945 parmi les ouvriers employés (de 40 à 124 cas au cours de la période de 8 ans) s'est en moyenne élevée à 26 pour 1000 ouvriers (avec des valeurs extrêmes de 15 et 63 pour 1000), contre 0,73 pour 1000 en moyenne dans un groupe témoin. Une analyse de la poussière a été effectuée pendant 2 jours de l'année 1944. La concentration atmosphérique du manganèse, calculée sur la base de la teneur des poussières en dioxyde, était comprise, pour l'ensemble des 6 dosages effectués, entre 0,1 et 13,7 mg/m³. En général, il s'agissait de petites particules, 80 % ayant un diamètre inférieur à 0,2 µm. Aucun cas de manganisme n'a été décelé au cours de cette période de 8 années. Le tableau clinique de la pneumonie était le même que dans le cas de la pneumonie classique, à l'exception de la réaction aux sulfamides, qui était lente, et de l'atteinte des voies respiratoires qui était totale, depuis le nez jusqu'aux alvéoles passant par le rhinopharynx. Aucune altération pulmonaire permanente avec fibrose n'a été constatée. Comme dans le cas de l'exposition professionnelle à des produits chimiques irritants, on a souvent observé une pharyngite. Les souris élevées à la poussière de la salle de broyage n'ont pas manifesté de sensibilité accrue aux pneumocoques des types II ou IV ni aux streptocoques. L'incidence de la pneumonie a continué d'être élevée pendant la période 1946-1948 (Lloyd Davies & Harding, 1949). L'altération primitive consistait sans doute dans une réaction oedémateuse de l'épithélium respiratoire rappelant une pneumonie chimique, tandis que pour Rodier (1955), la pneumonie manganique consistait dans une inflammation alvéolaire aiguë accompagnée d'une dyspnée intense, une respiration superficielle et une cyanose.

Suzuki (1970) a indiqué que la pneumonie avait, dans une fabrique de ferromanganèse, une incidence deux fois plus élevée que chez les ouvriers d'une autre usine de la même région.

Il n'existe pas d'épreuves de laboratoire qui soient spécifiques de l'intoxication manganique chronique et, à l'heure actuelle, aucune épreuve n'est satisfaisante à des fins diagnostiques, encore que la

l'azote
des
l'é-

concentration urinaire du manganèse présente sans doute un certain intérêt. Toutefois, il n'existe pas une bonne corrélation entre la concentration mesurée et la gravité des signes cliniques. La cyanémie donne peu de renseignements cliniques, et en général, l'hématémie, la glycémie à jeun, les enzymes et les électrolytes ont des valeurs normales. Rodier (1955) a signalé une réduction de l'excrétion des 17-cétostéroïdes chez 81 % de ces patients, une augmentation relative des lymphocytes et une diminution des polynucléaires chez 52 % d'entre eux, ainsi qu'une augmentation du métabolisme de base chez 57 % d'entre eux. Une élévation du taux d'hémoglobine et du nombre d'érythrocytes et une diminution du nombre des monocytes ont été rapportées par Kesic & Häussler (1954) tandis que Chandra et al. (1974) ont observé une hypercalcémie chez 12 cas d'intoxication manganique. En cas d'intoxication modérée, la concentration sérique d'adénosine-désaminase est également élevée. Cotzias (1966) a indiqué que les analyses du LCR n'étaient pas spécifiques mais qu'elles mettaient généralement en évidence une légère augmentation de la teneur en protéines et du nombre de leucocytes.

La plupart des cas d'intoxications manganiques qui ont été décrits sont survenus dans des mines de manganèse. Rodier (1955) a rapporté 150 cas observés dans des mines du Maroc employant au total 4000 ouvriers. Les ouvriers du fond, travaillant au forage des trous de mines, étaient particulièrement exposés au risque d'intoxication manganique; effectivement, 132 cas sur 150 se sont produits dans ce groupe. La concentration atmosphérique du manganèse à proximité immédiate du front d'abattage était de 450 mg/m³ environ dans une mine et de 250 mg/m³ dans une autre.

Dans une étude portant sur 72 mineurs chiliens exposés au manganèse à des concentrations atmosphériques comprises entre 62,5 et 250 mg/m³, 12 de ces ouvriers (16,5 %) se sont révélés porteurs de troubles neurologiques. La durée d'exposition était en moyenne de 172 jours avec des valeurs extrêmes de 49 et 480 jours (Ansola et al., 1944a). Une autre étude portant sur 370 mineurs exposés à des concentrations atmosphériques de manganèse égales à 0,5–46 mg/m³, a révélé chez 15 d'entre eux (4 %) une intoxication manganique typique. Pour ces mineurs, la durée d'exposition s'étageait de 9 mois à 16 ans, avec une valeur moyenne de 8 ans et 2 mois (Schuler et al., 1957).

Flinn et al. (1940) ont détecté 11 cas d'intoxication manganique chez 34 ouvriers employés dans 2 ateliers de broyage de minerai de manganèse. La valeur maximale enregistrée pour la concentration atmosphérique du manganèse était de 173 mg/m³. Il a été possible d'établir une corrélation entre la prévalence de cette intoxication et, d'une part la concentration atmosphérique du manganèse, d'autre part la durée de travail. Aucun cas n'a été observé chez 9 ouvriers exposés à une concentration inférieure à 30 mg/m³. Sur

Tableau 11. Manganémie et manganurie chez des ouvriers de l'industrie du manganèse en fonction de la concentration atmosphérique du manganèse sur les lieux de travail^a

Type d'activité	Concentration atmosphérique de Mn (mg/m ³)	Teneur du sang total en Mn (µg/100 g)	Teneur de l'urine en Mn (µg/litre)	Significativité statistique	
				Manganémie	M
Broyage du minerai de manganèse	2,3-17,1 médiane = 8,4	4-54 médiane = 9,5	8-165 médiane = 68,5		
Fabrication de piles sèches	1,9-21,1 médiane = 4,3	4-20 médiane = 8	1-42 médiane = 6	P = 0,0113 ^b	P = 0,00049 ^b
Fabrication d'électrodes	3,8-8,1 médiane = 4,9	4-17 médiane = 6	3-19 médiane = 5		

^a D'après: Horiuchi et al. (1970).

^b Statistiquement significatif.

les 6 ouvriers exposés pendant plus de 3 ans à des concentrations supérieures à 90 mg/m³, 5 présentaient une intoxication manganique chronique.

Une étude sur l'hygiène professionnelle a été réalisée au Japon dans trois établissements industriels différents: une usine de broyage et de raffinage, une fabrique de piles sèches et une fabrique de baguettes de soudure (Horiguchi et al., 1966; Horiuchi et al., 1970). Les résultats des examens médicaux pratiqués sur 134 ouvriers appartenant à ces trois établissements ont été récapitulés comme suit: l'examen neurologique a clairement fait apparaître des signes de troubles du système nerveux central chez 4 (8,5 %) des 47 ouvriers de l'usine de raffinage, tandis que 11 autres (23 %) étaient soupçonnés de présenter certains troubles neurologiques. Il en a été de même chez 4 (12,5 %) des 32 employés de la fabrique de baguettes de soudage électrique et chez 7 (13 %) des 55 employés de la fabrique de piles sèches (Horiguchi et al., 1966). Horiuchi et al. (1970) ont signalé l'existence d'une corrélation entre les signes neurologiques et la manganurie chez ces ouvriers.

La manganémie et la manganurie correspondant à ces ouvriers sont indiquées au tableau 11, parallèlement à la concentration atmosphérique dans la zone de travail.

Aucune relation significative n'a par contre été observée entre la durée d'emploi et la concentration du manganèse dans le sang et les urines. La manganémie et la manganurie étaient toutes deux plus élevées chez les ouvriers de l'usine de raffinage que chez des deux autres établissements industriels, et les signes neurologiques observés étaient nettement différents. Le coefficient de corrélation entre la manganémie et la manganurie était de +0,283 (Horiuchi et al., 1970).

Suzuki et al. (1973a, 1973b) ont effectué une étude dans deux fabriques (A et B) de ferromanganèse. Dans la fabrique A, la concentration atmosphérique du manganèse était de 4,86 mg/m³

dans l'atelier de mélange et de frittage tandis qu'elle était inférieure à 1–2 mg/m³ dans les autres zones de la fabrique A. L'examen médical de 160 personnes a montré que 27 d'entre elles n'étaient pas en bonne santé, à en juger par un questionnaire de dépistage. Plus du tiers des 160 personnes examinées se sont plaintes de symptômes variés, troubles de mémoire, fatigue, hyperhidrose et hyposexualité. Parmi les 134 ouvriers de sexe masculin, 34 (24 %) présentaient des tremblements des doigts, 5 (3,5 %) une rigidité musculaire, 7 (5 %) une adiadococinésie et 19 (13 %) des troubles de l'équilibre. Chez 144 de ces 160 ouvriers la manganémie et la manganurie avaient respectivement une valeur moyenne (géométrique) de 18,4 µg/100 ml et de 46 µg/litre respectivement (Suzuki et al., 1973a, 1973c).

Chez les ouvriers qui présentaient une manganémie dépassant 32,7 µg/100 ml (soit une valeur égale à la somme de la moyenne géométrique et d'un écart-type), on a observé un abaissement de la densité du sang total, une réduction du taux d'hémoglobine et une diminution de l'hématocrite, une hypertension et une élévation du taux de l'aspartate amino-transférase et du taux d'urobilinogène urinaire. Dans le groupe où la manganurie dépassait 75 µg/litre (soit une valeur égale à la somme de la moyenne géométrique et d'un écart-type), la densité du sang total et le taux d'hémoglobine étaient relativement élevés (Suzuki et al., 1973c).

Le rapport entre la manganurie et la manganémie présentait une corrélation positive à la fois avec la densité du sang total et avec le taux d'hémoglobine. Une corrélation négative existait entre ce même rapport et trois paramètres: la durée d'emploi, la pression artérielle diastolique et l'ASAT. Dans les groupes où le rapport manganémie/manganurie était faible, on a fréquemment observé des symptômes tels qu'adynamie, troubles de mémoire et hyposexualité (Suzuki et al., 1973c).

Dans la fabrique B, la concentration atmosphérique du manganèse à proximité du four électrique était égale à 0,6 mg/m³ avant la coulée pour s'élever à 3,2–8,6 mg/m³ au moment de la coulée. On a parfois observé une valeur atteignant 24,3 mg/m³ au-dessous du transporteur à courroie pendant que le broyeur était en fonctionnement. Lors de l'examen médical de 100 ouvriers travaillant au four électrique, plus de 40 % se sont plaints d'hyperhidrose, de troubles de la mémoire, de lumbago, de pieds sensibles, de céphalées et d'insomnies. En outre, 8 % d'entre eux souffraient d'adiadococinésie, 10 % de tremblements digitaux, et 8 % présentaient une exagération du réflexe rotulien. En revanche, la force musculaire, la densité du sang complet et l'hématocrite se situaient dans un intervalle normal. La manganémie et la manganurie moyennes (géométriques) étaient égales à 11 µg/100 ml et 45 µg/litre (Suzuki et al., 1973b).

Deux études consacrées à 34 et 199 ouvriers d'une usine d'acier au manganèse qui étaient exposés à une concentration atmosphérique de manganèse comprise entre 0,4 et 15 mg/m³, ont montré que la manganémie dépassait 20 µg/100 ml et s'accompagnait de l'augmentation de certaines constantes biologiques (cholestérol sanguin, lipides sériques totaux, lipoprotéines, bilirubine sérique, calcium, acide aminolévulinique et asparaginase) et la diminution d'autres constantes (magnésium, hémoglobine, protéines sériques et glutathion érythrocytaires). L'examen des registres de maladies sur une période de six ans a montré que l'absentéisme et l'athérosclérose étaient plus fréquents chez les ouvriers exposés (Jonderko et al., 1971, 1973a, 1973b, 1974).

Une étude épidémiologique récente de 369 ouvriers travaillant à la fabrication d'alliages au manganèse a été rapportée par Šarić et al., 1974). La concentration atmosphérique moyenne du manganèse variait de 0,39 à 16,35 mg/m³ pour la population exposée tandis qu'elle se situait respectivement à 4–40 µg/m³ et 0,05–0,07 µg/m³ pour 2 groupes témoins. Selon les résultats de cette étude, il semble que le manganèse puisse contribuer à l'apparition d'une maladie pulmonaire chronique. Les sujets qui avaient des antécédents de tabagisme ont semblé plus affectés que les autres et il y avait une relation entre le degré de tabagisme et la prévalence des symptômes respiratoires chez les ouvriers exposés au manganèse, ce qui laisse à supposer qu'il y a synergisme entre le tabagisme et le manganèse. (Šarić & Lučić-Palaić, 1977). Une analyse rétrospective de l'absentéisme provoqué par des épisodes de pneumonie et de bronchite dans le même groupe de travailleurs a montré que ces deux affections étaient plus fréquentes chez les ouvriers professionnellement exposés au manganèse que chez les témoins. Les données utilisées pour cette étude ont été extraites de dossiers médicaux couvrant une période de 13 ans. La bronchite était classée en deux catégories: a) bronchite aiguë et non spécifiée, et b) bronchite chronique (Šarić, 1972, 1978). Au cours de l'étude épidémiologique, on a noté que les ouvriers exposés au manganèse, en particulier ceux qui participaient à la fabrication des alliages, présentaient une tension artérielle systolique moyenne inférieure à celle des témoins. La tension diastolique n'était en revanche pas affectée et c'est chez les témoins qu'elle présentait sa plus faible valeur moyenne. L'interprétation des résultats s'est faite en tenant compte de facteurs susceptibles de jouer un rôle comme l'âge, le poids corporel et le comportement tabagique (Šarić & Hrustić, 1975). Un examen neurologique effectué dans le même groupe d'ouvriers d'une fabrique de ferromanganèse a montré que sur 369 ouvriers au total, 63 (16,8 %) présentaient certains signes neurologiques (Šarić et al., 1977). Dans la plupart des cas, le seul signe extérieur résidait dans le tremblement des doigts (47 ouvriers); 11 ouvriers avaient des réflexes pathologiques,

avec ou sans tremblements et 4 d'entre eux présentaient le phénomène de la roue dentée, isolé ou combiné à des tremblements ou à des réflexes pathologiques.

Whitlock et al. (1966) ont décrit deux cas d'intoxication manganique chronique survenus dans une fabrique de ferromanganèse où la concentration atmosphérique du manganèse était de 0,1-4,7 mg/m³. Des examens pratiqués 4 ans plus tard (Tanaka & Lieben, 1969) n'ont fait apparaître que peu d'amélioration dans l'un des cas, les manifestations neurologiques restant inchangées. Dans l'autre cas, il y avait amélioration, mais la marche à reculons soulevait encore certaines difficultés. Sans être figé, le faciès manquait d'expression et le signe de Babinski était unilatéral.

Sabnis et al. (1966) ont étudié dans une fabrique de ferromanganèse employant 1000 ouvriers l'exposition moyenne quotidienne au manganèse. La moyenne pondérée ne dépassait en aucun cas 2,3 mg/m³. Au cours d'une année, les mesures hebdomadaires ont mis en évidence une concentration atmosphérique maximale de 10 mg/m³, la concentration moyenne variant selon les opérations de 0,5 à 5 mg/m³. Aucun cas d'intoxication manganique n'a été décelé dans cette fabrique et quand on a recherché la présence de signes et symptômes qui constituent la première manifestation d'une telle intoxication, toutes les observations ont été « pratiquement négatives pour la plupart des symptômes ».

La concentration moyenne pondérée a été également estimée par Smyth et al. (1973) qui ont découvert 5 cas d'intoxication manganique parmi les 71 ouvriers étudiés d'une fabrique de ferromanganèse. Parmi les groupes témoins de 71 ouvriers non exposés, aucun n'a présenté de signes et symptômes similaires. Sur les 5 cas découverts, 3 étaient exposés à des fumées de manganèse et 2 à de la poussière de manganèse. La durée d'exposition était variable de 8 à 23 ans. Dans le cas d'un ouvrier exposé depuis 10½ ans à des fumées constituées principalement d'oxyde de manganèse (II, III), la concentration moyenne pondérée au moment de l'étude atteignait seulement 0,33 mg/m³ (moyenne de 13 mesures effectuées chacune sur une durée de 30 minutes); la concentration maximale observée a été de 5,9 mg/m³ pour l'une des périodes et inférieure à 5 mg/m³ pour les 12 autres. Le patient présentait un masque figé, un affaiblissement du réflexe palpébral, une micrographie, une perte des mouvements associés des bras du côté droit, des tremblements à la main droite et une certaine rigidité aux extrémités droites se traduisant par le phénomène de la roue dentée. L'explication de ce cas d'intoxication semble tenir à une exposition additionnelle au manganèse ou à une sensibilité individuelle particulièrement élevée. Cependant, la date d'apparition des symptômes n'a pas été examinée de sorte qu'il est possible que le début de la maladie ait coïncidé avec la période où les concentrations étaient plus élevées dans cette fabrique.

9.2 Exposition de la population générale et effets correspondants

On possède uniquement un rapport épidémiologique au sujet des effets nocifs provoqués par la consommation d'eau polluée par le manganèse. Kawamura et al. (1941) ont étudié 16 cas d'intoxication manganique dont 3 ont été mortels (y compris un suicide) dans une petite collectivité du Japon. Environ 400 piles sèches ont été trouvées enterrées à 2 m du puit d'alimentation en eau. La teneur de l'eau en manganèse était de l'ordre de 14 mg/litre et dans deux autres puits, on a relevé une concentration égale à 8 et à 11 mg/litre. Les 16 sujets intoxiqués buvaient tous de l'eau tirée de ces puits. Ils présentaient des troubles neurologiques et psychologiques associés à l'intoxication manganique, et à l'autopsie, on a trouvé une teneur élevée en manganèse et en zinc dans les organes.

Après l'installation d'une fabrique de ferromanganèse et de silicomanganèse à Sauda (Norvège), on a signalé une incidence accrue de la pneumonie lobaire au voisinage (Elstad, 1939a, 1939b). Au cours de la période 1924-1937, la mortalité imputable à cette forme de pneumonie a été 8 fois plus élevée que dans l'ensemble du pays, tandis que la morbidité n'était que 4 fois plus. Dans le groupe d'âge 15-39 ans, cette affection faisait environ 20 fois plus de victimes que dans l'ensemble du pays et elle présentait une évolution plus grave, avec un taux de létalité égal à 35,6 % à Sauda contre 20,3 % dans le reste de la Norvège. Le rôle causal du manganèse a été déduit des circonstances suivantes: a) chez les ouvriers de l'usine considérée, la mortalité secondaire à la pneumonie lobaire était plus élevée qu'ailleurs à concurrence de 50 % (Elstad, 1939b); b) il existait une corrélation positive entre la morbidité et la mortalité d'une part et le volume de la production de métal d'autre part; et, c) les pneumocoques avaient à Sauda la même fréquence et la même nature que dans le reste du pays (Elstad, 1939a; Riddervold & Halvorsen, 1943). Des analyses d'air ont été effectuées en 1930 en un point d'échantillonnage situé à 3 km sous le vent de la fabrique, au moyen d'un titrage colorimétrique fondé sur l'oxydation du manganèse en permanganate. On a constaté que l'air contenait 30-64 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ d'oxyde de manganèse(II, III) et 6,4-8,9 mg/m^3 de silice (SiO_2). Cependant, l'auteur a indiqué qu'il était possible que l'oxydation du manganèse en permanganate ait été incomplète, d'où une sous-estimation de la concentration (Bockman, 1939). Elstad (1939a) a indiqué que les échantillons d'air prélevés en divers endroits avaient une teneur en oxydes de manganèse allant de 45 à 64 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Au total, les deux rapports fixent au minimum à 45 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ la concentration en oxydes, exprimés en manganèse. Un autre indice de l'exposition en manganèse a consisté dans l'observation d'une concentration dépassant 150 mg/kg de poids sec, dans les poumons d'une femme qui n'était pas employée dans la fabrique

(Bockman, 1939). Povoleri (1947) a, lui aussi, constaté que la prévalence des infections respiratoires avaient augmenté chez les habitants d'Aoste (Italie) en même temps que la production de ferromanganèse d'une fabrique installée dans la ville, mais aucune étude détaillée n'a été consacrée à cette situation.

Au Japon, les enquêtes réalisées comprennent celles de Nogawa et al. (1973) et de Kagamimori et al. (1973) qui ont étudié l'état de santé de la population vivant au voisinage d'une fabrique de ferromanganèse. La teneur des poussières recueillies à 4 endroits de la ville de Kanazawa, loin de l'usine, atteignait en moyenne 8 kg/km² par mois. Mais en trois points situés à 200 à 300 m de la fabrique, les dépôts de poussières de manganèse atteignaient 200 kg/km² par mois. En revanche, il n'y avait aucune différence quant aux dépôts de poussières de dioxyde de soufre dans les deux régions. La concentration moyenne sur 5 jours du manganèse présent dans les particules en suspension était égale à 4,04 µg/m³ en un point situé à 100 m de la fabrique et à 6,70 µg/m³ à 300 m. Mais à la verticale du panache de fumée rabattue par le vent, la concentration moyenne sur 1 h, mesurée à des distances variables, de 50 à 700 m de la cheminée, s'étagait entre 4,5 et 260 µg/m³ (Itakura & Tajima, 1972). Une étude comparative portant sur les élèves d'un établissement secondaire du premier cycle (au nombre de 1258) logés à 100 m de la fabrique et d'un groupe similaire (148 élèves) logés à 7 km, a fourni les résultats suivants: à 100 m de la fabrique les élèves présentaient par rapport à ceux de l'établissement scolaire témoin, une prévalence plus élevée d'antécédents de pneumonie et de fonction pulmonaire amoindrie (évaluée d'après la capacité vitale, le volume expiratoire maximum-seconde, le rapport de Tiffeneau et la ventilation maximale-minute). Chez les élèves de l'école exposée, la fonction pulmonaire était d'autant plus amoindrie qu'ils vivaient depuis longtemps dans la région et à proximité de la fabrique. Une étude de contrôle effectuée un an après l'installation d'un dépoussiéreur a montré que la teneur en manganèse des particules en suspension avait diminué d'environ moitié à 200–300 m de la fabrique. En outre, aucune différence n'a été observée quant aux symptômes ou à la fonction pulmonaire entre les sujets exposés et les sujets témoins sauf chez les élèves de troisième année qui étaient vraisemblablement exposés depuis longtemps et présentaient un léger déficit fonctionnel. Suzuki (1970) a également effectué des observations sur la morbidité associée à la pneumonie dans la même région. Il a constaté que les antécédents de pneumonie étaient plus fréquents par comparaison avec un groupe témoin, chez les élèves de l'école située à proximité de la fabrique et dans leur famille.

Une étude de 4 années a été effectuée sur l'incidence de la bronchite aiguë, de la bronchite circonscrite et de la pneumonie chez les 31 000 habitants d'une ville de la côte dalmate, en Yougos-

l'avie, dont l'atmosphère était polluée par les émissions d'une fabrique d'alliages au manganèse. Des mesures régulières ont été effectuées pour déterminer à la fois la concentration du manganèse et celle du dioxyde de soufre. La ville a été répartie en trois zones sur la base de la moyenne annuelle de la concentration atmosphérique du manganèse: zone I — 0,27–0,44 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; zone II — 0,17–0,25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; zone III — 0,05–0,07 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Etant donné qu'on s'est servi d'une technique d'échantillonnage à faible volume, les particules recueillies étaient essentiellement du type «respirable». Le dioxyde de soufre avait constamment une faible concentration avec une moyenne annuelle restant inférieure à 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. L'incidence des maladies respiratoires a été analysée en fonction de la zone et compte tenu de l'âge, du sexe et de facteurs saisonniers (la teneur en manganèse étant généralement plus élevée en été qu'en hiver). Dans les zones résidentielles, l'incidence de la bronchite aiguë, était, pour les deux sexes, minimale dans la zone où le manganèse avait sa plus faible concentration; en revanche, elle n'avait pas sa valeur la plus élevée dans la zone située le plus près de la fabrique; il est vrai que la concentration du manganèse n'était guère différente dans les zones I et II. La pneumonie n'avait apparemment pas une incidence aux valeurs escomptées et il n'existait pas d'écarts sensibles en fonction du sexe, de la zone ou de la saison. C'est ainsi que, contrairement à l'attente, la pneumonie n'a pas été plus fréquente en hiver ce qui a conduit les auteurs à se demander s'il ne fallait pas l'attribuer au fait que la concentration du manganèse était plus élevée en été (Šarić, 1978; Šarić et al., 1975). Dans l'évaluation de l'étude, il convient de tenir compte du fait que l'emploi d'une technique d'échantillonnage à volume élevé au lieu d'une technique à faible volume a fourni des concentrations 2 à 6 fois plus forte (Šarić, 1978) et que, à part l'influence de la concentration du dioxyde de soufre, on n'a tenu compte d'aucun des autres facteurs environnementaux et socio-économiques qui sont associés aux maladies respiratoires.

En URSS, une étude a été réalisée auprès de 928 épouses de travailleurs employés dans diverses usines de traitement du manganèse. On a constaté des avortements spontanés chez 13,8 % d'entre elles et des mortinaissances chez 3,2 %, les pourcentages correspondants étant de 8,1 % et 1,7 % chez les sujets d'un groupe de témoins appariés. La fréquence des avortements spontanés semblait augmenter avec la durée d'exposition du mari. C'est ainsi que chez les femmes dont le mari travaillait dans une usine considérée depuis 10 à 20 ans, le taux d'avortement spontané était de 15,4 % tandis qu'il était de 11,7 % en cas d'exposition pendant 5 à 10 ans seulement (Mandžgaladze, 1967). Aucune information n'a été fournie au sujet de l'activité de ces femmes.

9.3 Etudes cliniques

9.3.1 Etudes pathomorphologiques

Il n'existe que relativement peu de rapports d'autopsies circonscrits au sujet des altérations anatomo-pathologiques associées chez l'homme à une intoxication manganique (Casamajor, 1913; Ashizawa, 1927; Canavan & Drinker, 1934; Stadler, 1936; Voss, 1939, 1941; Flinn et al., 1940; Kawamura et al., 1941; Partnizke & Peiffer, 1954). Au niveau du système nerveux central, les altérations les plus marquées ont été observées au niveau du striatum (noyau caudé et putamen) et du pallidum. Ashizawa (1927) a noté une perte de cellules nerveuses dans le pallidum et une dégénérescence marquée au niveau du putamen et du noyau caudé; il a également observé des altérations peu prononcées dans le locus niger. Une atrophie de l'encéphale, sur ses faces latérales et supérieure a été signalée par Canavan & Drinker (1934) chez un patient décédé 14 ans après l'apparition des symptômes. Sur une coupe frontale, l'atrophie était manifeste et on pouvait voir une dilatation des ventricules latéraux et une atrophie des noyaux gris centraux. A ce niveau, les cellules nerveuses présentaient une dégénérescence accompagnée de gliose et de satellitose. Le noyau caudé, le putamen, le pallidum et le thalamus étaient également atteints. Dans le cortex cérébral et le cervelet, les altérations cellulaires étaient seulement diffuses. Kawamura et al. (1941) ont rapporté le décès d'un patient de 46 ans un mois après le début d'une maladie contractée par suite de l'absorption d'eau de boisson fortement contaminée par le manganèse. Une congestion modérée a été notée au niveau de l'encéphale, de la moelle épinière et des méninges, l'oedème méningé étant particulièrement visible dans la partie occipitale. Une dégénérescence importante était visible dans le pallidum, tandis que le thalamus, le noyau caudé et le corps de Luys étaient normaux sur le plan histologique et ne présentaient aucune augmentation des cellules gliales. Les altérations les plus prononcées constatées par Stadler (1936) concernaient le striatum et le pallidum dont l'atteinte présentait la même ampleur. Une dégénérescence périvasculaire, avec perte de cellules ganglionnaires et prolifération de cellules gliales, constituaient les phénomènes types observables au niveau du putamen et du noyau caudé. Les altérations les moins marquées s'observaient dans le cortex et l'atteinte n'était que légère au niveau du thalamus, de l'hypothalamus et du cervelet.

Flinn et al. (1940) ont observé une atrophie générale des cordons cellulaires des lobules hépatiques particulièrement prononcée au centre de celles-ci. Par contre, les altérations intervenues post-mortem ont obscurci les observations faites au niveau du cerveau. Dans les deux cas décrits par Voss (1939, 1941), on observait des altérations de dégénérescence au niveau du faisceau pyramidal

tandis que l'autopsie n'a révélé qu'une atteinte histopathologique minime dans le striatum, le pallidum, le noyau caudé, le putamen et le cortex. Dans les deux cas, les nerfs périphériques étaient atteints de dégénérescence, mais en outre, l'un des patients souffrait de sclérose latérale amyotrophique (Voss, 1939). Dans un cas rapporté par Parnitzke & Peiffer (1954), un ouvrier de 19 ans travaillant dans une installation de traitement de manganèse qui avait contracté des signes et symptômes au bout d'un an d'exposition, est mort 24 ans plus tard à la suite d'une détérioration progressive de la fonction neurologique. Au total, l'exposition avait duré environ 2 1/2 ans. A l'autopsie, les principales observations ont été une perte de grandes cellules ganglionnaires au niveau du pallidum accompagnée d'une prolifération des cellules gliales et une concentration élevée de manganèse, de plomb et de fer dans le plexus choroïdien.

Bernheimer et al. (1973) ont décrit les observations morphologiques effectuées chez une femme atteinte d'encéphalopathie manganique chronique et décédée en présentant le tableau clinique d'un syndrome parkinsonien avec rigidité et acinésie. Elle avait longtemps travaillé dans une fabrique de piles, et 10 ans plus tard, elle présentait encore une manganémie 10 fois plus élevée que la valeurs de référence. On a observé une prolifération généralisée de l'astroglie, siégant de préférence dans certaines zones corticales ainsi qu'au niveau du putamen, du pallidum et du noyau rouge. Il y avait également une légère atrophie au niveau du pallidum et une dégénérescence marquée dans la zona compacta du locus niger. A noter que la concentration de la dopamine était faible dans le striatum, comme d'ailleurs celle de la noradrénaline dans l'hypothalamus. Par contre, la teneur en stérétonine a été jugée normale.

9.3.2 Etudes thérapeutiques

Récemment, de profondes modifications ont été apportées au traitement de l'intoxication manganique chronique pour tenir compte des progrès relatifs à la physiopathologie de cette affection. Les premières tentatives d'emploi de divers chélateurs, en particulier de l'EDTA, avaient eu des résultats discutés, mais semblaient bien entraîner une certaine amélioration quand le traitement intervenait précocement, à un moment où aucune destruction des neurones n'avait sans doute encore eu lieu. En revanche, aucune amélioration n'était à espérer après altération structurale des neurones. Les résultats de Penalver (1955) et de Tepper (1961) ont confirmé cette conception, de sorte que ces auteurs ont jugé le traitement inefficace. Whitlock et al. (1966) ont indiqué que le traitement par administration intraveineuse d'édétate de calcium mobilisait les dépôts

organiques de manganèse, comme le montrait l'augmentation de la manganurie et entraînait une amélioration de la force et de la coordination musculaires dans les 2 à 3 mois; mais un examen de contrôle des deux cas effectué 4 ans plus tard a montré que l'amélioration n'avait persisté que dans un cas seulement, l'autre s'étant détérioré (Tanaka & Lieben, 1969). Le caractère transitoire de l'amélioration produite par l'EDTA a également été envisagé par Cook et al. (1974). Divers auteurs ont cependant fait état de l'efficacité du traitement, en particulier dans le cas des manifestations précoces de l'intoxication manganique, au moyen de l'édétate de calcium et d'autres agents chélateurs dérivés de l'acide poly-amino-polyphosphorique (Mihajlov et al., 1967; Arhipova et al., 1968). Wynter (1962) a indiqué que l'emploi d'EDTA avait donné des résultats médiocres chez 7 patients en phase avancée mais des résultats encourageants chez 1 patient présentant les premiers signes et symptômes. De même, Smyth et al. (1973) ont obtenu de bons résultats avec l'EDTA dans 2 cas chez qui le seul signe neurologique consistait en une altération des mouvements associés des bras mais n'ont obtenu aucune amélioration dans 3 cas présentant des signes neurologiques plus avancés.

Les résultats dans l'ensemble négatifs obtenus avec les agents chélateurs s'expliquent peut-être par le fait que la teneur tissulaire élevée en manganèse qui justifierait ce traitement n'a jamais été observée que chez des mineurs en bonne santé, actifs professionnellement. Apparemment, les anciens mineurs devenus impotents avaient éliminé la surcharge manganique dans leur organisme sans présenter aucune amélioration de l'état neurologique, ce qui semble indiquer que les signes neurologiques peuvent persister en l'absence d'une concentration tissulaire élevée (Cotzias et al., 1968). Dans ces conditions, on ne peut guère attendre un bénéfice des agents chélateurs sauf dans les cas précoces puisque, aux stades ultérieurs, il ne reste aucun excès de manganèse à éliminer au niveau des tissus.

Reconnaissant qu'une déficience biochimique analogue existe dans la maladie de Parkinson (section 8.6), Mena et al. (1970) se sont servis de doses orales portées progressivement jusqu'à 8,0 g par jour d'un précurseur de la dopamine, l'hydroxy-3 L-tyrosine (L-Dopa) chez 6 patients. Cinq d'entre eux ont montré un affaiblissement de la rigidité et de l'hypocinésie et ont retrouvé le sens de l'équilibre. Chez le sixième patient, les signes neurologiques se sont aggravés au cours du traitement par la lévodopa mais ont réagi favorablement à l'administration quotidienne de 3 g d'un précurseur de la sérotonine, l'hydroxy-5 tryptophane. L'utilisation de ce composé était justifiée par le fait que l'hypotonie musculaire, qui est parfois présente dans l'intoxication manganique chronique alors qu'elle est presque toujours absente dans la maladie de Parkinson (Cotzias, 1969) était probablement associée à une faible teneur en sérotonine

au niveau du striatum. C'est le cas de l'hypotonie qui accompagne le syndrome de Down et qui cède à l'administration du précurseur de la sérotonine (Bazelon et al., 1967). L'emploi de précurseurs de la dopamine ou de la sérotonine dans le traitement de l'intoxication manganique s'appuie sur diverses données expérimentales: l'administration de manganèse à des rats, des lapins ou des singes a été suivie d'une déplétion en dopamine et sérotonine au niveau du striatum (Neff et al., 1966; Mustafa & Chandra, 1971; Bonilla & Diez-Ewald, 1974) et l'administration de précurseurs de la dopamine et de la sérotonine a entraîné une augmentation de la concentration dans le striatum de la dopamine comme de la sérotonine (Poirier et al., 1967b; Goldstein et al., 1969; Neff et al., 1969; Bonilla & Diez-Ewald, 1974). Pourtant, les données concernant la déplétion en sérotonine comportent encore des contradictions (Goldstein et al., 1969). Les bons résultats obtenus avec la L-Dopa dans un cas d'intoxication manganique chronique ont été confirmés par Rosenstock et al. (1971) mais n'ont pu être retrouvés par Cook et al. (1974) chez 3 patients recevant ce même traitement. Pour tenter d'expliquer ces divergences, on a émis l'hypothèse que la L-Dopa ne peut avoir d'effet bénéfique que pour autant que les fibres dopaminergiques ne sont pas entièrement dégénérées (Goldstein et al., 1969; Mena et al., 1970). Les doses thérapeutiques employées dans l'intoxication manganique chronique ont en général été bien tolérées, bien que la dose quotidienne de L-Dopa ait parfois atteint 12 g (Rosenstock et al., 1971). Vu les doses nécessaires, Cotzias (1969) a attiré l'attention sur le risque d'un déficit en choline ou en méthionine d'où proviennent les groupements méthyles nécessaires au métabolisme de la L-Dopa.

9.4 Sensibilité à l'intoxication manganique

Plusieurs auteurs ont essayé d'expliquer les différences individuelles de sensibilité constatée chez les mineurs vis-à-vis de l'intoxication manganique chronique par des déficiences nutritionnelles et des variations de l'absorption intestinale. Altstatt et al. (1968) ont montré que le métabolisme du manganèse et celui du fer ont des rapports étroits tandis que Mena et al. (1973) ont indiqué que chez les sujets qui présentent une absorption intestinale accrue pour le fer, il en va de même pour le manganèse. C'est ainsi que chez les sujets anémiés, on a relevé une absorption intestinale du manganèse égale à 7,5 %, contre 3 % chez des sujets en bonne santé. Il se peut que l'accélération de la rotation du manganèse avec augmentation concomitante de l'excrétion du fer qu'on observe chez les travailleurs fortement exposés qui présentent une élévation de la concentration tissulaire du manganèse (section 6.1.2.1) contribue à aggraver une anémie préexistante (Mena et al., 1969).

En outre, Mena et al. (1974) ont signalé que la capacité de liaison du plasma était au moins deux fois plus importantes chez des rats anémiés que chez des rats bien portants. Ces auteurs ont estimé que l'augmentation de la capacité de transport du plasma jusqu'à la barrière hémato-encéphalique était en rapport avec la concentration anormale (augmentée d'environ 100 %) dans le cerveau des rats anémiés.

On a également observé que la quantité qui passe la barrière hémato-encéphalique est 4 fois plus élevée chez de jeunes rats de moins de 18 jours que chez des rats adultes (Mena et al., 1974). D'après Mena (1974) l'absorption intestinale du manganèse est égale à 70 % chez le jeune rat contre 1-2 % chez le rat adulte. On ne dispose pas de renseignements à ce sujet dans le cas de l'homme.

9.5 Interaction

En dehors de la sensibilité individuelle, il existe divers facteurs physico-chimiques qui peuvent renforcer la toxicité du manganèse et, par conséquent, entraîner des risques accrus pour certains individus. Une étude récente consacrée à des travailleurs exposés du fait de leur profession (section 9.1) a montré que le tabagisme peut agir de façon synergétique avec le manganèse dans l'apparition de troubles respiratoires non spécifiques (Šarić & Lučić-Palačić, 1977). La combinaison d'une exposition du manganèse et à des vibrations ou aux rayons X a augmenté les effets du manganèse, particulièrement au niveau du système nerveux central et des cortico-surrénales (Mihajlov et al., 1969; Levanovskaja & Neizvestnova, 1972; Neizvestnova, 1972a, b; Počasev & Neizvestnova, 1972). Une toxicité accrue des composés de manganèse a été notée en cas d'exposition à divers produits chimiques: monoxyde de carbone, dioxyde de carbone, dioxyde de silicium, dioxyde de soufre, fluor, cuivre et plomb (Belobragina & El'nicnyh, 1969; Belobragina et al., 1969; Davydova, 1969; El'nicnyh, 1969; Mihajlov et al., 1969; Davydova et al., 1971; Rylander et al., 1971; Belobragina, 1972; Mavrinskaja et al., 1972; Rylander & Bergström, 1973).

Sunderman et al. (1974) ont indiqué que, chez le rat, le manganèse exerce un effet inhibiteur sur le pouvoir cancérigène du sulfure de nickel (Ni_3S_2) vis-à-vis des muscles. On a également constaté qu'à l'état ionisé, le manganèse exerce un effet antagoniste à l'égard de l'excitation des fibres myocardiques de la grenouille provoquée par les ions de nickel (Babskij & Donskih, 1972; Donskih & Mukumov, 1974).

10. ÉVALUATION DES DANGERS POUR LA SANTÉ HUMAINE DE L'EXPOSITION AU MANGANÈSE ET À SES COMPOSÉS

10.1 Contributions relatives de l'air, des aliments et de l'eau dans l'apport total

10.1.1 Population générale

Dans les régions où il n'existe pas d'industries rejetant du manganèse, la concentration atmosphérique annuelle du manganèse est habituellement de l'ordre de 0,01–0,07 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Dans les régions où sont implantées des fonderies importantes, la concentration est normalement de 0,2–0,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. En présence de fabriques de ferromanganèse ou de silicomanganèse, la concentration moyenne annuelle au voisinage peut atteindre et dépasser 0,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; on a à l'occasion enregistré des valeurs allant jusqu'à 8,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. En admettant que le volume inspiré est de 20 m^3 par jour, l'apport quotidien de manganèse par la respiration serait inférieur à 2 $\mu\text{g}/\text{jour}$ dans les zones non polluées tandis qu'en présence d'industries du ferromanganèse ou du silicomanganèse, il pourrait dépasser 150 $\mu\text{g}/\text{jour}$ certains jours exceptionnels. Ainsi, dans la plupart des cas, l'apport quotidien de manganèse par les voies respiratoires représente moins de 0,1 % de l'apport quotidien global et dépasse rarement 1 % de cet apport, même dans les zones fortement polluées.

On ne dispose d'aucun renseignement sur le taux d'absorption des particules de manganèse inhalées. La granulométrie usuelle des particules de manganèse en suspension dans l'air en fait généralement des particules respirables. Après inhalation, ces particules sont en partie éliminées par les mécanismes de défense pulmonaires et avalées. La petite dimension des particules favorise une large distribution du manganèse dans l'atmosphère qui peut ainsi atteindre l'homme indirectement par suite des dépôts sur le sol et à la surface de l'eau et du fait de l'absorption par les végétaux et les animaux.

La teneur de l'eau de boisson en manganèse est en général d'environ 5–25 $\mu\text{g}/\text{litre}$, avec des valeurs extrêmes dans la majorité des échantillons provenant des réserves d'eau municipale allant d'une valeur infime à 100 $\mu\text{g}/\text{litre}$. Des valeurs 10 fois plus élevées ont été observées dans certains cours d'eau. En admettant que la consommation quotidienne type d'eau est égale à 500–2200 ml (CIPR, 1975), l'apport quotidien de manganèse avec l'eau est en moyenne de 2–55 μg , de sorte qu'il est improbable que cet apport puisse représenter plus de 1–2 % de l'apport total. On ne dispose pas de renseignement sur la forme du manganèse présent dans l'eau de boisson ni sur le taux d'absorption de ce manganèse dans les voies digestives.

La plupart des denrées alimentaires ont une teneur en manganèse inférieure à 5 mg/kg (poids de produit frais). Dans les céréales, le riz et les noix, la concentration du manganèse peut dépasser 10 mg/kg tandis qu'elle atteint plusieurs centaines de milligrammes par kilogrammes dans les feuilles de thé traitées. Chez l'adulte, l'apport de manganèse par l'alimentation est d'environ 2–9 mg par jour. Chez les jeunes enfants, jusqu'à l'adolescence, l'apport est d'environ 0,06–0,08 mg/kg de poids corporel, tandis que chez les nourrissons alimentés au sein ou au biberon, il est extrêmement faible, ne dépassant pas 0,002–0,004 mg/kg de poids corporel. Les quelques renseignements dont on dispose à ce sujet montrent que, chez l'adulte bien portant, le taux d'absorption au niveau du tractus gastro-intestinal est inférieur à 5 %. La faible valeur de ce taux est confirmée par des études sur la souris et le rat dans lesquels on a trouvé un taux allant de 0,2 à 3 %. On ignore quelle est l'absorption chez le nourrisson et le jeune enfant mais l'expérimentation animale donne à penser qu'elle pourrait être notablement plus élevée que chez l'adulte. Un taux d'absorption gastro-intestinal égal à 5 % correspondrait à une dose absorbée de 100–450 $\mu\text{g}/\text{jour}$ pour l'adulte. La forme chimique du manganèse présent dans les divers aliments est inconnue, de même que la possibilité de différences en ce qui concerne la disponibilité biologique de ses diverses formes.

-10.1.2 Groupes exposés professionnellement

Le Groupe de travail ne disposait d'aucune donnée récente concernant la concentration atmosphérique du manganèse dans les mines, mais la plupart des études indiquent qu'on peut y rencontrer des concentrations dépassant plusieurs centaines de milligrammes par mètre cube. Dans des installations de broyage de minerai, on a signalé des concentrations allant de 0,8 à 17 mg/m³. Dans les aciéries, la concentration atmosphérique est en général d'environ 0,1–5 mg/m³ et ne dépasse que rarement 10 mg/m³. Cependant, les soudeurs peuvent être exposés à une concentration atmosphérique supérieure à ce dernier chiffre. Le manganèse présent dans l'air des lieux de travail est en grande partie sous forme d'oxydes, et l'on ne dispose pas de données au sujet des autres composés. Dans la poussière et les fumées, le manganèse semble essentiellement associé à des particules de diamètre inférieur à 5 μm .

10.2 Besoins et carence en manganèse

Chez l'adulte, l'apport quotidien nécessaire semble être de 2–3 mg et il semble, compte tenu des données disponibles, qu'un apport minimal de 1,25 mg par jour soit suffisant avant l'adolescence.

Chez le nouveau-né, aucun signe de carence manganique n'a été observé en dépit du bilan négatif au cours des premières semaines de vie, par suite de l'excrétion de manganèse à partir des réserves tissulaires constituées pendant la vie foetale. On connaît un seul exemple de carence en manganèse survenu chez un homme à l'occasion d'une expérience d'avitaminose K provoquée et de l'omission accidentelle de manganèse dans le régime alimentaire. Toutes les études portant sur l'apport quotidien de manganèse dans le régime ont montré que les besoins quotidiens indiqués plus haut sont satisfaits. De plus, il semble que des mécanismes de régulation de l'absorption et de l'excrétion rendent impossible chez l'homme la carence en manganèse.

10.3 Rapports entre les effets et l'exposition

Les principaux organes cibles du manganèse inhalé sont le poumon et le système nerveux central, encore qu'on ait encore observé des effets dans certains autres organes. Les effets du manganèse ne sont pas spécifiques, et jusqu'ici, on n'a pu trouver aucun indicateur biologique convenable de la dose absorbée de manganèse. Dans la mesure de l'exposition par inhalation, on s'est rarement servi d'échantillonneurs individuels. La plupart des données proviennent de mesures occasionnelles effectuées en des points d'échantillonnage fixes et ne représentent pas nécessairement l'exposition effective. De ce fait, il est impossible d'établir sur la base des données existantes des relations exposition-effet ou exposition-réponse. Le volume limité de données rétrospectives concernant l'exposition permet difficilement d'associer les effets observés à un niveau déterminé d'exposition prolongée.

10.3.1 Population générale

A quelques rares exceptions près, des effets n'ont été observés au niveau du système nerveux central que chez des sujets exposés du fait de leur profession. Pourtant, on connaît un cas où 7 personnes ont été victimes d'une intoxication manganique sévère en buvant de l'eau de boisson (teneur en manganèse allant de 8 à 14 mg/litre) polluée par des batteries de piles sèches mises au rebut: c'est dire l'importance des précautions dans l'élimination des déchets manganifères.

On a signalé une incidence accrue de la pneumonie et de divers effets non spécifiques au niveau des voies respiratoires dans des populations vivant à proximité d'usines de fabrication d'alliages de manganèse. A Sauda (Norvège), la morbidité et la mortalité secondaires à la pneumonie lobaire ont vu leur fréquence multipliée

par 4 et 8 respectivement au cours d'une période de 14 ans dans une collectivité résidant au voisinage d'une fabrique de ferromanganèse et de silicomanganèse. En outre, la morbidité et la mortalité provoquées par cette infection variaient selon la production d'alliages au manganèse. Les examens bactériologiques effectués à Sauda ont donné les mêmes résultats que dans le reste du pays, ce qui constitue une nouvelle preuve du rôle joué, au moins en partie, par le manganèse dans l'étiologie de la pneumonie. L'exposition effective de la population à l'oxyde de manganèse atmosphérique est mal connue dans ce cas, car seule une valeur ($64 \mu\text{g}/\text{m}^3$) a été indiquée et qu'on s'est aperçu ultérieurement que la méthode d'analyse appliquée fournissait des résultats sous-estimés. Une autre étude effectuée à Aoste (Italie) a mis en évidence une augmentation de la mortalité par pneumonie à mesure que la production d'alliages de manganèse a augmenté à la fabrique locale de ferromanganèse, mais l'évaluation est encore plus difficile dans ce cas car aucune enquête détaillée n'a été effectuée.

Une fréquence accrue des symptômes rhinopharyngés et de la pneumonie anamnestique et une diminution de la fonction pulmonaire ont été enregistrées dans un groupe d'écoliers vivants à 100 m d'une fabrique de ferromanganèse par comparaison avec des enfants fréquentant une école située à 7 km de l'usine. Dans la zone polluée, la concentration atmosphérique du manganèse variait de 4,0 à $6,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (valeur moyenne sur 5 jours). Cependant, à 3 occasions, des échantillons prélevés sur une courte durée (1 h) à la verticale de la fumée rabattue par le vent à partir de l'usine ont présenté une concentration dépassant $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ à une distance de 50 à 700 m de la cheminée, avec un maximum atteignant $260 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Comme une étude de contrôle effectuée après l'installation depuis un an d'un dépoussiéreur n'a pas fait apparaître de différences comparables entre le groupe le plus exposé et le groupe le moins exposé, on a des raisons supplémentaires de penser que le manganèse était en cause dans l'étiologie des troubles respiratoires observés.

Dans une étude effectuée en Yougoslavie, on a comparé les effets sur la santé dans deux populations (de 8700 et 17 100 personnes respectivement) exposées à une concentration atmosphérique de manganèse d'environ 0,27–0,44 et 0,16–0,24 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne par an respectivement, du fait de la présence à proximité d'une fabrique d'alliages au manganèse et dans une population exposée à une concentration inférieure à $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Dans les populations exposées, on a observé une augmentation de l'incidence de la bronchite, tandis que l'incidence de la pneumonie ne dépassait pas les valeurs normales. Il se peut que l'exposition ait été considérablement plus élevée qu'on ne l'a cru par suite de l'emploi d'une méthode d'échantillonnage à faible volume. Le dosage du dioxyde de soufre

a été effectué mais il est possible que d'autres facteurs environnementaux et socio-économiques dont il n'a pas été tenu compte aient joué un rôle dans les résultats observés.

10.3.2 Groupes exposés professionnellement

Dans toutes les études connues au sujet des effets de l'exposition, professionnelle au manganèse, il a été fait état de facteurs susceptibles de fausser les résultats. Certaines études indiquent le rapport entre le niveau d'exposition et des effets déterminés du manganèse, notamment la pneumonie, les effets sur le système nerveux central et divers symptômes subjectifs. Comme il existe très peu de données au sujet de l'exposition rétrospective et qu'il est possible que des signes et symptômes neurologiques et psychologiques peu prononcés soient passés inaperçus pendant plusieurs années, les effets constatés peuvent, en fait, être imputables à une exposition antérieure plus intense. De plus, on ignore quels sont les signes et symptômes qui apparaissent en cas d'exposition brève à une concentration élevée. Toutes ces considérations doivent rester présentes à l'esprit quand on évalue les relations exposition-effet; cependant, on dispose de renseignements suffisants pour établir au minimum un lien entre certains effets et certaines limites de concentration atmosphérique.

10.3.2.1 Effets sur le système nerveux central

Chez 2 ouvriers travaillant à un four à arc dans la fabrication d'acier au manganèse, on a signalé des signes et symptômes de troubles extra-pyramidaux, caractéristiques d'une intoxication manganique. La concentration atmosphérique du manganèse était de l'ordre de $4,7 \text{ mg/m}^3$. Quatre ans plus tard, une visite de contrôle a montré que l'un d'eux présentait encore une atteinte neurologique et le second, de légers troubles neurologiques.

Dans une fabrique de ferromanganèse, la concentration atmosphérique de manganèse variait de $1,9$ à $4,9 \text{ mg/m}^3$ dans la zone de frittage et elle était inférieure à 2 mg/m^3 dans les autres parties de l'usine. L'examen de 160 ouvriers a mis en évidence chez 30 % d'entre eux des troubles tels que perte de mémoire, fatigue, hyperhidrose et hyposexualité. Sur 144 ouvriers, 24 % présentaient des tremblements des doigts, 13 % des troubles de l'équilibre, 5 % une adiadococinésie et 3,5 % une rigidité musculaire. Dans une autre fabrique de ferromanganèse, le niveau d'exposition était en général inférieur à 1 mg/m^3 tandis que la concentration du manganèse s'élevait jusqu'à $3,2$ – $8,6 \text{ mg/m}^3$ au voisinage du four électrique mais uniquement au moment de la

coulée (une mesure de 24 mg/m³ a été effectuée à l'aplomb d'un transporteur à courroie en fonctionnement). Parmi les 100 ouvriers de cette fabrique, 40 % ont fait état de certains symptômes, mais qui n'étaient pas nécessairement tous en rapport avec l'exposition au manganèse. Une adiadococinésie a été constatée chez 8 % d'entre eux, des tremblements des doigts chez 10 % et une exagération du réflexe rotulien chez 8 % d'entre eux. De même, on a constaté des signes neurologiques modérés chez 7 des 55 ouvriers d'une fabrique de piles sèches qui étaient exposés à une concentration atmosphérique médiane du manganèse égale à 4,3 mg/m³ (valeurs extrêmes 1,9 et 21,1 mg/m³).

Dans un compte rendu concernant une fabrique de ferromanganèse employant 1000 personnes, on a signalé pour la concentration moyenne annuelle des valeurs s'échelonnant, selon les opérations, de 0,5 à 5 mg/m³; la concentration maximale enregistrée était de 10 mg/m³ et la concentration moyenne pondérée quotidienne la plus élevée était, pour tous les travailleurs, de 2,3 mg/m³. Le fichier du médecin d'entreprise ne faisait état d'aucun symptôme évocateur d'intoxication manganique, et la recherche de symptômes subjectifs a été négative. Malheureusement, les ouvriers en question n'avaient été soumis à aucun examen clinique et le compte rendu des symptômes présentait certaines insuffisances.

A cet égard, il est intéressant de noter que des signes caractéristiques d'une atteinte du système nerveux central ont été obtenus en exposant des singes à 0,6–3,0 mg de dioxyde de manganèse par mètre cube d'air pendant 4 mois, à raison de 1 h par jour.

10.3.2.2 *Pneumonie manganique*

Si l'on considère que depuis 1921, on a à maintes reprises postulé l'existence d'une relation causale entre l'exposition au manganèse et la pneumonie, il est surprenant de constater qu'il n'existe que peu d'études portant sur le rapport entre l'incidence de la pneumonie et la nature et le niveau de l'exposition. Cependant, une augmentation de l'incidence de la pneumonie dans la proportion de 1 à 35 a été signalée chez des ouvriers d'une fabrique de permanganate de potassium. L'incidence de la pneumonie atteignait 26 pour 1000 contre 0,73 pour 1000 dans un groupe témoin. La concentration atmosphérique du manganèse, calculée à partir des dosages du dioxyde de manganèse dans les poussières, pouvait aller jusqu'à 14 mg/m³. Malgré le petit nombre de mesures et la possibilité de concentrations plus élevées au début de la période d'étude qui a duré 8 ans, il semble que l'exposition a été relativement faible puisqu'on n'a observé aucun signe d'intoxication manganique chronique. Il n'est pas possible de se prononcer sur la possibilité

d'une action chimique directe du manganèse au niveau des poumons ou sur sa contribution au renforcement de la sensibilité à l'égard des agents bactériens ou viraux.

10.3.2.3 *Effets non spécifiques au niveau des voies respiratoires*

Une étude épidémiologique récente portant sur 367 ouvriers de sexe masculin exposés à une concentration atmosphérique moyenne de manganèse pouvant aller jusqu'à $16,4 \text{ mg/m}^3$, a permis de conclure que le manganèse peut contribuer à l'apparition d'une bronchite chronique. La fréquence plus élevée des symptômes respiratoires chez les fumeurs du groupe exposé, par comparaison avec les fumeurs d'un groupe témoin, donne à penser que le tabagisme exerce un effet synergistique avec le manganèse. Des études rétrospectives sur l'absentéisme provoqué par des troubles respiratoires ont également montré que ces affections sont plus fréquentes chez les populations exposées professionnellement au manganèse.

En vue d'évaluer les relations exposition-effets en milieu professionnel, il peut être utile de tenir compte des résultats de l'expérimentation animale: chez des rats, l'exposition au dioxyde de manganèse par inhalation à la concentration de $0,3 \text{ mg/m}^3$ provoqué des altérations inflammatoires au niveau des voies respiratoires, tandis que l'inhalation du même composé à la concentration de $0,7 \text{ mg/m}^3$ et de $3,0 \text{ mg/m}^3$ a provoqué l'apparition de taches à la radiographie chez des singes et, chez des souris, une inflammation des voies respiratoires.

10.3.2.4 *Diagnostic de l'intoxication manganique et indices d'exposition*

Il est parfois difficile de poser le diagnostic d'intoxication manganique, spécialement au premier stade de la maladie, car on ne dispose pas de procédures diagnostiques sûres. La manganémie et la manganurie ne présentent qu'une faible corrélation avec l'intensité de l'exposition et la gravité des réactions toxiques. Les manifestations pulmonaires sont parfois absentes, et dans le cas contraire, elles peuvent facilement passer inaperçues, par exemple chez des fumeurs. L'installation des signes et symptômes neurologiques et psychologiques est souvent insidieuse et présente des manifestations non spécifiques, alors qu'à un stade ultérieur, la symptomatologie est la même que dans la maladie de Parkinson. Les seules méthodes dont on dispose actuellement pour détecter cette maladie consistent, en plus des mesures d'exposition, dans la recherche périodique de symptômes subjectifs et dans des examens neurologiques approfondis parallèlement au dosage du manganèse

dans le sang et les urines. Comme le manganèse s'élimine essentiellement par la voie fécale, le dosage du manganèse dans les selles pourrait servir d'indicateur de l'exposition, mais cette méthode a rarement été appliquée.

10.3.2.5 *Sensibilité et interaction*

L'incidence de l'intoxication manganique chronique chez les travailleurs exposés à une forte concentration de manganèse montre que la sensibilité individuelle aux effets de cet élément est extrêmement variable. Les raisons qui expliquent la sensibilité plus élevée de certains ne sont pas claires, mais une explication serait qu'elle tient aux relations étroites qui existent entre le métabolisme du manganèse et celui du fer. Chez des sujets anémiés, l'absorption du manganèse au niveau intestinal est deux fois plus élevée que chez des individus bien portants. En outre, les ouvriers exposés chez qui le manganèse a une concentration tissulaire élevée présentent une excrétion accrue à la fois pour le manganèse et pour le fer, ce qui peut aggraver une anémie préexistante. L'expérimentation animale a montré que la capacité de liaison du plasma chez des rats anémiés est au moins deux fois plus élevée que chez des rats en bonne santé et que, chez les premiers, la quantité de manganèse qui parvient à l'encéphale est également plus élevée. Chez de jeunes rats de quelques jours, la pénétration du manganèse dans le cerveau est 4 fois plus importante que chez des rats adultes et l'absorption intestinale du manganèse peut atteindre un taux de 70 %, contre 1-2 % chez le rat adulte.

On est peu renseigné sur l'interaction entre le manganèse et les autres facteurs chimiques ou physiques. Cependant, quelques études ont montré que le manganèse, le tabagisme et le dioxyde de soufre peuvent agir en synergie au niveau des voies respiratoires. Les vibrations et les rayons X contribueraient également à renforcer les effets toxiques du manganèse sur le système nerveux central et il en va peut-être de même d'autres produits chimiques comme le monoxyde de carbone, le dioxyde de silicium, le fluor, le cuivre et le plomb.

10.4 Organomanganiques

Du point de vue toxicologique, il convient d'envisager deux catégories d'organomanganiques. L'une comprend l'éthylène-bis-dithiocarbamate de manganèse (Manèbe) qui est un fongicide utilisé dans la culture des plantes alimentaires. Dans ce cas, le manganèse n'a que peu d'importance toxicologique tandis que la fraction organique du composé soulève des problèmes de plus grande

ampleur, associés à l'emploi de cette catégorie de fongicide. Ils ont fait l'objet d'un examen lors d'une réunion conjointe FAO/OMS consacrée aux résidus de pesticide dans les aliments (OMS, 1969). Le Centre international de Recherche sur le Cancer a récemment étudié les données concernant le pouvoir cancérigène de l'éthylène-bis-dithiocarbamate de manganèse et il a conclu que, sur cette base, il n'était pas possible de se prononcer quant au risque de cancérigénicité chez l'homme de ce composé (Groupe de travail CIRC, 1976).

La seconde catégorie d'organomanganiques susceptible d'avoir un intérêt toxicologique est constitué par les manganèses tricarbonyles employés comme additifs dans l'essence. Comme seule une petite quantité du composé initial est rejetée dans l'atmosphère et qu'elle est rapidement décomposée par des réactions photochimiques en divers produits pour la plupart inconnus, l'exposition au manganèse tricarbonyle risque davantage de constituer un danger professionnel qu'un danger pour le grand public. Cependant, la généralisation de ce type de composé comme additifs dans l'essence se traduira par un renforcement de l'exposition de la population générale aux produits de combustion, qui consistent essentiellement en manganèse minéral, et contribuera spécialement à accentuer la pollution de l'atmosphère des villes. Les expériences effectuées sur des animaux n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs à la suite d'une exposition prolongée (jusqu'à 66 semaines aux produits de combustion du méthylcyclopentadiényl-manganèse tricarbonyle pour des concentrations atmosphériques de manganèse allant de 12 à 5000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, que ce soit chez le rat, le cobaye ou le singe. En revanche, une exposition à 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pendant une période pouvant atteindre 66 semaines a entraîné une augmentation significative de la concentration tissulaire du manganèse chez les singes. A l'heure actuelle, les données concernant l'influence d'une exposition prolongée de l'homme à de faibles concentrations atmosphériques du manganèse et celle d'une exposition combinée au manganèse et à d'autres polluants, ne suffisent pas pour qu'on puisse se prononcer sur les dangers éventuels qui pourraient découler d'une généralisation notable de l'emploi des manganèses tricarbonyles dans l'essence. A certains égards, les études consacrées aux effets de ces additifs sur les gaz d'échappement sont également contradictoires, de sorte que d'autres études sont nécessaires.

10.5 Conclusions et recommandations

Le manganèse constitue un oligo-élément essentiel à la fois pour l'homme et les animaux. Chez l'homme, la carence manganique est extrêmement peu probable par suite des mécanismes d'homéostasie et de l'existence d'un apport alimentaire suffisant.

Les effets généraux d'une surexposition au manganèse constituent un danger pour la santé des personnes professionnellement exposées. Pour les autres populations, le risque n'existe qu'en cas d'ingestion accidentelle ou intentionnelle du métal en quantités exceptionnellement abondantes. La pneumonie et des effets non spécifiques sur les voies respiratoires peuvent se produire en cas d'exposition professionnelle et dans la population générale dans les régions où sont implantées des industries qui rejettent du manganèse dans l'atmosphère.

L'évaluation des dangers pour la santé associés à l'exposition au manganèse, en milieu professionnel ou dans la collectivité, est rendu plus difficile par la qualité généralement médiocre des informations disponibles, notamment dans le cas des données relatives à l'exposition.

10.5.1 Exposition professionnelle

Des signes et symptômes d'une atteinte du système nerveux central peuvent se produire pour une concentration atmosphérique du manganèse ne dépassant pas 2-5 mg/m³. Il n'est pas possible de déterminer la dose minimale qui est suivie d'effets mais, si l'on tient compte des données concernant l'homme et les animaux ainsi que la sensibilité individuelle extrêmement variable au manganèse, le seuil est probablement inférieur à 1 mg/m³.

Les données professionnelles disponibles ne permettent pas d'établir des relations exposition-effet pour la pneumonie et les effets respiratoires non spécifiques. L'expérimentation animale montre que le dioxyde de manganèse exerce un effet local dans le tractus respiratoire à des concentrations allant de 0,3 à 3,0 mg/m³. Il semble possible que des caractéristiques telles que la granulométrie des particules et la nature du composé de manganèse jouent un rôle étiologique plus important que la concentration massique de cet élément. Il convient de veiller particulièrement au risque d'une exposition simultanée à d'autres polluants exerçant une action synergétique avec le manganèse au niveau des voies respiratoires. On constate une contradiction apparente entre, d'une part les concentrations atmosphériques extrêmement faibles qui ont provoqué des effets respiratoires, et d'autre part, le petit nombre de comptes rendus faisant état d'effets similaires au sein de populations professionnellement exposées à des niveaux 100 à 1000 fois plus élevés.

Les personnes atteintes de troubles neurologiques ou psychologiques sont inaptes aux travaux comportant une exposition au manganèse.

Les états de déficience nutritionnelle peuvent prédisposer à l'anémie qui accroît la sensibilité au manganèse; les sujets présentant une telle déficience doivent donc faire l'objet d'une surveillance.

En l'absence de méthode spécifique de diagnostic, chaque ouvrier devrait être soumis à un examen clinique et à la recherche de symptômes subjectifs à intervalles réguliers et pas trop espacés. Une visite d'embauchage s'impose clairement.

10.5.2 Exposition de la population générale

A l'heure actuelle, rien ne prouve que les concentrations du manganèse qu'on observe généralement dans l'atmosphère, aussi bien en milieu urbain que rural, soit moins de $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ comportent un danger quelconque pour la santé humaine.

Les concentrations atmosphériques du manganèse qui dépassent $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne sur un an sont systématiquement liées à l'activité de l'homme et s'observent dans des régions où sont installées des industries de traitement du manganèse. Il se peut qu'à l'avenir les composés de manganèse soient largement utilisés comme additif dans l'essence et conduisent à une élévation de la concentration atmosphérique du manganèse dans les villes au-delà de ce niveau.

L'augmentation de l'exposition par suite de la présence à proximité d'une fabrique d'alliages de manganèse s'est parfois accompagnée d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité secondaires à la pneumonie et d'une fréquence accrue des effets non spécifiques sur les voies respiratoires. La documentation disponible ne permet pas de fixer de directives en ce qui concerne la concentration du manganèse dans l'air ambiant.

Au vu des données existantes et compte tenu de la possibilité du développement futur de l'emploi des organomanganiques comme additifs dans l'essence, il est recommandé d'effectuer des enquêtes épidémiologiques dans les collectivités où la concentration atmosphérique du manganèse dépasse $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne sur une année.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ABDULLAH, M. I. & ROYLE, L. G. (1972) Heavy metal content of some rivers and lakes in Wales. *Nature (Lond.)*, **23**: 329-330.
- ABRAMS, E., LASSITER, J. W., MILLER, W. J., NEATHERY, M. W., GENTRY, R. P., & SEARTH, R. D. (1976) Absorption as a factor in manganese homeostasis. *J. anim. Sci.* **42**: 630-636.
- AGENCE DES ETATS-UNIS POUR LA PROTECTION DE L'ENVIRONNEMENT (1971) Reference method for the determination of suspended particulates in the atmosphere. *Fed. Reg.*, **36** (84): Part II, 8191-8194.
- AGENCE DES ETATS-UNIS POUR LA PROTECTION DE L'ENVIRONNEMENT (1972a) *Atmosphere and in source emissions*, Washington, DC, Office of Research and Monitoring, 43 pp. (Report No. EPA-R-2-72-063).
- AGENCE DES ETATS-UNIS POUR LA PROTECTION DE L'ENVIRONNEMENT (1972b) *Air quality data for 1968 from the National Air Surveillance networks and contributing State and Local networks*, Washington, US EPA, 231 pp. (EPA Report No. APTD-0978).
- AGENCE DES ETATS-UNIS POUR LA PROTECTION DE L'ENVIRONNEMENT (1973) *Air quality data for metals 1968 from the National Air Surveillance Networks*, Washington, US EPA, pp. 1-1-14-B (EPA Report No. APTD-1467).
- AGENCE DES ETATS-UNIS POUR LA PROTECTION DE L'ENVIRONNEMENT (1974) *Methods for chemical analyses of water and wastes*, Washington, US EPA, 298 pp. (EPA Report No. EPA-600/6-72-002).
- AGENCE DES ETATS-UNIS POUR LA PROTECTION DE L'ENVIRONNEMENT (1975) *Scientific and technical assessment report on manganese*, Washington, US EPA, Office of Research and Development, 48 pp. (EPA Report No. EPA-600/6-75-002).
- AGENCE JAPONAISE DE L'ENVIRONNEMENT (1972) [Notification of Director of Air Quality Bureau, June 1, 1972 Sampling and measurement method of suspended particulate matter.] (en japonais).
- AGENCE JAPONAISE DE L'ENVIRONNEMENT (1975) [Results of measurements at National Air Sampling Stations during 1973 (fiscal year).] (en japonais).
- AJEMIAN, R. S. & WHITMAN, N. E. (1969) Determination of manganese in urine by atomic absorption spectrometry. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **30**: 52-56.
- AKSELSSON, R., JOHANSSON, K., MALMQVIST, K., FRISMARK, J., & JOHANSSON, T. B. (1975) Elemental abundance of variation with particle size in aerosols from welding operations. In: *Proceedings of the Conference on Nuclear Methode in Environmental Research, Columbia, Missouri July 29-31, 1974*. 7 pp.
- ALEXANDER, F. W., CLAYTON, B. E., & DELVES, H. T. (1974) Mineral and trace-metal balances in children receiving normal and synthetic diets. *Q. J. Med.*, **169**: 89-111.
- ALJAB'EV, G. A. & DMITRIENKO, M. M. (1971) [Les oligo-éléments dans les champignons comestibles et vénéreux de l'Oblast d'Irkoutsk.] *Nauk. Tr. Irkutsk. med. Inst.*, **107**: 90-94 (en russe).
- ALTSTATT, L. B., POLLACK, S., FELDMAN, M. H., REBA, R. C. & CROSBY, W. H. (1968) Liver manganese in hemachromatosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **124**: 353-357.
- AMDUR, M. O., NORRIS, L. C., & HEUSER, G. F. (1945) The need for manganese in bone development in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, **59**: 254-255.
- AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS (1958) *Determination of manganese in air.: Periodate oxidation*

- method. In: *Manual of analytical methods recommended for sampling and analysis of atmospheric contaminants*, Cincinnati, OH, American Conference of Governmental Hygienists, pp. MN-1 to Mn-4.
- ANGELIEVA, R. (1969) [Dosage par spectrométrie d'émission du manganèse dans les aliments d'origine végétale.] *Hig. Zdraveop.*, **3**: 312-320 (en bulgare).
- ANGELIEVA, R. (1970) [Dosage par spectrométrie d'émission du manganèse présent dans les aliments d'origine végétale.] *Hig. Zdraveop.*, **3**: 312-320 (en bulgare).
- ANGELIEVA, R. (1971) [Dosage spectrographique du manganèse dans les urines.] *Hig. Zdraveop.*, **5**: 517-520 (en bulgare).
- ANKE, M. & SCHNEIDER, H.-J. (1974) [Concentration des oligo-éléments dans le rein en fonction de l'âge et du sexe.] *Zschr. Urol.*, **67**: 357-362 (en allemand).
- ANSOLA, J., UIBERALL, E., & ESCUDERO, E. (1944a) [Intoxication par le manganèse au Chili (Etude de 64 cas). I. Facteurs environnementaux et étiologiques.] *Rev. Med. Chile.* **72**: 222-228 (en espagnol).
- ANSOLA, J., UIBERALL, E., & ESCUDERO, E. (1944b) [Intoxication par le manganèse au Chili (Etude de 64 cas). II. Aspects cliniques, incapacité et réparation médico-légale.] *Rev. Med. Chile.* **72**: 311-322 (en espagnol).
- ANTONOVA, M. V. (1968) [Action du manganèse contenu à l'état de traces dans la ration alimentaire sur la réactivité immunobiologique de l'organisme.] *Vop. Pitan.*, **3**: 36-41 (en russe).
- ANTOV, G. ZLATEVA, M. (1974) [Effet du plomb et du manganèse sur les tissus conjonctifs de l'aorte chez des rats albinos.] *Farmakol. Toksikol.*, **37**: 96-98 (en russe).
- ARHIPOVA, O. G. (1963) [Mécanisme d'action d'un nouvel agent antidétonant, le manganèse cyclopentadiényl-tricarbone.] *Gig. Tr. prof. Zabol.*, **7**: 43-49 (en russe).
- ARHIPOVA, O. G., TOLGSKAJA, M. S., & KOČETOVA, T. A. (1963) [Propriétés toxiques d'un antidétonant, le manganèse cyclopentadiényl-tricarbone.] *Gig. i Sanit.*, **28** (4): 29-32 (en russe).
- ARHIPOVA, O. G., TOLGSKAJA, M. S., & KOČETOVA, T. A. (1965) [Toxicité des vapeurs d'un nouvel agent antidétonant, le manganèse cyclopentadiényl-tricarbone dans l'air des locaux industriels.] *Gig. i Sanit.*, **30**: 36-39 (en russe).
- ARHIPOVA, O. G., DJATLOVA, N. M., KABAČNIK, M. I., MEDVED', T. J., & MEDYNCEV, V. V. (1968) [Quelques lois générales de la formation de complexes métalliques à l'aide d'acides polyamino polyphosphoriques, et élimination des métaux de l'organisme.] *Bjull. eksp. Biol. Med.*, **12**: 66-69 (en russe).
- ASHIZAWA, R. (1927) [Rapport d'autopsie d'un cas d'intoxication manganique chronique.] *Jpn. J. med. Sci. Trans.*, **7** (1): 173-191 (en allemand).
- BAADER, E. W. (1932) [Intoxication manganique dans des fabriques de piles sèches.] *Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.*, **4**: 101-116 (en allemand).
- BABSKIJ, E. B. & DONSKIH, E. H. (1972) [Nature des effets antagonistes du manganèse et du nickel ionisés sur le potentiel d'action des fibres du myocarde.] *Dokl. Akad. Nauk.*, **27** (5): 1250-1258 (en russe).
- BARBEAU, A., INOUE, N., & CLOUTIER, T. (1976) Role of manganese in dystonia. In: Eldridge, R. & Fahn, S., ed., *Advances in Neurology*, New York. Raven Press, pp. 339-352.
- BARBER, D. A. & LEE, R. B. (1974) The effect of micro-organisms on the absorption of manganese by plants. *New Phytol.*, **73**: 97-106.
- BARBORIK, M. & SEHNALOVA, H. (1967) [Concentration sanguine et excréation urinaire du manganèse chez les soudeurs à l'arc. Influence de l'édétate de sodium et de calcium sur l'élimination urinaire du manganèse.] *Prac. Lék.*, **19** (4): 155-158 (en tchèque).

- BARTELS, T. T. & WILSON, C. E. (1969) Determination of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl in JP-4 fuel by atomic absorption spectrophotometry. *At. Absorpt. Newsl.*, **8**: 3-5.
- BAXTER, D. J., SMITH, W. O., & KLEIN, G. C. (1965) Some effects of acute manganese excess in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **119**: 966-970.
- BAZELON, M., PAINE, R. S., COWIE, V. A., HUNT, P., HOUCK, J. C., & MAHANAND, D. (1967) Reversal of hypotonia in infants with Down's syndrome by administration of 5-hydroxytryptophan. *Lancet*, **1**: 1130-1133.
- BECKER, D. A. & MAIENTHAL, E. J. (1975) *Evaluation and research of methodology for the national environmental specimen bank. Final Report to US Environmental Protection Agency by US Department of Commerce*, Washington, DC, National Bureau of Standards (Report No. EPA/NBS/IGA-D5-0568).
- BEGAK, O. Ju., KUKUŠSKIN, Ju.N., NIKOLAEV, G. I., & POKROVSKAJA, K. A. (1972) [Effet des acides et de certains éléments sur le dosage du manganèse par absorption atomique au moyen d'une flamme air-acétylène.] *Z. prikl. Himii*, **45** (10): 2188-2191 (en russe).
- BEK, F., JANOVŠKOVA, J., & MOLDAN, B. (1972) [Dosage direct du manganèse, et du strontium dans le sérum sanguin à l'aide d'une cuvette en graphite Perkin-Almer HGA 70.] *Chem. Listy*, **66** (8): 867-75 (en tchèque).
- BELOBRAGINA, G. V. (1972) [Constitution de structures nodulaires dans les poumons en cas de pneumoconiose provoquée par des aérosols condensés renfermant du dioxyde de silicium et des oxydes de manganèse.] In: *Kombinirovannoe dejstvie himičeskikh in fizičeskikh faktorov proizvodstvennoj sredy*, Sverdlovsk, pp. 128-138, (en russe).
- BELOBRAGINA, G. V. & EL'NICNYH, L. N. (1969) [Caractéristiques des altérations provoquées dans le parenchyme de divers organes en cas de pneumoconiose provoquée par des aérosols condensés renfermant du dioxyde de silicium et des oxydes de manganèse.] In *Klinika, patogenez i profilaktika profzabolevanii himičeskoj etiologii na predprijatijah cvetnoj i černoj metallurgii*, Sverdlovsk, Part II, pp. 107-114, (en russe).
- BELOBRAGINA, G. V., EL'NICNYH, L. N., & BABUSKINA, L. C. (1969) [Sclérose pulmonaire provoquée par des aérosols condensés renfermant du dioxyde de silicium et des oxydes de manganèse.] In: *Klinika, patogenez i profilaktika profzabolevanii himičeskoj etiologii na predprijatijah cvetnoj i černoj tallurgii*, Sverdlovsk, Part II, pp. 95-106 (en russe).
- BELZ, R. (1960) [Quantités de fer, de cuivre, de manganèse et de cobalt présentes dans le régime alimentaire moyen de divers groupes d'âges aux Pays-Bas.] *Voeding*, **21**: 236-251 (en hollandais).
- BENTLEY, P. J. (1967) Mechanism of action of neurohypophyseal hormones; actions of manganese and zinc on the permeability of the toad bladder. *J. Endocrinol.*, **39**: 493-506.
- BERNHEIMER, H., BIRKMAYER, W., HORNYKIEWICZ, O., JELLINGER, K., & SEITELBERGER, F. (1973) Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J. neurol. Sci.*, **20**: 415-455.
- BERTINCHAMPS, A. J., MILLER, S. T., & COTZIAS, G. C. (1966) Interdependence of routes excreting manganese. *Am J. Physiol.*, **211**: 217-224.
- BERTOGLIO - RIOLO, C., FULLE - SOLDI, T., & SPINI, G. (1972) [Dosage du Cu(II), Cd(II), Pb(II), Zn(II), Cr(VI) dans les effluents industriels par oscillographie.] *Ann. Chim.* **62**: 730-739 (en italien).
- BEŠČETNOVA, E. I., SAMOJLOV, V. V., KUPČIK, G. L., & SAMILKINA, N. C. (1968) [Concentration du nickel, du manganèse, du molybdène, du

- vanadium, du titane, du cuivre et du plomb dans l'eau du cours inférieur et du delta de la Volga.] *Gig. i Sanit.*, **33** (8): 105 (en russe).
- BETHARD, W. F., OLEHY, D. A., & SCHMITT, R. A. (1964) The use of neutron activation analysis for the quantitation of selected cations in human blood. In: *L'analyse par radioactivation et ses applications aux sciences biologiques. III Colloque international de Biologie de Saclay, septembre 1963*, Paris, Presses Universitaires de France, pp. 379-393.
- BIRKS, L. S., GILFRICH, J. V., & BURKHALTER, P. G. (1972) *Development of X-ray fluorescence spectroscopy for elemental analysis of particulate matter in the atmosphere and in source emission*, Washington, US Agence des Etats-Unis pour la Protection de l'environnement, Office of Research and Monitoring, 43 pp. (EPA-R2-72-063).
- BOCKMAN, P. W. K. (1939) [Examen dans l'optique de la médecine du travail des cas de pneumonie survenus à Sauda.] *Nord. Med.*, **3**: 2548-2552 (en norvégien).
- van BOGAERT, L. & DALLEMAGNE, M. J. (1946) Approche expérimentale des troubles du manganisme. *Msch. Psychiatr. Neurol.*, **111**: 60-89.
- BONILLA, E. & DIEZ-EWALD, M. (1974) Effect of L-Dopa on brain concentration of dopamine and homovanillic acid in rats after chronic manganese chloride administration. *J. Neurochem.*, **22**: 297-299.
- BOUQUIAUX, J. (1974) *Non-organic micropollutants of the environment. Vol. 2. Detailed list of levels present in the environment*. Luxembourg Commission des Communautés européennes, pp. 194-221 (Document V/F/1966/74e).
- BOWEN, H. J. M. (1956) The determination of manganese in biological material by activation analysis with a note on the gamma spectrum of blood. *J. nucl. Energy*, **3**: 18-24.
- BRAR, S. S., NELSON, D. M., KANABROCKI, E. L., MOORE, C. E., BURNHAM, C. D., & HATTORI, D. M. (1970) Thermal neutron activation analysis of particulate matter in surface air of the Chicago metropolitan area. One-minute irradiations. *Environ. Sci. Technol.*, **4**: 50-54.
- BRITTON, A. A. & COTZIAS, G. C. (1966) Dependence of manganese turnover on intake. *Am. J. Physiol.*, **211**: 203-206.
- BROOKS, R. R. & RUMSBY, M. G. (1965) The biogeochemistry of trace element uptake by some New Zealand bivalves. *Limnol. Oceanogr.*, **10**: 521-527.
- BROOKS, R. R. & RUMSEY, D. (1974) Heavy metals in some New Zealand commercial sea fishes. *N. Z. J. Mar. Freshwater Res.*, **8**: 155-166.
- BROWN, E., SKOUGSTAD, M. W., & FISHMAN, M. J. (1970) Methods for collection and analysis of water samples for dissolved minerals and gases. Part I. Sampling. In: *Techniques of Water Resources Investigations of the United States Geological Survey*, Book 5, Washington, DC, US Government Printing Office, pp. 4-18.
- BRYAN, D. E. (1970) *Development of nuclear analytical techniques for oil slick identification (Phase 1)*. Work done under AEC contract No. AT (904-3)-167 by Gulf General Atomic (Report No. 9889).
- BUGAEVA, M. A. (1969) [Dosage spectrométrique du plomb et du manganèse dans le sang.] In: *Novoe v oblasti prom-sanhimii*, Moscow, Mediina. pp. 239-242. (en russe).
- BURNETT, W. T., Jr. BIGELOW, R. R., KIMBALL, A. W., & SHEPPARD, C. W. (1952) Radiomanganese studies on the mouse, rat and pancreatic fistula dog. *Am. J. Physiol.*, **168**: 620-625.
- BUTT, E. M., NUSBAUM, R. E., GILMOUR, T. C., DIDIO, S. L., & SISTER MARIANO (1964) Trace metal levels in human serum and blood. *Arch. environ. Health*, **8**: 52-57.
- BUTTIN, G. & KORNBERG, A. (1966) Enzymatic synthesis of deoxyribonucleic acid. XXI. Utilization of deoxyribonucleoside triphosphates by *Escherichia coli* cells. *J. biol. Chem.*, **241** (22): 5419-5427.

- BYHOVSKAJA, M. S., GINZBURG, S. L., & HALIZOVA, O. D. (1966) [Le manganèse cyclopentadiényl — tricarbonyle.] In: *Metody opredelenija rednyh veshchestv v vozduhu* Moscow, Goshimizdat, pp. 176–178 (en russe).
- CANAVAN, M. M. & DRINKER, C. K. (1934) Chronic manganese poisoning. Report of a case, with autopsy. *Arch. Neurol. Psychiatr.*, **32**: 501–513.
- CARLBERG, J. R., CRABLE, J. V., LIMTIACA, L. P., NORRIS, H. B., HOLTZ, J. L., MAUER, P., WOLOWICZ, F. R. (1971) Total dust, coal, free silica and trace metal concentrations in bituminous coal miners lungs. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **32**: 432–440.
- CASAMAJOR, L. (1913) An unusual form of mineral poisoning affecting the nervous system; manganese. *J. Am. Med. Assoc.* **69**: 646–649.
- CENTRE JAPONAIS D'HYGIÈNE DU MILIEU (1974) [Rapport d'enquête de la pollution atmosphérique dans des environnements spéciaux.] (en japonais).
- CERETELI, M. N. & KIPIANI, S. L. (1971) Activity of the coagulative and anticoagulative system of the blood in Mn poisoning. In: *Documentation for the I All-Union Conference on Early Diagnosis and Prophylaxis of Occupational Diseases of Chemical Etiology*, Moscow, Ministère de la santé publique, pp. 36–37 (en japonais).
- CHANDRA, S. V. & SRIVASTAVA, S. P. (1970) Experimental production of early brain lesions by parenteral administration of manganese chloride. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **28**: 177–183.
- CHANDRA, S. V., SETH, P. K., & MANKESHWAR, J. K. (1974) Manganese poisoning; clinical and biochemical observations. *Environ. Res.*, **7**: 374–380.
- CHEESEMAN, R. V. & WILSON, A. L. (1972) *A method for the determination of manganese in water*. Marlow, England, Water Research Association (TP 85).
- CHESTER, R. & HUGHES, M. J. (1967) A chemical technique for the separation of ferro-manganese minerals, carbonate minerals and absorbed trace elements from pelagic sediments. *Chem. Geol.*, **2**: 249–262.
- CHOLAK, J. & HUBBARD, D. M. (1960) Determination of manganese in air and biological material. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **21**: 356–360.
- CIKRT, M. (1972) Biliary excretion of ^{203}Hg , ^{64}Cu , ^{52}Mn and ^{210}Pb in the rat. *Br. J. ind. Med.*, **29**: 74–80.
- CIKRT, M. (1973) Enterohepatic circulation of ^{64}Cu , ^{52}Mn and ^{203}Hg in rats. *Arch. Toxicol.*, **31**: 51–59.
- CIKRT, M. & VOSTAL, J. (1969) Study of manganese resorption *in vitro* through intestinal wall. *Int. Z klin. Pharmakol. Ther. Toxikol.*, **3**: 280–285.
- COHN, M. & TOWNSEND, J. (1954) A study of manganous complexes by paramagnetic resonance absorption. *Nature (Lond)*, **173**: 1090–1091.
- COMENS, P. (1956) Manganese depletion as an etiological factor in hydralazine disease. *Am. J. Med.*, **20**: 944–945.
- CONSOLAZIO, C. F., NELSON, R. A., MATOUSH, L. O., HUGHES, R. C., & URONE, P. (1964) *The trace mineral losses in sweat*, Denver, CO, US, Army Medical Research and Nutrition Laboratory, 14 pp. (Rapport N° 284).
- COOK, D. G., FAHN, S., & BRAIT, K. A. (1974) Chronic manganese intoxication. *Arch. Neurol.* **30**: 59–64.
- COOPER, J. A. (1973) Comparison of particle and photon — excited X-ray fluorescence applied to trace element measurements of environmental samples. *Nucl. Instr. Met.*, **106**: 525–539.
- COTZIAS, G. C. (1958) Manganese in health and disease. *Phys. Rev.*, **38**: 503–533.
- COTZIAS, G. C. (1962) Manganese. In: Comar & Bronner, red. *Mineral metabolism: An advanced treatise*, New York, Academic Press, Vol. 2, Part B, pp. 403–442.

- COTZIAS, G. C. (1966) Manganese, melanins and the extrapyramidal system. *J. Neurosurg.*, **24**: 170-180.
- COTZIAS, G. C. (1969) Metabolic modification of some neurological disorders. *J. Am. Med. Assoc.*, **210**: 1255-1262.
- COTZIAS, G. C. & PAPAVALIOU, P. S. (1962) State of binding of natural manganese in human cerebrospinal fluid, blood and plasma. *Nature (Lond.)* **195**: 823-834.
- COTZIAS, G. C., PAPAVALIOU, P. S., & MILLER, S. T. (1964) Manganese in melanin. *Nature (Lond.)*, **201**: 1228-1229.
- COTZIAS, G. C., MILLER, S. T., & EDWARDS, J. (1966) Neutron activation analysis: the stability of manganese concentrations in human blood and serum. *J. lab. clin. Med.*, **67**: 836-849.
- COTZIAS, G. C., HORIUCHI, K., FUENZALIDO, S., & MENA, I. (1968) Chronic manganese poisoning. Clearance of tissue manganese concentrations with persistence of the neurological picture. *Neurology*, **18**: 376-382.
- COUGHANOWR, D. R. & KRAUSE, F. E. (1965) The reaction of SO₂ and O₂ in aqueous solutions of MnSO₄. *Ind. eng. Chem. Fundam.*, **4**: 61-66.
- COULSTON, F. & GRIFFIN, T. (1976) *Inhalation toxicology of airborne particulate manganese in rhesus monkeys*, Institute of Comparative and Human toxicology, Albany Medical College, and New Mexico, International Center of Environmental Safety, Holloman Air Force Base, 97 pp. (Rapport final, contrat N° 68-02-0710, conclu avec l'Agence des Etats-Unis pour la Protection de l'Environnement.
- CURRAN, G. L. (1954) Effect of certain transition group elements on hepatic synthesis of cholesterol in the rat. *J. biol. Chem.*, **210**: 765-770.
- DAIRMAN, W. & UDENFRIEND, S. (1971) Decrease in adrenal tyrosine hydroxylase and increase in norepinephrine synthesis in rats given L-dopa. *Science*, **171**: 1022-1024.
- DAMS, R., ROBBINS, J. A., RAHM, K. A., & WINCHESTER, J. W. (1970) Non-destructive neutron activation analysis of air pollution particulates. *Anal. Chem.*, **42**: 861-867.
- DASTUR, D. K., MANGHANI, D. K., RAGHAVENDRAN, K. V., & JEE-JEEBHOY, K. N. (1969) Distribution and fate of ⁵⁴Mn in rat with special reference to the CNS. *Q. J. exp. physiol.*, **54** (3): 322-331.
- DASTUR, D. K., MANGHANI, D. K., & RAGHAVENDRAN, K. V. (1971) Distribution and fate of ⁵⁴Mn in the monkey: studies of different parts of the central nervous system and other organs. *J. clin. Invest.*, **50**: 9-20.
- DATE, S. (1960) The experimental studies on Mn intoxication. *J. Kumamoto Med. Soc.*, **34**: 159-182.
- DAVIS, W. E. & ASSOCIATES (1971) *National inventory of sources and emissions: manganese-1968*. NC, Agence des Etats-Unis pour la Protection de l'Environnement, Office of Air Programmes (Rapport No. APTD-1509).
- DAVYDOVA, V. I. (1969) [Effet des composés de manganèse et de fluor.] In: *Klinika, patogenez i profilaktika profzabolevanij himčeskoj etiologii na predprijatjah cvetnoj i černoj metallurgii*, Sverdlovsk, Part II, pp. 100-106 (en russe).
- DAVYDOVA, V. I., SABEL'NIKOVA, N. I., PANYČEVA, E. N., & MIHAJLOV, V. A. (1971) [Toxicité des poussières renfermant du manganèse et du fluor.] In: *Voprosy gigeny fiziologii truda i profpatologii*, Sverdlovsk, pp. 45-46 (en russe).
- DE, H. N. (1949) Copper and manganese metabolism with typical Indian diets and assessment of their requirement for Indian adult. *Ind. J. med. Res.*, **37**: 301-309.
- DEMEREC, M., BERTANI, G., & FLINT, J. (1951) A survey of chemicals for mutagenic action on *E. coli*. *Am. Nat.*, **1** **85**: 119-136.
- DESMOND, E. A. (1975) *The environmental implications of manganese as*

- an alternate antiknock. Communication à la réunion de 1975 de la SAE Automobile Engineering, Detroit, MI, octobre 1975.
- DOBRYNINA, O. Ju. & DAVIDJAN, L. G. (1969) [Modification avec l'âge de la concentration du manganèse, du cuivre et du cobalt dans les organes d'un homme en bonne santé.] *Med. Z. Usb.*, **12**: 47-50 (en russe).
- DOISY, E. A. (1973) Micronutrient controls on biosynthesis of clotting proteins and cholesterol. In: Hemphill, D.D., red. *Trace substances in environmental health — VI*, Columbia, MO, University of Missouri, pp. 193-199.
- DOKUČAEVA, V. F. & SKVORTSOVA, N. N. (1966) [Le problème des effets biologiques associés au manganèse inhalé à de faibles concentrations.] In: *Biological effects and hygienic significance of atmospheric concentrations*, pp. 173-185 (en russe).
- DONALDSON, J., ST PIERRE, T., MINNICH J. L., & BARBEAU, A. (1973) Determination of Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺ and Mn²⁺ in rat brain regions. *Can. J. Biochem.*, **51**: 87-92.
- DONSKIH, E. A. & MUKUMOV, M. R. (1974) [Action des ions de manganèse sur l'activité automatique des fibres du myocarde provoquée par les ions de nickel.] *Bjull. Eksp. Biol. Med* **78** (9): 7-9 (en russe).
- DRESIA, H. & SPOHR, F. (1971) Experience with the radiometric dust-measuring unit «Beta Staubmeter». *Staub, Reinhalt. Luft*, **31** (6): 19-27.
- DURFOR, C. N. & BECKER, E. (1964) Public water supplies of the 100 largest cities in the US, 1962. *I. Am. Water Works Assoc.*, **56** (3): 237-246.
- DURHAM, N. N. & WYSS, O. (1957) Modified method of determining mutation rates in bacteria. *J. Bacteriol.*, **74**: 548-552.
- DURUM, W. H. & HAFFTY, J. (1961) *Occurrence of minor elements in water*, Washington, DC, US Geological Survey, 11 pp. (Circular 445).
- EL ALFY, S., LAQUA, R., & MASSMANN, H. (1973) [Analyse spectrochimique au moyen d'un tube luminescent comme source lumineuse. III. Mise au point et description d'une méthode universelle de dosage des principaux constituants dans des échantillons pulvérulents non conducteurs.] *J. anal. Chem.*, **263**: 1-14 (en allemand).
- ELDERFIELD, H. (1972) Compositional variations in the manganese oxide component of marine sediments. *Nature Lond.*, **237** (70): 110-112.
- ELISEEVA, T. N. (1973) [Présence d'engrais employés comme micronutriments dans les saumures. Traitement des eaux usées et des rejets atmosphériques industriels.] In: *Tezicy dokladov Volgogradskogo Medinskogo Instituta*, pp. 45-47 (en russe).
- ELLIS, G. H., SMITH, S. E., & GATES, E. M. (1947) Further studies of manganese deficiency in the rabbit. *J. Nutr.*, **34**: 21-31.
- EL'NICŪNYH, L. N. (1969) [Modifications au niveau des synapses du cortex cérébral pendant l'administration de poussières renfermant du dioxyde de silicium et des oxydes de manganèse.] In: *Klinika, patogenez i profilaktika profzabolevanii himiceskoj etiologii na predpriyatijah cvetnoj i černoj metallurgii*, Sverdlovsk, Part II, pp. 115-118 (en russe).
- ELSTAD, D. (1939a) [Le rôle des fumées d'usine renfermant du manganèse en tant que facteur prédisposant aux épidémies de pneumonie dans un district industriel.] *Nord. Med.*, **3**: 2527-2533, 2544-2548 (en norvégien).
- ELSTAD, D. (1939b) [Observations concernant la pneumonie manganique.] In: *Proceedings of the VIII International Congress of Accident Medicine and Occupational Diseases, Frankfurt A.M., 26-30 September, 1938*, Vol. 2, Leipzig, Georg Thieme Verlag, pp. 1014-1022.
- EMARA, A. M., EL-GHAWABI, S. H., MADKOUR, O. I., & EL-SAMRA, G. H. (1971) Chronic manganese poisoning in the dry battery industry. *Br. J. ind. Med.*, **28**: 78-82.
- ENGEL, R. W., PRICE, N. O., & MILLER, R. F. (1967) Copper, manganese, cobalt, and molybdenum balance in pre-adolescent girls. *J. Nutr.*, **92**: 197-204.

- ERMAN, M. I. (1972) [Soudage électrique d'acier faiblement allié et à basse teneur en carbone sous protection gazeuse; aspects hygiéniques et considération de pathologie professionnelle.] *Gig. Tr. prof. Zabol.*, **16** (5): 26-30 (en russe).
- ETHYL CORPORATION (1971) *The effect of manganese on the oxidation of sulfur dioxide*, Detroit, Ethyl Corp. 5 pp.
- ETHYL CORPORATION (1974) *Methylcyclopentadienylmanganese tricarbonyl (MMT), an anti-knock agent for unleaded gasoline* (Status report, 2nd ed), Femdale, MI, Ethyl Corp. Research Lab. (Rep. ER-452).
- von EULER, U. S. (1965) Catecholamines in nerve and organ granules. In: von Euler, U.S., Rosell, S. & Uvnäs, B. ed. *Mechanisms of release of biogenic amines*, Londres Pergamon Press, pp. 211-222.
- EVERSON, G. J. & SHRADER, R. E. (1968) Abnormal glucose tolerance in manganese deficient guinea pigs. *J. Nutr.*, **94**: 89-94.
- FAGGAN, J. E., BAILIE, J. D., DESMOND, E. A., & LENANE, D. L. (1975) An evaluation of manganese as an antiknock in unleaded gasoline. Communication présentée à la 1975 SAE Automobile Engineering Meeting, Detroit, MI October 13-17, 1975.
- FAULL, R. L. M. & LAVERTY, R. (1969) Changes in dopamine levels in the corpus striatum following lesions in the substantia nigra. *Exp. Neurol.*, **23**: 332-340.
- FAURBYE, A. (1970) The structural and biochemical basis of movement disorders in treatment with neuroleptic drugs and in extrapyramidal diseases. *Comp. Psychiatr.*, **11** (3): 205-225.
- FERNANDEZ, A. A., SOBEL, C., & JACOBS, S. L. (1963) Sensitive method for the determination of submicrogram quantities of manganese and its application to human serum. *Anal. Chem.*, **35**: 1721-1724.
- FISHBEIN, L. (1973) Manganese, cobalt, nickel and cadmium. I. Manganese. In: *Chromatography of environmental hazards*, New York, American Elsevier Publishing Company, Vol. 2, pp. 37-42.
- FLEMING, G. A. (1974) Trace elements in plants with particular reference to pasture species. *Outlook Agric.*, **4** (6): 270-285.
- FLINN, R. H., NEAL, P. A., REINHART, W. H., DALLAVALLE, J. M., FULTON, W. G., & DOOLEY, A. E. (1940) *Chronic manganese poisoning in an ore-crushing mill*, Washington DC, US Government Printing Office, pp. 1-77 (Public Health Bull. No. 247).
- FORE, H. & MORTON, R. A. (1952) Microdetermination of manganese in biological materials by a modified catalytic method. *Biochem. J.*, **51**: 594-598.
- GENTEL, J. E., MANARY, O. J., & VALENTA, J. C. (1974a) *Development of a methodology for the assessment of the effects of fuels and additives on the control devices*, Washington DC, Agence des Etats-Unis pour la Protection de l'Environnement (EPA-650/2-74-060).
- GENTEL, J. E., MANARY, O. J., & VALENTA, J. C. (1974b) *Determination of effect of particulate exhaust emissions of additives and impurities in gasoline*, Washington, DC, Agence des Etats-Unis pour la Protection de l'Environnement (EPA-650/2-74-061).
- GEORGII, H.-W. & MÜLLER, J. (1974) [Les aérosols de métaux lourds dans l'atmosphère des grandes villes.] *Schriftenr. Vereins Wasser, Boden Lufthyg.*, **42**: 39-50 (en allemand).
- GEORGII, H.-W., JENDRICK, U., JOST, D., & MÜLLER, J. (1974) The distribution of heavy metals in clean and polluted atmospheres. *Staub Reinhalt Luft*, **34**: 16-18.
- GIAQUE, R. D., GOULDING, F. S., JAKLEVIC, J. M., & PEHL, R. H. (1973) Trace element determination with semiconductor detector X-ray spectrometers. *Anal. Chem.*, **45**: 671-681.
- GOLDSTEIN, M., ANAGNOSTE, B., BATTISTA, A. F., OWEN, W. S., & NAKATANI, S. (1969) Studies of the amines in the striatum in monkeys with nigral lesions; the disposition, biosynthesis and metabolites of (H³)

- dopamine and (C¹⁴) serotonin in the striatum. *J. Neurochem.*, **16**: 645–653.
- GOULDING, F. S. & JAKLEVIC, J. M. (1973) *X-ray fluorescence spectrometer for airborne particulate monitoring*. Washington, DC. Agence des Etats-Unis pour la Protection de l'Environnement (EPA-R2-73-182).
- GOULDING, F. S., WALTON, J. T., & PEHL, R. H. (1970) Recent results on the cytoelectronic feedback preamplifier. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-17**: 218–225.
- GRAHAM, J. A., GARDNER, D. E., WALTERS, M. D., & COFFIN, D. L. (1975) Effect of trace metals on phagocytosis by alveolar macrophages. *Infect. Immunol.*, **11**: 1278–1283.
- GREENBERG, D. M., COPP, D. H., & CUTHBERTSON, E. M. (1943) Studies in mineral metabolism with the aid of artificial radioactive isotopes. VII. The distribution and excretion, particularly by way of the bile of iron, cobalt and manganese. *J. biol. Chem.*, **147**: 749–756.
- GROUPE DE TRAVAIL CIRC (1976) *Monographies du CIRC sur l'évaluation du risque cancérigène des produits chimiques pour l'homme*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, Vol. 12, pp. 137–149.
- GUTHRIE, B. E. (1975) Chromium, manganese, copper, zinc and cadmium content of New Zealand foods. *N. Z. med. J.*, **82**: 418–424.
- HAGENFELDT, K., PLANTIN, L. O., & DICZFALUSY, E. (1973) Trace elements in the human endometrium. II. Zinc, copper and manganese levels in the endometrium, cervical mucus and plasma. *Acta Endocrinol.*, **72**: 115–126.
- HAKIMOVA, A. M., ZELENKOVA, N. P., & PANČENKO, E. I. (1969) Altérations de la thyroïde chez des rats recevant une quantité croissante de manganèse dans leur ration alimentaire.] *Gig. i Sanit.*, **34** (1): 113–114 (en russe).
- HANCOCK, R. G. V., EVANS, D. J. R., & FRITZE, K. (1973) Manganese proteins in blood plasma. *Biochim. Biophys. Acta*, **320**: 486–493.
- HANLON, D. P., GALE, T. F., & FERM, V. H. (1975) Permeability of the syrian hamster placenta to manganous ions during early embryogenesis. *J. Reprod. Fertil.*, **44**: 109–112.
- HARMS, U. (1974) [Dosage des métaux de transition — manganèse, fer, cobalt, cuivre et zinc — dans les poissons de rivière par fluorescence X et par spectroscopie d'absorption atomique sans flamme.] *Arch. Fischerei-wiss.*, **25** (1/2): 63–74 (en allemand).
- HARTMAN, R. H., MATRONE, G. & WISE, G. H. (1955) Effect of high dietary manganese on hemoglobin formation. *J. Nutr.*, **57**: 429–439.
- HASEGAWA, N. & IJICHI, R. (1973) [Spectrophotométrie d'absorption atomique — problèmes posés par la préparation et le dosage des échantillons.] *J. occup. Health Eng.*, **13**: 38–46 (en japonais).
- HATAMOV, S., BADALOV, N. Ju., & RUSTAMOV, R. (1972) [Dosage du potassium, du manganèse, du phosphore, du sodium et du chlore dans la plante de coton par activation neutronique.] *Trudy Samarkandskogo Inst.*, **223**: 88–93 (en russe).
- HAŽARADZE, R. E. (1961) [Considérations générales d'assainissement applicables à la détermination de la concentration maximale admissible pour le manganèse dans les nappes d'eau.] *Gig. i Sanit.*, **26** (12): 8–14 (en russe).
- HEGDE, B., GRIFFITH, G. C., & BUTT, E. M. (1961) Tissue and serum manganese levels in evaluation of heart muscle damage. A comparison with SGOT (26738). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **107**: 734–737.
- HILL, R. M. & HOLTKAMP, D. E. (1954) Storage of dietary manganese and thiamine in the rat. *J. Nutr.*, **53**: 73–82.
- HILL, R. M., HOLTKAMP, D. E., BUCHANAN, A. R., & RUTLEDGE, E. K. (1950) Manganese deficiency in rats in relation to ataxia and loss of equilibrium. *J. Nutr.*, **41**: 359–371.

- HORIGUCHI, S., UTSONOMIYA, T., KASAHARA, A., SHINAGAWA, K., IYODA, K., TANAKA, N., TSUYAMA, N., IKUTOMI, H., & MIURA, K. (1966) [A survey of the actual conditions of factories handling manganese compounds.] *Jpn. J. ind. Health*, **8** (6): 333-342 (en japonais).
- HORIUCHI, K., HORIGUCHI, S., TANAKA, N., & SHINAGAWA, K. (1967) Manganese contents in the whole blood, urine and feces of a healthy Japanese population. *Osaka City med. J.*, **13**: 151-163.
- HORIUCHI, K., HORIGUCHI, S., SHINAGAWA, K., UTSUNOMIYA, T., & TSUYAMA, Y. (1970) On the significance of manganese contents in the whole blood and urine of manganese handlers. *Osaka City med. J.*, **16**: 29-37.
- HUBUTIJA, V. A. (1972) Distribution et rétention dans les organes respiratoires des poussières industrielles de manganèse portant des charges électriques de même signe.] *Gig. Tr. prof. Zabol.*, **2**: 27-31 (en russe).
- HUGHES, E. R. & COTZIAS, G. C. (1960) Manganese metabolism and adrenocortical activity; an isotropic study. *Fed. Proc.*, **19**: 249.
- HUGHES, E. R., MILLER, S. T., & COTZIAS, G. C. (1966) Tissue concentrations of manganese and adrenal function. *Am J. Physiol.*, **211**: 207-210.
- HUNTINGDON RESEARCH CENTER (1975) *Evaluation of the chronic inhalation toxicity associated with a manganese aerosol produced from the combustion of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT)*, 213 pp. (Rapport final soumis à l'Ethyl Corporation, Projet N^o 731-339).
- HURLEY, L. S. (1968) Genetic-nutritional interactions concerning manganese. In: Hemphill, D.D., red *Trace substances in environmental health - II*, Columbia, MO, University of Missouri, pp. 41-51.
- HURN, R. W., ALLSUP, J. R., & COX, F. (1974) *Effect of gasoline additives on gaseous emissions*, Washington, DC, Agence des Etats-Unis pour la Protection de l'Environnement, 64 pp. (EPA-650/2-75-014).
- HYSELL, D. K., MOORE, W. Jr, STARA, J. F., MILLER, R., & CAMPBELL, K. I. (1974) Oral toxicity of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT) in rats. *Environ. Res.*, **7**: 158-168.
- IMAM, Z. & CHANDRA, S. V. (1975) Histochemical alterations in rabbit testis produced by manganese chloride. *Toxicol. appl. Pharmacol.*, **32**: 534-544.
- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (1975) *Report of the Task Group on Reference Man*, Oxford, Pergamon Press, pp. 362, 393-394.
- ITAKURA, T. & TAJIMA, T. (1972) *A survey of environmental pollution by manganese dust from a ferro-manganese plant in Kanazawa*, Ishikawa Préfecture d'Ishikawa, Institut d'hygiène et de pollution de l'environnement. Rapport annuel, Vol. 9, pp. 40-50 (en japonais).
- ITOYAMA, T. (1971) [Concentration globale en fer et en manganèse dans les eaux des terrains fracturés des principaux puits artésiens de la ville de Takamatsu.] *J. Water Waste*, **152**: 5-11 (en japonais).
- JARVINEN, R. & AHLSTRÖM, A. (1975) Effect of the dietary manganese level on tissue manganese, iron, copper and zinc concentrations in female rats and their fetuses. *Med. Biol.*, **53**: 93-99.
- JOHANSSON, T. B., VAN GRIEKEN, R. E., NELSON, J. W., & WINCHESTER, J. W. (1975) Elemental trace analysis of small samples by proton-induced X-ray emission. *Anal. Chem.*, **47**: 855-860.
- JONDERKO, G. (1965) [Concentration sérique du calcium, du magnésium, du phosphore minéral, du sodium, du potassium et du fer, au cours d'une intoxication manganique aiguë expérimentale.] *Med. Pr.*, **16**: 288-292 (en polonais).
- JONDERKO, G. & SZCZUREK, Z. (1967) [Etudes pathomorphologiques des organes internes au cours d'une intoxication manganique expérimentale.] *Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.*, **23**: 106-116 (en allemand).

- JONDERKO, G., KUJAWSKA, A., & LANGAUER-LEWOWICKA, H. (1971) [Etudes sur les symptômes précoces de l'intoxication manganique.] *Med. Pr.*, **22** (1): 1-10 (en polonais).
- JONDERKO, G., CZEKANSKA, D., TWARDOSKI, Z., & TYRNA E. (1973a) [Effets de l'exposition professionnelle au manganèse sur l'apparition d'une athérosclérose.] *Med. Pr.*, **24** (6): 589-599 (en polonais).
- JONDERKO, G., TWARDOSKI, Z., & TYRA, E. (1973b) [Effet de l'exposition au manganèse sur l'absentéisme pour cause de maladie et sur la morbidité.] *Med. Pr.* **24** (6): 629-638 (en polonais).
- JONDERKO, G., KUJAWSKA, A., & LANGAUER-LEWOWICKA, H. (1974) [Effet de l'interruption du contact professionnel avec le manganèse sur les symptômes biochimiques et neurologiques découlant de l'effet toxique de ce métal.] *Med. Pr.*, **25** (6): 543-548 (en polonais).
- JONES, P. G. W., HENRY, J. L., & FOLKARD, A. R. (1973) *The distribution of selected trace metals in the water of the North Sea 1971-73*, Lowestoft, International Council for the Exploration of the Sea (ICES), Fisheries Improvement Committee, Fisheries Laboratory, 13 pp. (C.M. 1973/C: 5).
- KAGAMIMORI, S., MAKINO, T., HIRAMARU, Y., KAWANO, S., KATO, T., NOGAWA, K., KOBAYASHI, E., SAKAMOTO, M., FUKUSHIMA, M., ISHIZAKI, A., KANAGAWA, K., & AZAMI, S. (1973) [Etudes épidémiologiques sur les troubles de l'appareil respiratoire provoqués par la pollution atmosphérique par le manganèse (Rapport 2). Amélioration de la fonction respiratoire après installation de dépoussiéreurs.] *Jpn. J. Public Health*, **20** (8): 413-421 (en japonais).
- KANABROCKI, E. L., FIELDS, T., DECKER, C. F., CASE, L. F., MILLER, E. B., KAPLAN, F., & OESTER, Y. T. (1964) Neutron activation studies of biological fluids; manganese and copper. *Int. J. appl. Radiat. Isot.*, **15** 175-190.
- KAPLAN, R. W. (1962) [Problèmes rencontrés dans l'étude du pouvoir mutagène des produits pharmaceutiques, des additifs et des autres produits chimiques.] *Naturwissenschaften*, **49**: 457-462 (en allemand).
- KAWAMURA, R., IKUTA, H., FUKUZUMI, S., YAMADA, R., & TSUBAKI, S. (1941) Intoxication by manganese in well water. *Kitasato Arch. exp. Med.*, **18**: 145-169.
- KEANE, J. R. & FISHER, E. M. R. (1968) Analysis of trace elements in airborne particulates by neutron activation and X-ray spectrometry. *Atmos. Environ.*, **2**: 603-614.
- KEHOE, R. A., CHOLAK, J., & STORY, R. V. (1940) A spectrochemical study of the normal ranges of concentration of certain trace metals in biological materials. *J. Nutr.*, **19**: 579-592.
- KESIC, B. & HÄUSLER, V. (1954) Hematological investigation on workers exposed to manganese dust. *Am. Med. Assoc. Arch. Ind. Health occup. Med.*, **10**: 336-343.
- KIMURA, Y., MINURA, S., & HIGUCHI, I. (1969) [Nature des eaux souterraines au Japon] *Ann. Rep. Tokyo Metrop. Res. Lab., Public Health*, **20**: 119-121 (en japonais).
- KITAMURA, S., SUMINO, K., HAYAKAWA, K., & SHIBATA, T. (1974) [Les métaux lourds chez des Japonais normaux (quantités de 15 métaux lourds présentes dans 30 sujets).] *Environ. Health Rep.*, **28**: 29-60 (en japonais).
- KLAASSEN, C. D. (1974) Biliary excretion of manganese in rats, rabbits and dogs. *Toxicol. appl. Pharmacol.*, **29**: 458-467.
- KLAWANS, H., Jr, ILAHI, M. M., & SHENKER, D. (1970) Theoretical implications of the use of L-dopa in Parkinsonism. *Acta neurol. Scand.*, **46**: 409-441.
- KLEINKOPF, M. D. (1960) Spectrographic determination of trace elements in lake waters of Northern Maine. *Geol. Soc. Am. Bull.*, **71**: 1231-1242.
- KOBERT, R. (1883) [Pharmacologie du manganèse et du fer.] *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.*, **16**: 361-392 (en allemand).

- KOCMOND, W. C., YANG, J. Y., & DAVIS, J. A. (1975) *A methodology for determining the effects of fuel and additive combustion products on atmospheric visibility*, Buffalo, New York, Calspan Corporation (Calspan Rep. No. NA. 5300-M-1).
- KOLESNIKOVA, V. G., KASATKINA, L. A., MALAHOVA, O. P., MUSYČENKO, V. I., & BABOV, D. M. (1973) [Concentration du cuivre et du manganèse présents à l'état de traces dans les cours d'eau, le sol et les plantes en Ukraine méridionale.] *Gig. i Sanit.*, **38** (3): 110-111 (en russe).
- KOLOMIJEEVA, M. G. (1970) [Les oligo-éléments en médecine.] Moscou *Medicina*, 287 pp. (en russe).
- KOSAI, M. F. & BOYLE, A. J. (1956) Ethylenediaminetetra-acetic acid in manganese poisoning of rats. A preliminary study. *Ind. Med. Surg.*, **25**: 1-3.
- KOSHIDA, Y., KATO, M., & HARA, T. (1963) Autoradiographic observations of manganese in adult and embryo mice. *Q. J. exp. Physiol.*, **48**: 370-378.
- KOSHIDA, Y., KATO, M., & HARA, T. (1965) Distribution of radiomanganese in embryonic tissues of the mouse. *Annot. zool. Jpn.*, **38** (1): 1-7.
- KOSTERLITZ, H. W. & WATERFIELD, A. A. (1972) Effects of calcium and manganese on acetylcholine release from the myenteric plexus of guinea pig and rabbit ileum. *Br. J. Pharmacol.*, **45**: 157-158.
- KOSTIAL, K., LANDEKA, M., & ŠLAT, B. (1974) Manganese ions and synaptic transmission in the superior cervical ganglion of the rat. *Br. J. Pharmacol.*, **51**: 231-235.
- KOZUKA, T., MIYAGI, K., SATO, T., MORI, R., & SHIKANAI, H. (1971) [Le cadmium et le manganèse dans les affluents du cours supérieur de l'Iwaki.] *Bull. Fac. Educ. Hirosaki Univ.*, **24B**: 7-13 (en japonais).
- KRONER, R. C. & KOPP, J. F. (1965) Trace elements in six water systems of the United States. *Am. Water Works Assoc. J.*, **57**: 150-156.
- LAGERWERFF, J. V. (1967) Heavy-metal contamination of soils. In: Brady, N.C., ed. *Agriculture and the quality of our environment*, Norwood, MA., Plimpton Press, pp. 343-364.
- LANDIS, D. A., GOULDING, F. S., PEHL, R. H., & WALTON, J. T. (1971) Pulsed feedback techniques for semiconductor detector radiation spectrometers. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **N. S. 18**: 115-124.
- LASSITER, J. W., MORTON, J. D., & MILLER, W. J. (1970) Influence of manganese on skeletal development in the sheep and rat. In: Mills, C.F., red. *Trace element metabolism in animals, Proceedings of WAAP/IBP International Symposium, Aberdeen, July 1969*, Edinbourg, E & S Livingstone, pp. 130-132.
- LAZRUS, A. L., LORANGE, E., & LODGE, J. P. Jr (1970) Lead and other metal ions in United States precipitation. *Environ. Sci. Technol.*, **4**: 55-58.
- LEE, R. E., GORANSON, S. S., ENRIONE, R. E., & MORGAN, G. B. (1972) NASN cascade impactor network. Part II: Size distribution of trace metal components. *Environ. Sci. Technol.*, **6**: 1025-1030.
- LERNER, M. O., GONČAROV, V. V., HESINA, A. Y., & BAKALEINIK, A. M. (1974) [Effets de la nature du carburant et d'un additif, le cyclopentadiényl tricarbonyl-manganèse sur la concentration du benzo(a)pyrène dans les gaz d'échappement d'un moteur à carburateur.] *Ekspl-Tekh. Svoistva Primen. Avtomov. Topl. Smaz. Mater. Spetszhidk.*, No 8, pp. 51-54 (en russe) (Résumé dans *Air Pollut. ind. Hyg.*, 1974, **8**: 365). pp. 51-54 (en russe) (Résumé dans *Air Pollut. ind. Hyg.*, 1974, **8**: 365). (en russe).
- LEVANOVSKAJA, A. I. & NEIZVESTNOVA, E. M. (1972) [Caractéristiques morphologiques et histochimiques des surrénales en cas d'exposition au chlorure de manganèse et à des vibrations généralisées.] In: *Kombini-*

- rovannoe dejstvie himičeskih i fizičeskih faktorov prizvodstvennoj sredy, Sverdlovsk, pp. 84–90 (en russe).
- LEVINA, E. N. & ROBAČEVSKAJA, E. G. (1955) [Modifications des tissus pulmonaires après injection intra-trachéale d'oxydes de manganèse.] *Gig. i Sanit.* **20** (1): 25–28 (en russe).
- LEVINA, E. N. & TČEKUNOVA, M. P. (1969) [Influence du manganèse sur l'activité de la monoamino-oxydase.] *Vopr. Med. Him.*, **15**: 634–637 (en russe).
- LEVITT, M., SPECTOR, S., SJOERDSMA, A., & UDEFRIEND, S. (1965) Elucidation of the rate-limiting step in norepinephrine biosynthesis in the perfused guinea pig heart *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **148**: 1–8.
- LINDBERG, O. & ERNSTER, L. (1954) Manganese a co-factor of oxidative phosphorylation. *Nature (Lond.)* **173**: 1037–1038.
- LLOYD DAVIES, T. A. (1946) Manganese pneumonitis. *Br. J. ind. Med.*, **3**: 111–135.
- LLOYD DAVIES, T. A. & HARDING, H. E. (1949) Manganese pneumonitis. Further clinical and experimental observations. *Br. J. ind. Med.*, **6**: 82–90.
- L'VOV, B. V. (1961) The analytical use of atomic absorption spectra. *Spectrochim. Acta* **17**: 761–770.
- LYONS, M. & INSKO, W. M. (1937) Chondrodystrophy in the chick embryo produced by manganese deficiency in the diet of the hen. *Kentucky Agric. Exp. Stn. Bull.*, **371**: 63–75.
- MAHONEY, J. P. & SMALL, W. J. (1968) Studies on manganese. III. The biological half-life of radiomanganese in man and factors which affect this half-life. *J. clin. Invest.*, **47**: 643–653.
- MAHONEY, J. P., SARGENT, K., GRELAND, M., & SMALL, W. (1969) Studies on manganese. I. Determination in serum by atomic absorption spectrophotometry. *Clin. Chem.*, **15**: 312–322.
- MAIGRETTER, R. Z., EHRlich, R., FENTERS, J. D., & GARDNER, D. E. (1976) Potentiating effects of manganese dioxide on experimental respiratory infections. *Environ. Res.*, **11**: 386–391.
- MANDELL, A. J. & SPOONER, C. E. (1968) Psycho-chemical research studies in man. *Science*, **162**: 1442–1453.
- MANDŽGALADZE, R. N. (1966a) [Effet des composés de manganèse sur la fonction sexuelle chez le rat mâle.] *Vopr. Gig. Tr. Profpatol.*, **10**: 191–195 (en russe).
- MANDŽGALADZE, R. N. (1966b) [Effet des composés de manganèse sur le cycle oestral et l'embryogénèse chez des animaux d'expérience.] *Vopr. Gig. Tr. Profpatol.*, **10**: 219–225 (en russe).
- MANDŽGALADZE R. N. (1966c) [Propriétés mutagènes des composés de manganèse.] *Vopr. Gig. Tr. Profpatol.* **10**: 225–226 (en russe).
- MANDŽGALADZE, R. N. (1967) [Données cliniques et expérimentales relatives à l'effet des composés de manganèse sur la fonction sexuelle.] *Vopr. Gig. Tr. Profpatol.* **11**: 126–130 (en russe).
- MANDŽGALADZE, R. N. & VASAKIDZE, M. I. (1966) [Effet de petites doses de composé de manganèse, de pesticides organomercuriels azotés et de certains anticoagulants sur la restructuration chromosomique dans les cellules de moelle osseuse du lapin albinos.] *Vopr. Gig. Tr. Profpatol.* **10**: 209–212 (en russe).
- MATRONE, G., HARTMAN, R. H., & CLAWSON, A. J. (1959) Studies of a manganese-iron antagonism in the nutrition of rabbits and baby pigs. *J. Nutr.*, **67**: 309–317.
- MATTESON M. J., STÖBER, W., & LUTHER, H. (1969) Kinetics of the oxidation of sulfur dioxide by aerosols of manganese sulfate. *Ind. eng. Chem. Fundam.*, **8**: 677–687.
- MAVRINSKAJA, L. F., MIHAJLOV, V. A., & DAVYDOVA, V. I. (1972) [Transformations morphologiques des constituants nerveux des muscles somatiques en cas d'exposition combinée au manganèse et au monoxyde

- de carbone.] In: *Kombinirovannoe dejstvie himiceskih i fiziceskih faktorov proizvodstvennoj sredy*. Sverdlovsk, pp. 109–114 (en russe).
- MAYNARD, L. S. & COTZIAS, G. C. (1955) The partition of manganese among organs and intracellular organelles of the rat. *J. biol. Chem.*, **214**: 489–495.
- MAYNARD, L. S. & FINK, S. (1956) The influence of chelation on radio-manganese excretion in man and mouse. *J. clin. Invest.*, **35**: 831–836.
- McKAY, H. A. C. (1971) The atmospheric oxidation of sulfur dioxide in water droplets in the presence of ammonia. *Atmos. Environ.*, **5**: 7–14.
- McLEOD, B. E. & ROBINSON, M. F. (1972a) Dietary intake of manganese by New Zealand infants during the first six months of life. *Br. J. Nutr.*, **27**: 229–232.
- McLEOD, B. E. & ROBINSON, M. F. (1972b) Metabolic balance of manganese in young women. *Br. J. Nutr.*, **27**: 221–227.
- MELLA, J. (1924) The experimental production of basal ganglion symptomatology in *Macacus rhesus*. *Arch. Neurol. Psychiatr.*, **11**: 405–417.
- MENA, I. (1974) The role of manganese in human disease. *Ann. clin. lab. Sci.*, **4** (6): 487–491.
- MENA, I. & COTZIAS, G. C. (1970) *Manganese poisoning: a metabolic disorder*. Final report on US PHS research project. pp. 21–26 (Grant No. EC-213-07).
- MENA, I., MARIN, O., FUENZALIDA, S., TZIAS, G. C. (1967) Chronic manganese poisoning. Clinical picture and manganese turnover. *Neurology*, **17**: 128–136.
- MENA, I., HORIUCHI, K., BURKE, K., & COTZIAS, G. C. (1969) Chronic manganese poisoning. Individual susceptibility and absorption of iron. *Neurology*, **19**: 1000–1006.
- MENA, I., COURT, J., FUENZALIDA, S., PAPAVALIIOU, P. S., & COTZIAS, G. C. (1970) Modification of chronic manganese poisoning: treatment with *L*-dopa or 5-OH tryptophane. *New Engl. J. Med.*, **282**: 5–10.
- MENA, I., HORIUCHI, K., & LOPEZ, G. (1974) Factors enhancing entrance of manganese into the brain: Iron deficiency and age. *J. nucl. Med.*, **15**: 516.
- MÉRANGER, J. C. & SMITH, D. C. (1972) The heavy metal content of a typical Canadian diet. *Can. J. public Health*, **63**: 53–57.
- MIHAJLOV, V. A. (1969) [Intoxication manganique chez des ouvriers de l'atelier de fonderie d'une aciérie.] In: *Klinika, patogenez i profilaktika profzabolevanij himičeskoj etiologii na predpriyatijah cvetnoj i černoj metallurgii*. Sverdlovsk, pp. 190–206 (en russe).
- MIHAJLOV, V. A. (1971) [Quelques problèmes présentant une urgence en matière de pathogénie et de thérapeutique de l'intoxication manganique.] *Gig. Tr. prof. Zabol.*, **6**: 14–19 (en russe).
- MIHAJLOV, V. A., DAVYDOVA, V. I., & EL'NICNYH, L. I. (1969) [Données expérimentales sur certains aspects de l'effet combiné des composés de manganèse et du monoxyde de carbone.] In: *Klinika, patogenez i profilaktika profzabolevanij himičeskoj etiologii na predpriyatijah cvetnoj i černoj metallurgii, Sverdlovsk, Part II*, pp. 104–108 (en russe).
- MIHAJLOV, V. A., KLJAČINA, K. N., BELJAEVA, L. N., SADILOVA, M. S., KAZANCEVA, T. I., TROP, F. C., KLEINER, A.-M., BELOBRAGINA, G. B., OKONISNIKOVA, I. E., DORINOVSKAJA, A. P., NEIZVESTNOVA, E. M., SIGOVA, N. V., & BLOHIN, V. (1967) [Résultat des recherches et orientation future des études sur la pathogénie, la thérapeutique et les soins préventifs individuels en cas d'intoxication par des composés de manganèse, de chrome et par les fluorures.] In: *Obščie voprosy promyšlennoj toksikologii*, Moscou, Institut d'hygiène industrielle et des maladies professionnelles, pp. 124–127 (en russe).

- MILLER, R. S., MILDVAN, A. S., CHANG, H. C., EASTERDAY, R. L., MARUYAMA, H., & LANE, M. D. (1968) The enzymatic carboxylation of phosphoenolpyruvate. IV. The binding of manganese and substrates by phosphoenolpyruvate carboxy-kinase and phosphoenolpyruvate carboxylase. *J. biol. Chem.*, **243**: 6030-6040.
- MILLER, S. T. & COTZIAS, G. C. (1977) Effects on maternal tissue and milk manganese on the suckling mouse. *J. gen. Physiol.*
- MILLER, S. T., COTZIAS, G. C., & EVERT, H. A. (1975) Control of tissue manganese; initial absence and sudden emergence of excretion in the neonatal mouse. *Am. J. Physiol.*, **229**: 1080-1084.
- MINERALS YEARBOOK (1977) Washington, DC, US Department of Interior, Bureau of Mines.
- MINISTERE DE L'INDUSTRIE ET DES ECHANGES INTERNATIONAUX et MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA PROTECTION SOCIALE, Japon (1969) [Rapport sur l'étude de la concentration ambiante du manganèse dans le district de Yokkaichi.] Tokyo, 139 pp. (en japonais).
- MITCHELL, H. H. & HAMILTON, T. S. (1949) The dermal excretion under controlled environmental conditions of nitrogen and minerals in human subjects, with particular reference to calcium and iron. *J. biol. Chem.*, **178**: 345-361.
- MITCHELL, R. L. (1964) Trace elements in soils. In: Bear, F. E., ed. *Chemistry of the soil*, 2nd ed., New York, Reinhold Publ. Corp., pp. 320-321.
- MITCHELL, R. L. (1971) *Trace elements in soils, Aberdeen, Macaulay Institute for Soil Research*, pp. 8-20 (Tech. Bull. No. 20).
- MJAČINA, L.Ja. (1972) [Activité de la monoamino-oxydase dans les constituants nerveux et les tissus musculaires en cas d'intoxication manganique.] In: *Kombinirovannoe dejstvie himičeskij i fizičeskij faktorov proizvodstvennoj sredy: Sverdlovsk*, pp. 114-116 (en russe).
- MOORE, W. Jr., HALL, L., CROCKER, W., ADAMS, J., & STARA, J. F., (1974) Metabolic aspects of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl in rats. *Environ. Res.*, **8**: 171-177.
- MOORE, W., HYSELL, D., MILLER, R., MALANCHUK, M., HINNERS, R., YANG, Y., & STARA, J. F. (1975) Exposure of laboratory animals to atmospheric manganese from automotive emissions. *Environ. Res.*, **9**: 274-284.
- MORAN, J. B. (1975) The environmental implications of manganese as an alternate antiknock. Paper, presented at the 1975 SAE Automobile Engineering Meeting, Detroit, MI, October, 1975, (No. SAE 750926).
- MORAN, J. B., BALDWIN, M. J., MANARY, O. J., & VALENTA, J. C. (1972) *Effect of fuel additives on the chemical and physical characteristics of particulate emissions in automotive exhaust*, Washington, DC, Agence des Etats-Unis pour la Protection de l'Environnement, 345 pp. (EPA-R2-72-066).
- MORGEN, E. A., VLASOV, N. A., & KOZEMJAKINA, L. A. (1972) [Méthode cinétique de dosage de traces de manganèse d'après la fluorescence décroissante du complexe morine-béryllium.] *Z. Anal. Him.*, **27** (10): 2064-2067 (en russe).
- MORRIS, A. W. (1974) Seasonal variation of dissolved metals in inshore waters of the Menai straits. *Mar. Pollut. Bull.*, **5** (4): 54-59.
- MOSENDZ, S. A. (1968) [Effet des poussières dégagées par le soudage électrique sur le métabolisme tissulaire des substances azotées.] *Vrach. Delo*; **5**: 109-111 (en russe).
- MOURI, T. (1973) [Etude expérimentale de l'inhalation de poussière de manganèse.] *Shikoku Acta Med.*, **29** (2): 118-129 (en japonais).
- MUHTAROVA, M., BOBEV, G., COHEN, E., & GENOVA, S. (1969) [Une méthode de dosage rapide par stilliréaction des aérosols de manganèse dans l'atmosphère des lieux de travail.] *Works Inst. Labour Protect. Occup. Dis.*, **18** (11): 257-261 (en bulgare).

- MURADOV, V. G. & MURADOVA, O. N. (1972) [Dosage de la concentration absolue des atomes de manganèse en phase gazeuse par une méthode d'absorption atomique.] *Z. Prikl. Spektroskop.*, **17** (6): 1102-1104 (en russe).
- MUSAEVA, L. D. & KOZLOVA, G. I. (1973) [Accumulation de manganèse dans les myrtilles du fait de l'environnement des feuilles.] *Nauc. dokl. vyss. školy biol. n.*, **7**: 71-76 (en russe).
- MUSTAFA, S. J. & CHANDRA, S. V. (1971) Levels of 5-hydroxytryptamine, dopamine, and norepinephrine in whole brain of rabbits in chronic manganese toxicity. *J. Neurochem.*, **18**: 931-933.
- NAKAGAWA, T. (1968) [Etude de l'apport de manganèse par le régime alimentaire au Japon.] *J. Osaka City Cent.*, **17** (9-10): 401-424 (en japonais).
- NAKAMURA, Y. & OSADA, M. (1957) [Etudes sur la présence d'oligo-éléments dans les aliments et les boissons. III. Teneur en manganèse du thé vert.] *Ann. Rep. Kyoritsu Coll. Pharm.*, **3**: 19-21 (en japonais).
- NAS/NRC (1973) *Manganese*, Washington, DC, National Academy of Sciences, National Research Council, pp. 1-191.
- NEFF, N. H., BARRET, R. E., & COSTA, E. (1969) Selective depletion of caudate nucleus dopamine and serotonin during chronic manganese dioxide administration to squirrel monkeys. *Experientia (Basel)*, **25**: 1140-1141.
- NEIZVESTNOVA, E. M. (1972a) [Etude de l'effet sur l'organisme du dioxyde de manganèse et de vibrations généralisées.] In: *Kombinirovannoe dejstvie himičeskikh i fizičeskikh faktorov proizvodstvennoj sredy*, Sverdlovsk, pp. 76-80 (en russe).
- NEIZVESTNOVA, E. M. (1972b) [Toxicité du chlorure de manganèse(II) dans des conditions de vibrations généralisées.] In: *Kombinirovannoe dejstvie himičeskikh i fizičeskikh faktorov proizvodstvennoj sredy*, Sverdlovsk, pp. 84-90 (en russe).
- NICHOL, I., HORSNAIL, R. F., & WEBB, J. S. (1967) Geochemical patterns in stream sediment related to precipitation of manganese oxides. *Trans Inst. Min. Metall. Sect. B*, **76**: 113-115.
- NISHIYAMA, K., SUZUKI, Y., FUJII, N., YANO, H., MIYAI, T., & ONISHI, K. (1975) [Effet d'une exposition prolongée aux particules de manganèse. Partie 2. Observation périodique des organes respiratoires du singe et de la souris.] *Jpn. J. Hyg.*, **30**: 117 (en japonais).
- NOGAWA, K., KOBAYASHI, E., SAKAMOTO, M., FUKUSHIMA, M., ISHIZAKI, A., KAGAMIMORI, S., MAKINO, T., HIRAMARU, Y., KAWANO, S., KATO, T., KANAGAWA, K., & AZAMI, S. (1973) [Etudes épidémiologiques sur les troubles de l'appareil respiratoire provoquées par la pollution atmosphérique par le manganèse. Rapport 1: Effets sur l'appareil respiratoire d'élèves d'un établissement d'enseignement secondaire du premier cycle.] *Jpn. J. Public Health*, **20** (6): 315-326. (en japonais).
- NORDBERG, G. F., ed. (1976) *Effects and dose-response relationships of toxic metals*, Amsterdam, Elsevier, 559 pp.
- NORTH, B. B., LEICHSERLING, J. M., & NORRIS, L. M. (1960) Manganese metabolism in college women. *J. Nutr.*, **72**: 217-223.
- OBOLENSKAJA, L. I. L., KAMENSKAJA, L. S., & BUZJUKINA, V. V. (1971) [Méthode d'absorption atomique pour le dosage du zinc, du manganèse, du fer et du magnésium dans les plantes et le sol.] *Agrohimiya*, **1**: 136-142 (en russe).
- OLEHY, D. A., SCHMITT, R. A., & BETHARD, W. F. (1966) Neutron activation analysis of magnesium, calcium, strontium, barium, manganese, cobalt, copper, zinc, sodium, and potassium in human erythrocytes and plasma. *J. nucl. Med.*, **7**: 917-927.
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (1969) Série de Rapports

- techniques, N° 417 (Résidus de pesticides dans les produits alimentaires. Rapport de la Réunion conjointe FAO/OMS de 1968), Genève, OMS, 42 pp.
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (1973) Série de Rapports techniques, N° 532 (Les oligo-éléments en nutrition humaine - Rapport d'un comité d'experts de l'OMS, Genève, OMS, 71 pp.
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, GROUPE DE TRAVAIL (1973) Document technique concernant le manganèse. In: *The hazards to health of persistent substances in water*. Annexes au Rapport d'un Groupe de travail de l'OMS, Copenhague, Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, pp. 111-134.
- OSIPOVA, I. A., D'JAKOVA, I. N., & URMANCEEVA, T. G. (1968) [Parkinsonisme expérimental provoqué par le manganèse chez des macaques et des singes rhésus (Partie I).] *Gig. Tr. prof. Zabol.*, **12** (8): 48-49 (en russe).
- PANIC, B. (1967) [Liaison *in vitro* du manganèse à la sidérophiline sérique chez les bovins.] *Acta Vet. Sand.*, **8**: 228-233.
- PAPAVASILIOU, P. S. & COTZIAS, G. C. (1961) Neutron activation analysis; the determination of manganese. *J. biol. Chem.*, **236**: 2365-2369.
- PAPAVASILIOU, P. S., MILLER, S. T., & COTZIAS, G. C. (1966) Role of liver in regulating distribution and excretion of manganese. *Am. J. Physiol.*, **211**: 211-216.
- PARNITZKE, K. H. & PEIFFER, J. (1954) [Anatomie clinique et pathologique dans l'intoxication manganique chronique.] *Arch. Psychiatr. Z. Neurol.*, **192**: 405-429 (en allemand).
- PEÑALVER, R. (1955) Manganese poisoning. The 1954 Ramazzini oration. *Ind. Med. Surg.*, **24**: 1-7.
- PENTSCHER, A., EBNER, F. F., & KOVATCH, R. M. (1963) Experimental manganese encephalopathy in monkeys. A preliminary report. *J. Neuro-pathol. exp. Neurol.*, **22**: 488-499.
- PEPIN, D., GARDES, A., PETIT, J., BERGER, J.-A., & GAILLARD, G. (1973) Etude spectrographique des éléments-traces des eaux minérales. I. Analyse directe du résidu sec. *Analysis*, **25**: 337-342.
- PEREGUD, E. A. & GERNET, E. V. (1970) [Dosage des oxydes et des sels de manganèse.] In: *Himiceskih analiz vozduha promyslennyh predpriatij*, Leningrad, Himija, pp. 342-343 (en russe).
- PFITZER, E. A., WITHERUP, S. O., LARSEN, E. E., & STEMMER, K. L. (1972) *Toxicity of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT)*. (Rapport intérieur à l'Agency des Etats-Unis pour la Protection de l'Environnement. Kettering Laboratory, University of Cincinnati.
- PLUMLEE, M. P., THRASHER, D. M., BEESON, W. M., ANDREWS, F. N., & PARKER, H. E. (1956) The effects of a manganese deficiency upon the growth, development and reproduction of swine. *J. anim. Sci.*, **15**: 354-367.
- POČAŠEV, E. N. & NEIZVESTNOVA, E. M. (1972) [Modifications morphologiques de certains organes internes du rat albinos en cas d'exposition combinée au manganèse et aux vibrations.] In: *Kombinirovannoe dejstvie himičeskih i fizičeskih faktorov proizvodstvennoj sredy*, Sverdlovsk, pp. 90-94 (en russe).
- POIRIER, L. J. & SOURKES, T. L. (1964) Influence of substantia nigra on the catecholamine content of the striatum. *Brain*, **88**: 181-194.
- POIRIER, L. J., SINGH, P., BOUCHER, R., BOUVIER, G., OLIVIER, A., & LAROCHELLE, P. (1967a) Effect of brain lesion on striatal monamines in the cat. *Arch. Neurol. (Chic.)*, **17**: 601-608.
- POIRIER, L. J., SINGH, P., SOURKES, T. L., & BOUCHER, R. (1967b) Effect of amine precursors on the concentration of striatal dopamine and serotonin in cats with and without unilateral brainstem lesions. *Brain Res.*, **6**: 654-666.
- POIRIER, L. J., McGEER, E. G., LAROCHELLE, L., McGEER, P. L., BEDARD, P., & BOUCHER, R. (1969) The effect of brain stem lesions

- on tyrosine and tryptophan hydroxylases in various structures of the telencephalon of the cat. *Brain. Res.*, **14**: 147-155.
- POLLACK, S., GEORGE, J. N., REBA, R. C., KAUFMAN, R. M., & CROSBY, W. H. (1965) The absorption of nonferrous metals in iron deficiency. *J. clin. Invest.*, **44**: 1470-1473.
- POVOLERI, F. (1974) [Bronchopneumonie et production de ferromanganèse.] *Med. Lavoro*, **38**: 30-34 (en italien).
- PRESTON, A., JEFFERIES, D. F., DUTTON, J. W. R., HARVEY, B. R., & STEELE, A. K. (1972) British isles coastal waters. The concentrations of selected heavy metals in sea water, suspended matter and biological indicators - a pilot survey. *Environ. Pollut.*, **3**: 69-82.
- PRICE, N. O., BUNCE, G. E., & ENGEL, R. W. (1970) Copper, manganese, and zinc balance in pre-adolescent girls. *Am. J. clin. Nutr.*, **23**: 258-260.
- REITH, J. W. S. (1970) Soil factors influencing the trace element content of herbage. In: Mills, C. F., Réd. *Trace element metabolism in animals*, Londres, Livingstone, E. & S., pp. 410-412.
- RHODES, J. R., PRADZYNSKI, A. H., HUNTER, C. B., PAYNE, J. S., & LINDGREN, J. L. (1972) Energy dispersive X-ray fluorescence analysis of air particulates in Texas. *Environ. Sci. Technol.*, **6**: 922-927.
- RIDDERVOLD, J. & HALVORSEN, K. (1943) Bacteriological investigations on pneumonia and pneumococcus carriers in Sauda, an isolated industrial community. *Acta Pathol., Microbiol. Scand.*, **20**: 272-298.
- RILEY, J. P. & TAYLOR, D. (1968) Chelating resins for the concentration of trace elements from sea water and their analytical use in conjunction with atomic absorption spectrophotometry. *Anal. Chim. Acta*, **40**: 479-485.
- RODIER, J. (1955) Manganese poisoning in Moroccan mines. *Br. J. ind. Med.*, **12**: 21-35.
- ROŚCIN, A. V. (1971) [Quelques mécanismes des effet toxiques des métaux.] In: *Material Vsesojuznoj konferencii po rannej diagnostike i profilaktike professional'nyh zaboljevanij himiceskoj etiologii*, Moscou, Institut d'Hygiène industrielle et des maladies professionnelles, pp. 42-45 (en russe).
- ROSENSTOCK, H. A., SIMONS, D. G., & MEYER, J. S. (1971) Chronic manganism. Neurological and laboratory studies during treatment with levodopa. *J. Am. Med. Assoc.*, **217**: 1354-1359.
- RUCH, R. R., GLUSKOTER, H. J., & SHIMP, N. F. (1973) *Occurrence and distribution of potentially volatile trace elements in coal: An interim report*, Illinois State Geological Survey, Environmental Geology Notes, No. 61, pp. 1-43.
- RYLANDER, R. & BERGSTRÖM, R. (1973) Particles and SO₂ - Synergistic effects for pulmonary damage. In: *Proceedings of the 3rd International Clean Air Congress, Düsseldorf, 1973*, Düsseldorf, VDI Verlag, pp. A23-A25.
- RYLANDER, R., ÖHRSTRÖM, M., HELLSTRÖM, P. A., & BERGSTRÖM, R. (1971) SO₂ and particles - synergistic effects on guinea-pig lungs. In: Walton, W. H., red. *Inhaled Particles III Working*, Surrey, Unwin Brothers Ltd., pp. 535-571.
- ŠABADAS, E. (1969) [Régulation neurohumorale du cycle quotidien de la manganémie.] In: *II Vsesojuznyh biohimiceskij S'ezd g. Taskent 1969. Tez. seke. soobč.* Tashkent, Izdatel'stvo FAN Uzbekskoj SSR Vol. 13, pp. 159-160 (en russe).
- SABNIS, C. V., YEANNAWAR, P. K., PAMPATTIWAR, V. L., & DESHPANDE, J. M. (1966) An environmental study of a ferro-manganese alloy concern. *Indian J. ind. Med.*, (**11-12**): 207-222.
- SAMOHVALOV, S. G., ČEBOTAREVA, N. A., & ZUKOVA, L. F. (1971) [Dosage par la formaldoxine du manganèse disponible dans les sols.] *Him. Sel. Hoz.*, **9** (4) 63-65 (en russe).
- SARIC, M. (1972) Manganese exposure and respiratory impairment In:

- XVII International Congress on Occupational Health, Buenos Aires, 17-23 September, 1972, pp. 101 (Abstract D2-16).
- SARIĆ, M. (1973) *Biological effects of manganese*. Research Triangle Park; NC, Etats-Unis d'Amérique, Agence des Etats-Unis pour la Protection de l'Environnement, 152 pp. (Environmental Health Effects Research Series, EPA-600/1-78-001).
- SARIĆ, M. & HRUSTIĆ, O. (1975) Exposure to air-borne manganese and arterial blood pressure. *Environ. Res.*, **10**: 314-318.
- SARIĆ, M. & LUČIĆ-PALAIĆ, S. (1977) Possible synergism of exposure to airborne manganese and smoking habit in occurrence of respiratory symptoms. In: *Inhaled Particles IV*, Oxford & New York, Pergamon Press pp. 773-779.
- SARIĆ, M., LUČIĆ-PALAIĆ, S., PAUKOVIĆ, R., & HOLETIĆ, A. (1974) [Effets respiratoires du manganèse.] *Arh. hig. Rada*, **25**: 15-26 (en croate).
- SARIĆ, M., OFNER, E., & HOLETIĆ, A. (1975) Acute respiratory diseases in a manganese contaminated area. In: *International Conference on Heavy Metals in the Environment Proceedings*, Toronto, Canada, Institute for Environmental Studies, University of Toronto, pp. 389-398.
- SARIĆ, M., MARKIČEVIĆ, A., & HRUSTIĆ, O. (1977) Occupational exposure to manganese. *Br. J. ind. Med.*, **34**: 114-118.
- SCHAFFER, D. F., STEPHENSON, D. V., BARAK, A. J., & SORRELL, M. F. (1974) Effects of ethanol on the transport of manganese by small intestine of the rat. *J. Nutr.*, **104**: 101-104.
- SCHLAGE, C. & WORTBERG, B. (1972) Manganese in the diet of healthy preschool and school children. *Acta Paediatr. Scand.*, **61**: 648-652.
- SCHROEDER, H. A. (1970) *Manganese - Air Quality Monograph*, Washington, DC, American Petroleum Institute, 34 pp. (No. 70-17).
- SCHROEDER, H. A., PERRY, H. M., DENNIS, E. G., & MAHONEY, L. E. (1955) Pressor substances in arterial hypertension. V. Chemical and pharmacological characteristics of pherentasin. *J. exp. Med.*, **102**: 319-333.
- SCHROEDER, H. A., BALASSA, D. D., & TIPTON, I. H. (1966) Essential trace elements in man; manganese, a study on homeostasis. *J. chron. Dis.*, **19**: 545-571.
- SCHULER, P., OYANGUREN, H., MATURANA, V., VALENZUELA, A., CRUZ, E., PLAZA, V., SCHMIDT, E., & HADDAD, R. (1957) Manganese poisoning. Environmental and medical study at a Chilean mine. *Ind. Med. Surg.*, **26**: 167-173.
- SHARMAN, D. F., POIRIER, L. J., MURPHY, G. F., & SOURKES, T. L. (1967) Homovanillic acid and dihydroxyphenylacetic acid in the striatum of monkeys with brain lesions. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **45**: 57-62.
- SHIMIZU, N. & MORIKAWA, N. (1957) Histochemical studies of succinic dehydrogenase of brain of mice, rats, guinea pigs and rabbits. *J. Histochem. Cytochem.* **5**: 33-345.
- SHRADER, R. E. & EVERSON, G. J. (1968) Pancreatic pathology in manganese-deficient guinea pigs. *J. Nutr.*, **94**: 269-281.
- SIGAN, S. A. & VITVICKAJA, B. R. (1971) [Données expérimentales servant de base à la définition des concentrations résiduelles admissibles pour le permanganate de potassium dans l'eau de boisson.] *Gig. i Sanit.*, **36** (9): 15-18 (en russe).
- SIMMON, V. F. & LIGON, S. (1977) *In vitro microbiological mutagenicity studies of ethyl corporation compounds. Interim report*, Californie, Stanford Research Institute, 19 pp.
- SLAVIN, W. (1968) *Atomic absorption spectroscopy*, New York, Interscience. Publishers Inc., pp. 129-130.
- SLAVNOV, B. I. & MANDADZIEV, I. H. (1968) [Recherche sur les effets du plomb, du manganèse, du zinc sur certains indices de réactivité de l'organisme et sur la morbidité non spécifique.] *Gig. Tr. prof. Zabol.*, **12** (10): 22-26 (en russe).

- SMYTH, L. T., RUHF, R. C., WHITMAN, N. E., & DUGAN, T. (1973) Clinical manganese and exposure to manganese in the production and processing of ferromanganese alloy. *J. occup. Med.*, **15**: 101-109.
- SOMAN, S. D., PANDAY, V. K., JOSEPH, K. T., & RAUT, S. J. (1969) Daily intake of some major and trace elements. *Health Phys.*, **17**: 35-40.
- SOURKES, T. L. & POIRIER, L. J. (1966) Neurochemical bases of tremor and other disorders of movement. *Can. Med. Assoc. J.*, **94**: 53-60.
- SPENCER, D. W. & SACHS, P. L. (1970) Some aspects of the distribution, chemistry and mineralogy of suspended matter in the Gulf of Maine. *Mar. Geol.*, **9**: 117-136.
- STADLER, H. (1936) [Histopathologie de l'encéphale en cas d'intoxication manganique.] *Z. Ges. Neurol. Psychiatr.*, **154**: 62-76 (en allemand).
- STOKINGER, H. E. (1962) The metals (excluding lead): Manganese, Mn. In: Patty, F. A. Fasset, D. W. & Irish, D. D., red. *Industrial Hygiene and Toxicology*, 2^e édition révisée, Vol. 2, New York, Interscience Publishers, Inc., pp. 1079-1089.
- STONER, G. D., SHIMKIN, M. B., TROXELL, M. C., THOMPSON, T. L. & TERRY, L. S. (1976) Test for carcinogenicity of metallic compounds by the pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res.*, **36**: 1744-1747.
- SULLIVAN, R. J. (1969) *Preliminary air pollution survey of manganese and its compounds. A literature review*, Raleigh, NC, National Air Pollution Control Administration, US Department of Health, Education and Welfare, 54 pp. (Publ. No. APTD 69-39).
- SUNDERMAN, F. W. Jr, LAU, T. J., & CRALLEY, L. J. (1974) Inhibitory effect of manganese upon muscle tumorigenesis by nickel subsulfide. *Cancer Res.*, **34**: 92-95.
- SUTHERLAND, E. W., ROBISON, G. A., & BUTCHER, R. W. (1968) Some aspects of the biological role of adenosine 3,5-monophosphate (cyclic AMP). *Circulation*, **37**: 279-306.
- SUZUKI, Y. (1968) [Dosage du manganèse dans les feuilles par spectrophotométrie d'absorption atomique.] *Shikoku Acta Med.*, **24** (4): 453-456 (en japonais).
- SUZUKI, Y. (1970) [Pollution de l'environnement par le manganèse.] *Jpn. J. ind. Health*, **12** (11): 529-533 (en japonais).
- SUZUKI, Y. (1974) [Etudes sur l'apport excessif de manganèse par la voie orale. Partie 2. Dose minimale entraînant l'accumulation dans certains organes de la souris.] *Shikoku Acta Med.*, **30**: 32-45 (en japonais).
- SUZUKI, Y., KAZIMOTO, M., KONDO, T., MATSUOKA, C., TANIOKA, Y., NISHIYAMA, S., HIROSE, A., KAWAKITA, H., & SHIMADA, K. (1968) [Dosage du manganèse dans des produits biologiques par spectrophotométrie d'absorption atomique.] *Shikoku Acta Med.*, **24**: 449-456 (en japonais).
- SUZUKI, Y., NISHIYAMA, K., SUZUKI, Y., & KURAMOTO, M. (1972) [Toxicité aiguë chez la souris des poussières provenant d'un nouveau procédé d'élimination par voie sèche du SO₂.] *Shikoku Acta Med.*, **28**: 339-343 (en japonais).
- SUZUKI, Y., NISHIYAMA, K., SUZUKI, Y., KAJIMOTO, M., FUJII, N., NISHIDONO, N., KONDO, T., SOKABE, E., MATSUHASHI, M., UENO, E., & YAMADA, Y. (1973b) [Effets de l'exposition chronique au manganèse chez les travailleurs de l'industrie du ferromanganèse (Partie 1).] *Shikoku Acta Med.*, **29**: 412-424 (en japonais).
- SUZUKI, Y., NISHIYAMA, K., SUZUKI, Y., KAJIMOTO, M., FUJII, N., NISHIDONO, N., KONDO, T., SOKABE, E., MATSUHASHI, M., UENO, E., & YAMADA, Y. (1973b) [Effets de l'exposition chronique au manganèse chez les travailleurs de l'industrie du ferromanganèse (Partie 2).] *Shikoku Acta Med.*, **29**: 433-438 (en japonais).
- SUZUKI, Y., NISHIYAMA, K., SUZUKI, Y., KAJIMOTO, M., FUJII, N., NISHIDONO, N., KONDO, T., SOKABE, E., MATSUHASHI, M., UENO,

- E., & YAMADA, Y. (1973c) [Manganémie et manganurie chez les ouvriers de l'industrie du ferromanganèse.] *Shikoku Acta Med.*, **29**: 425-432 (en japonais).
- SUZUKI, Y., MOURI, T., SUZUKI, Y., NISHIYAMA, K., FUJII, N., & YANO, H. (1975) [Etude de la toxicité subaiguë du dioxyde chez des singes.] *Tokushima J. exp. Med.*, **22**: 5-10 (en japonais).
- SWAINE, D. J. (1962) *The trace-element content of fertilizers*. Commonwealth Bureau of Soil Science, pp. 150-177 (Technical Communication No. 52).
- TANAKA, S. & LIEBEN, J. (1969) Manganese poisoning and exposure in Pennsylvania. *Arch. environ. Health*, **19**: 674-684.
- TASK GROUP ON METAL ACCUMULATION (1973) Accumulation of toxic metals with special reference to their absorption, excretion and biological half-lives. *Environ. Physiol. Biochem.*, **3**: 65-107.
- TEPPER, L. B. (1961) Hazards to health: manganese. *New Engl. J. Med.*, **264**: 347-348.
- TER HAAR, G. L., GRIFFING, M. E., BRANDT, M., OBERDING, D. G., & KAPRON, M. (1975) Methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl as an antiknock: Composition and fate of manganese exhaust products. *J. Air Pollut. Control Assoc.*, **25** (8): 858-860.
- THIERS, R. E. & VALLEE, B. L. (1957) Distribution of metals in subcellular fractions of rat liver. *J. biol. Chem.*, **226**: 911-920.
- THOMPSON, R. J., MORGAN, G. B., & PURDUE, L. J. (1970) Analysis of selected elements in atmospheric particulate matter by atomic absorption. *At. Absorp. Newsl.*, **9**: 53-57.
- THOMSON, A. B. R., OLATUNBOSYN, D. & VALBERG, L. S. (1971) Interrelation of intestinal transport system for manganese and iron. *J. lab. clin. Med.*, **78** (4): 642-655.
- TICHÝ, M. & CIKRT, M. (1972) Manganese transfer into the bile in rats. *Arch. Toxicol.*, **29**: 51-58.
- TICHÝ, M., HAVRDOVA, J., & CIKRT, M. (1971) [Dosage du manganèse dans les urines par spectrométrie d'absorption atomique.] *Prac. Lek.*, **23**: 336-341 (en tchèque).
- TICHÝ, M., CIKRT, M., & HAVRDOVA, J. (1973) Manganese binding in rat bile. *Arch. Toxicol.*, **30**: 227-236.
- TIPTON, I. H. & COOK, M. J. (1963) Trace elements in human tissue. Part II. Adult subjects from the United States. *Health Phys.*, **9**: 103-145.
- TIPTON, I. H., COOK, M. J., STEINER, R. L., BOYE, C. A., PERRY, H. M. Jr, & SCHROEDER, H. A. (1976) Trace elements in human tissue. I. Methods. *Health Phys.*, **9**: 89-101.
- TIPTON, I. H., STEWART, P. L., & DICKSON, J. (1969) Patterns of elemental excretion in long term balance studies. *Health Phys.*, **16**: 455-462.
- TOPPING, G. (1969) Concentrations of Mn, Co, Cu, Fe, and Zn in the Northern Indian Ocean and Arabian Sea. *J. Mar. Res.*, **27**: 318-326.
- TUREKIAN, N. K. (1969) The oceans, streams, and atmosphere. In: Wedepohl, K. H., red. *Handbook of geochemistry*, Vol. 1, New York, Springer-Verlag, pp. 297-323.
- TUREKIAN, N. K. & WEDEPOHL, K. H. (1961) Distribution of the elements in some major units of the earth's crust. *Geol. Soc. Am. Bull.*, **72**: 175-191.
- UENO, K. & OHARA, S. (1958) [Intoxication manganique dans une fonderie d'acier et épreuve de détermination de la charge en manganèse.] *J. Labour Hyg. Iron. Steel Ind.*, **7** (4): 3-19 (en japonais).
- UNDERWOOD, E. J. (1971) Manganese. In: *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*, 3ème éd., New York, Academic Press, pp. 177-207.
- USOVIĆ, A. T. (1967) [Application de la polarographie au dosage des éléments présents à l'état de traces dans les produits biologiques.] In: *Mikroelementy v biosfere i ih primeneniye v sel'skom hozjajstve i medicinine Sibiri i Dal'nego Vostoka*, Ulan Ude, pp. 608-611 (en russe).

- VAN KOETSVELD, E. E. (1958) The manganese and copper contents of hair as an indication of the feeding condition of cattle regarding manganese and copper. *Tijdschr. Diergeneeskd.*, **83**: 229-236.
- VAN ORMER, D. G. & PURDY, W. C. (1973) The determination of manganese in urine by atomic absorption spectrometry. *Anal. Chim. Acta*, **64**: 93-105.
- VASILEVSKAJA, V. D. & BOGATYREV, A. G. (1970) [Oligo-éléments dans les sols au Tamir occidental.] *Vestn. Mosk. Univ., ser. 6, Biologija, poovovedenie*, **4**: 53-59 (en russe).
- VERSIECK, J., BARBIER, F., & HOSTE, J. (1975) Influence of myocardial infarction on serum manganese, copper, and zinc concentrations. *Clin. Chem.*, **21** (4): 578-581.
- VERSIECK, J., SPEECKE, A., HOSTE, J., & BARBIER, F. (1973a) Trace contamination in biopsies of the liver. *Clin. Chem.*, **19**: 472-475.
- VERSIECK, J., SPEECKE, A., HOSTE, H., & BARBIER, F. (1973b) Determination of manganese, copper and zinc in serum and packed blood cells by neutron activation analysis. *Z. klin. Chem. klin. Biochem.*, **11** (5): 193-196.
- VERSIECK, J., BARBIER, F., SPEECKE, A., & HOSTE, J. (1974a) Normal manganese concentrations in human serum. *Acta Endocrinol.*, **76**: 783.
- VERSIECK, J., BARBIER, F., SPEECKE, A., & HOSTE, J. (1974b) Manganese, copper and zinc concentrations in serum and packed blood cells during acute hepatitis, chronic hepatitis and posthepatic cirrhosis. *Clin. Chem.*, **20** (9): 1141-1145.
- VOSS, H. (1939) [Paralyse bulbaire progressive et sclérose amyotrophique latérale sous l'effet d'une intoxication manganique chronique.] *Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.*, **9**: 464-476 (en allemand).
- VOSS, H. (1941) [Etat de la moelle épinière et du système nerveux périphérique dans l'intoxication manganique chronique.] *Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.*, **10**: 550-568 (en allemand).
- WALTERS, M. D., GARDNER, D. E., ARANYI, C., & COFFIN, D. L. (1975) Metal toxicity for rabbit alveolar macrophages *in vitro*. *Environ. Res.*, **9**: 32-47.
- WASSERMANN, D. & WASSERMANN, M. (1977) The ultrastructure of the liver cell in subacute manganese administration. *Environ. Res.*, **14**: 379-390.
- WATANABE, H., BERMAN, S., & RUSSEL, D. S. (1972) Determination of trace metals in water using X-ray fluorescence spectrometry. *Talanta*, **19**: (12) 1363-1375.
- WEAST, R. C., ed. (1974) *Handbook of chemistry and physics*, 55ème édition Cleveland. CRC Press, pp. B107-B109.
- WHITLOCK, C. M. Jr, AMUSO, S. J., & BITTENBENDER, J. B. (1966) Chronic neurological disease in two manganese steel workers. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* **27**: 454-459.
- WIDDOWSON, E. M. (1969) Trace elements in human development. In: Bartrop & Burland, réd. *Mineral metabolism in paediatrics*, Oxford, Blackwell, pp. 85-98.
- WIDDOWSON, E. M., CHAN, H., HARRISON, G. E. & MILNER, R. G. D. (1972) Accumulation of Cu, Zn, Mn, Cr, and Co in the human liver before birth. *Biol. Neonate*, **20** (5-6): 360-367.
- WILGUS, H. S. & PATTON, A. R. (1939) Factors affecting manganese utilization in the chicken. *J. Nutr.*, **18**: 35-45.
- WITZLEBEN, C. L. (1969) Manganese induced cholestasis: concurrent observations on bile flow rate and hepatic ultrastructure. *Am. J. Pathol.*, **57**: 617-625.
- WYNTER, J. E. (1962) The prevention of manganese poisoning. *Ind. Med. Surg.*, **31**: 308-310.
- YAMAMOTO, H. & SUZUKI, T. (1969) [Influence biologique de la structure chimique des composés de manganèse.] In: *Comptes rendus de*

- la 42ème réunion annuelle de la Japan Association of Industrial Health, 28-31 mars, 1959.] Fukuoka, Japon, Japan Association of Industrial Health (en japonais).
- ZAJIC, J. E. (1969) *Microbial biochemistry*, New York, Academic Press, pp. 156-168.
- ZAPADNJUK, V. I. & ZAIKA, M. U. (1970) [Effet sur certains paramètres biochimiques chez la souris de plusieurs traitements successifs comportant l'administration de doses biotiques de cuivre et de manganèse, isolément ou simultanément.] *Farmakol. Toksikol.*, 5: 606-607 (en russe).
- ZERNAKOVA, T. V. (1967) [Corrélation entre la concentration sérique du fer, du manganèse et du cuivre chez des sujets bien portants.] *Bjull. eksp. Biol. Med.*, 63: 47-48 (en russe).
- ZOOK, G. E., GREENE, F. E., & MORRIS, E. R. (1970) Nutrient composition of selected wheats and wheat products. VI. Distribution of manganese, copper, nickel, zinc, magnesium, lead, tin, cadmium, chromium and selenium as determined by atomic absorption spectroscopy and colorimetry. *Cereal Chem.*, 47: 720-731.
- ZUCKERMAN, J. J., ed. (1976) *Organotin compounds: New chemistry and applications*, Washington, DC, American Chemical Society.
- ZUI, L. B. (1970) [Influence de la variété de poire sur la corrosion de boîtes en fer blanc fabriqué par étamage électrolytique.] *Nauch. Tr. Vissh. Inst Khrant Vkusova Prom. Plovdic.*, 17: 312-320 (en bulgare).