

# Systeme nerveux

---

Joseph Zayed, Michel Panisset, Donna Mergler

La référence bibliographique de ce document se lit  
comme suit:

Zayed J, Panisset M, Mergler D (2003)

Systeme nerveux.

In : Environnement et santé publique - Fondements et  
pratiques, pp. 699-712.

Gérin M, Gosselin P, Cordier S, Viau C, Quénel P,  
Dewailly É, rédacteurs.

Edisem / Tec & Doc, Acton Vale / Paris

Note : Ce manuel a été publié en 2003. Les connaissances  
ont pu évoluer de façon importante depuis sa publication.

# Systeme nerveux

---

Joseph Zayed, Michel Panisset, Donna Mergler

1. **Introduction**
2. **Principes généraux**
  - 2.1 Organisation du système nerveux
  - 2.2 Neurotoxicité
3. **Diagnostic clinique**
  - 3.1 Approche clinique
  - 3.2 Syndromes neurotoxiques
4. **Manifestations d'intoxication chronique précoce**
5. **Conclusion**

## 1. INTRODUCTION

La vulnérabilité du système nerveux aux effets des substances chimiques a été examinée depuis de nombreuses années sous les angles épidémiologique, toxicologique et clinique. Le risque d'atteintes neurotoxiques constitue aujourd'hui un enjeu scientifique majeur en termes de santé publique. On se heurte à des incertitudes considérables quant à l'étendue des risques neurotoxiques directs et indirects imputables à certains

agents présents dans l'environnement. Pour de nombreuses substances, on ne sait pas vraiment s'il existe des seuils de nocivité. Le potentiel neurotoxique de l'ensemble des substances chimiques auxquelles les populations sont exposées est loin d'avoir été entièrement exploré. Des substances largement répandues, et que l'on a longtemps considérées comme étant d'une totale innocuité, ont révélé leur propension à la nocivité (encadré 27.1). Ce constat est exacerbé par l'augmentation de l'espérance de vie et par le

### Encadré 27.1 Méthylmercure dans les poissons: un défi de taille en santé publique

Les effets du mercure sur l'être humain ont été mis en évidence par un événement malheureusement célèbre, observé au Japon, chez les pêcheurs de la baie de Minamata et les membres de leurs familles. Dès 1950, on s'était aperçu que les oiseaux aquatiques, les chats et certains porcs présentaient un comportement inhabituel. À partir de 1960, les habitants de la région de Minamata commencèrent à montrer des symptômes tels que problèmes sensoriels, perte de l'ouïe, ataxie et difficultés d'élocution. Environ 6 % des enfants nés près de Minamata souffraient de paralysie cérébrale. En 1982, sur une population de 200 000 personnes, on diagnostiqua 1800 cas d'intoxication au méthylmercure. Il y eut plus de 50 décès et 700 personnes demeurèrent paralysées de façon permanente. On a estimé qu'entre 1932 et 1968 plus de 600 tonnes de mercure furent déversées par les usines chimiques dans la baie de Minamata. Aujourd'hui, il y a 2200 cas officiellement reconnus, mais on estime à plus de 10 000 le nombre de personnes affectées à des degrés différents.

Le mercure inorganique converti en méthylmercure par les organismes aquatiques s'était accumulé dans le poisson et, par la suite, chez les oiseaux. Comme le poisson était la nourriture de base des habitants, l'ingestion de poisson contaminé par le mercure conduisit éventuellement à la maladie de Minamata. Cet exemple démontre bien comment les activités humaines peuvent modifier l'environnement, entraînant de graves conséquences tant pour l'homme que pour les organismes vivants. Deux études récentes ont examiné les effets précoces de l'exposition au mercure chez les enfants qui consomment du poisson contaminé au méthylmercure. Dans la première (Grandjean et coll., 2001) on a constaté des déficits neurocomportementaux en lien avec cette exposition, alors que, dans l'autre (Davidson et coll., 2000), on n'observe pas ces effets. Différentes hypothèses sont émises pour expliquer ces différences, incluant le profil d'exposition (concentrations ponctuelles élevées provenant de la consommation de la viande de baleine *versus* concentrations plus faibles mais continues) ou la contribution d'autres nutriments dans le régime alimentaire. Ces études apporteront des informations importantes à notre compréhension des effets de l'exposition au méthylmercure dans les années à venir.

Une autre région du globe où l'on retrouve des niveaux élevés de méthylmercure dans les populations est l'Amazonie où les activités d'orpaillage, d'agriculture sur brûlis et de déforestation augmentent les niveaux de mercure dans les réseaux aquatiques. Les poissons constituent l'aliment de base et la principale source de protéine animale pour les populations riveraines. Des études menées chez les adultes et les enfants de cette région montrent des atteintes des fonctions motrices et sensorielles chez les premiers, et motrices et cognitives chez les derniers, en liaison directe avec leur niveau d'exposition au mercure, tel qu'évalué par l'analyse de la concentration du mercure dans les cheveux (Lebel et coll., 1998; Grandjean et coll., 1999; Dolbec et coll., 2000; Cordier et coll., 2002).

La contamination des poissons par le mercure constitue donc un défi de taille en santé publique et environnementale. Il faut trouver des stratégies qui permettent de maintenir la consommation de poisson en minimisant le risque toxique. Ceci peut être réalisé par une bonne compréhension du comportement du mercure dans l'écosystème, couplée à l'éducation participative. En Amazonie, une telle approche a permis d'adopter le slogan «manger plus de poissons qui ne mangent pas d'autres poissons». La population a modifié ses habitudes alimentaires en mangeant davantage de poissons herbivores (peu de mercure) par rapport aux poissons carnivores (niveaux élevés de mercure). Elle a pu maintenir un même niveau de consommation de poissons et réduire son exposition au mercure par 35 %! Au Canada et au Québec, des études adoptant cette approche écosystémique sur la contamination par le mercure sont en cours.

vieillesse de la population, plus vulnérable aux affections neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson.

Dans la plupart des cas, les symptômes d'intoxication neurologique sont subtils et la détérioration des fonctions nerveuses est progressive. De plus, des dysfonctions mentales et émotionnelles peuvent se développer graduellement et passer inaperçues pendant des années. Les effets neurotoxiques sont cumulatifs, car les cellules du cerveau ne peuvent se régénérer. Il n'y a pas de cellules cérébrales de la douleur pour avertir des risques imminents dont les causes sont très souvent inconnues. Qui plus est, le déclin mental et émotionnel causé par la neurotoxicité est fréquemment attribué au processus normal de vieillissement. Bien que certaines substances neurotoxiques aient une affinité particulière pour certains secteurs du système nerveux, les effets de la majorité d'entre elles sont diffus, s'attaquant aux processus cellulaires impliqués dans le transport membranaire, aux réactions chimiques intracellulaires et à la libération de substances sécrétoires.

Ce chapitre vise à présenter des informations destinées à faciliter la compréhension du système nerveux et des effets neurotoxiques associés à l'exposition à des contaminants environnementaux; cependant, il ne traite pas des effets neurologiques des agents physiques et microbiologiques.

## 2. PRINCIPES GÉNÉRAUX

Les cellules nerveuses sont les unités fonctionnelles du système nerveux qui en compteraient environ 10 milliards. Celles-ci sont appelées neurones ou cellules gliales. Alors que les neurones peuvent se diviser et sont essentiellement porteurs de messages, les cellules gliales ne peuvent se diviser et constituent le tissu de soutien physique des neurones auxquelles elles fournissent, notamment, des éléments nutritifs. Au nombre des fonctions normales du neurone figurent la synthèse des protéines, le transport à l'intérieur des axones, la transmission synaptique et la formation et l'entretien de la myéline, une substance qui forme un manchon autour de certaines fibres nerveuses.

Le neurotransmetteur, substance libérée des terminaisons des axones par l'intervention du potentiel d'action, est une des façons par

lesquelles les cellules communiquent entre elles. Un déséquilibre au niveau des neurotransmetteurs peut jouer un rôle important dans l'apparition de certaines maladies, comme la dépression et la maladie de Parkinson. En effet, plusieurs troubles psychiatriques ou neurologiques découlent de modifications chimiques dans la neurotransmission.

Le système nerveux est le centre de régulation et de communication de l'organisme. À l'aide de ses récepteurs sensoriels, il reçoit l'information (communément appelée information sensorielle) sur les changements se produisant tant à l'intérieur qu'à l'extérieur de l'organisme. Il intègre ensuite cette information en la traitant et en déterminant l'action à entreprendre. Il fournit enfin une réponse motrice qui active des effecteurs, muscles et glandes.

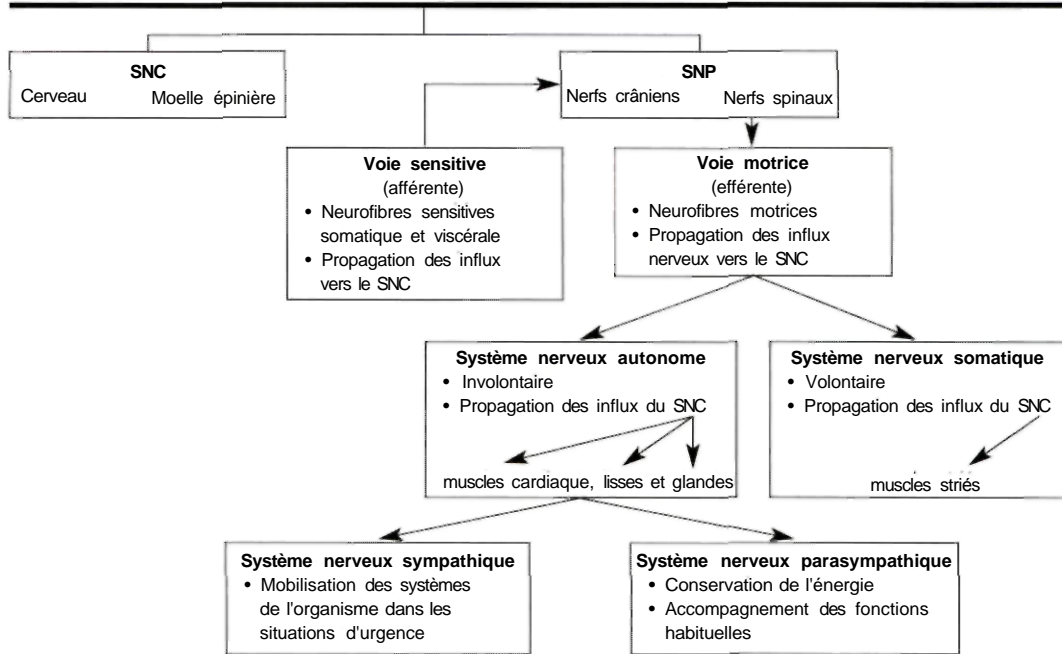
Le système nerveux partage avec le système endocrinien (par la sécrétion hormonale) la tâche de régler et de maintenir l'homéostasie. C'est à l'aide de ces systèmes que l'organisme peut s'adapter à des environnements divers, tout en maintenant le milieu interne constant. Toutefois, quand les stress toxiques perdurent, les altérations de ces systèmes peuvent entraîner des dysfonctions (Marieb, 1999).

### 2.1 Organisation du système nerveux

Comme le montre la figure 27.1, le système nerveux est divisé en deux grandes parties: le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP). Le SNC est formé du cerveau (divisé en cerveau postérieur ou rhombencéphale, cerveau médian ou mésencéphale et cerveau antérieur ou prosencéphale) et de la moelle épinière. Le SNP, quant à lui, est formé principalement des nerfs spinaux qui transmettent les influx entre les régions du corps et la moelle épinière, et des nerfs crâniens qui acheminent les influx à l'encéphale.

Le SNP comprend deux voies: la voie sensitive (ou afférente), composée de fibres nerveuses qui transportent les influx vers le SNC et la voie motrice (ou efférente) qui permet le transport des influx du SNC vers les muscles et les glandes. Cette dernière voie comprend aussi deux systèmes: le système nerveux somatique (appelé souvent système nerveux volontaire, car il permet d'exercer une maîtrise consciente) qui achemine des influx vers les muscles squelet-

Figure 27.1 Organisation du système nerveux



tiques et le système nerveux autonome (SNA, appelé aussi système nerveux involontaire puisqu'il régit le milieu interne) qui règle l'activité des muscles lisses, du muscle cardiaque et des glandes. Enfin, le SNA comprend deux subdivisions fonctionnelles: les systèmes nerveux sympathique et parasympathique qui exercent des effets antagonistes sur l'activité d'un même viscère.

## 2.2 Neurotoxicité

La neurotoxicité peut être définie comme la capacité de provoquer des effets néfastes sur le système nerveux central, les nerfs périphériques ou les organes sensoriels. Elle se manifeste généralement par des symptômes et des effets. Comme pour l'ensemble des substances toxiques, ces effets dépendent des caractéristiques propres des substances (structure chimique et physique, présence d'impuretés), des conditions d'exposition (dose, durée, fréquence et voie d'exposition), des facteurs inhérents à l'individu (bagage génétique, âge, sexe et système immunitaire) et de facteurs environnementaux (température, humidité et lumière). Une substance chimique est reconnue comme neurotoxique si elle est capable d'induire un état de dysfonction

nerveuse temporaire ou persistant ou, encore, une altération de la structure chimique ou physique du système nerveux.

L'exposition aiguë, ou à faible dose, à un neurotoxique peut donner lieu à des symptômes subjectifs tels les céphalées, la nausée, les étourdissements, mais l'effet est souvent réversible. Ceci n'est pas nécessairement le cas des expositions aiguës à forte dose ou des expositions chroniques à faible dose qui sont souvent associées à des altérations irréversibles. Parmi les substances neurotoxiques les plus connues, on retrouve plusieurs métaux, dont le plomb, le mercure, le manganèse (encadré 27.2), ainsi que des composés organiques de synthèse comprenant des pesticides et des solvants industriels. Certains produits chimiques neurotoxiques se présentent aussi sous forme gazeuse. Par exemple, le phosgène et le cyanure d'hydrogène, utilisés comme gaz de combat, sont extrêmement toxiques même à faible dose. Quant au dioxyde de carbone, il requiert une exposition prolongée à forte dose.

Le tableau 27.1 présente les principaux effets neurotoxiques associés à un certain nombre de substances. En général, les symptômes fréquemment observés suite à l'exposition aux sub-

### Encadré 27.2 Manganèse: un élément essentiel susceptible d'être toxique

Le manganèse (Mn) est un élément essentiel au bon fonctionnement de l'organisme et en particulier du système nerveux; un déficit ou un excès de Mn peuvent engendrer un déséquilibre de certaines fonctions neurophysiologiques et des troubles neurologiques et neuropsychiatriques. L'organisme trouve le Mn dont il a besoin dans les aliments, en particulier certaines noix, céréales et légumes verts. Le Mn, ainsi ingéré, est assujéti à un strict contrôle homéostatique lors de l'absorption via le système porte hépatique, et seulement 3 à 5 % du Mn ingéré se retrouve finalement dans la circulation systémique. Par contre, le Mn aéroporté, qui pénètre par les voies respiratoires, n'est pas soumis à ces contrôles. Les particules respirées atteignent les alvéoles et passent directement dans le sang, dont elles augmentent sa teneur en Mn. Dernièrement, des études animales ont montré que le Mn inhalé peut aussi rejoindre directement le cerveau par le nerf olfactif, contournant ainsi la barrière hémato-encéphalique (Henriksson et coll., 1999; Brenneisen et coll., 2000).

Les premiers cas d'intoxication au Mn ont été décrits en 1837 chez des mouleurs exposés à des niveaux très élevés de Mn. Depuis, le manganisme, qui présente beaucoup de similarités cliniques avec la maladie de Parkinson, a été rapporté chez des personnes exposées professionnellement aux poussières et fumées de Mn, dont les mineurs, les travailleurs des industries de production d'alliages de Mn, les soudeurs et les agriculteurs exposés aux pesticides à base de Mn. Le manganisme est une maladie progressive, et les symptômes continuent à s'aggraver même après que la personne a été éloignée du milieu de travail.

Dans une perspective d'intervention préventive, des études menées chez des travailleurs actifs exposés au Mn montrent des signes précoces d'atteinte neurologique, notamment une prévalence plus élevée de tremblements, de difficultés de coordination motrice, des déficits cognitifs et des symptômes neuropsychiatriques (Roels et coll., 1987; Iregren, 1990; Mergler et coll., 1994; Lucchini et coll., 1997). Quelques études témoignent aussi d'atteintes neurologiques ou neuropsychologiques en fonction de la dose d'exposition.

Les préoccupations récentes quant à l'augmentation du Mn dans l'environnement proviennent, entre autres, de l'utilisation du MMT (méthylcyclopentadiényle manganèse tricarbonyle), comme additif dans l'essence. Au Canada, le MMT est ajouté à l'essence depuis 1977 pour remplacer l'additif à base de plomb. Des mesures environnementales démontrent des niveaux de Mn plus élevés dans des endroits à forte circulation automobile. Toutefois, nous ignorons, à l'heure actuelle, les niveaux d'exposition qui sont sécuritaires, surtout pour les groupes à risque. Une étude réalisée dans le sud-ouest du Québec, a rapporté des niveaux de Mn sanguin plus élevés chez des personnes résidant dans des régions où les concentrations de Mn dans l'air étaient plus élevées (Mergler et coll., 1999; Baldwin et coll., 1999). Les personnes ayant des taux plus élevés de Mn sanguin présentaient des tremblements, un ralentissement de la coordination motrice, des problèmes d'équilibre et des déficits de mémoire. Les symptômes étaient plus marqués chez les hommes et chez les personnes âgées. De plus, le Mn accentue les effets de l'alcool sur les symptômes neuropsychiatriques. (Sassine et coll., 2002)

Nous en savons peu sur l'exposition environnementale à cet élément essentiel; les besoins de l'organisme pour cet élément varient au cours de la vie et semblent différents pour les hommes et les femmes. Dans les années à venir, il serait important de mener des recherches sur l'exposition environnementale au Mn dans les grands centres urbains.

stances chimiques neurotoxiques sont les céphalées, la fatigue, les étourdissements, la difficulté de concentration, la sensation d'ébriété, l'euphorie, l'irritabilité, les vertiges et le ralentissement des réflexes. Quant aux symptômes neurotoxiques chroniques, on peut observer des changements de personnalité, de mentalité, des problèmes de mémoire et de concentration, un ralentissement des facultés mentales et d'autres signes comme la difficulté à dormir, les céphalées, les dysfonctions sexuelles et la diminution de la sensibilité des extrémités.

Plusieurs de ces manifestations peuvent être causées par un excès du neurotransmetteur

acétylcholine qui se produit lorsque ces substances toxiques inhibent les cholinestérases, enzymes responsables de l'hydrolyse de l'acétylcholine, dont le taux sanguin diminue proportionnellement selon le degré d'intoxication. L'exposition à des substances chimiques neurotoxiques, combinée au vieillissement ainsi qu'au bagage génétique, peut contribuer à l'augmentation du risque de dégénérescence du système nerveux. Enfin, les informations toxicologiques sur les mélanges et sur les interactions entre substances qui peuvent en découler sont encore extrêmement rares, appelant ainsi à une grande précaution.

### 3. DIAGNOSTIC CLINIQUE

Les substances neurotoxiques peuvent être impliquées dans des syndromes aigus ou chroniques. Les syndromes aigus se rencontrent la plupart du temps dans les cas d'intoxications volontaires (tentatives suicidaires), lors d'accidents industriels ou en milieu de travail. Les

syndromes chroniques sont de deux ordres: ceux qui font suite à une intoxication aiguë et à forte dose, et ceux qui font suite à une exposition prolongée et à faible dose.

Le diagnostic clinique des syndromes neurotoxiques chroniques est l'un des aspects les plus difficiles de la neurologie. En effet, ces syndromes sont encore mal caractérisés et

**Tableau 27.1** Substances chimiques couramment utilisées et leurs effets neurotoxiques

Produits chimiques	Industries/Utilisations	Média	Types d'exposition	Effets neurotoxiques
Aluminium	Métallurgie; mines; peintures	Poussières	A C	Désorientation mentale Encéphalopathie; démence; perte de mémoire à court terme
Arsenic inorganique	Piles; métallurgie; insecticides	Air	A C	Diminution de conductivité des nerfs moteurs Anorexie; affaiblissement de la motricité des mains ou des pieds; neuropathie
Benzène	Pétrochimie; carburants	Air	A C	Excitation; euphorie; hilarité; délire; lassitude; fatigue Irritabilité; changement dans les réflexes; tremblements des doigts; vertiges
Cadmium	Alliages	Air	A C	Augmentation du sommeil; perte de réflexe; paralysie respiratoire Démarche chancelante; douleurs aux os
Chlordane	Insecticides	Air. Contact cutané	A C	Irritabilité; anorexie; tremblements Désordre nerveux; anorexie; désordre visuel
Dichlorodiphényl-trichloréthane (DDT)	Pesticides	Air	A/C C	Faiblesse; tremblements; convulsions Problèmes d'élocution; perte de coordination; vertiges; problèmes de vision
Plomb	Additifs pour l'essence; fonderie; peinture	Air Contact cutané	A C	Tremblements; ataxie Démence; dysfonction cérébrale, retard mental; tumeurs cérébrales; apathie; encéphalopathie; paralysie des membres inférieurs; nécrose du SNC
Manganèse	Sidérurgie, alliages; additifs pour l'essence	Air	A	Apathie; somnolence; anorexie; excitation sexuelle suivie d'impotence; micrographie
Mercuré	Équipement électrique; peinture; fongicides	Air	C	Excitabilité; irritabilité; fatigue; insomnie; pertes de mémoire; écriture illisible; tremblements de la tête, des mains, des mâchoires; dysfonction du SNA
Méthanol	Synthèse chimique; solvants; carburants	Air	A C	Délire; fatigue; insomnie; tremblements; démarche instable; vertiges Diminution de réaction à la lumière de la pupille; perte d'acuité visuelle
Styrène	Plastiques; résines; polymères	Air	A C	Altération neurologique; réduction du temps de réaction Augmentation de l'activité de la cholinestérase; sentiment d'état d'ivresse; dépression du SNC; fatigue; faiblesse
Toluène	Solvants; teintures; explosifs	Air Contact cutané	A C	Lassitude; baisse de la productivité mentale; vertiges Baisse d'apprentissage; excitation; délire; hallucinations; confusion; désordre de la mémoire; encéphalites

A: Aigu C: Chronique

Adapté de Spencer et Schaumburg (2000); Klaassen (2001); IPCS (2001)

demeurent controversés. Leur définition dépend d'études épidémiologiques cliniques menées sur des populations exposées, sans référence aux seuils toxiques acceptés et déterminés à la suite d'expériences conduites particulièrement dans des contextes d'exposition aiguë.

### 3.1 Approche clinique

Un patient peut être amené à consulter pour un syndrome d'origine inconnue ou pour une atteinte neurologique qui pourrait avoir été causée par une exposition à un neurotoxique. Dans un cas comme dans l'autre, la méthodologie neurologique doit être respectée.

La première étape vise à déceler le syndrome. Les manifestations des syndromes neurotoxiques ne respectent pas nécessairement le profil des syndromes neurologiques connus, ce qui complique la tâche du clinicien. Ainsi, le parkinsonisme associé à une intoxication par le manganèse, contrairement à la maladie de Parkinson, pourra principalement donner une rigidité plutôt axiale, avec des pertes d'équilibre, une absence de tremblements de repos, mais avec une composante ataxique qui pourrait évoquer une atrophie multisystémique. Par ailleurs, cette variation dans les manifestations des syndromes neurotoxiques, par rapport aux maladies neurologiques connues, peut faire suspecter une composante de simulation, surtout dans le contexte d'une demande de compensation financière. Le clinicien doit donc pouvoir différencier les manifestations, avec ou sans bases neurophysiologiques.

La seconde étape vise à déterminer la cause la plus probable du syndrome trouvé. Parfois, une histoire détaillée permet de mettre en évidence une condition préalable qui a rendu un individu plus sensible aux effets d'une substance neurotoxique, un retard du développement psychomoteur, par exemple. Il faut garder à l'esprit les effets contributifs de la dépression, de la consommation régulière d'alcool, de drogues et de médicaments. En général, on distingue les maladies liées au travail qui sont partiellement causées ou exacerbées par le travail, des maladies professionnelles qui sont totalement liées à une exposition toxique au travail.

Des épreuves objectives permettront parfois de documenter et de confirmer le syndrome. Parmi les évaluations utilisées, les tests d'ima-

gerie sont souvent décevants. Cependant, les intoxications au manganèse et au monoxyde de carbone s'accompagnent de changements au niveau des ganglions de la base. Les tests d'imagerie nucléaire comme la tomographie à positrons ont rarement été utilisés, mais ils pourraient s'avérer utiles, du moins pour objectiver les résultats de l'examen clinique. Les tests d'électrophysiologie comme l'électroencéphalogramme ne sont pas spécifiques, mais peuvent orienter vers une anomalie ayant une base physiologique. Les tests neuropsychologiques permettent de définir un profil compatible avec une atteinte neurotoxique. Dans la plupart des cas, on retrouve des atteintes du système attentionnel, un système de mémoire immédiate qui permet la manipulation des informations avant d'en faire des traces mnésiques plus durables. Par contre, l'acide domoïque a été associé à une atteinte mnésique semblable à celle rencontrée dans les séquelles d'intoxication alcoolique chronique (syndrome de Korsakoff). L'exposition à un neurotoxique ayant souvent cessé plusieurs jours avant la visite chez le clinicien, le dosage sanguin est rarement utile pour un grand nombre de neurotoxiques caractérisés par une courte demi-vie sanguine. Les dosages urinaires pourraient, quant à eux, conserver leur utilité plus longtemps, bien après la fin d'une exposition.

Certaines informations favorisent le cheminement diagnostique. D'une part, les symptômes apparaissent, dans la plupart des cas, rapidement après une exposition et régressent si l'exposition est interrompue. Il ne faut pas oublier cependant la possibilité qu'une exposition faible à un neurotoxique puisse engendrer un syndrome longtemps après l'exposition. C'est notamment le cas du parkinsonisme lié à l'utilisation de MPTP (1,2,3,6-tétrahydro-1-méthyl-4-phénylpyridine), sous-produit dérivé de la mépéridine, vendu illégalement comme de l'héroïne. D'autre part, il existe habituellement une bonne corrélation entre la dose, la durée d'exposition et l'effet. Ainsi, des collègues de travail pourraient simultanément souffrir des mêmes maux. Les syndromes sont aussi associés au niveau d'exposition: une forte dose d'exposition peut causer une encéphalopathie et des doses plus faibles, une neuropathie

Finalement, le clinicien est souvent confronté à une situation dans laquelle il doit statuer sur



### Encadré 27.3 Aluminium et maladie d'Alzheimer: des questions en suspens

On s'interroge depuis longtemps sur la possibilité d'un lien entre l'aluminium et la maladie d'Alzheimer. Deux observations vont dans le sens de cette hypothèse. La première porte sur le fait que les cerveaux de personnes qui décèdent de la maladie d'Alzheimer renferment des quantités accrues d'aluminium. Les quantités d'aluminium sont très variables, de l'ordre de 5 à 10 µg/g, et sont semblables à celles que l'on retrouve chez des modèles animaux comme le rat et le singe chez qui on provoque une encéphalopathie à l'aluminium. Cependant, des niveaux semblables d'aluminium peuvent être retrouvés chez des patients dialysés représentant aucun problème de démence (Goyer, 1995).

La deuxième observation qui relie l'encéphalopathie expérimentale à l'aluminium et la maladie d'Alzheimer tient au fait que l'on trouve dans ces deux conditions cliniques une accumulation de plaques de neurofibrilles caractéristiques dans le corps cellulaire, les axones proximaux et les dendrites des neurones de plusieurs régions cérébrales, en association avec la perte de synapses et l'atrophie de l'arbre dendritique. On sait cependant maintenant que cette condition n'est pas spécifique à la maladie d'Alzheimer, puisque l'on retrouve ces plaques caractéristiques dans plusieurs problèmes neurologiques différents.

Selon certaines études, il semble que la quantité d'aluminium dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ne serait pas tellement liée à l'exposition à l'aluminium, mais plutôt au mode de captation de l'aluminium par le cerveau. Ainsi, les niveaux élevés d'aluminium chez ces personnes seraient peut-être davantage une conséquence et non pas la cause de la maladie. La barrière hémato-encéphalique est normalement perméable aux petites et moyennes molécules, par l'intermédiaire de mécanismes de transport actif. Il est improbable que les complexes d'aluminium-protéine puissent traverser la barrière hémato-encéphalique; mais, vraisemblablement, les récepteurs à la transferrine présents dans le cerveau pourraient offrir un mécanisme de transfert, ce qui, non plus, n'a pas encore été bien établi (Perl et Good, 1988; DeVoto et Yokel, 1994).

Enfin, les études épidémiologiques portant sur la variation de la fréquence de la maladie d'Alzheimer en fonction des différences d'exposition environnementale à l'aluminium des populations sont à la fois limitées et controversées. Ces études présentent entre autres des biais méthodologiques importants, notamment dans la technique de mesure de l'aluminium tissulaire. Par ailleurs, dans une revue récente de la littérature, on conclut que l'on est loin de rejeter la possibilité que l'aluminium contribue à la maladie d'Alzheimer (Exley, 2001).

la compatibilité entre un syndrome et l'exposition à un neurotoxique particulier tel qu'on l'a décrite dans la littérature scientifique. Celle-ci peut cependant présenter plusieurs lacunes. Ainsi, un grand nombre d'études ne prennent pas en compte les antécédents médicaux, la durée de l'exposition, les agents auxquels les populations ont été exposées et l'homogénéité des groupes. De plus, l'utilisation d'un groupe contrôle est souvent négligée.

### 3.2 Syndromes neurotoxiques

Les syndromes neurotoxiques peuvent se diviser en syndromes du SNC et du SNP.

Par suite de la susceptibilité de certains groupes de neurones à des substances particulières, les syndromes du SNC seront eux-mêmes divisés selon le système neuro-anatomique atteint. On aura ici les atteintes cérébelleuses, les atteintes des ganglions de la base et les atteintes de l'encéphale, en général. Certaines intoxications auront tendance à se

présenter comme étant des syndromes épileptiques.

Le *syndrome cérébelleux* se caractérise par une incoordination des membres qui se traduit par une imprécision des mouvements, une démarche ébrieuse et des troubles de l'équilibre. Les agents susceptibles de le provoquer incluent des métaux (aluminium [encadré 27.3], bismuth, manganèse, mercure, thallium, zinc, étain, lithium), des pesticides (organophosphorés), des gaz (monoxyde de carbone, chlorure de méthyle) et tous les solvants.

Le *syndrome encéphalopathique* ou *syndrome psycho-organique* est caractérisé par des changements de personnalité, une perte de mémoire et de la fatigue. La dépression peut aussi y être associée, mais elle constitue une entité controversée. Les agents susceptibles de produire ce syndrome sont les métaux (aluminium, antimoine, bismuth, plomb, manganèse, mercure, étain, lithium), les pesticides (organophosphorés, organochlorés, carbamates), les gaz (sulfure d'hydrogène, monoxyde de carbone, chlorure de

**Tableau 27.2** Classification des syndromes associés à une exposition aux solvants organiques

Type 1	Symptômes non spécifiques, réversibles, syndrome neurasthénique
Type 2A	Modification de l'humeur et changement de personnalité
Type 2B	Dysfonction intellectuelle: atteintes évidentes sur les tests neuropsychologiques, atteintes légères à l'examen neurologique, syndrome psycho-organique et démence légère
Type 3	Démence

méthyle, oxyde d'éthylène, oxyde nitrique) et tous les solvants. Une conférence internationale a proposé une classification des syndromes associés à une exposition aux solvants selon la sévérité de l'atteinte (tableau 27.2).

Le *syndrome extrapyramidal* se caractérise par une augmentation du tonus musculaire ou par une rigidité, un ralentissement et une diminution de l'amplitude des mouvements et une perte d'équilibre. Contrairement à la maladie de Parkinson, les tremblements sont rares. Les agents susceptibles de causer ce syndrome incluent des métaux (bismuth, plomb, manganèse, mercure, thallium, bromures, zinc, aluminium, lithium), des pesticides (organophosphorés, organochlorés, carbamates), des gaz (sulfure d'hydrogène, monoxyde de carbone, chlorure de méthyle) et certains solvants (méthanol, toluène, trichloroéthane, disulfure de carbone).

Le *syndrome épileptique* est généralement caractérisé par des crises épileptiques d'une durée de trois à cinq minutes avec perte de conscience, des mouvements cloniques des membres, de l'incontinence et de la confusion lors du retour à la conscience. Ce syndrome est associé à l'exposition à des métaux (aluminium, antimoine, thallium, plomb, mercure, étain, lithium), à des pesticides (organophosphorés, organochlorés, carbamates), à des gaz (sulfure d'hydrogène, monoxyde de carbone, chlorure de méthyle) et à certains solvants (méthanol, éthylène glycol, benzène).

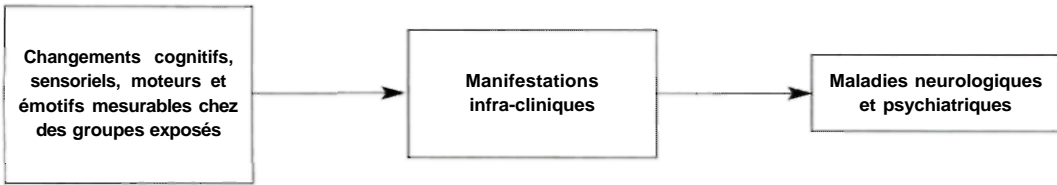
Les *neuropathies périphériques* peuvent se traduire par des pertes de sensations, des pertes de force, des troubles du système nerveux avec une diminution de la tension artérielle, un oedème des membres inférieurs et une dysfonction érectile. Les neuropathies périphériques peuvent découler d'une exposition à des métaux (or, thallium, plomb, mercure, lithium, étain), à un métalloïde, l'arsenic, à des pesticides (organophosphorés, organochlorés, carbamates), à des gaz (oxyde de carbone, disulfure de carbone, oxyde d'éthylène, oxyde nitrique) et à des

solvants (n-hexane, méthyl n-butyl cétone).

Les neuropathies toxiques provoquent généralement une polynévrite ou, quelquefois, une mononévrite qui s'accompagne de dysesthésies, mais rarement de déficit de la force musculaire. Les neuropathies toxiques surviennent de façon concomitante avec l'exposition, et les symptômes diminuent généralement après la cessation de l'exposition. Les neuropathies toxiques peuvent être différenciées par un électromyogramme. Les neuropathies axonales, plus fréquentes, se caractérisent par une diminution du signal électrique, tandis que les neuropathies démyélinisantes, plus rares, se manifestent plutôt par un ralentissement de la progression de l'influx nerveux.

Les *neuropathies des paires crâniennes* sont associées à des intoxications par les métaux (or, thallium, plomb, mercure, bromures, bismuth), à des pesticides (organophosphorés, organochlorés, carbamates), à des gaz (disulfure de carbone, oxyde nitrique) et à des solvants (n-hexane, méthyl n-butyl cétone, méthanol, éthylène glycol, trichloroéthane, benzène, toluène). Les paires crâniennes comprennent les nerfs responsables de l'odorat, de la vision, des mouvements extraoculaires, du toucher facial, de l'expression faciale, de l'ouïe, de la déglutition et du goût, de l'élévation des épaules, des mouvements de la langue.

On attribue certains troubles neuropsychiatriques à l'exposition à des substances neurotoxiques depuis de nombreuses années. Comme nous l'avons vu précédemment, les descriptions cliniques vont des troubles affectifs, notamment l'anxiété et la dépression, aux manifestations de comportements psychotiques et aux hallucinations. L'exposition aiguë à de fortes doses de métaux lourds, de solvants organiques et de pesticides peut, sous certaines conditions, provoquer le délire. La «démence manganique» a été observée sur des sujets exposés depuis longtemps au manganèse, et le «syndrome du chapelier fou», bien connu, est une intoxication

**Figure 27.2** Détérioration des fonctions nerveuses en lien avec l'exposition aux substances toxiques\*

\*La taille des boîtes représente l'importance relative du nombre de personnes affectées.

par le mercure. L'encéphalopathie toxique de type 2A, caractérisée par une altération persistante de la personnalité impliquant la fatigue, l'instabilité émotionnelle, ainsi que des changements dans la maîtrise des impulsions, l'humeur et la motivation en général, a été associée à l'exposition aux solvants organiques. De plus en plus de bilans cliniques et d'études longitudinales démontrent que, loin de s'atténuer avec le temps, les troubles de la personnalité perdurent bien après la fin de l'exposition, alors que l'on observe une amélioration dans le cas d'autres formes d'atteinte.

L'aspect clinique des intoxications neurotoxiques demeure un domaine en évolution. Néanmoins, certaines situations graves ont permis l'établissement d'un lien de causalité clair entre l'exposition à certains composés neurotoxiques et l'apparition de problèmes de santé. Il s'agit, par exemple, de l'accident de Minamata où des tonnes de mercure ont été déversées dans la mer, affectant ainsi la chaîne alimentaire et provoquant une maladie neurologique (maladie de Minamata) chez des milliers de personnes qui avaient alors consommé du poisson présentant des teneurs élevées en méthylmercure (Rodier et Zeeman, 1994). De plus, chez des mineurs du Maroc et du Chili exposés à des niveaux élevés de manganèse, le syndrome parkinsonien a pu être bien décrit (Rodier, 1955; Hochberg et coll., 1996).

Par ailleurs, les études portant sur les expositions chroniques à faible dose exigent des tests plus sensibles pour détecter des changements précliniques qui permettraient de prédire un syndrome clinique. Ces études ouvrent le champ nouveau des prédispositions génétiques facilitant l'expression d'un tableau clinique au contact d'un neurotoxique. Les résultats de ces recherches pourraient éventuellement appuyer les considérations d'abaissement des seuils acceptables pour diverses substances toxiques.

#### 4. MANIFESTATIONS D'INTOXICATION CHRONIQUE PRÉCOCE

Même en l'absence de maladies neurologiques et neuropsychiatriques, lorsque le système nerveux est exposé à des substances toxiques, que ce soit pendant de longues périodes, même à des niveaux très faibles, ou à un moment précis de vulnérabilité comme en période de développement (fœtus, enfant) ou en période d'attrition (vieillesse), on peut observer des changements au niveau des fonctions neurophysiologiques et neuropsychologiques. Ces changements se produisent de façon lente et insidieuse.

Schématiquement, la détérioration de l'état de santé peut être représenté sous forme d'un continuum comme le montre la figure 27.2.

Le premier stade de la détérioration s'accompagne d'altérations subtiles des fonctions du système nerveux. Pour un certain nombre de substances neurotoxiques comme les solvants organiques, le changement d'humeur est le premier symptôme d'altération du fonctionnement du système nerveux. L'irritabilité, l'euphorie, les sautes d'humeur soudaines, l'excès de fatigue, les sentiments d'hostilité, l'anxiété, la dépression et la tension sont quelques-uns des états psychiques les plus fréquemment liés à l'exposition à ces substances. On observe également des problèmes de mémoire, de la difficulté à se concentrer, des céphalées, une vision embrouillée, une sensation d'ébriété, des vertiges, de la lenteur, des fourmillements dans les mains et les pieds, une perte de la libido, etc. Bien qu'au début ces symptômes ne soient pas assez marqués pour interférer avec le travail, ils n'en traduisent pas moins un déficit de bien-être et entament la capacité de jouir pleinement des relations familiales et sociales. De fait, ces symptômes peuvent fort bien aggraver une situation personnelle déjà difficile.

Avec l'utilisation de tests sensibles de neuropsychologie et de neurophysiologie, on peut observer des changements des fonctions motrice, sensorielle et cognitive, sans qu'il y ait de manifestation clinique apparente d'anomalie. En effet, au cours des 25 dernières années, des recherches ont porté sur des changements neurocomportementaux associés à une exposition à des substances neurotoxiques (Johnson et coll., 1987; Mergler, 1999). Ces recherches utilisent des mesures précises et validées pour comparer la performance à des épreuves chez des personnes exposées et non exposées ou en lien avec l'exposition, et permettent de dresser un portrait de l'atteinte dans une population exposée. Le temps de réaction, la coordination entre la vue et l'ouïe, les mémoires immédiates, visuelle et auditive, l'attention et la vigilance, la dextérité manuelle, le vocabulaire, la réorientation de l'attention, la force de préhension, la vitesse motrice, la fermeté des mains, l'humeur, la perception visuelle des couleurs, la sensibilité à des contrastes visuels, la perception vibrotactile, l'ouïe et l'odorat, sont quelques-unes des nombreuses fonctions pouvant être altérées par diverses substances neurotoxiques. Un organisme américain de surveillance des substances toxiques et de leurs effets (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) propose une batterie de tests qui pourraient servir à évaluer les effets précoces de l'exposition aux substances neurotoxiques (ATSDR, 2000).

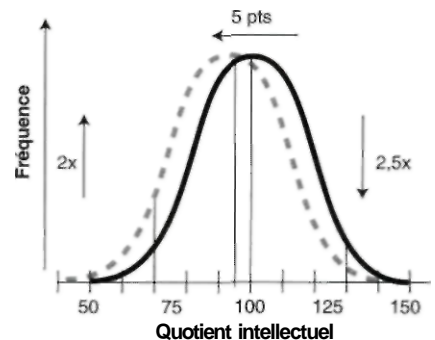
Même si les changements précoces ne présentent pas un problème de santé immédiat pour des individus, ils peuvent néanmoins entraîner une diminution du bien-être et constituer un important problème pour la population comme en témoigne, par exemple, l'effet du plomb sur le quotient intellectuel (QI) des enfants. Le niveau du plomb utilisé dans l'essence en Amérique du Nord avant qu'il ne soit totalement banni (notons ici que plusieurs pays en voie de développement l'utilisent encore) a entraîné une exposition de l'ensemble de la population, sans toutefois permettre l'observation de maladies spécifiques. Par ailleurs, des études ont démontré des déficits des fonctions du système nerveux se traduisant, entre autres, par une baisse du QI, en lien avec le taux sanguin de plomb chez les enfants (Finkelstein et coll., 1998; Silbergeld, 1997). Une baisse de cinq points du QI d'une population (< 70 points de QI) se reflète par environ deux fois

plus d'enfants présentant des problèmes d'apprentissage et deux fois moins d'enfants surdoués (> 130 points de QI, [figure 27.31]) (Rice, 1998).

Des études ont également montré des effets sur le neurodéveloppement. Ces effets ont été associés à l'exposition au méthylmercure (Grandjean et coll., 1999) et aux BPC (Jacobson et Jacobson, 1996; Walkowiak et coll., 2001). Par ailleurs, une substance comme le manganèse semble avoir davantage d'effets chez les personnes âgées (> 50 ans) (Mergler, 1999).

La rapidité qui caractérise la progression des personnes le long du continuum dépend non seulement du degré d'exposition, mais aussi des caractéristiques propres à la personne concernée (constitution génétique, âge, mode de vie, autres maladies, etc.). Par exemple, des études ont montré que la démence associée à l'alcoolisme est environ cinq fois plus élevée chez des travailleurs exposés aux solvants organiques (Cherry et coll., 1992). De plus, des facteurs sociaux peuvent également influencer cette détérioration (pauvreté, malnutrition, discrimination, absence d'autonomie). Souvent, ces facteurs n'agissent pas de façon linéaire, mais en interaction les uns avec les autres. Par exemple, les personnes plus pauvres, sous-alimentées et plus vulnérables devant la maladie vivent aussi dans les zones où l'on relève le plus de pollution ou de déchets toxiques. Aux États-Unis, l'enquête nationale sur la santé et la nutrition (National Health and Nutrition Examination Survey) a évalué le niveau sanguin de plomb chez les enfants de ce pays; les enfants les plus exposés étaient ceux qui vivaient dans de vieilles maisons, au sein de groupes minoritaires et dans des familles à faible revenu (Pirkle et coll., 1998).

**Figure 27.3** Effet d'une baisse de cinq points du quotient intellectuel (QI) sur la population



Adapté de Rice (1998)

L'évaluation des effets précoces sur des populations exposées permet d'intervenir au niveau de l'environnement plutôt que d'attendre l'apparition d'effets individuels. L'intervention en amont de la maladie permet des économies non seulement sur les coûts sanitaires, mais également sur les coûts sociaux et individuels.

## 5. CONCLUSION

Le système nerveux est très complexe et possède des capacités importantes de plasticité permettant de compenser les atteintes pendant un certain temps. Les substances neurotoxiques peuvent agir, entre autres, sur les neurotransmetteurs, l'influx nerveux des neurones du cerveau ou des nerfs périphériques, métabolisme des neurones ou des cellules gliales. Des substances, comme certains métaux, peuvent s'accumuler dans des endroits spécifiques du cerveau.

À cause de cette complexité, et pour bien comprendre le lien entre l'exposition à des substances chimiques et le fonctionnement du système nerveux, on s'appuie sur des études animales de nature mécanistique, des recherches sur les effets précoces dans les populations exposées, même à des niveaux relativement bas, et des études neuro-épidémiologiques sur les maladies neurodégénératives. L'ensemble de ces études permettra de mieux élucider les effets spécifiques à chacune des substances toxiques, ainsi qu'à des mélanges de substances.

Pour dresser un portrait de l'exposition aux substances toxiques et des effets de celles-ci sur une population, il faut tenir compte d'un cer-

tain nombre de facteurs lorsqu'on évalue le dysfonctionnement du système nerveux chez les personnes exposées. Plusieurs des fonctions régressent avec l'âge et peuvent le faire de façon différente selon la culture des personnes, leur niveau d'éducation et leur sexe. On peut comparer les effets sur des groupes sociodémographiques semblables ou recourir aux méthodes statistiques d'ajustement. Il importe cependant d'éviter certains écueils. Par exemple, des études ont démontré que, en ne tenant pas compte du facteur sexe, on peut parfois passer à côté de l'exposition des femmes qui se fait souvent dans des conditions différentes de celles des hommes et attribuer ainsi des différences d'effets au sexe plutôt qu'aux conditions d'exposition (Mergler, 1995, 1999; Messing, 1998). Parmi les autres facteurs, soulignons l'ethnicité (Bhopal et Donaldson, 1998) et la pauvreté (Pirkle et coll., 1998). Il convient donc de bien connaître les conditions d'exposition des populations si l'on veut bien comprendre leurs effets sur le système nerveux.

Parmi les questions d'actualité en neurotoxicologie, soulignons les effets des substances toxiques sur les liens entre les systèmes nerveux et endocrinien, le rôle de la susceptibilité génétique, les dimensions physique et sociale, la contribution des substances toxiques aux problèmes de développement et de comportement chez les enfants et sur le processus de vieillissement, ainsi que les effets cumulés et synergiques possibles de l'exposition à de faibles niveaux de contaminants multiples.

## Bibliographie

- ATSDR. «Toxicological Profile for Manganese (Update)», Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Department of Health & Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA, 2000.
- Baldwin, M., D. Mergler, F. Larribe, S. Belanger, R. Tardif, L. Bilodeau et K. Hudnell. «Bioindicator and exposure data for a population based study of manganese», *Neurotoxicology*, 20, 2-3, 1999, p. 343-353.
- Bhopal, R. et L. Donaldson. «White, European, Western, Caucasian, or what? Inappropriate labeling in research on race, ethnicity, and health», *Am J Public Health* 88, 1998, p. 1303-1307.
- Brenneman, K. A., B. A. Wong, M. A. Buccellato, E. R. Costa, E. A. Gross et D. C. Dorman. «Direct olfactory transport of inhaled manganese ((54)MnCl(2)) to the rat brain: toxicokinetic investigations in a unilateral nasal occlusion mode», *Toxicol Appl Pharmacol*, 169, 3, 2000, p. 238-248.
- Cherry, N. M., F. P. Labrèche et J. C. McDonald. «Organic brain damage and occupational solvent exposure», *Br J Ind Med*, 49, 1992, p. 776-781.
- Cordier, S., M. Garel, L. Mandereau, H. Morcel, P. Doineau, S. Gosme-Seguret, D. Josse, R. White et C. Amiel-Tison. «Neurodevelopmental investigations among methylmercury-exposed children in French Guiana», *Environ Res*, 89, 1, 2002, p. 1-11.
- Davidson, P. W., D. Palumbo, G. J. Myers, C. Cox, C. F. Shamlaye, J. Sloane-Reeves, E. Cernichiari, G. E. Wilding et T. W. Clarkson. «Neurodevelopmental outcomes of Seychellois children from the pilot cohort at 108 months following prenatal exposure to methylmercury from a maternal fish diet», *Environ Res*, 84, 1, 2000, p. 1-11.
- DeVeto, E. et R. A. Yokel. «The biological speciation and toxicokinetics of aluminium», *Environ Health Perspect*, 102, 1994, p. 940-951
- Dolbec, J., D. Mergler, C. J. Sousa Passos, S. Sousa de Morais et J. Lebel. «Methylmercury exposure affects motor performance of a riverine population of the Tapajos river, Brazilian Amazon», *Int Arch Occup Environ Health*, 73, 3, p. 195-203.
- Exley, C. «Aluminium and Alzheimer's Disease: the science that describes the link», Elsevier, Amsterdam, 2001.
- Finkelstein, Y., M. E. Markovitz et J. F. Rosen. «Low-level lead-induced neurotoxicity in children: an update on central nervous system effects», *Brain Res Rev*, 27, 1998, p. 168-176.
- Goyer, R. A. «Toxic Effects of Metals», dans *Casavett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons*, 5<sup>e</sup> édition, Klaassen, Curtis D. Editor, McGraw-Hill, Medical Publishing Division.
- Grandjean, P., P. Weihe, V. W. Burse, L. L. Needham, E. Storr-Hansen, B. Heinzow, F. Debes, K. Murata, H. Simonsen, P. Ellefsen, E. Budtz-Jorgensen, N. Keiding et R. F. White. «Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants», *Neurotoxicol Teratol*, 23, 4, 2001, p. 305-317.
- Grandjean, P., R. F. White, A. Nielsen, D. Cleary et E. C. de Oliveira Santos. «Methylmercury neurotoxicity in Amazonian children downstream from gold mining», *Environ Health Perspect*, 107,7, 1999, p. 587-591.
- Henriksson, J., J. Tallkvist et H. Tjalve. «Transport of manganese via the olfactory pathway in rats: dosage dependency of the uptake and subcellular distribution of the metal in the olfactory epithelium and the brain», *Toxicol Appl Pharmacol*, 156, 2, 1999, p. 119-128.
- Hochberg, F., G. Miller, R. Valenzuela, S. McNelis, T. Covington, G. Valdivia, B. Hochberg et J. W. Trutsman. «Late motor deficits of Chilean manganese miners: a blind control study». *Neurology*, 47, 3, 1996, p. 788-795.
- IPCS. «Neurotoxic Risk Assessment for Human Health: Principles and Approaches, Environmental Health Criteria 223, International Program on Chemical Safety, Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 2001. ([www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc223.htm](http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc223.htm))
- Iregren, A. «Psychological test performance in foundry workers exposed to low levels of manganese», *Neurotoxicol Teratol*, 12, 6, 1990, p. 673-675.
- Jacobson, J. L. et S. W., Jacobson. «Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero», *N Engl J of Med.*, 335, 1996, p. 783-789.

- Johnson, B. L., E. L. Baker, M. Batawi, R. Gilioli, H. Hänninen, A. M. Seppäläinen et C. Xinteras. *Prevention of neurotoxic illness in working populations*, John Wiley and Sons, New York, 1987.
- Klaassen, C. D. *Casarett & Doull's Toxicology : the Basic Science of Poisons*, 6<sup>e</sup> édition, McGraw-Hill, New York, 2001, 1236 p.
- Lebel, J., D. Mergler, F. Branches, M. Lucotte, M. Amorim, F. Larribe et J. Dolbec. «Neurotoxic effects of low-level methylmercury contamination in the Amazonian Basin», *Environ Res*, 79, 1, 1998, p. 20-32.
- Lucchini, R., E. Bergamaschi, A. Smargiassi, D. Festa et R. Apostoli. «Motor function, olfactory threshold, and hematological indices in manganese-exposed ferroalloy workers», *Environ Res*, 73, 1-2, 1997, p. 175-180.
- Lucchini, R., P. Apostoli, C. Perrone, D. Placidi, E. Albini, P. Migliorati, D. Mergler, M. P. Sassine, S. Palmi et L. Alessio. «Long-term exposure to "low levels" of manganese oxides and neuro-functional changes in ferroalloy workers», *Neurotoxicology*, 20, 2-3, 1999, p. 287-297.
- Marieb, E. N. *Anatomie et physiologie humaines*, 2<sup>e</sup> édition, Édition du Renouveau pédagogique inc., adaptation française de René Lachaine, Saint-Laurent, Québec, 1999.
- Mergler, D., M. Baldwin, S. Bélanger, F. Larribe, A. Beuter, R. Bowler, M. Panisset, R. Edwards, A. de Geoffroy, M. P. Sassine et K. Hudnell. «Manganese neurotoxicity, a continuum of dysfunction: results from a community based study», *Neurotoxicology*, 20, 2-3, 1999, p. 327-42.
- Mergler, D. «Adjusting For Gender Differences in Occupational Health Studies», dans Messing, K., B. Neis et L. Dumais (rédacteurs), *Invisible: Issues in Women's Occupational Health, La santé des travailleuses*, Gynergy Books, Chalottetown, 1995, p. 236-251.
- Mergler, D. «Combining quantitative and qualitative approaches in occupational health: towards a better understanding of the impact of work-related disorders», *Scand J Work, Environ Health*, 25, suppl, 1999, p. 54-60.
- Mergler, D., G. Huel, R. Bowler, A. Iregren, S. Belanger, M. Baldwin, R. Tardif, A. Smargiassi et L. Martin. «Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese». *Environ Res*, GA, 2, 1994, p. 151-180.
- Messing, K. *One-eyed Science: Occupational Health and Women Workers*, Temple University Press, Philadelphie, 1998.
- Perl, D. P. et P. F. Good. «Aluminium environment and central nervous system disease», *Environ Tech Lett*, 9, 1988, p. 901-906.
- Pirkle, J. L., R. B. Kaufman, D. J. Rody, T. Hickman, E. W. Gunter et D. C. Paschal. «Exposure of the US population to lead, 1991-1994», *Environ Health Perspect*, 106, 1998, p. 745-760.
- Rice, D. «Issues in developmental neurotoxicology: interpretation and implications of the data», *Can J Public Health*, 89, suppl. 1, 1998, p. S31-36.
- Rodier, J. «Manganese poisoning in Moroccan miners», *Brit J Ind Med*, 12, 1955, p. 21-35.
- Rodier, D. J. et M. G. Zeeman. «Ecological Risk Assessment», dans L. G. Cockerman et B. Shane (rédacteurs) *Basic Environmental Toxicology*, CRC Press, Boca Raton, 1994, 582 p.
- Roels, H., R. Lauwerys, J. R. Buchet, R. Genet, M. J. Sarhan, I. Hanotiau, M. de Fays, A. Bernard et D. Stanescu. «Epidemiological survey among workers exposed to manganese: effects on lung, central nervous system, and some biological indices», *Am J Ind Med*, 11, 3, 1987, p. 307-27.
- Sassine, M. R., D. Mergler, R. Bowler et H. K. Hudnell. «Manganese accentuates adverse mental health effects associated with alcohol use disorders», *Biol Psychiatry*, 51, 11, 2002, p. 909-921.
- Silbergeld, E. K. «Preventing lead poisoning in children», *Annual Rev Public Health*, 18, 1997, p. 187-210.
- Spencer, P. S. et H. H. Schaumburg. *6th Ed., Experimental and Clinical Neurotoxicology*, Oxford University Press, New York, 2000.
- Walkowiak, J., J.-A. Wiener, A. Fastabend, B. Heinzow, U. Kramer, E. Schmidt, H.-J. Steingrüber, S. Wundram et G. Winneke. «Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood», *Lancet*, 358, 2001, p. 1602-1607.