

Valeur guide sanitaire pour le manganèse dans l'eau potable

AVIS SCIENTIFIQUE

Valeur guide sanitaire pour le manganèse dans l'eau potable

AVIS SCIENTIFIQUE

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie

Décembre 2017

*Institut national
de santé publique*

Québec 

AUTEUR

Groupe scientifique sur l'eau

RÉDACTEURS

Marie-Hélène Bourgault

Denis Gauvin

Patrick Levallois

Mathieu Valcke

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie

AVEC LA COLLABORATION DE

Membres externes du Comité d'experts sur les risques chimiques de l'eau (CERCeau)

Benoît Barbeau, École Polytechnique de Montréal

Michèle Bouchard, Université de Montréal

Sami Haddad, Université de Montréal

Manuel Rodriguez, Université Laval

Michel Savard, Direction de santé publique des Laurentides*

Cathy Vaillancourt, INRS-Institut Armand-Frappier

MISE EN PAGE ET RÉVISION

Katia Raby

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie

* Membre du Comité d'experts sur les risques chimiques de l'eau (CERCeau) au moment de la rédaction de l'avis.

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Dépôt légal – 1^{er} trimestre 2020
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISBN : 978-2-550-85850-8 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2020)

Avant-propos

Le Groupe scientifique sur l'eau (GSE) de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a pour mandat de fournir une expertise-conseil au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) du Québec et aux directions de santé publique (DSPublique) concernant les risques associés au contact avec différents types d'eau. Il donne ainsi son avis sur les propositions de Santé Canada en matière de critères de qualité de l'eau potable. Il fait aussi des recommandations pour la mise à jour du Règlement sur la qualité de l'eau potable du Québec. Le présent avis répond à une demande du MSSS, reçue en mai 2017, concernant la dérivation d'une valeur guide sanitaire (VGS) pour le manganèse dans l'eau potable.

Table des matières

1	Norme actuelle et valeur guide sanitaire recommandée par le Groupe scientifique sur l'eau de l'INSPQ	1
2	Évaluation du risque pour la santé	3
2.1	Identification du contaminant	3
2.2	Sources d'exposition	3
2.3	Métabolisme	3
2.4	Bénéfices pour la santé	4
2.5	Risques pour la santé	4
2.5.1	Études épidémiologiques sur les effets neurologiques de l'ingestion de manganèse par l'intermédiaire de l'eau	4
2.5.2	Études animales sur les effets neurologiques de l'ingestion de manganèse.....	5
2.6	Normes et VGS existantes.....	6
2.6.1	VGS de Santé Canada.....	6
2.6.2	VGS de la U.S. EPA, de l'OMS et du Minnesota Department of Health	6
2.6.3	VGS de l'INSPQ	7
3	Conclusion	9
4	Références.....	11
	Annexe 1 Établissement de la VGS chronique pour le manganèse par le GSE	17

1 Norme actuelle et valeur guide sanitaire recommandée par le Groupe scientifique sur l'eau de l'INSPQ

Actuellement, aucune norme relative au manganèse ne figure dans le Règlement sur la qualité de l'eau potable du Québec (1). Cependant, le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable de Santé Canada a récemment proposé une nouvelle concentration maximale acceptable (CMA) de 120 µg/L pour cet élément¹. Un objectif d'ordre esthétique de 20 µg/L est également recommandé par le même comité (2).

Le Groupe scientifique sur l'eau (GSE) de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) propose de son côté qu'une valeur guide sanitaire (VGS) de 60 µg/L soit considérée lors de l'établissement d'une concentration maximale de manganèse dans l'eau potable au Québec. Cette VGS se base sur la protection des personnes vulnérables, en particulier les nourrissons alimentés par du lait de préparation commerciale reconstitué avec de l'eau du robinet.

Il est important de noter que ni les aspects organoleptiques ni les considérations de faisabilité technique et économique ne sont pris en compte lors de l'établissement de la VGS.

¹ La nouvelle recommandation de Santé Canada a été mise en ligne le 10 mai 2019, et elle peut être consultée à l'adresse suivante : <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/publications/healthy-living/guidelines-canadian-drinking-water-quality-guideline-technical-document-manganese/pub-manganese-0212-2019-fra.pdf>

2 Évaluation du risque pour la santé

2.1 Identification du contaminant

Le manganèse est présent de façon naturelle dans l'environnement et est l'un des métaux les plus abondants de la croûte terrestre (3). Il est détecté à diverses concentrations dans l'eau potable. Généralement, les concentrations sont plus élevées dans l'eau potable d'origine souterraine. D'ailleurs, des sources anthropiques peuvent accroître l'exposition à cette substance par l'entremise de l'eau potable, entre autres, lorsqu'il y a rejet de déchets industriels et exploitation de mines ou de sites d'enfouissement (2).

Le manganèse se trouve également dans la plupart des aliments et peut y être ajouté comme complément alimentaire. Ce métal est en outre utilisé dans une grande variété de produits comme les engrais, les cosmétiques, les pièces pyrotechniques, les piles sèches et les peintures (3).

2.2 Sources d'exposition

L'air, l'eau et le sol peuvent être des sources d'exposition au manganèse, mais il est reconnu que les aliments en constitueraient le principal apport (3). Santé Canada précise que la forme principale de manganèse présente dans l'eau potable serait plus facilement assimilable quand l'eau est ingérée à jeun par comparaison avec les formes de manganèse ingérées par l'entremise des aliments (2). De plus, le lait de préparation commerciale reconstitué avec de l'eau potable peut contribuer de façon significative à l'exposition du nourrisson au manganèse (voir l'annexe 1).

Les concentrations en manganèse de l'eau potable sont habituellement inférieures à 100 µg/L (2). Au Québec, ce métal n'étant actuellement pas inclus comme paramètre obligatoire d'analyse dans le cadre du Règlement sur la qualité de l'eau potable (1), les exploitants de réseaux d'alimentation en eau potable possèdent peu de données à son sujet.

Afin de documenter la situation, le ministère de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques (MELCC) a effectué, de 2010 à 2014, un suivi de la concentration de manganèse dans l'eau potable d'une centaine de réseaux municipaux et institutionnels (écoles, centres de la petite enfance) alimentés en eau souterraine au Québec (4). Les résultats d'analyse démontrent que 15 % de ces réseaux excèdent la concentration maximale acceptable de 120 µg/L proposée par Santé Canada. En ce qui concerne la recommandation d'ordre esthétique de 20 µg/L, ce sont 27 % des réseaux échantillonnés qui ont une concentration supérieure à cette valeur (A. Bolduc, MELCC, communication personnelle, octobre 2017).

2.3 Métabolisme

Le manganèse ingéré est soumis à des processus homéostatiques qui assurent le maintien de la charge corporelle en manganèse (5). Outre l'absorption au niveau gastro-intestinal, l'excrétion biliaire et pancréatique (avec élimination par les fèces) assurerait en bonne partie l'homéostasie du manganèse (6)². Toutefois, l'efficacité de ce processus varierait en fonction de l'âge. En effet, alors que l'absorption du manganèse ingéré est habituellement faible chez les adultes – 1 à 8 %, elle serait plus notable chez les nourrissons, particulièrement après la naissance – 20 à 40 % (3, 5, 6). Par ailleurs, l'excrétion de manganèse est pratiquement absente chez les nouveau-nés de plusieurs

² Très peu de manganèse est éliminé par l'intermédiaire de l'urine (soit 0,1 à 2 %), de la sueur ou du lait maternel (5).

espèces animales (6). De telles données concernant les nouveau-nés humains ne sont toutefois pas disponibles (3). De nombreux autres facteurs peuvent influencer l'absorption et l'excrétion du manganèse, telles l'interaction avec le fer (une diminution de la concentration en fer ingéré augmente l'absorption du manganèse), ou encore la forme chimique du manganèse (3, 5, 6). Enfin, le manganèse est largement distribué dans l'organisme, s'accumulant surtout dans le foie, le pancréas et les reins (3).

2.4 Bénéfices pour la santé

Le manganèse est un oligoélément essentiel. Il entre dans la constitution de certains métalloenzymes et active le fonctionnement de très nombreux enzymes ayant des fonctions importantes (7,8). Il est ainsi essentiel pour plusieurs fonctions vitales dont la croissance osseuse, le développement du système nerveux central et de la fonction reproductive, le fonctionnement des mitochondries, le métabolisme des glucides et des lipides ainsi que le fonctionnement du système immunitaire (7). Chez de multiples espèces animales, une diète pauvre en manganèse a engendré de nombreux effets délétères. Par contre, chez les humains, l'effet d'une carence en manganèse est moins bien documenté (9,10).

Le Food and Nutrition Board de la National Academy of Medicine des États-Unis, anciennement nommé Institute of Medicine, (9) a fixé les apports adéquats en manganèse selon l'âge sur la base de l'apport moyen provenant de l'alimentation (estimé pour le nourrisson de moins de 6 mois nourri au moyen de l'allaitement ainsi que pour l'adulte à l'aide d'un questionnaire alimentaire et d'une table de conversion). De même, le Food and Nutrition Board a pris en compte, pour fixer ces apports, des populations chez lesquelles aucune carence n'avait été rapportée. L'apport adéquat en manganèse a donc été estimé à 3 µg/jour pour les nourrissons de moins de 6 mois, à 0,6 mg/jour pour les enfants âgés de 7 à 12 mois et à 2,3 mg/jour pour les adultes.

2.5 Risques pour la santé

Le système nerveux central est le principal organe cible de la toxicité du manganèse (11). Le résumé des risques présenté ci-dessous se limite ainsi aux effets neurologiques pouvant résulter de la consommation d'eau.

2.5.1 ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR LES EFFETS NEUROLOGIQUES DE L'INGESTION DE MANGANÈSE PAR L'INTERMÉDIAIRE DE L'EAU

Très peu d'études épidémiologiques ont été réalisées chez l'adulte. Toutefois, ces études ont parfois observé des effets neurologiques comparables à ceux notés lors d'expositions professionnelles par inhalation, c'est-à-dire des effets de type parkinsonien souvent regroupés sous l'appellation *manganisme* (12). Ainsi, Kawamura *et al.* (3) ont rapporté qu'au Japon un groupe de 25 personnes âgées, ayant consommé de l'eau dont la concentration en manganèse était de 15 à 30 mg/L, avaient manifesté des troubles neurologiques importants ressemblant à du manganisme. Cependant, il n'est pas possible d'exclure que d'autres facteurs aient pu conduire à ces symptômes. Par ailleurs, une étude épidémiologique quasi expérimentale, réalisée en Grèce auprès de 188 personnes âgées ayant subi un examen clinique, a constaté que les résidents vivant dans une municipalité exposée à des niveaux de manganèse dans l'eau d'environ 2 mg/L présentaient plus de symptômes de type parkinsonien qu'un groupe témoin qui consommait une eau contenant de faibles concentrations de manganèse (4 à 15 µg/L). Aucun autre facteur ne semblait expliquer les différences observées (13). Finalement, une étude allemande ayant le même devis que l'étude grecque (14), mais réalisée auprès de personnes moins exposées (300 µg/L) et moins âgées, n'a pas noté de tels effets.

Les études réalisées chez l'enfant sont, quant à elles, beaucoup plus nombreuses. Ces études rapportent d'ailleurs assez fréquemment certains effets sur le développement de l'enfant, particulièrement des effets sur les fonctions cognitives et, secondairement, des effets sur les fonctions motrices et le comportement (15,16). Il est cependant difficile de tirer des conclusions définitives de ces études. D'une part, la majorité d'entre elles sont des études de type transversal (ce type d'étude étant sujet à différents biais), et, d'autre part, les principales études prospectives réalisées jusqu'à maintenant ne se sont pas attardées à l'apport venant de l'eau (16). Très récemment, deux études prospectives ont fait état de résultats contradictoires quant à l'effet du manganèse présent dans l'eau. Rahman *et al.* (17) ont suivi 1 265 enfants au Bangladesh exposés au manganèse par l'intermédiaire de l'eau, du stade *in utero* à l'âge de 10 ans. Une augmentation du manganèse dans l'eau (niveaux médians allant de 200 à 350 µg/L) était associée à des effets bénéfiques sur le développement cognitif des filles, alors qu'elle était associée à des effets négatifs sur le comportement des garçons. Dion *et al.* (18) ont, quant à eux, suivi 290 enfants au Québec pendant environ 4,5 ans (âge moyen des enfants = 14 ans). Un effet délétère sur le quotient intellectuel des filles a été observé, alors que l'inverse a été constaté chez les garçons. La concentration de manganèse dans l'eau était beaucoup plus faible que dans l'étude précédente (moyenne géométrique de 14,5 µg/L). De plus, aucune évaluation historique de l'exposition des enfants n'a été effectuée.

En conclusion, même si certains effets neurologiques ont été observés dans les études épidémiologiques réalisées autant chez des adultes que chez des enfants, il est difficile de tirer des conclusions précises de ces études, qui pourraient être employées en analyse quantitative du risque.

2.5.2 ÉTUDES ANIMALES SUR LES EFFETS NEUROLOGIQUES DE L'INGESTION DE MANGANÈSE

Plusieurs études ont évalué les effets neurologiques du manganèse chez les rats, les souris et les primates (3). Les animaux testés étaient exposés au manganèse surtout par l'intermédiaire de l'eau administrée par gavage. Dans un nombre restreint d'études effectuées à hautes doses, des effets s'apparentant à ceux du manganisme ont été constatés, et ces effets ont également été observés lorsque le manganèse était inhalé. La majorité des études animales a néanmoins porté sur une série d'autres effets moteurs et comportementaux, et, plus récemment, sur des effets cognitifs mesurés chez des animaux adultes ou en développement exposés de manière sous-chronique. L'ensemble de ces études a aussi permis de mettre en lumière plusieurs altérations de paramètres biochimiques du système nerveux. Il est important de noter toutefois que les doses testées lors de ces études variaient au moins d'un facteur de 1 000. De plus, il existe plusieurs incohérences dans les relations doses-réponses observées. Ceci dit, le mécanisme d'action toxique du manganèse sur le système nerveux des animaux est complexe et n'est pas encore complètement élucidé. Il impliquerait notamment une altération de la transmission de la dopamine (19).

En dépit de ces incohérences, les résultats publiés par plusieurs auteurs permettent de constater que les nouveau-nés et les nourrissons sont plus sensibles aux effets neurologiques du manganèse. La VGS proposée par le GSE s'appuie donc sur les effets notés chez les animaux nouveau-nés auxquels du manganèse a été administré par voie orale par l'intermédiaire de l'eau (voir la section 2.6). Les études retenues pour la détermination de la VGS sont celles considérées comme les plus valides, en particulier celles au cours desquelles les facteurs potentiellement confondants ont été le mieux contrôlés (voir l'annexe 1).

2.6 Normes et VGS existantes

Aux États-Unis, il n'y a pas de norme fédérale pour le manganèse, mais ce pays se sert d'un critère secondaire de 50 µg/L. Ce critère est fondé sur des aspects d'ordre esthétique (20). En Europe, la référence de qualité pour le manganèse est également de 50 µg/L, mais les fondements de cette norme ne sont pas détaillés (21). Quelques organismes ont pour leur part proposé des VGS (sans valeur légale). Ces valeurs sont décrites ci-dessous puis résumées dans le tableau 1. La VGS proposée par le GSE est également décrite ci-dessous et est comparée aux autres valeurs.

2.6.1 VGS DE SANTÉ CANADA

Santé Canada a retenu une série d'études ayant mis en évidence des effets neurologiques (moteurs, comportementaux et cognitifs) chez des rats nouveau-nés exposés au manganèse par l'intermédiaire de l'eau de consommation. Lors de chacune de ces études, du manganèse a été administré à des rats mâles par voie orale le jour suivant leur naissance, et ce, jusqu'à 21 jours après. Les doses de manganèse, soit 0, 25 et 50 mg de Mn/kg de p.c.-jour, étaient administrées *per os* aux rats à l'aide d'une micropipette, sous forme de chlorure de manganèse ($MnCl_2 \cdot 4H_2O$). Le point de départ (POD) retenu par Santé Canada est un LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*) de 25 mg/kg de p.c.-jour, auquel un facteur d'incertitude de 1 000 a été appliqué. Ainsi, à partir des résultats de ces études, l'organisme a dérivé une dose de référence de 25 µg/kg de p.c.-jour (2).

En fonction de cette dose de référence, Santé Canada a calculé une VGS (nommée *Health Based Value*) de 117 µg/L (arrondie à 120 µg/L) en utilisant les paramètres d'exposition d'un nourrisson (âgé de 0 à 6 mois) qui consomme du lait de préparation commerciale reconstitué avec de l'eau potable. De plus, aux fins du calcul de la VGS, la contribution relative de la dose d'exposition par l'eau potable à la dose d'exposition totale du nourrisson (RSC) au manganèse a été estimée à 50 %. Comme les effets sur le développement qui sous-tendent la VGS sont considérés comme les plus sensibles, aucune autre VGS fondée sur des études d'exposition chronique n'a été déterminée. Finalement, la CMA retenue par le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable de Santé Canada correspond à la VGS de 120 µg/L.

2.6.2 VGS DE LA U.S. EPA, DE L'OMS ET DU MINNESOTA DEPARTMENT OF HEALTH

La U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA) a calculé une dose de référence de 47 µg/kg de p.c.-jour fondée sur la limite supérieure de l'apport alimentaire en manganèse. Cet apport proviendrait d'une alimentation typique occidentale et végétarienne, qui n'entraînerait aucun effet néfaste chez l'adulte (22). La dose calculée a été considérée comme un NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*), et un facteur d'incertitude de 3 a ensuite été appliqué à ce NOAEL. La VGS (nommée *Health Advisory*) de 300 µg/L est calculée par la U.S. EPA en utilisant les paramètres d'exposition d'un adulte et une RSC de 20 %.

Comme la U.S. EPA, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) fonde sa VGS (nommée *Health Based Value*) sur la limite supérieure de l'apport alimentaire en manganèse chez l'adulte. La différence dans les valeurs finales (400 µg/L pour l'OMS comparativement à 300 µg/L pour la U.S. EPA) réside dans les valeurs des paramètres d'exposition utilisés.

De son côté, le Minnesota Department of Health (MDH) s'appuie, tout comme Santé Canada, sur les effets neurodéveloppementaux constatés chez les rats exposés au manganèse au début de leur vie et calcule une VGS de 100 µg/L – voir le tableau 1 (23). De la même manière que la VGS de Santé Canada, cette VGS (nommée *Risk Assessment Advice*) est obtenue à partir des paramètres

d'exposition d'un nourrisson consommant du lait de préparation commerciale reconstitué avec de l'eau potable ainsi qu'une RSC de 50 %. Il faut noter que le MDH applique cette VGS uniquement aux nourrissons (< 1 an). En ce qui concerne les enfants plus âgés et les adultes, le MDH se sert de la VGS de la U.S. EPA, soit de celle de 300 µg/L (23).

2.6.3 VGS DE L'INSPQ

Le GSE de l'INSPQ a établi une VGS chronique de 60 µg/L pour le manganèse dans l'eau potable; la démarche ayant mené à la détermination de cette VGS est détaillée à l'annexe 1. Le GSE retient comme effet critique, de la même manière que Santé Canada et le MDH, les effets neurologiques observés chez des rats nouveau-nés exposés au manganèse. La dose retenue comme POD est donc également de 25 mg/kg de p.c.-jour (voir le tableau 1). À ce POD, le GSE applique un facteur d'incertitude total de 450³ et obtient donc une dose de référence de 55 µg/kg de p.c.-jour, ce qui la situe entre la dose de référence déterminée par Santé Canada (25 µg/kg de p.c.-jour) et celle du MDH (83 µg/kg de p.c.-jour).

Afin de calculer la VGS, les paramètres d'exposition du nourrisson alimenté par du lait de préparation commerciale reconstitué avec de l'eau potable et une contribution relative de la source (RSC) de 20 % sont appliqués conformément au guide du GSE intitulé *Méthodologie d'élaboration de valeurs guides sanitaires chroniques pour les contaminants chimiques de l'eau potable* (24) – voir l'annexe 1. Ainsi, la VGS de 60 µg/L déterminée par le GSE est plus faible que celles proposées par les autres organismes cités dans le tableau 1.

³ Soit 10 pour l'extrapolation interspèces, 5 pour la variabilité interindividuelle chez l'humain, 3 pour l'extrapolation d'un LOAEL vers un NOAEL et 3 pour les lacunes dans la base de données.

Tableau 1 Valeurs guides sanitaires (VGS) recommandées par différents organismes

Organisme	Santé Canada	U.S. EPA	OMS ^A	MDH ^B	GSE
Année de publication	2017	2004	2017	2012	2017
Nom de la VGS	<i>Health Based Value</i>	<i>Health Advisory</i>	<i>Health Based Value</i>	<i>Risk Assessment Advice</i>	Valeur guide sanitaire
VGS (µg/L)	120	300	400	100	60
Étude de base/espèce	Kern <i>et al.</i> , Kern et Smith, Beaudin <i>et al.</i> (25-27) Rats	OMS, Schroeder <i>et al.</i> , NRC (28-30) Humains	IOM (9) Humains	Kern <i>et al.</i> (25) Rats	Kern <i>et al.</i> , Kern et Smith, Beaudin <i>et al.</i> (25-27,31) Rats
Point de départ (mg/kg de p.c.-jour)	25 (LOAEL)	0,140 (NOAEL)	0,183 (NOAEL)	25 (LOAEL)	25 (LOAEL)
Facteur d'incertitude total	1 000	3	3	300	450
Dose de référence (µg/kg de p.c.-jour)	25	47	61	83	55
Poids corporel (kg)	7	70	60	-	6,7
Contribution relative de la source (%)	50	20	20	50	20
Consommation quotidienne d'eau potable (L/j)	0,75	2	2	0,289 ^C	1,22

^A L'OMS calcule une VGS, mais ne propose pas de recommandation officielle.

^B VGS s'appliquant seulement aux nourrissons âgés de 1 an et moins.

^C Consommation par Kg de poids corporel prise en compte pour un enfant de 0 à 1 mois.

3 Conclusion

Actuellement, aucune norme relative au manganèse ne figure dans le Règlement sur la qualité de l'eau potable du Québec. Le présent avis fait suite à une demande du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) en lien avec la présence de manganèse dans l'eau potable. Après une révision de la littérature scientifique et la consultation d'experts, le Groupe scientifique sur l'eau de l'Institut national de santé publique du Québec propose une valeur guide sanitaire (VGS) de 60 µ/L à prendre en compte lors de l'établissement d'une concentration maximale de manganèse dans l'eau potable au Québec. Cette VGS se base sur la protection des personnes vulnérables, en particulier les nourrissons alimentés par du lait de préparation commerciale reconstitué avec de l'eau du robinet.

4 Références

1. Règlement sur la qualité de l'eau potable, RLRQ c Q-2, r. 40 [En ligne]. (1^{er} avril 2016). Disponible : <http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/Q2/Q2R40.htm>
2. Gouvernement du Canada. Guidelines for Canadian drinking water quality - Guideline technical document: manganese [En ligne]. Gouvernement du Canada; 2017. Disponible : <http://canadiensensante.gc.ca/health-system-systeme-sante/consultations/manganese/alt/manganese-fra.pdf>
3. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for manganese [En ligne]. Atlanta : Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2012. Disponible : <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=102&tid=23>
4. Ministère du Développement durable, de l'Environnement et de la Lutte contre les Changements climatiques. Bilan de la qualité de l'eau potable au Québec 2010-2014. [En ligne]. Ministère du Développement durable, de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques; 2016. Disponible : <http://www.mddelcc.gouv.qc.ca/eau/potable/bilans/bilan-qualite2010-2014.pdf>
5. Organisation mondiale de la Santé. Manganese in drinking-water. Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality [En ligne]. Genève : Organisation mondiale de la Santé; 2011. Disponible : https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/manganese.pdf
6. Aschner M, Erikson KM, Dorman DC. Manganese dosimetry: species differences and implications for neurotoxicity. *Crit Rev Toxicol.* 2005; 35(1) : 1–32.
7. Hurley LS, Keen CL. Manganese. Dans : Mertz W, Underwood EJ, rédacteurs. *Trace elements in human and animal nutrition.* 5^e éd. Orlando : Academic Press; 1986. p. 185–223.
8. Keen CL, Zidenberg-Cherr S, Lönnerdal B. Nutritional and toxicological aspects of manganese intake: an overview. Dans : Mertz W, rédacteur. *Risk assessment of essential elements: proceedings of the workshop [near Washington, DC, on March 10-12, 1992].* Washington, DC : ILSI Press; 1994. p. 221–35.
9. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc [En ligne]. Washington (DC) : National Academies Press (US); 2001. Disponible : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222310/>
10. Saric M, Lucchini R. Manganese. Dans : Nordberg G, rédacteur. *Handbook on the toxicology of metals.* 3^e éd. Amsterdam, Boston : Academic Press; 2007. p. 645–74.
11. O'Neal SL, Zheng W. Manganese toxicity upon overexposure: a decade in review. *Curr Environ Health Rep* [En ligne]. 2015; 2(3) : 315–28.

12. Santé Canada. Évaluation du risque pour la santé humaine du manganèse inhalé : sommaire du document [En ligne]. Gouvernement du Canada; 2010. Disponible : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/publications/vie-saine/evaluation-risque-pour-sante-humaine-manganese-inhale-sommaire-document.html>
13. Kondakis XG, Makris N, Leotsinidis M, Prinou M, Papapetropoulos T. Possible health effects of high manganese concentration in drinking water. Arch Environ Health. 1989;44(3) : 175–8.
14. Vieregge P, Heinzow B, Korf G, Teichert HM, Schleifenbaum P, Möisinger HU. Long term exposure to manganese in rural well water has no neurological effects. Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol. 1995; 22(4) : 286–9.
15. Bjørklund G, Chartrand MS, Aaseth J. Manganese exposure and neurotoxic effects in children. Environ Res. 2017; 155 : 380–4.
16. Coetzee DJ, McGovern PM, Rao R, Harnack LJ, Georgieff MK, Stepanov I. Measuring the impact of manganese exposure on children's neurodevelopment: advances and research gaps in biomarker-based approaches. Environ Health. 2016; 15(1) : 91.
17. Rahman SM, Kippler M, Tofail F, Bölte S, Hamadani JD, Vahter M. Manganese in drinking water and cognitive abilities and behavior at 10 years of age: a prospective cohort study. Environ Health Perspect. 2017; 125(5) : 057003.
18. Dion L-A, Saint-Amour D, Sauvé S, Barbeau B, Mergler D, Bouchard MF. Changes in water manganese levels and longitudinal assessment of intellectual function in children exposed through drinking water. Neurotoxicology. 2018; 64 : 118–25.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161813X17301766?via%3Dihub>.
19. Neal AP, Guilarte TR. Mechanisms of lead and manganese neurotoxicity. Toxicol Res. 2013; 2(2) :99–114.
20. United States Environmental Protection Agency. Secondary drinking water standards: guidance for nuisance chemicals [En ligne]. U.S. Environmental Protection Agency; 2016. Disponible : <https://www.epa.gov/dwstandardsregulations/secondary-drinking-water-standards-guidance- nuisance-chemicals>
21. Conseil de l'Union européenne. Directive n° 98/83/CE du 03/11/98 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine, JOCE n° L 330 du 5 décembre 1998 et rectificatif. JOCE n° L 111 du 20 avril 2001 [En ligne]. Conseil de l'Union européenne; 2015. Disponible : <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1998L0083:20090807:FR:PDF>
22. United States Environmental Protection Agency. Drinking water health advisory for manganese [En ligne]. Report No.: EPA-822-R-04-003. Washington DC : United States Environmental Protection Agency; 2004. Disponible : https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-09/documents/support_cc1_magnese_dwreport_0.pdf
23. Minnesota Department of Health. 2012 Health based guidance for groundwater. Manganese (Mn) [En ligne]. Minnesota Department of Health; 2012. La version de 2012 n'est plus disponible. La version mise à jour est disponible à : <https://www.health.state.mn.us/communities/environment/risk/docs/guidance/gw/manganese.pdf>
24. Groupe scientifique sur l'eau. Méthodologie d'élaboration de valeurs guides sanitaires chroniques pour les contaminants chimique de l'eau potable. Institut national de santé publique du Québec; 2017 (document de travail).

25. Kern CH, Stanwood GD, Smith DR. Prewaning manganese exposure causes hyperactivity, disinhibition, and spatial learning and memory deficits associated with altered dopamine receptor and transporter levels. *Synapse*. 2010; 64(5) : 363–78.
26. Kern CH, Smith DR. Prewaning Mn exposure leads to prolonged astrocyte activation and lasting effects on the dopaminergic system in adult male rats. *Synapse*. 2011; 65(6) :532–44.
27. Beaudin SA, Nisam S, Smith DR. Early life versus lifelong oral manganese exposure differently impairs skilled forelimb performance in adult rats. *Neurotoxicol Teratol*. 2013; 38: 36–45.
28. WHO Expert Committee on Trace Elements in Human Nutrition et Organisation mondiale de la Santé. Trace elements in human nutrition: manganese. Report of a WHO expert committee, rencontre de Genève – 9 au 19 avril 1973. Genève : Organisation mondiale de la Santé; 1973. p. 34–6.
29. Schroeder HA, Balassa JJ, Tipton IH. Essential trace metals in man: manganese. A study in homeostasis. *J Chronic Dis*. 1966; 19(5) : 545–71.
30. National Research Council (US) Subcommittee on Reproductive and Neurodevelopmental Toxicology. Biologic markers in reproductive toxicology [En ligne]. Washington, DC : National Academies Press (US); 1989. Disponible : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK218931/>
31. Beaudin SA, Strupp BJ, Strawderman M, Smith DR. Early postnatal manganese exposure causes lasting impairment of selective and focused attention and arousal regulation in adult rats. *Environ Health Perspect*. 2017; 125(2) : 230–7.
32. United States Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS) chemical assessment summary – Manganese; CASRN 7439-96-5 [En ligne]. United States Environmental Protection Agency; 1995. Disponible : https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0373_summary.pdf
33. Organisation mondiale de la Santé. Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first addendum [En ligne]. Genève : Organisation mondiale de la Santé; 2017. Disponible : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442376/>
34. Velazquez SF, Du J. Derivation of the reference dose for manganese. Dans : Risk assessment of essential elements. Mertz W, Abernathy C O, Olin SS, rédacteurs. Washington D.C. : ILSI Press; 1994. p. 253–66.
35. National Research Council. Recommended dietary allowances: 10th edition [En ligne]. Washington, D.C. : National Academies Press; 1989. Disponible : <http://www.nap.edu/catalog/1349>
36. Greger JL. Nutrition versus toxicology of manganese in humans: evaluation of potential biomarkers. *Neurotoxicology*. 1999; 20(2-3) : 205–12.
37. Ljung K, Vahter M. Time to re-evaluate the guideline value for manganese in drinking water? *Environ Health Perspect*. 2007; 115 (11) : 1533–8.
38. Sande K. Manganese in drinking water: new science and risk assessment challenges, présentation au Federal-State Toxicology Risk Analysis Committee de la U.S. EPA, Helena, MT, USA, 4 octobre 2011.

39. Vollet K, Haynes EN, Dietrich KN. Manganese exposure and cognition across the lifespan: contemporary review and argument for biphasic dose-response health effects. *Curr Environ Health Rep.* 2016; 3(4) : 392–404.
40. Golub MS, Hogrefe CE, Germann SL, Tran TT, Beard JL, Crinella FM, *et al.* Neurobehavioral evaluation of rhesus monkey infants fed cow's milk formula, soy formula, or soy formula with added manganese. *Neurotoxicol Teratol.* 2005; 27(4) : 615–27.
41. Chandra SV, Srivastava RS, Shukla GS. Regional distribution of metals and biogenic amines in the brain of monkeys exposed to manganese. *Toxicol Lett [En ligne].* 1979; 4(3) : 189–92. Disponible : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0378427479901310>
42. Gupta SK, Murthy RC, Chandra SV. Neuromelanin in manganese-exposed primates. *Toxicol Lett.* 1980; 6(1) : 17–20.
43. Guilarte TR, Chen M-K, McGlothlan JL, Verina T, Wong DF, Zhou Y, *et al.* Nigrostriatal dopamine system dysfunction and subtle motor deficits in manganese-exposed non-human primates. *Exp Neurol.* 2006; 202 (2) : 381–90.
44. Schneider JS, Decamp E, Koser AJ, Fritz S, Gonczi H, Syversen T, *et al.* Effects of chronic manganese exposure on cognitive and motor functioning in non-human primates. *Brain Res [En ligne].* 2006; 1118(1) : 222–31. Disponible : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1892239/>
45. Schneider JS, Decamp E, Clark K, Bouquio C, Syversen T, Guilarte TR. Effects of chronic manganese exposure on working memory in non-human primates. *Brain Res [En ligne].* 2009; 1258 : 86–95. Disponible : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2659542/>
46. Schneider JS, Williams C, Ault M, Guilarte TR. Chronic manganese exposure impairs visuospatial associative learning in non-human primates. *Toxicol Lett [En ligne].* 2013; 221(2) : 146–51. Disponible : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3864566/>
47. Schneider JS, Williams C, Ault M, Guilarte TR. Effects of chronic manganese exposure on attention and working memory in non-human primates. *Neurotoxicology [En ligne].* 2015; 48 : 217–22. Disponible <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4442708>
48. Verina T, Kihl SF, Schneider JS, Guilarte TR. Manganese exposure induces microglia activation and dystrophy in the substantia nigra of non-human primates. *Neurotoxicology [En ligne].* 2011; 32(2) : 215–26. Disponible : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3057349/>
49. Peres TV, Schettinger MRC, Chen P, Carvalho F, Avila DS, Bowman AB, *et al.* Manganese-induced neurotoxicity: a review of its behavioral consequences and neuroprotective strategies. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016; 17(1) : 57.
50. Tran TT, Chowanadisai W, Crinella FM, Chicz-DeMet A, Lönnerdal B. Effect of high dietary manganese intake of neonatal rats on tissue mineral accumulation, striatal dopamine levels, and neurodevelopmental status. *Neurotoxicology.* 2002; 23 (4-5) : 635–43.
51. Miller ST, Cotzias GC, Evert HA. Control of tissue manganese: initial absence and sudden emergence of excretion in the neonatal mouse. *Am J Physiol.* 1975; 229(4) : 1080–4.
52. Chandra SV, Shukla GS, Saxena DK. Manganese-induced behavioral dysfunction and its neurochemical mechanism in growing mice. *J Neurochem.* 1979; 33(6) : 1217–21.

53. McDougall SA, Reichel CM, Farley CM, Flesher MM, Der-Ghazarian T, Cortez AM, *et al.* Postnatal manganese exposure alters dopamine transporter function in adult rats: potential impact on nonassociative and associative processes. *Neuroscience*. 2008; 154(2) : 848–60.
54. Deskin R, Bursian SJ, Edens FW. Neurochemical alterations induced by manganese chloride in neonatal rats. *Neurotoxicology*. 1981; 2(1) : 65–73.
55. Kontur PJ, Fechter LD. Brain manganese, catecholamine turnover, and the development of startle in rats prenatally exposed to manganese. *Teratology*. 1985; 32(1) : 1–11.
56. Tran TT, Chowanadisai W, Lönnnerdal B, Le L, Parker M, Chicz-Demet A, *et al.* Effects of neonatal dietary manganese exposure on brain dopamine levels and neurocognitive functions. *Neurotoxicology*. 2002; 23(4-5) : 645–51.
57. Shukakidze A, Lazriev I, Mitagvariya N. Behavioral impairments in acute and chronic manganese poisoning in white rats. *Neurosci Behav Physiol*. 2003; 33(3) : 263–7.
58. Dorman DC, Struve MF, Vitarella D, Byerly FL, Goetz J, Miller R. Neurotoxicity of manganese chloride in neonatal and adult CD rats following subchronic (21-day) high-dose oral exposure. *J Appl Toxicol JAT*. 2000 Jun;20(3):179–87.
59. Brenneman KA, Cattley RC, Ali SF, Dorman DC. Manganese-induced developmental neurotoxicity in the CD rat: is oxidative damage a mechanism of action! *Neurotoxicology*. 1999; 20(2-3) : 477–87.
60. Le Duc J. Modulation du réflexe acoustique de sursaut et de l'inhibition par le prépulse : une comparaison entre les jeunes adultes et les âgés [Mémoire en ligne]. Montréal : Université de Montréal; 2013. Disponible : [https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/10619/Le%20Duc Jolyanne 2014 memoire.pdf?sequence=4&isAllowed=y](https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/10619/Le%20Duc%20Jolyanne%2014%20memoire.pdf?sequence=4&isAllowed=y)
61. Pålsson E, Söderlund G, Klamer D, Bergquist F. Noise benefit in prepulse inhibition of the acoustic startle reflex. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011; 214(3) : 675–85.
62. Davis CD, Zech L, Greger JL. Manganese metabolism in rats: an improved methodology for assessing gut endogenous losses. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1993;202(1) : 103–8.
63. Santé Canada. Deuxième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 2 (2009 à 2011) [En ligne]. Ottawa : Santé Canada; 2013. Disponible : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/sante-environnement-milieu-travail/rapports-publications/contaminants-environnementaux/deuxieme-rapport-biosurveillance-humaine-substances-chimiques-environnement-canada-sante-canada-2013.html#a8.9>
64. Aschner JL, Aschner M. Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Mol Aspects Med*. 2005; 26(4-5) : 353–62.
65. Mizoguchi N, Nishimura Y, Ono H, Sakura N. Manganese elevations in blood of children with congenital portosystemic shunts. *Eur J Pediatr*. 2001; 160(4) : 247–50.
66. World Health Organization et International Programme on Chemical Safety. Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration–response assessment. Harmonization Project Document No. 2 [En ligne]. Genève : World Health Organisation; 2005. Disponible : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43294/1/9241546786_eng.pdf

67. Spencer A. Whole blood manganese levels in pregnancy and the neonate. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 1999; 15(10) : 731–4.
68. Park S, Sim C-S, Lee H, Kim Y. Blood manganese concentration is elevated in infants with iron deficiency. *Biol Trace Elem Res* [En ligne]. 2013; 155(2) :184–9. Disponible : <https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-013-9782-9>
69. Reichel CM, Wacan JJ, Farley CM, Stanley BJ, Crawford CA, McDougall SA. Postnatal manganese exposure attenuates cocaine-induced locomotor activity and reduces dopamine transporters in adult male rats. *Neurotoxicol Teratol.* 2006; 28(3) : 323–32.
70. Ljung K, Palm B, Grandér M, Vahter M. High concentrations of essential and toxic elements in infant formula and infant foods - A matter of concern. *Food Chem.* 2011; 127(3) : 943–51.
71. Erikson KM, Thompson K, Aschner J, Aschner M. Manganese neurotoxicity: a focus on the neonate. *Pharmacol Ther.* 2007; 113(2) : 369–77.
72. Cockell KA, Bonacci G, Belonje B. Manganese content of soy or rice beverages is high in comparison to infant formulas. *J Am Coll Nutr.* 2004; 23(2) : 124–30.
73. Davidsson L, Cederblad A, Lönnerdal B, Sandström B. Manganese absorption from human milk, cow's milk, and infant formulas in humans. *Am J Dis Child.* 1989; 143(7) : 823–7.
74. Stastny D, Vogel RS, Picciano MF. Manganese intake and serum manganese concentration of human milk-fed and formula-fed infants. *Am J Clin Nutr.* 1984; 39(6) : 872–8.

Annexe 1

**Établissement de la VGS chronique
pour le manganèse par le GSE**

L'établissement de la VGS chronique pour le manganèse s'est effectué en conformité avec la démarche proposée dans le guide méthodologique du GSE intitulé *Méthodologie d'élaboration de valeurs guides sanitaires chroniques pour les contaminants chimiques de l'eau potable* (24).

VGS basée sur un effet toxique avec seuil de dose

Sélection d'une dose de référence

Étape 1 : Recension des doses de référence disponibles

La U.S. EPA (32,22), l'OMS (33), l'Agency for Toxic Substances and Disease Registry – ATSDR (3), le Minnesota Department of Health – MDH (23) et Santé Canada (2) proposent des doses de référence pour l'ingestion du manganèse (voir le tableau 1). Les doses de référence (RfD) recensées dérivent des données colligées chez les humains (3, 22, 23, 32, 33) ou chez les animaux de laboratoire (2, 23).

À l'exception du MDH, tous les organismes ont déterminé une RfD s'appliquant à l'ensemble de la population générale en situation d'exposition chronique. Le MDH a plutôt dérivé deux RfD. L'une est fondée sur les données humaines et s'applique aux individus âgés de 1 an et plus (RfD chronique), alors que l'autre est fondée sur les données animales et s'applique uniquement aux nourrissons de moins de 1 an (RfD à court terme). La RfD à court terme du MDH est néanmoins considérée dans la présente analyse, puisqu'il y a peu de doses de référence chroniques.

RfD fondées sur des données humaines

La U.S. EPA, l'OMS et l'ATSDR ont basé leur RfD sur l'apport alimentaire quotidien de manganèse chez l'adulte. Le MDH (23) a pour sa part repris telle quelle l'une des deux RfD de la U.S. EPA (22). La U.S. EPA (22) et l'OMS (33) appliquent en plus un facteur d'incertitude supplémentaire de 3 pour l'établissement de leur RfD lors d'expositions par l'eau potable. En effet, selon ces organismes, lorsque le manganèse est présent dans l'eau potable, il serait davantage biodisponible que lorsqu'il est présent dans les aliments. Enfin, la RfD proposée par l'ATSDR constitue une valeur non officielle.

RfD fondées sur des données animales

De leur côté, le MDH (23) et Santé Canada (2) appuient leur RfD sur des études toxicologiques réalisées chez des rats non sevrés (2, 23)⁴.

⁴ La nouvelle recommandation de Santé Canada a été mise en ligne le 10 mai 2019, et elle peut être consultée à l'adresse suivante : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/publications/vie-saine/recommandations-pour-qualite-eau-potable-canada-document-technique-manganese.html>

Tableau 1 Doses de référence pour l'ingestion de manganèse recommandées par différents organismes

Organisme	Année	POD (mg/kg p.c.-jour)	Type de POD	FI total	RfD (µg/kg p.c.-jour)
RfD fondées sur des données humaines					
U.S. EPA (32)	1995	0,140	NOAEL	1 ou 3 ^A	140 ou 47
U.S. EPA et MDH ^B (22, 23)	2004 et 2012	0,140 ^C	NOAEL	3	47
OMS (33)	2017	0,183 ^D	NOAEL	3	61
ATSDR (3)	2012	0,160	NOAEL	1	160 ^E
RfD fondées sur des données animales					
MDH (23)	2012	25	LOAEL	300	83 ^F
Santé Canada (2)	2017	25	LOAEL	1 000	25

^A FI s'appliquant uniquement aux expositions non alimentaires au manganèse (ex. : eau potable).

^B Le MDH (23) reprend exactement la même RfD que celle dérivée par la U.S. EPA en 2004 (22) et l'applique aux enfants âgés de 1 an et plus ou aux adultes.

^C La U.S. EPA retient un NOAEL de 10 mg/jour pour un adulte de 70 kg (donc arrondi à 0,140 mg/kg-jour).

^D L'OMS retient un NOAEL de 11 mg/jour pour un adulte de 60 kg (donc de 0,183 µg/kg p.c.-jour).

^E Valeur intérimaire.

^F Cette RfD s'applique uniquement aux nourrissons de moins de 1 an.

FI : Facteur d'incertitude.

p.c. : Poids corporel.

Étape 2 : Analyse et sélection d'un POD associé aux RfD recensées

RfD fondées sur des données humaines

La U.S. EPA, l'OMS et l'ATSDR ont évalué la possibilité de retenir les données épidémiologiques ayant caractérisé la neurotoxicité du manganèse par l'intermédiaire de l'eau potable⁵, à la fois chez les adultes et les enfants. Toutefois, tous ces organismes ont conclu que les incertitudes ayant trait à la caractérisation de l'exposition et à certains facteurs confondants potentiels (ex. : exposition à d'autres contaminants neurotoxiques par l'eau potable) ne permettaient pas d'utiliser ces données aux fins d'une évaluation quantitative du risque.

Ces mêmes organismes ont aussi examiné la possibilité de se servir des données colligées chez les animaux de laboratoire, mais ont jugé qu'ils ne pouvaient pas s'en servir non plus. Parmi les justifications apportées pour appuyer ce choix, les problèmes suivants étaient mentionnés : incohérences dans les relations doses-réponses issues d'études ayant mesuré différents effets neurologiques ainsi que dans différents contextes expérimentaux et sur différentes espèces; manque d'information concernant les doses totales de manganèse administrées – ex. : doses expérimentales en plus des doses alimentaires (3); différences importantes entre les besoins nutritionnels en manganèse des primates et des rongeurs ainsi que disparités entre les effets observés chez les primates humains et non humains et les rongeurs (5, 22, 33)⁶.

⁵ Ce que d'ailleurs la U.S. EPA a fait antérieurement lors de la détermination de sa RfD actuelle, soit avant 1995 (34).

⁶ La U.S. EPA et l'OMS font référence à des effets qui s'apparentent à ceux associés au manganisme, tels des tremblements, une perturbation de la démarche et de l'irritabilité.

Ainsi, les trois organismes mentionnés ci-dessus se sont tournés vers les données disponibles sur l'apport alimentaire en manganèse chez l'humain. Finalement, ils ont tous retenu le même POD, soit un NOAEL de 10 à 11 mg de manganèse/jour – voir le tableau 1 (3, 22, 32, 33). Cette valeur représente la limite supérieure de l'apport alimentaire en manganèse, qui proviendrait d'un végétarisme typique de l'Occident, lequel n'entraînerait aucun effet néfaste chez l'adulte.

Analyse du GSE

Pour établir leur NOAEL, la U.S. EPA, l'OMS et l'ATSDR n'ont pas analysé la littérature scientifique; ils se sont plutôt référés à d'autres sources qui concluent qu'un tel apport serait sécuritaire (9, 28–30, 35, 36). Or, après vérification du GSE, soit aucune donnée sur l'exposition au manganèse par l'alimentation ne se trouve dans les sources citées, soit ces sources renvoient à d'autres études limitées pour lesquelles aucun effet sur la santé n'a été mesuré. De plus, la plupart des sources citées ont été publiées au cours des années 1960 à 1980, ce qui ne reflète pas les connaissances actuelles. Il n'y a donc pas de données toxicologiques solides qui appuient ce NOAEL (37). C'est pourquoi le POD de la U.S. EPA, de l'OMS et de l'ATSDR, se fondant sur de telles données chez l'humain, n'est pas retenu par le GSE pour établir la VGS du manganèse.

RfD fondées sur des données animales

Considérant le poids de la preuve scientifique grandissant selon lequel la neurotoxicité chez les enfants constituerait l'effet critique du manganèse contenu dans l'eau, le MDH⁷ et Santé Canada ont évalué la possibilité d'appuyer leur RfD sur les données épidémiologiques disponibles. Ils ont toutefois conclu qu'en raison de leurs limites, celles-ci ne pouvaient pas être utilisées aux fins d'évaluations du risque (2, 38). Par contre, plutôt que de se tourner vers l'apport alimentaire de manganèse chez l'humain, ils ont plutôt privilégié les données animales, sans toutefois justifier ce choix au regard des limites soulevées par la U.S. EPA, l'OMS et l'ATSDR.

Ainsi, le même POD, soit un LOAEL de 25 mg/kg-jour, a été retenu par le MDH (23) et Santé Canada – voir le tableau 1 (2). Cette valeur est issue d'une série de trois études réalisées par un groupe de chercheurs (25–27). Il faut noter que le MDH a seulement retenu une des trois études (25), tandis que Santé Canada a plutôt retenu les trois (25–27).

Au cours des études mentionnées ci-dessus, du manganèse a été administré à des rats mâles par voie orale le jour suivant leur naissance puis au cours des 21 jours suivants. Toutefois, les auteurs de l'une des études ont prolongé l'exposition au-delà des 21 premiers jours, c'est-à-dire durant 54 semaines (27).

Les doses d'exposition, de 0, de 25 et de 50 mg de Mn/kg de p.c.-jour, étaient administrées *per os* aux rats à l'aide d'une micropipette, sous forme de chlorure de manganèse ($MnCl_2 \cdot 4H_2O$). Les mêmes doses ont été administrées aux rats exposés durant 54 semaines, mais le manganèse a cette fois été ajouté à l'eau potable. Une série de tests neurocomportementaux, moteurs et cognitifs ont ensuite été réalisés à différents stades de vie des rats (dont le stade adulte).

La plupart des effets ont été observés suivant une exposition à 50 mg de Mn/kg de p.c.-jour (ex. : augmentation de l'activité motrice). Un NOAEL de 25 mg de Mn/kg de p.c.-jour s'applique donc pour ces effets. Toutefois, au cours de chacune de ces études, un effet neurologique a aussi été observé chez les rats exposés à la dose de 25 mg de Mn/kg de p.c.-jour durant les 21 jours suivant le jour de leur naissance (25,26) ou durant les 54 semaines postnaissance – voir le tableau 2 (27). Les trois études ont aussi mis en évidence une perturbation de la transmission de la dopamine.

⁷ Dans le cadre spécifique de la détermination de sa RfD à court terme.

Tableau 2 Sommaire des effets neurologiques observés chez des rats exposés oralement au manganèse dans les jours suivant leur naissance à des doses de 0, de 25 et de 50 mg/kg p.c.-jour

Auteurs	Durée d'exposition	Stade ^A	Effets observés	LOAEL/NOAEL (mg/kg p.c.-jour)
Kern <i>et al.</i> , 2010 (25)	JPN 1-21	JPN 33-46 ^B	Diminution de la capacité d'apprentissage (utilisation accrue d'une stratégie de réponse stéréotypée ^C)	25 (LOAEL)
Kern et Smith, 2011 (26)	JPN 1-21	JPN 24 ^D	Augmentation de l'expression de la protéine acide fibrillaire gliale dans le cortex préfrontal ^E	25 (LOAEL)
Beaudin <i>et al.</i> , 2013 (27)	JPN 1-21	JPN 120-150 ^F	Diminution de la fonction sensorimotrice fine ^G	25 (NOAEL)
	JPN 1-400			25 (LOAEL)

^A Stade de vie où les effets ont été mesurés par les auteurs.

^B Nombre de rats par dose testée = 20.

^C La stratégie de réponse stéréotypée des rats consistait à rechercher de la nourriture dissimulée aux extrémités d'un labyrinthe à 8 bras en se déplaçant systématiquement d'un bras adjacent à l'autre.

^D Nombre de rats par dose testée = 16 à 24.

^E Ce qui se traduit par une activation des astrocytes, soit un signe d'inflammation neurologique.

^F Nombre de rats par dose testée = 11 à 12.

^G C'est-à-dire la capacité à saisir et à manger les granules lors du test de l'escalier.

JPN : jour postnatal.

Analyse du GSE

Le GSE appuie le choix du MDH et de Santé Canada de recourir au POD fondé sur les effets neurodéveloppementaux du manganèse ingéré, soit des effets qui ont été observés chez les rongeurs nouveau-nés, pour les raisons suivantes :

1. Comme le MDH, Santé Canada et l'ATSDR (3), le GSE constate que les effets neurotoxiques du manganèse ingéré sont les plus sensibles. Conséquemment, il est pertinent d'appuyer la dose de référence sur ces effets.
2. En raison des incertitudes associées à la caractérisation de l'exposition et au contrôle de facteurs confondants ou modifiants, les données épidémiologiques au regard de la neurotoxicité du manganèse ingéré (effets cognitifs, moteurs et comportementaux) ne peuvent pas être utilisées à des fins d'évaluation quantitative du risque (39).
3. Même s'il semble que les primates non humains constitueraient le modèle animal le plus adéquat pour caractériser la toxicité du manganèse ingéré chez l'humain (19, 40), les données disponibles concernant ces primates ne sont pas non plus suffisamment robustes – ex. : une seule dose testée, manganèse administré par injection, groupe témoin non comparable aux groupes exposés (40-48).
4. Le mécanisme d'action du manganèse en lien avec sa neurotoxicité par voie orale n'est pas encore complètement élucidé. Il implique probablement de multiples processus interreliés, dont une perturbation de la transmission de la dopamine (49). Comme une telle perturbation a été observée à la fois chez des rongeurs et des primates exposés au manganèse (19), le recours à des études réalisées chez les rongeurs apparaît pertinent pour élaborer la dose de référence.

5. La neurotoxicité du manganèse a été observée chez les rongeurs nouveau-nés à des doses plus faibles que celles notées chez d'autres groupes de rongeurs (ex. : jeunes ou adultes) exposés au manganèse de façon chronique ou sous-chronique (3).
6. En raison de l'immaturation du système de régulation homéostatique des rongeurs nouveau-nés, leur absorption de manganèse serait maximale, tandis que leur excrétion serait minimale, voire inexistante, durant les 15 à 18 premiers jours suivant leur naissance (6, 8, 50, 51), ce qui en fait un groupe particulièrement vulnérable aux effets du manganèse.

Dans ce contexte, le GSE considère que le POD de 25 mg/kg-jour sélectionné par Santé Canada et le MDH au regard des effets neurodéveloppementaux chez les rats nouveau-nés exposés à cette dose est pertinent. En effet, les trois études sur lesquelles se base ce POD sont jugées comme étant suffisamment de bonne qualité pour être retenues dans l'évaluation du risque (ex. : protocoles expérimentaux décrits avec précision, contrôle de divers facteurs confondants, justification des doses sélectionnées).

Toutefois, comme le stipule Santé Canada (2), des LOAEL plus faibles associés à des effets neurologiques ont également été observés dans d'autres études, notamment lors d'études ayant exposé des rongeurs nouveau-nés. En plus des études citées par Santé Canada, l'ATSDR fait état de son côté d'autres études ayant des LOAEL plus faibles que 25 mg/kg-jour (3).

C'est pourquoi le GSE a analysé les études en question afin de comprendre pourquoi elles n'ont pas été retenues par Santé Canada. Le GSE a aussi effectué une recherche sur la plateforme de recherche *PubMed* en utilisant le mot-clé *manganese* et en filtrant les articles parus depuis la publication de la dernière version du document de Santé Canada (janvier 2017)⁸. Les constats suivants ressortent de l'analyse des articles retenus par le GSE (soit ceux portant uniquement sur l'exposition des rongeurs nouveau-nés, n = 10) :

1. La recherche *PubMed* a permis de trouver une seule autre publication pertinente, et cette dernière a été réalisée par le même groupe de recherche ayant publié les études à l'origine du POD de 25 mg/kg-jour. En utilisant le même protocole que les études précédentes, les auteurs, Beaudin *et al.*, ont observé des perturbations dans les capacités d'attention et la régulation de l'état d'éveil des rats exposés au manganèse à 25 mg/kg-jour du jour postnatal (JPN) 1 au JPN 21 (31).
2. Parmi les neuf autres études ayant un LOAEL plus faible que 25 mg/kg-jour, sept d'entre elles comportent certaines lacunes importantes : 1) une seule dose a été testée (52,53); 2) seuls des paramètres biochimiques ont été mesurés (54,55); 3) les doses exprimées en manganèse en mg/kg-jour ne sont pas fournies par les auteurs (50, 56)⁹; ou 4) des informations importantes manquent dans le protocole expérimental et aucun test statistique n'est présenté (57).
3. Les deux autres études, soit celles de Dorman *et al.* (58) et de Brenneman *et al.* (59) ont des protocoles très similaires à ceux des trois études clés retenues par Santé Canada, c'est-à-dire que les rats de ces études ont reçu du chlorure de manganèse ($MnCl_2 \cdot 4H_2O$) *per os* du JPN 1 au JPN 21. Les auteurs rapportent des doses d'exposition de 25 et de 50 mg de $MnCl_2 \cdot 4H_2O$, ce qui peut se traduire par des doses de manganèse de respectivement 11 et 22 mg/kg-jour.

⁸ Recherche effectuée le 26 septembre 2017 et, à la suite de cette recherche, 495 titres d'articles ont été examinés.

⁹ Un courriel a été envoyé à cet effet à l'auteur principal, mais aucune réponse n'a été obtenue.

4. Le seul effet statistiquement significatif remarqué par Dorman *et al.* (n = 20 rats exposés par dose testée) est une augmentation de l'amplitude maximale du réflexe de sursaut à des stimuli acoustiques sous forme d'impulsions¹⁰ à 11 mg/kg-jour.
5. Brenneman *et al.* ont quant à eux observé des effets significatifs sur l'activité motrice spontanée à 22 mg/kg-jour, mais une absence d'effets à 11 mg/kg-jour (n = 15 rats femelles par dose testée).

Ainsi, l'étude de Dorman *et al.* suggère que le LOAEL le plus faible, associé aux effets neurologiques sur les rats nouveau-nés exposés au manganèse, pourrait être de 11 mg de Mn/kg-jour plutôt que de 25 mg de Mn/kg-jour, et pourrait donc être utilisé comme POD. Toutefois, les tests neurologiques dont se sont servis Dorman *et al.* (incluant la mesure de l'amplitude du réflexe de sursaut) ne s'appuient sur aucun protocole standardisé ou publié par d'autres auteurs (58). L'usage de tels protocoles cependant est mentionné dans les études clés retenues par le MDH et Santé Canada (25–27). Bien que Dorman *et al.* n'arrivent pas à apprécier la pertinence, d'un point de vue toxicologique, du lien entre le réflexe de sursaut observé et l'exposition au manganèse, ces derniers avancent qu'un tel réflexe pourrait être modulé par la dopamine. Par ailleurs, d'autres auteurs font état du lien entre la modulation du réflexe de sursaut et l'état émotionnel ainsi que la capacité d'attention (60, 61). Il faut rappeler que des perturbations de ces fonctions neurologiques ont été mises en évidence lors d'expositions au manganèse (26, 31).

À la lumière de l'analyse effectuée précédemment, le GSE retient, à l'instar du MDH et de Santé Canada, le LOAEL de 25 mg/kg-jour comme POD pour déterminer la dose de référence du manganèse ingéré, mais appliquera, à l'étape 3, un facteur d'incertitude afin de prendre en compte la possibilité que des effets neurodéveloppementaux puissent se produire à des doses inférieures à ce POD.

Étape 3 : Analyse des facteurs d'incertitude appliqués au POD retenu

Le GSE a analysé la pertinence des facteurs d'incertitude (FI) appliqués par le MDH et Santé Canada au POD retenu. Le cas échéant, le GSE retient un FI différent de celui proposé par les deux organismes.

FI_A : Extrapolation interespèces

Le MDH et Santé Canada ont appliqué la valeur de 10 par défaut pour tenir compte de la variabilité entre le rat et l'humain. Puisqu'aucune donnée analysée par le GSE ne permet de déterminer une valeur FI_A autre que celle par défaut, la valeur de 10 est retenue.

FI_H : Variabilité interindividuelle

Le MDH et Santé Canada ont appliqué le FI par défaut de 10 pour tenir compte de la variabilité interindividuelle. Ce FI_H par défaut de 10 est divisé en deux sous-facteurs par défaut, soit un premier concernant la variabilité toxicocinétique (valeur de 3,16) et un second concernant la variabilité toxicodynamique (valeur de 3,16). Le GSE, quant à lui, applique un FI_H de 5, soit de 3,16 par défaut pour la variabilité toxicodynamique et de 1,7 sur la base des données disponibles pour la variabilité toxicocinétique, selon le raisonnement détaillé ci-dessous.

Tout d'abord, la VGS proposée ici est fondée sur des études réalisées auprès du groupe de rats le plus sensible parmi les rats de laboratoire, en l'occurrence les nouveau-nés. Dans cette situation, comme le mentionne le guide méthodologique du GSE, la valeur du FI_H peut être inférieure à 10 mais

¹⁰ Pour plus de clarté, le terme *réflexe du sursaut* sera employé pour désigner le réflexe de sursaut à des stimuli acoustiques sous forme d'impulsions.

jamais inférieure à 4. Dans le cas du manganèse, des données obtenues chez les rats et chez l'humain permettent de justifier l'abaissement du sous-facteur toxicocinétique afin de proposer un FI_H qui respecte cet intervalle. Pour ce faire, le GSE a évalué, d'une part, la variabilité entre les individus moyens et les sous-populations sensibles des deux espèces et, d'autre part, la variabilité parmi les individus humains les plus sensibles.

Variabilité entre les individus moyens et les sous-populations sensibles des deux espèces

Tout d'abord, les données sur la cinétique du manganèse suggèrent que la variabilité entre les individus moyens et les sous-populations sensibles est plus élevée chez les rats que chez les humains.

Variabilité chez le rat

En effet, chez le rat, les données expérimentales montrent que la proportion de manganèse administré, qui est retenue¹¹ dans l'organisme, est de plus de 80 % chez les rats nouveau-nés (8), alors qu'elle est d'environ 5 % en moyenne chez de jeunes rats (62). Le GSE peut ainsi émettre l'hypothèse que la biodisponibilité du manganèse chez les rats varie d'au moins un facteur de 16 entre le groupe le plus sensible et le rat moyen¹².

Variabilité chez l'humain

Chez l'humain, des données sur les concentrations de manganèse dans le sang total de diverses sous-populations sont utilisées pour estimer la variabilité interindividuelle, puisque ces données reflètent la charge corporelle totale du manganèse (63)¹³. Le tableau 3 montre des concentrations moyennes dans le sang total de la sous-population humaine la plus sensible, soit les nouveau-nés, et la population adulte moyenne du Canada (63, 65). Si la charge sanguine en manganèse de l'individu moyen correspond à celle des adultes canadiens, alors la variabilité entre ces derniers et la sous-population la plus sensible équivaut à un facteur de 9 (soit 83,4 µg/L/9,8 µg/L).

Tableau 3 Concentrations de manganèse dans le sang total mesurées chez des nouveau-nés et chez les adultes canadiens

Population	Moyenne (µg/L)	Écart-type	95 ^e centile	Référence
Nouveau-nés	56,4	16,47	83,4 ^A	(65)
Adultes de 20 à 59 ans	9,8	ND ^B	16	(63)

^A Estimation du 95^e centile selon la formule suivante : 95^e centile = moyenne + (1,64 x écart-type), en supposant une distribution log-normale.

^B ND : Donnée non disponible.

Considérant que la variabilité interindividuelle chez le rat et celle observée chez l'humain sont du même ordre de grandeur (facteur de 16 chez le rat comparativement à un facteur de 9 chez l'humain), le GSE juge qu'une bonne partie de la variabilité interindividuelle d'un point de vue toxicocinétique est prise en compte par le fait que c'est le groupe le plus sensible de rats qui a été impliqué dans le devis expérimental animal à l'origine du POD utilisé pour déterminer une dose de

¹¹ C'est-à-dire la biodisponibilité qui résulte du bilan des effets physiologiques opposés que sont l'absorption gastro-intestinale d'une part, et l'excrétion hépatobiliaire, d'autre part.

¹² Le facteur 16 est obtenu en faisant le rapport entre 80 % et 5 %.

¹³ Il faut noter que les mesures dans le sérum ou le plasma sont sujettes à des fluctuations importantes, car une légère hémolyse des échantillons peut entraîner une augmentation considérable des concentrations de manganèse. En effet, les concentrations de manganèse sont beaucoup plus élevées dans les érythrocytes que dans le sérum ou le plasma (64).

référence humaine. Conséquemment, il est justifié d'abaisser la composante toxicocinétique en deçà de 3,16.

Variabilité parmi les individus humains les plus sensibles

La variabilité interindividuelle chez les rats les plus sensibles est pratiquement inexistante (8), mais il n'est pas exclu qu'elle soit bien présente chez les humains les plus sensibles. Ainsi, une fois qu'il a été établi que la composante cinétique du Fl_H est inférieure à 3,16, comme cela est décrit au paragraphe précédent, il importe de choisir quelle valeur lui attribuer sur la base de la variabilité observée parmi les sous-groupes humains sensibles. Pour estimer cette variabilité, le GSE s'est appuyé sur les concentrations de manganèse dans le sang total relevées chez des sous-groupes de populations jugés vulnérables aux effets du manganèse, soit les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants anémiques et les personnes âgées (3). À cet effet, et conformément aux procédures recommandées par l'OMS/IPCS (66), les valeurs moyennes de concentrations sanguines de manganèse mesurées chez ces sous-groupes sont comparées aux 95^{es} centiles des distributions de ces mêmes groupes (voir le tableau 4).

Tableau 4 Concentrations (moyennes, écarts-types et 95^{es} centiles) de manganèse dans le sang total de sous-groupes sensibles de la population humaine

Population	Moyenne (µg/L)	Écart-type (µg/L)	95 ^e centile	Ratio 95 ^e centile/moyenne	Référence
Nouveau-nés	40,37	11,55	59,31 ^A	1,5	(67)
Nouveau-nés	56,4	16,47	83,4 ^A	1,5	(65)
Nourrissons (1 à 11 mois)	26,1	18,9	57,1 ^A	2,2	(65)
Enfants présentant une déficience en fer	25,5	11,27	43,98 ^A	1,7	(68)
Adultes âgés (60 à 79 ans)	9,4	ND	15	1,6	(63)

^A Estimation du 95^e centile selon la formule suivante : 95^e centile = moyenne + (1,64 x écart-type), en supposant une distribution log-normale.

La moyenne des ratios obtenus, en divisant le 95^e centile par la moyenne présentée au tableau 4, est de 1,7. Cette valeur permet d'estimer la variation interindividuelle moyenne des sous-groupes les plus sensibles aux effets du manganèse. Ce ratio correspond essentiellement à l'ampleur de la variabilité qui n'est pas déjà considérée par le fait que le devis expérimental utilisé pour déterminer une RfD humaine a porté sur le groupe de rats le plus sensible. Lorsque la valeur de la variabilité toxicocinétique de 1,7 est multipliée par la valeur par défaut de la variabilité toxicodynamique (3,16), un Fl_H arrondi de 5 est obtenu.

Fls : Extrapolation à partir d'une étude sous-chronique

Ni le MDH ni Santé Canada n'ont appliqué de FI pour l'extrapolation à une durée d'exposition chronique. Dans le cas du MDH toutefois, le Fl_s n'est pas à prendre en considération, car la RfD déterminée par cet organisme s'applique uniquement à une exposition à court terme. Étant donné que Santé Canada juge que les effets sur le développement sont plus sensibles que les effets chroniques du manganèse, alors la RfD fondée sur les effets sur le développement est employée en guise de RfD chronique. Ainsi, sans le mentionner explicitement, Santé Canada considère que, malgré la courte durée d'exposition des études à la base de la RfD, une extrapolation vers une durée d'exposition chronique n'est pas pertinente. Le GSE, conformément au guide méthodologique, appuie la position de Santé Canada et n'applique aucun FI pour cette source d'incertitude.

FI_L : Extrapolation à partir d'un LOAEL

Santé Canada a eu recours à la valeur par défaut de 10, alors que le MDH a plutôt appliqué un facteur de 3. Le GSE choisit également de retenir une valeur de 3. Le MDH justifie le choix de sa valeur en qualifiant de subtils les effets neurologiques observés dans les études clés à la base du POD. De son côté, le GSE constate que, dans les études réalisées auprès des rongeurs nouveau-nés (en ce qui a trait à plusieurs effets neurologiques) un couple LOAEL/NOAEL peut être déterminé (25-27, 31, 59, 58, 69). Lorsque cela est le cas, le NOAEL est environ de 2 à 3 fois moins élevé que le LOAEL correspondant.

FI_{BD} : Lacunes dans les données disponibles

Aucun facteur n'est appliqué par Santé Canada et le MDH afin de tenir compte de lacunes dans les données disponibles. L'analyse effectuée par le GSE a permis de constater que le nombre d'études devant être incluses dans les trois catégories mentionnées dans le guide méthodologique du GSE est adéquat (24). Toutefois, dans plusieurs de ces études, une seule dose a été testée. Parfois, deux doses ont été testées, mais le groupe témoin n'était pas comparable aux groupes traités (ce qui équivaut à ne tester qu'une seule dose). D'autres faiblesses méthodologiques ont également été relevées dans ces études. Ainsi, l'ensemble des résultats disponibles, en particulier les résultats de l'étude de Dorman *et al.*, ne permet pas d'écarter l'hypothèse que le LOAEL concernant les effets neurodéveloppementaux du manganèse pourrait être plus faible que le POD retenu de 25 mg/kg-jour. Un facteur FI_{BD} de 3 est donc retenu par le GSE.

Le tableau 5 résume les FI retenus par le MDH, Santé Canada et le GSE.

Tableau 5 Comparaison des FI appliqués par le MDH, Santé Canada et le GSE au POD de 25 mg/kg-jour

	FI _H	FI _A	FI _S	FI _L	FI _{BD}	FI _{total}
MDH (23)	10	10	1	3	1	300
Santé Canada (2)	10	10	1	10	1	1 000
GSE	5	10	1	3	3	450

FI_H : FI pour la variabilité interindividuelle.

FI_A : FI pour l'extrapolation interespèces.

FI_S : FI pour l'extrapolation à partir d'une étude sous-chronique.

FI_L : FI pour l'extrapolation à partir d'un LOAEL.

FI_{BD} : FI pour les lacunes dans les données disponibles.

FI_{total} : FI qui tient compte de toutes les sources d'incertitude.

Le MDH a appliqué au POD de 25 mg/kg-jour un FI total de 300, tandis que Santé Canada a appliqué un FI total de 1 000 (2, 23). Enfin, l'analyse des FI sélectionnés par le GSE à l'étape précédente a permis à ce dernier de déterminer un FI total de 450 (voir le tableau 3).

Étape 4 : Jugement à propos de la RfD retenue

Le tableau 6 permet de comparer les RfD calculées par le MDH, Santé Canada et le GSE. La RfD proposée par le GSE est donc de 55 µg/kg p.c.-jour, ce qui la situe entre la RfD du MDH et celle de Santé Canada.

Tableau 6 Comparaison des RfD proposées par le MDH, Santé Canada et le GSE

Organisme	Année	POD (mg/kg p.c.- jour)	FI total	RfD (µg/kg p.c.-jour)
MDH (23)	2012	25	300	83
Santé Canada (2)	2017	25	1 000	25
GSE	2017	25	450	55

Étant donné que le manganèse est un élément essentiel, la National Academy of Medicine (NAM) des États-Unis a déterminé des apports quotidiens recommandés pour divers groupes d'âge – mg de Mn/jour (9); voir le tableau 7. Ils ont été convertis en termes de doses journalières recommandées par unité de poids corporel¹⁴. La RfD de 55 µg/kg p.c.-jour retenue par le GSE est largement supérieure à l'apport recommandé en manganèse pour les nourrissons de 6 mois et moins. Par contre, pour les autres groupes d'âge, l'apport quotidien recommandé représente de 50 à 100 % de la RfD et va même jusqu'à dépasser cette dernière dans le cas des enfants de 1 à 3 ans. Toutefois, les apports recommandés sont fondés sur des données réelles d'exposition. Il est donc plausible que les apports minimaux en manganèse soient bien en deçà des apports d'exposition réels.

Tableau 7 Doses journalières de manganèse calculées selon les recommandations de la NAM des États-Unis en fonction des groupes d'âge

Groupe d'âge de la NAM	Apport quotidien recommandé par la NAM (mg/jour)	Poids corporel ^A (kg)	Dose journalière recommandée (µg/kg p.c.-jour)
0-6 mois	0,003	6,7	0,45
7-12 mois	0,6	14,9	40
1-3 ans	1,2	14,9	81
4-8 ans	1,5	27,3 ^B	55
9-13 ans	1,8 ^C	42,7 ^B	42
14-18 ans	1,9 ^C	61,1	31
19 ans et +	2,1 ^D	74,6	28

^A Poids corporels tirés du guide méthodologique du GSE.

^B Moyenne pondérée en fonction des groupes d'âge du guide méthodologique du GSE.

^C Moyenne des apports recommandés chez les garçons et les filles.

^D Moyenne des apports recommandés chez les hommes et les femmes.

¹⁴ Les poids corporels sont ceux retenus dans le guide méthodologique du GSE.

Sélection d'une valeur de contribution relative de la source

Le MDH et Santé Canada ont tous les deux opté pour une valeur de contribution relative de la source (RSC) de 50 %, en justifiant la sélection de cette valeur par le fait que le nouveau-né est principalement exposé au manganèse par l'entremise de deux sources d'exposition, soit les aliments et l'eau potable. Toutefois, comme le spécifie le guide méthodologique du GSE, la valeur par défaut retenue pour la RSC pour le calcul de la VGS est de 20 % de la RfD (24).

Par contre, puisque le manganèse est un élément naturel essentiel et que les aliments ingérés constituent la plus importante source de cet élément (6), le GSE a tenté de déterminer si une RSC plus faible que 20 % devait s'appliquer. En effet, si la dose d'exposition provenant d'autres sources que l'eau potable (ici les aliments) dépassait 80 % de la RfD, cela nécessiterait alors un abaissement de la RSC en deçà de 20 %.

Plusieurs auteurs rapportent des concentrations élevées de manganèse dans le lait de préparation commerciale, particulièrement dans celui à base de soya, soit des concentrations de l'ordre de 300 à 400 µg/L (14, 49-51). À cet effet, le GSE a examiné les données d'une étude canadienne publiée en 2004 portant sur le contenu en manganèse de diverses boissons¹⁵ pouvant être consommées par des nouveau-nés et des nourrissons (72). Bien que le nombre d'échantillons soit limité (n = 10), les auteurs ont mesuré une concentration moyenne de 100 µg de Mn/L dans du lait de préparation commerciale reconstitué à partir de lait de vache en poudre (écart-type de ± 50 µg/L), et une concentration moyenne de 340 µg de Mn/L dans du lait de préparation commerciale reconstitué à partir de lait de soya en poudre (écart-type de ± 110 µg/L)¹⁶.

Si une concentration élevée de manganèse de 182 µg/L¹⁷ dans la formule commerciale reconstituée à partir de lait de vache est considérée, alors la dose d'exposition obtenue est de 33 µg/kg de p.c.-jour¹⁸, ce qui représente 60 % de la RfD de 55 µg/kg de p.c.-jour retenue par le GSE. Cette proportion est donc inférieure à 80 %, soit la valeur par défaut de la proportion de la RfD attribuable aux autres sources d'exposition au manganèse que l'eau potable.

Par ailleurs, les concentrations moyennes de manganèse détectées dans la formule commerciale reconstituée à partir de lait de soya en poudre sont 3,4 fois plus élevées que celles détectées dans la formule commerciale reconstituée à partir de lait de vache. La dose externe associée aux concentrations moyennes de manganèse présentes dans le lait de soya de préparation commerciale correspond donc à 90 % de la RfD. Cependant, des données (colligées chez des individus adultes) montrent que l'absorption du manganèse contenu dans le lait de préparation commerciale à base de soya est environ de 2 à 8 fois plus faible que l'absorption du manganèse contenu dans le lait de préparation commerciale à base de lait de vache et environ 12 fois plus faible que celle du manganèse contenu dans le lait maternel (73). Les auteurs attribuent la faible biodisponibilité du manganèse présent dans le lait de soya de préparation commerciale aux composés chimiques trouvés dans ce type de lait (ex. : acide phytique).

¹⁵ Toutes les données provenant de la région d'Ottawa.

¹⁶ Ces concentrations ne prennent pas en considération la concentration de manganèse susceptible de se trouver dans l'eau utilisée pour reconstituer le lait de préparation commerciale.

¹⁷ C'est-à-dire la valeur du 95^e centile obtenue en additionnant la concentration moyenne de 100 µg/L et la valeur de 82 µg/L, laquelle correspond à 1,64 fois l'écart-type de 50 µg/L (en supposant une distribution log-normale).

¹⁸ Dose calculée à partir d'un volume d'eau consommé quotidiennement de 0,182 L/kg p.c.-jour, conformément au guide méthodologique du GSE (24).

Ainsi, même si les concentrations de manganèse présentes dans le lait de soya de préparation commerciale sont plus élevées, en raison de sa faible biodisponibilité, les doses internes qui résultent de l'ingestion de ce type de lait ne sont pas significativement plus élevées que les doses internes de manganèse associées à l'ingestion du manganèse présent dans le lait de vache de préparation commerciale ou le lait maternel (73). De plus, deux études ont démontré que les concentrations de manganèse dans le sang de nouveau-nés et de nourrissons de 3 mois nourris au lait de vache de préparation commerciale étaient similaires à celles des nouveau-nés et des nourrissons allaités (67,74). Il faut noter que les concentrations de manganèse du lait de préparation commerciale, mesurées au cours de l'une de ces études, variaient de 70 à 1 289 µg/L (74). Les auteurs mentionnent que les compagnies ont par la suite abaissé les concentrations de manganèse dans leur lait de préparation commerciale (l'étude s'est déroulée en 1983).

Enfin, la NAM recommande que les seules sources de manganèse des nourrissons de 6 mois et moins proviennent soit de la préparation pour nourrissons, soit de toute autre forme de nourriture (9). Selon cette recommandation, les nourrissons ne devraient pas être exposés au manganèse par l'entremise de l'eau potable. Toutefois, la NAM a formulé cette recommandation en 2001 par prudence en raison du manque de données et ne l'a pas mise à jour depuis. Or, la RfD proposée par le GSE, Santé Canada et le MDH est justement fondée sur de nombreuses données portant sur les effets toxiques de cet élément, soit des effets observés chez des nouveau-nés, et ces données ont été publiées après l'émission de la recommandation de la NAM.

C'est pourquoi, à la lumière des données présentées, le GSE juge que la RSC de 20 % est adéquate et qu'il n'y a pas lieu de l'abaisser davantage.

Calcul de la valeur guide sanitaire

Puisque la RfD est fondée sur une période de susceptibilité précise correspondant au stade de développement du nouveau-né, le scénario d'exposition prend en compte le volume d'eau consommé quotidiennement par cette sous-population. Donc, conformément au guide méthodologique du GSE (24), les paramètres d'exposition retenus correspondent à ceux des nourrissons de moins de 6 mois, c'est-à-dire un volume d'eau de 1,22 L/jour consommé quotidiennement et un poids corporel de 6,7 kg (ce qui équivaut à un volume d'eau consommé quotidiennement de 0,182 L/kg p.c.-jour).

La valeur guide sanitaire (VGS) chronique du manganèse présent dans l'eau, selon le calcul du GSE, est de 60 µg/L (voir l'équation 1).

$$VGS_{avec\ seuil} = \frac{RfD \times RSC \times PC}{V_{eau}}$$

Équation 1

Où :

$VGS_{avec\ seuil}$ = Valeur guide sanitaire fondée sur un effet toxique avec seuil de dose (61 µg/L, valeur arrondie à 60 µg/L)

RfD = Dose de référence (ou dose maximale journalière : 55 µg/kg-jour)

RSC = Contribution relative de l'eau potable (sans unité; 0,20)

PC = Poids corporel (6,7 kg)

V_{eau} = Volume d'eau consommé quotidiennement (1,22 L/jour)

Valeur guide sanitaire basée sur un effet toxique sans seuil de dose

Il n'est pas prouvé que le manganèse est cancérigène pour l'humain ou soupçonné de l'être. Selon Santé Canada, ou la U.S. EPA, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer la cancérogénicité du manganèse (2). Conséquemment, aucune VGS basée sur un effet toxique sans seuil de dose n'est déterminée pour ce métal.

www.inspq.qc.ca