

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 20 avril 2018

## **AVIS** **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

**relatif à la détermination d'une valeur sanitaire maximale admissible pour le manganèse dans l'eau destinée à la consommation humaine**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont publiés sur son site internet.*

---

L'Anses a été saisie le 19 septembre 2016 par la Direction générale de la santé (DGS) pour la réalisation de l'expertise suivante : détermination d'une valeur sanitaire maximale admissible pour le manganèse dans l'eau destinée à la consommation humaine (EDCH).

### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

L'arrêté du 11 janvier 2007 modifié relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des EDCH, transposant la directive 98/83/CE relative à la qualité des EDCH, fixe la référence de qualité (RQ) du manganèse à  $50 \mu\text{g.L}^{-1}$  dans les EDCH pour des raisons organoleptiques et esthétiques. Pour ce paramètre, les valeurs guide pour les eaux douces superficielles utilisées pour la production d'EDCH, à l'exclusion des eaux de sources conditionnées, sont de  $50 \mu\text{g.L}^{-1}$  pour les eaux de type A1, de  $100 \mu\text{g.L}^{-1}$  pour les eaux de type A2 et de  $1\ 000 \mu\text{g.L}^{-1}$  pour les eaux de type A3<sup>1</sup>.

Des concentrations de manganèse excédant la RQ ont été détectées dans des EDCH de la région Grand Est : le manganèse est principalement quantifié dans des eaux issues de captages privés et distribuées sans traitement par des réseaux alimentant des populations peu nombreuses (débits de quelques  $\text{m}^3/\text{j}$ ). Dans la lettre de saisine, la DGS indique « *les mesures correctives [...] qui permettent de distribuer de l'eau respectant la RQ ne peuvent pas être mises en œuvre dans le*

---

<sup>1</sup> Les eaux douces superficielles sont classées selon leur qualité dans les groupes A1, A2 et A3 (Code de la santé publique, article R1321-38). Leur utilisation pour la consommation humaine est subordonnée pour les eaux classées en :

- A1 : à un traitement physique simple et à une désinfection ;
- A2 : à un traitement normal physique, chimique et à une désinfection ;
- A3 : à un traitement physique et chimique poussé, à des opérations d'affinage et de désinfection.

*cas de ces petits captages privés en raison des coûts d'investissement et d'exploitation d'une unité de traitement ».*

L'expertise vise à caractériser les concentrations en manganèse dans les EDCH en France, à évaluer les risques sanitaires liés à sa présence à des concentrations supérieures à la RQ dans les EDCH des 41 installations citées dans la lettre de saisine et à déterminer une valeur sanitaire maximale admissible pour ce paramètre dans l'EDCH.

## **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences des comités d'experts spécialisés (CES) « Eaux » (CES pilote). L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine » (GT ERS EDCH, mandatures 2013-2017 et 2017-2020) auquel ont été associés deux hydrogéologues (voir annexe 1). L'évaluation de risques sanitaires est réalisée sur la base de la méthodologie générale publiée par l'Agence en 2007 (Afssa 2007). Le CES « Évaluation des risques physico-chimiques liés aux aliments » (CES ERCA) a été consulté le 13 décembre 2017 et le 14 mars 2018. Le CES ERCA a nommé deux rapporteurs sur ce dossier (voir annexe 1). Les travaux ont été présentés tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques au CES « Eaux » le 10 octobre 2017 et le 6 mars 2018. Ils ont été adoptés par le CES « Eaux » le 6 mars 2018.

Un appui scientifique et technique a été réalisé par l'Unité méthodologie et études (UME) pour le traitement statistique des données de la base SISE-Eaux pour la description des concentrations en manganèse dans les EDCH.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet du ministère en charge des solidarités et de la santé (<https://dpi.sante.gouv.fr>).

## **3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ET DU GT**

### **3.1. Propriétés physico-chimiques, origine et devenir du manganèse dans les eaux environnementales**

#### **3.1.1. Propriétés physico-chimiques**

Le manganèse (Mn), de numéro atomique 25, est un métal de transition gris-blanc du groupe VIIB, ayant une masse atomique de 54,94 g.mol<sup>-1</sup>. Le <sup>55</sup>Mn est son seul isotope stable et représente la totalité du manganèse naturel. Le métal et ses ions les plus communs sont paramagnétiques.

Le manganèse peut exister sous différents états d'oxydation dont les plus courants sont +2 et +4 suivis par +7, +3 et +6. Ses propriétés physico-chimiques et celles de certains de ses sels les plus communs sont précisées dans le Tableau I.

Tableau I. Propriétés physico-chimiques du manganèse et de certains de ses sels (OMS 2004, ATSDR 2012).

Nom (degré d'oxydation)	Formule brute	N° CAS	Masse molaire (g.mol <sup>-1</sup> )	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C)	Solubilité dans l'eau à 20°C (g.L <sup>-1</sup> )
Manganèse (0)	Mn	7439-96-5	54,94	1 244	1 962 - 2 095	insoluble
Chlorure de manganèse (II)	MnCl <sub>2</sub>	7773-01-5	125,85	650	1 190 - 1 412	723
Oxyde de manganèse (II, III)	Mn <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	1317-35-7	228,81	1564	nr	insoluble
Dioxyde de manganèse (IV)	MnO <sub>2</sub>	1313-13-9	86,94	535	nr	insoluble
Sulfate de manganèse (II)	MnSO <sub>4</sub>	7785-87-7	151,00	700	850	520
Carbonate de manganèse (II)	MnCO <sub>3</sub>	598-62-9	114,95	Se décompose	nr	Insoluble 0,065*
Permanganate de potassium (VII)	KMnO <sub>4</sub>	7722-64-7	158,03	Se décompose	nr	64

nr : non renseigné ; \* Barceloux (1999)

### 3.1.2. Propriétés organoleptiques

Le manganèse est considéré comme un élément indésirable dans l'EDCH car sa présence à des concentrations supérieures à 20 µg.L<sup>-1</sup> est directement perceptible par le consommateur (Dietrich et Burlingame 2015) avec les effets observés suivants (Tobiason *et al.* 2008, OMS 2011, Santé Canada 2016) :

- flaveur de l'eau pour des concentrations supérieures à 100 µg.L<sup>-1</sup>,
- particules noires en suspension dans l'eau et taches induites sur le linge ou les équipements sanitaires dès que la concentration dépasse 20 µg.L<sup>-1</sup>,
- formation de dépôts dans les canalisations de distribution des EDCH avec possibilité d'un relargage ultérieur de manganèse dans l'eau,
- dégradation des systèmes de traitement de l'EDCH à domicile (adoucisseurs notamment).

Les problèmes rencontrés par les consommateurs proviennent souvent de manganèse particulaire accumulé dans les réseaux de distribution et remis en suspension lors de manœuvres hydrauliques dans le réseau (Brandhuber *et al.* 2015, Gerke, Little, et Maynard 2016).

### 3.1.3. Sources de manganèse

Le manganèse est le 11<sup>e</sup> métal par ordre d'abondance dans la croûte terrestre, dont il constitue 0,1 %. Il est présent à une teneur de 2 à 15 % dans les roches magmatiques et métamorphiques et de 8 % dans les roches sédimentaires. Dans les roches ignées, Mn<sup>2+</sup> remplace d'autres ions divalents de taille similaire par exemple dans la biotite et la hornblende (Matthess 1982).

Son abondance relativement faible dans l'eau de mer, entre 0,4 et 10 µg.L<sup>-1</sup> (ATSDR 2012), et sa présence dans les roches sédimentaires détritiques, dans les produits d'hydrolyse et dans les précipités, reflètent sa faible mobilité géochimique. Il entre dans la composition de plus de cent minéraux mais n'est pas trouvé naturellement sous sa forme élémentaire (OMS 2011, Santé Canada 2016). Les minéraux les plus abondants dans les roches sont les oxydes : pyrolusite (MnO<sub>2</sub>), psilomélane (6 MnO<sub>2</sub>, MnO, RO, où R est un métal divalent), wad (oxydes et hydroxydes pulvérulents de manganèse) qui constituent les principaux minerais, les hydroxydes, le carbonate (rhodochrosite MnCO<sub>3</sub>) et un silicate : la rhodonite ([Mn<sup>2+</sup>Fe<sup>2+</sup>, Mg, Ca]SiO<sub>3</sub>) (Santé Canada 2016).

Le manganèse est utilisé dans diverses industries en raison de ses propriétés d'oxydo-réduction. Il est surtout employé en sidérurgie, principalement pour améliorer les propriétés mécaniques de

l'acier inoxydable et des alliages d'aluminium et de ferromanganèse. Le dioxyde et le chlorure de manganèse sont utilisés dans la production de piles sèches, feux d'artifice, essence, cuir et tissus, et comme agent de contraste en imagerie par résonance magnétique. Le sulfate de manganèse est employé dans les engrais et dans certains fongicides. Il est employé également dans les cosmétiques et les peintures en raison de ses propriétés colorantes. L'ion permanganate ( $\text{MnO}_4^-$ ) est employé comme oxydant, blanchissant et désinfectant.

Parmi ses composés organiques, certains sont des fongicides (manèbe et mancozèbe), des catalyseurs de réactions d'oxydation pour des synthèses chimiques (acétate de manganèse) ou des additifs aux carburants pour améliorer l'indice d'octane (méthylcyclopentadiényle tricarbonyle de manganèse (MMT), utilisé dans certains pays).

Ses sources naturelles, comme les éruptions volcaniques, les incendies de forêt, les embruns océaniques et l'érosion du sol, peuvent faire augmenter ses concentrations dans l'atmosphère. Cependant, les principales sources de manganèse particulaire dans l'atmosphère sont de nature industrielle et les particules rejetées, notamment sous forme de dioxyde ( $\text{MnO}_2$ ) et de tétraoxyde de manganèse ( $\text{Mn}_3\text{O}_4$ ), sont de petite taille et peuvent être transportées sur de longues distances avant de se déposer sur le sol ou les eaux de surface (Santé Canada 2016).

### **3.1.4. Présence et devenir dans les eaux**

#### **3.1.4.1. Eaux environnementales**

Le manganèse présent dans les eaux souterraines et de surface peut être d'origine naturelle (météorisation du sol et des roches, lixiviation des dépôts atmosphériques, tissus végétaux morts, feuilles d'arbres, excréments animaux) ou anthropique (déversements industriels, activités minières et lixiviation à partir de sites d'enfouissement).

Dans les eaux douces naturelles, il est principalement présent sous forme inorganique. Il peut être présent sous forme particulaire à l'état Mn III et Mn IV en milieu non réducteur et sous forme dissoute à l'état Mn II (ions  $\text{Mn}^{2+}$ ) en milieu réducteur. Les ions  $\text{Mn}^{2+}$  forment des complexes très solubles avec les ions chlorure et sulfate et très peu solubles avec les ions carbonate.

Dans les eaux souterraines, il est présent en conditions réductrices généralement à des concentrations inférieures à  $1\ 000\ \mu\text{g.L}^{-1}$ . Les plus fortes concentrations s'observent en nappes alluviales avec couverture limoneuse et plus généralement dans tous les contextes riches en matière organique (dégradation de végétaux) ou dans les bicouches de socle, ainsi que dans les nappes captives riches en minéraux sulfurés. Les plus fortes concentrations sont généralement observées dans les eaux thermales ou dans les eaux hyper minéralisées ou en contexte de contamination anthropique. De fortes concentrations de manganèse dissous sont aussi observées dans les eaux acides d'exhaure des mines (jusqu'à  $4\ 400\ \mu\text{g.L}^{-1}$ ) (OMS 2004).

Dans les eaux de surface, il est présent sous forme particulaire, colloïdale et dissoute (Santé Canada 2016). Les concentrations dans les eaux superficielles dépassent rarement  $1\ 000\ \mu\text{g.L}^{-1}$  et sont généralement inférieures à  $200\ \mu\text{g.L}^{-1}$  (OMS 2004).

Dans les cours d'eau, le manganèse est souvent transporté adsorbé sur les matières en suspension (MES). La tendance de ses composés à s'adsorber peut être très variable en fonction principalement de la capacité d'échange cationique et de la composition en matière organique des MES (OMS 2004).

Les retenues d'eau sont alimentées avec des eaux de surface souvent riches en fer et manganèse associés aux MES et aux colloïdes qui sédimentent. En période chaude, les retenues profondes peuvent être sujettes à des phénomènes d'eutrophisation liés au développement d'algues planctoniques dont l'accumulation conduit à une consommation d'oxygène importante dans la colonne d'eau. De plus, lorsque les retenues sont profondes, une inversion thermique peut se produire, amenant en surface des eaux profondes réduites. Ces conditions réductrices s'accompagnent alors d'une libération importante de fer et de manganèse dissous, les concentrations pouvant atteindre  $10\ 000\ \mu\text{g.L}^{-1}$ . Des essais d'aération forcée (stripping) font chuter

la concentration en manganèse dissous mais, pendant les saisons et années qui suivent le traitement, cette concentration augmente graduellement (Davison 1993).

Dans l'eau de mer, les concentrations varient généralement entre  $0,03 \mu\text{g.L}^{-1}$  et  $10 \mu\text{g.L}^{-1}$  (ATSDR 2012). Toutefois, certaines zones peuvent présenter des concentrations plus importantes jusqu'à  $25,5 \mu\text{g.L}^{-1}$ , mesurées en zone côtière. De plus, les conditions hypoxiques de certaines couches de la colonne d'eau peuvent augmenter la concentration de manganèse dissous jusqu'à  $1\,500 \mu\text{g.L}^{-1}$  (OMS 2004).

La Figure 1 présente le diagramme de Pourbaix du manganèse dans l'eau « pure » pour une concentration de  $1 \mu\text{mol.L}^{-1}$  à  $25^\circ\text{C}$ . Dans l'eau, les états d'oxydation les plus courants sont +2, +4 et +7. La transition entre ces formes s'effectue par des réactions d'oxydo-réduction qui peuvent être abiotiques ou biotiques (OMS 2004, Santé Canada 2016). Les propriétés physico-chimiques du milieu comme la teneur en carbone organique, la capacité d'échange cationique, le pH, le potentiel redox et la teneur en particules et en minéraux ont une incidence sur la spéciation et la solubilité du manganèse dans l'eau, qui influent sur ses concentrations dans les eaux souterraines et superficielles (Santé Canada 2016).

Les milieux acides et très réducteurs, ainsi que la présence de nitrate et sulfate favorisent la réduction des composés minéraux de Mn III et de Mn IV en Mn II soluble. À des pH supérieurs à 5,5 en conditions réductrices, une proportion croissante d'oxyhydroxydes de manganèse colloïdal se forme dans les eaux non dystrophiques (OMS 2004).

Dans des conditions alcalines ( $\text{pH} > 8 - 9$ ) et oxydantes, Mn II est oxydé en Mn IV. Mn IV est insoluble et peut s'observer dans l'eau à l'état particulaire (Kohl et Medlar, 2006).

Dans les eaux contenant des hydrogénocarbonates, le complexe  $\text{MnHCO}_3^+$  est présent et le manganèse peut précipiter sous forme de  $\text{MnCO}_3$ . En prenant une valeur de pKs de -10,6 (Hem 1963) pour  $\text{MnCO}_3$  et une alcalinité de  $25^\circ$  français, la solubilité de  $\text{Mn}^{2+}$  serait de l'ordre de  $700 \mu\text{g.L}^{-1}$  à pH 7 et  $60 \mu\text{g.L}^{-1}$  à pH 8. Pour des concentrations en hydrogénocarbonates de l'ordre de  $1 \text{g.L}^{-1}$ ,  $\text{MnHCO}_3^+$  peut représenter la moitié du manganèse présent dans l'eau (Hem 1985). La concentration du complexe  $\text{MnSO}_4$  peut être élevée dans les eaux contenant plus de  $1 \text{g.L}^{-1}$  de sulfate.

Une série complexe de réactions d'oxydation, de précipitation et d'adsorption se produit lorsque Mn II est présent dans des environnements aérobies, qui rendent au final le manganèse biologiquement indisponible sous forme de dioxyde insoluble. Cependant, la cinétique d'oxydation de Mn II est lente dans les eaux dont le pH est inférieur à 8,5. Le taux d'oxydation augmente avec le pH et les effets catalytiques à la surface des oxydes de manganèse et des feldspaths (OMS 2004).

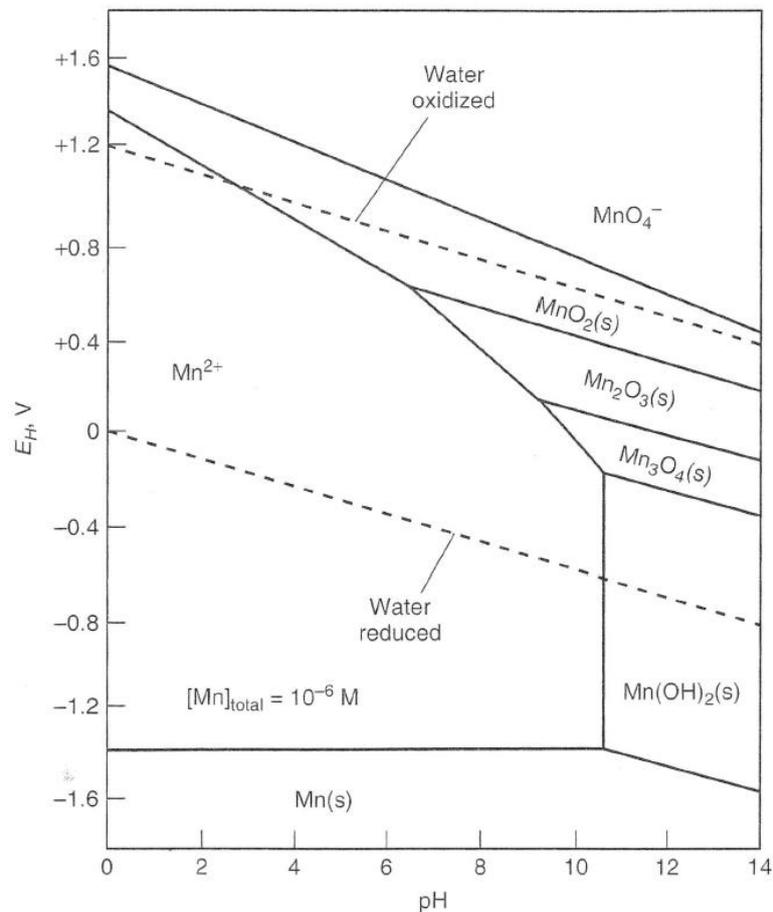


Figure 1. Diagramme de Pourbaix du manganèse pour une concentration de  $1 \mu mol Mn.L^{-1}$  dans l'eau pure à  $25^\circ C$  (Crittenden *et al.* 2012).

La réduction de Mn III ou Mn IV en Mn II est favorisée par l'activité microbienne hétérotrophe, qui nécessite la présence de matières organiques servant de nutriments et de source d'énergie. L'oxygène consommé durant leur dégradation produit les conditions réductrices favorables à la solubilisation du manganèse.

Il existe peu de preuves d'associations organiques de manganèse dans les eaux naturelles car il serait faiblement lié au carbone organique dissous (L'Her Roux, Le Roux, et Appriou 1998). Par conséquent, la complexation organique ne joue pas un rôle majeur dans le contrôle de la spéciation du manganèse dans les eaux environnementales. Des études sur le terrain ont confirmé que le manganèse lié aux matières organiques est mineur, même avec des niveaux élevés de carbone organique dissous (Laxen, Davison, et Woof 1984, OMS 2004). Cependant, les complexes formés avec la matière organique sont très solubles et résistent bien à l'action des oxydants. La présence aléatoire de matière organique au sein des alluvions entraîne de ce fait une variabilité spatiale des teneurs en manganèse (Graillat et lundt 1986).

#### 3.1.4.2. Source de manganèse dans les EDCH

Outre le manganèse présent dans les ressources en eau, des éléments en contenant peuvent être employés pour la production des EDCH. L'ion permanganate est utilisé pour la prévention du développement d'algues dans les réservoirs d'eau brute et comme réactif oxydant dans les filières de traitement pour précipiter le fer ferreux en fer ferrique. En préoxydation chimique, il peut contribuer à éliminer les goûts et odeurs de l'eau et diminuer la production de trihalométhanes (THM) dans une étape de chloration ultérieure (Santé Canada 2016).

Des matériaux de filtration à base d'oxydes de manganèse sont utilisés en traitement d'EDCH afin d'améliorer l'élimination du fer et du manganèse dissous.

Certains réactifs chimiques utilisés pour le traitement de l'EDCH (coagulants à base de fer notamment) peuvent contenir du manganèse sous forme d'impureté. Les normes de pureté (NF EN 881, NF EN 883, NF EN 888, NF EN 935) pour ces produits, permettent d'en limiter l'apport dans l'EDCH. Il est néanmoins recommandé de vérifier les concentrations dans l'eau après ajout de ces réactifs.

Les concentrations élevées en manganèse au robinet du consommateur peuvent être liées à son accumulation puis à sa libération dans le réseau de distribution plutôt qu'à une concentration élevée dans la ressource (Brandhuber *et al.* 2015). Le manganèse s'accumule très facilement dans les biofilms et dans les produits de corrosion et peut être relargué en concentration importante lors de modifications hydrauliques du réseau ou en cas de changement de bactériostatique dans le réseau (passage du chlore aux chloramines aux USA cité par Gerke, Little, et Maynard (2016), par exemple).

### 3.2. Traitements réduisant les teneurs en manganèse dans les EDCH

Les traitements permettant de réduire les teneurs en manganèse dans les eaux sont essentiellement des traitements d'oxydation permettant de le faire passer de l'état dissous (divalent) en précipité sous forme tri ou tétravalente.

Les précipités formés peuvent être des colloïdes négatifs très stables (quelques mois à pH neutre).

Le traitement doit être étudié en fonction des autres espèces présentes (fer et ion ammonium notamment). En effet, en fonction des concentrations des autres ions présents, le manganèse ne peut être éliminé en même temps que ceux-ci et une étape spécifique doit être mise en œuvre. Plusieurs procédés peuvent être envisagés :

- *in situ*,
- en station de traitement de l'EDCH :
  - physico-chimiques consistant en une oxydation suivie d'une coagulation par  $\text{Al}^{3+}$  ou  $\text{Fe}^{3+}$  et/ou d'une filtration,
  - adsorption et d'oxydation catalytique sur des matériaux constitués ou recouverts d'oxydes de manganèse,
  - biologiques,
  - adoucissement de l'eau.

#### 3.2.1. Traitements *in situ*

Dans le sol, une modification du potentiel redox par introduction d'eau aérée peut conduire à une précipitation du manganèse. Ce procédé a été utilisé pour transformer le Fe II en  $\text{Fe}(\text{OH})_3(\text{s})$  (procédé Vyredox). Pour l'oxydation du Mn II, des potentiels très oxydants sont nécessaires ( $E_h > 600$  mV). Aucune installation n'est connue comme utilisant ce procédé et il n'existe pas de données dans la littérature scientifique.

#### 3.2.2. Oxydation suivie de filtration

Comme le montre le diagramme de Pourbaix (Figure 1), l'oxydation du Mn II peut thermodynamiquement conduire à la formation de trois oxydes solides différents ( $\text{Mn}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Mn}_3\text{O}_4$  et majoritairement  $\text{MnO}_2$ ), souvent désignés  $\text{MnOx}(\text{s})$  (Brandhuber *et al.* 2013). Une oxydation par des oxydants très forts ( $\text{O}_3$ ,  $\text{HO}^\bullet$ ) peut conduire à la formation de  $\text{MnO}_4^-$ .

##### 3.2.2.1. Oxydation par l'oxygène

Il faut théoriquement 0,29 mg d'oxygène pour oxyder 1 mg de  $\text{Mn}^{2+}$  en  $\text{MnO}_2$ . La cinétique d'oxydation de Mn II par aération est très lente. La vitesse d'oxydation augmente lorsque le pH, la

pression partielle en  $O_2$  et la concentration en précipités de  $MnO_2$  déjà formés augmentent. La démanganisation par aération n'est cependant pas mise en œuvre pour la production d'EDCH car elle nécessite un pH trop élevé pour obtenir une élimination suffisante de Mn II dissous avec des temps de contact compatibles avec un traitement industriel : pour un temps de contact inférieur à 1 h, il faut un pH supérieur à 9,5.

#### 3.2.2.2. Oxydation par le chlore

Le chlore peut oxyder les ions  $Mn^{2+}$  en  $MnO_2$  avec une consommation théorique de 1,29 mg de chlore par mg de manganèse. La cinétique d'oxydation augmente lorsque le pH augmente. La chloration n'est pas utilisée comme procédé de démanganisation pour la production d'EDCH car les temps de contact nécessaires pour obtenir une oxydation complète de  $Mn^{2+}$  (2 à 3 h à pH 8 - 8,5 ; environ 12 h à pH 7,5) sont trop longs. Par ailleurs, la présence d'autres espèces consommatrices de chlore ( $Fe^{2+}$ ,  $NH_4^+$ , COT) dans l'eau diminue les vitesses de réaction.

#### 3.2.2.3. Oxydation par le dioxyde de chlore

La cinétique d'oxydation de  $Mn^{2+}$  par le dioxyde de chlore est beaucoup plus rapide qu'avec le chlore. La réaction d'oxydation est totale après quelques dizaines de secondes à pH > 5,5, elle est assez peu affectée en présence de COT (Knocke, Occiano, et Hungate 1991). L'oxydation totale de  $Mn^{2+}$  en  $MnO_2$  consomme 2,45 mg  $ClO_2$  par mg de manganèse, et cette stœchiométrie montre que  $ClO_2$  est quantitativement réduit en ion chlorite. Le  $ClO_2$  ne peut donc pas être utilisé dans le cas d'eaux présentant une forte demande en oxydant.

#### 3.2.2.4. Oxydation par le permanganate de potassium

Le permanganate de potassium est en pratique le réactif oxydant le plus utilisé en démanganisation physico-chimique. Le pH joue un grand rôle sur la cinétique. La stœchiométrie théorique de la réaction est de 1,92 mg de  $KMnO_4$  par mg de  $Mn^{2+}$ . En pratique, elle varie avec le pH et la composition de l'eau. En effet, une partie du permanganate participe à l'oxydation de certaines matières organiques réductrices présentes dans l'eau. L'oxydation est rapide pour des pH supérieurs à 7,3. Si le manganèse est complexé avec des matières organiques, la cinétique de réaction est plus lente et le temps de contact doit être au minimum de 20 min. La dose de  $KMnO_4$  doit être optimisée afin de ne pas générer une coloration rose de l'eau traitée due à un excès de réactif.

#### 3.2.2.5. Oxydation par l'ozone

L'ozone est un oxydant très puissant qui permet une décomplexation du Mn II complexé à la matière organique d'origine naturelle puis une oxydation très rapide du Mn II en  $MnO_2$ . La stœchiométrie théorique est de 0,87 mg d'ozone par mg de manganèse mais il faut en général des doses de traitement de 3 à 4 fois la stœchiométrie, car l'ozone est aussi consommé par la matière organique. La contribution de l'ozone moléculaire à l'oxydation du Mn II est favorisée à pH plus acide ou lorsque l'alcalinité de l'eau augmente, car ces conditions limitent les réactions radicalaires non sélectives par les radicaux hydroxyles. Un surdosage d'ozone peut entraîner la formation d'ions permanganate.

#### 3.2.2.6. Adsorption et oxydation catalytique

Ce phénomène se produit sur des filtres remplis de matériaux conventionnels (sable par exemple) recouvert d'oxydes de manganèse ou remplis de matériaux constitués d'oxydes de manganèse (glaucosite traitée avec des sels de manganèse, pyrolusite). Ces derniers matériaux présentent une grande capacité d'adsorption du manganèse ( $1,5 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$ ) (Afssa 2005).

Les particules de  $MnOx(s)$  possèdent une charge électrique qui varie avec le pH et une grande surface spécifique ( $300 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ ). Elles sont souvent chargées négativement et ont donc la capacité d'adsorber les ions  $Mn^{2+}$ . Une fois le manganèse divalent adsorbé, il est oxydé par les oxydes de manganèse présents sur le matériau. La capacité d'adsorption de ces matériaux varie avec le pH. Tobiason *et al.* (2008) décrivent une capacité d'adsorption qui passe de 0,019 mg Mn adsorbé /mg

Mn présent sur le matériau à pH 5,5 à 0,41 mg Mn adsorbé/mg Mn présent sur le matériau à pH 8. Avec un pH acide, les ions  $H^+$  présents sont en compétition avec les ions  $Mn^{2+}$ . Ils montrent également l'importance de la quantité d'oxydes de manganèse déposée sur le matériau adsorbant pour garder une capacité d'adsorption suffisante pour une application industrielle.

Cette oxydation catalytique doit être parfaitement maîtrisée. En effet, le matériau doit être régénéré, ce qui peut se faire en continu. Pour cela, une injection de chlore ou de permanganate de potassium en amont du filtre permet une oxydation du Mn II et donc la régénération des sites d'adsorption et d'oxydation. L'utilisation de chlore doit être maîtrisée et ne peut se faire que si l'eau à traiter n'est pas chargée en matière organique précurseur de THM.

La régénération peut se faire également de façon intermittente par ajout temporaire de chlore ou de permanganate de potassium en amont du filtre. Il faut néanmoins être vigilant dans le cas de la régénération intermittente car le Mn II s'adsorbe sur le matériau filtrant et peut conduire à la saturation du matériau, générant l'apparition de manganèse dans l'eau filtrée. La régénération doit donc être faite avant la saturation complète des sites d'adsorption.

Ces procédés sont de plus en plus utilisés aujourd'hui car ils sont simples à mettre en œuvre, assez passifs et permettent de garantir des concentrations en manganèse inférieures à  $5 \mu g.L^{-1}$  dans l'eau filtrée.

Les précautions à prendre sont les suivantes :

- dans le cas d'un filtre garni de matériau conventionnel (sable par exemple), il faut attendre quelques jours pour que la couche de  $MnOx(s)$  formée soit suffisante pour obtenir un effet d'oxydation ;
- la régénération du matériau filtrant doit être parfaitement maîtrisée afin d'éviter la fuite de Mn II dans l'eau filtrée.

### 3.2.3. Traitements biologiques

Les bactéries permettant l'oxydation du manganèse sont essentiellement les mêmes que celles permettant l'oxydation du fer, à savoir principalement *Leptothrix*, *Crenothrix*, *Sphaerotilus*, *Siderocapsa*. *Pseudomonas manganooxidans* ne permet que l'oxydation du manganèse. L'ion  $Mn^{2+}$  est oxydé indirectement car la croissance des bactéries génère une augmentation du pH, permettant l'oxydation du manganèse. Les auteurs (Mouchet 1992, Gounot 1994, Afssa 2001, Brandhuber *et al.* 2013, Tekerlekopoulou, Pavlou, et Vayenas 2013, Bruins *et al.* 2015) décrivent un processus « biocatalytique » : oxydation intracellulaire ou adsorption du manganèse dissous à la surface de la membrane cytoplasmique et oxydation extracellulaire. La voie majeure d'oxydation du manganèse est enzymatique (Tebo *et al.* 2004). Le manganèse est oxydé et se dépose sous forme de  $MnO_2$ . S'ensuit alors un phénomène de bioadsorption (de  $Mn^{2+}$  sur  $MnO_2$ ), mettant en jeu une réaction d'oxydation catalytique et bactérienne.

Les bactéries permettant l'oxydation du manganèse ont besoin de conditions plus sévères que celles qui permettent l'oxydation du fer : elles nécessitent un environnement aérobie avec une teneur en oxygène supérieure à  $5 mg.L^{-1}$  ou une teneur en oxygène comprise entre 50 et 90 % de la saturation, un pH supérieur à 7,4, un rH supérieur à 25 et un Eh supérieur à 300 mV dépendant du pH (Brandhuber *et al.* 2013). Leur période d'acclimatation demande deux à trois semaines et la température joue un rôle très important. Tekerlekopoulou, Pavlou, et Vayenas (2013) estiment que l'élimination biologique est possible si la température est supérieure à  $14^{\circ}C$ . En dessous, les temps d'adaptation sont beaucoup plus longs.

Le grand avantage du traitement biologique est la vitesse de filtration qui est plus élevée que dans le cas de l'oxydation chimique. Les vitesses de filtration classiquement utilisées sont de  $10$  à  $40 m.h^{-1}$  (contre  $15 m.h^{-1}$  maximum pour la filtration physico-chimique), la taille effective du sable utilisé est en général plus élevée qu'en filtration physico-chimique, réduisant ainsi les pertes de charge :  $0,95$  à  $1,35 mm$  (contre  $0,3$  à  $0,35 mm$  en général et  $0,8 mm$  au maximum pour la rétention après précipitation chimique) et la grande capacité de rétention des filtres entre deux

lavages (Mouchet *et al.* 1985, Richard *et al.* 1989). La quantité de manganèse retenue peut aller jusqu'à 1 kg Mn.m<sup>-2</sup> contre 0,2 à 0,4 kg Mn.m<sup>-2</sup> en filtration physico-chimique (Mouchet 1992).

Néanmoins, la présence d'autres ions (fer, ammonium) dans l'eau à traiter perturbe l'élimination par voie biologique. Classiquement, il est admis que si ces ions sont présents simultanément dans l'eau à traiter, plusieurs étapes de traitement sont nécessaires : élimination du fer d'abord, puis élimination totale de l'ion ammonium (nitrification) et enfin élimination du manganèse, comme illustré sur la Figure 2.

Qin *et al.* (2009) et Tekerlekopoulou, Pavlou, et Vayenas (2013) montrent, dans certains cas, la possibilité d'élimination du fer et du manganèse dans la même étape. Qin *et al.* (2009) ont montré, sur une unité pilote, l'élimination de concentrations de 3 à 6 mg.L<sup>-1</sup> de fer et de 0,6 à 0,9 mg.L<sup>-1</sup> de manganèse dans un biofiltre avec une vitesse de filtration de 3,9 m.h<sup>-1</sup>, mais avec une aération importante en amont du filtre et une vitesse de filtration fortement réduite par rapport à la filtration « biologique » d'une eau contenant uniquement du manganèse.

La présence d'ions ammonium ou nitrites présente un effet inhibiteur sur l'oxydation biologique du manganèse. Une nitrification complète doit théoriquement être effectuée avant son élimination par voie biologique. Tekerlekopoulou, Pavlou, et Vayenas (2013) et Lytle *et al.* (2007) ont montré qu'il était possible d'éliminer simultanément l'ion ammonium et le manganèse si la concentration en ammonium est inférieure à 2 mg.L<sup>-1</sup>. Par contre, l'installation de la biomasse bactérienne prend alors plusieurs mois. De plus, les vitesses de filtration doivent être réduites également. Les essais pilotes effectués ont montré que l'optimum de vitesse était de 10 à 22 m.h<sup>-1</sup>.

Dans tous les cas, des essais pilotes doivent être effectués car les vitesses de filtration doivent être fortement adaptées en fonction de la qualité de l'eau, ce qui peut être une contrainte par rapport au traitement en plusieurs étapes.

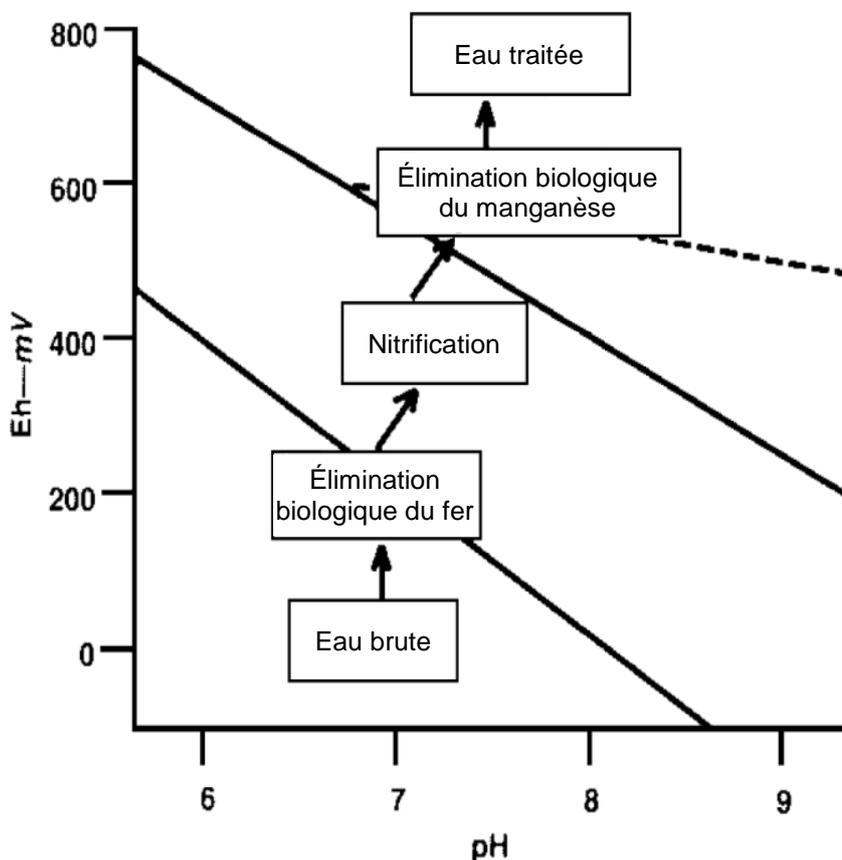


Figure 2. Étapes successives de traitement d'une eau contenant du Fe II dissous, du NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-N et du Mn II dissous (Mouchet 1992).

### 3.2.4. Adoucissement

Lors d'utilisation de procédés d'adoucissement ou de décarbonatation à la chaux ou à la soude, le manganèse est très facilement éliminé car les pH alcalins utilisés permettent son oxydation rapide (Tobiason *et al.* 2008).

### 3.2.5. Conclusion sur le traitement

L'élimination du manganèse peut être assez complexe en fonction des autres éléments présents dans l'eau à traiter, du pH et de la teneur en oxygène dissous. La Figure 3 résume la problématique et les différents traitements possibles.

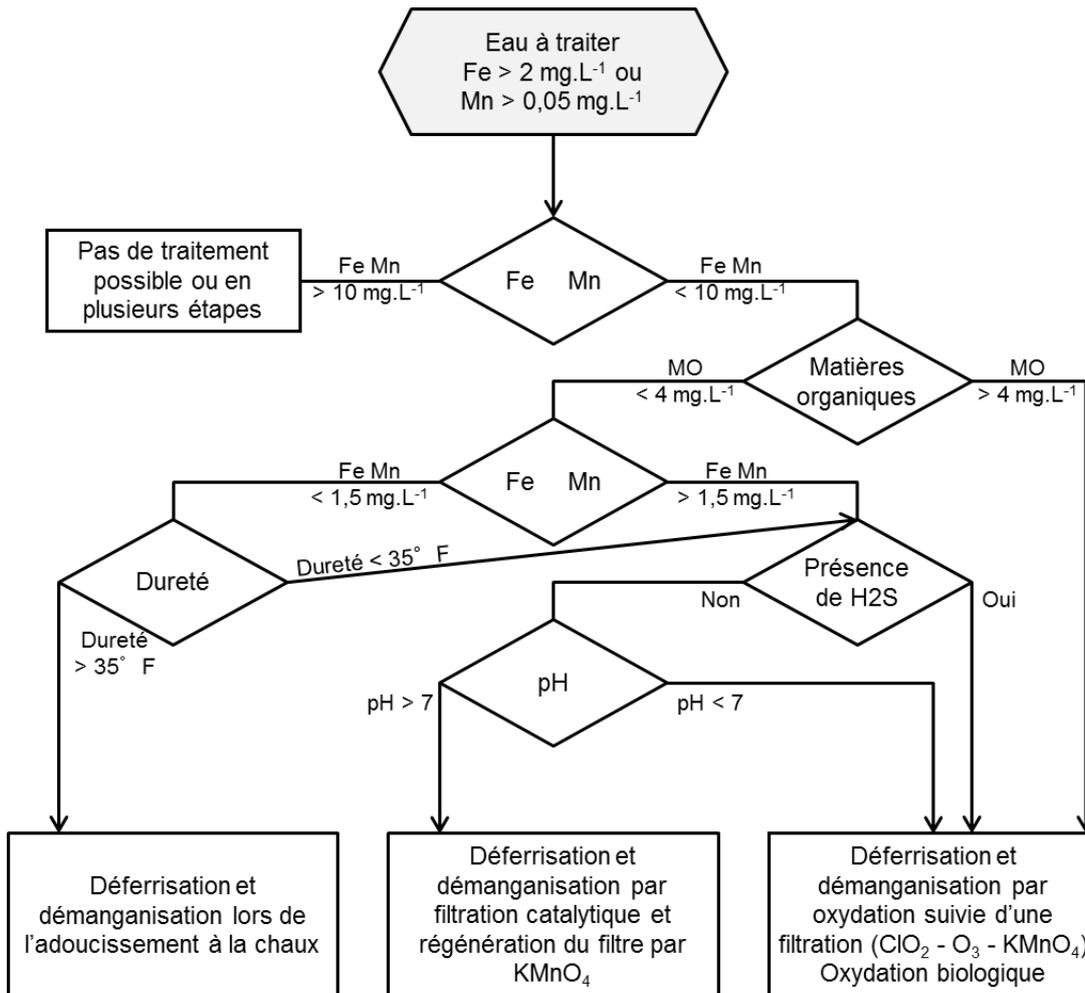


Figure 3. Résumé des différents schémas classiques de traitement du manganèse (Montiel 2002).

## 3.3. Méthodes d'analyse du manganèse dans les EDCH

### 3.3.1. Principe de l'analyse

Il existe plusieurs méthodes normalisées pour le dosage du manganèse dans les eaux douces qui sont basées sur des principes analytiques différents :

- NF EN ISO 11885 (2009) : Qualité de l'eau - Dosage d'éléments choisis par spectroscopie d'émission optique avec plasma induit par haute fréquence (ICP-OES) ;
- NF EN ISO 17294-2 (2016) : Application de la spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif (ICP-MS) ;

- des méthodes de spectrométrie d'absorption atomique sont également normalisées (FD T 90-112, NF EN ISO 15586) mais sont très peu utilisées à ce jour en raison de leurs performances moindres et du caractère mono-élémentaire de ces analyses.

Ces méthodes permettent de doser le manganèse total, sous formes organique et inorganique.

Au 1<sup>er</sup> janvier 2017, 66 laboratoires étaient agréés pour l'analyse de ce paramètre dans les EDCH, principalement avec des méthodes d'ICP optique et d'ICP-MS (base de données Sise-agrelab - requête : Anses, février 2017).

### **3.3.2. Conservation et prétraitement des échantillons**

Les échantillons sont généralement prélevés dans des flacons en polyéthylène dédiés à l'analyse des métaux et stabilisé par ajout d'acide nitrique pour atteindre un pH < 2. Dans le cadre d'analyses du contrôle sanitaire des eaux, l'étape de minéralisation n'est pas nécessaire (Circulaire DGS-SD7A n°2003-445 du 17 septembre 2003). Après acidification, les échantillons sont considérés stables pendant 1 mois.

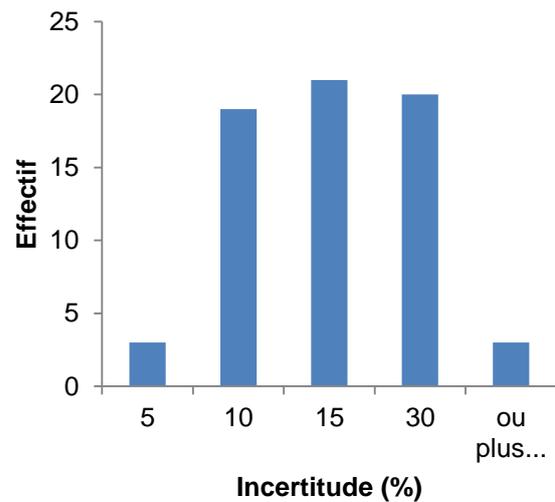
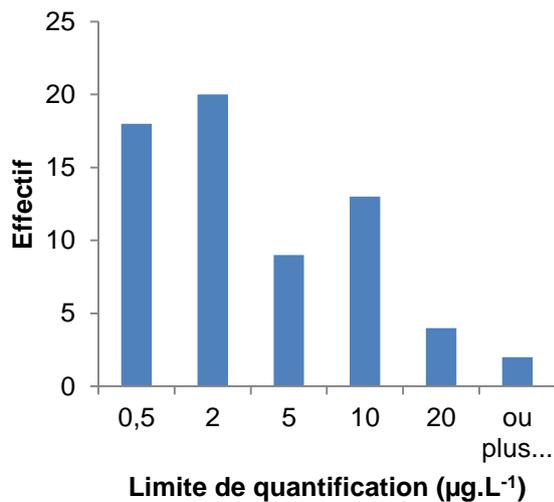
### **3.3.3. Performances des laboratoires agréés**

Aucune méthode n'est imposée dans le cadre du contrôle sanitaire des EDCH, seules des exigences de performances étant attendues. Sur la base de la directive 98/83/CE modifiée, l'arrêté du 19 octobre 2017 relatif aux performances des méthodes d'analyses mises en œuvre dans le cadre du contrôle sanitaire précise qu'il convient de disposer d'une méthode présentant une limite de quantification (LQ) maximale de 25 µg.L<sup>-1</sup> jusqu'au 31 décembre 2019 (15 µg.L<sup>-1</sup> à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2020), une fidélité de 10 %, une justesse de 20 % et une incertitude maximale de 30 %.

Les LQ pour l'analyse du manganèse dépendent de la méthode mise en œuvre et sont généralement de l'ordre du µg.L<sup>-1</sup> en ICP-MS et de 10 µg.L<sup>-1</sup> en ICP-OES. Les incertitudes intra-laboratoires sont de l'ordre de 10 à 15 % alors que les incertitudes inter-laboratoires sont de l'ordre de 30 % en fonction du niveau de concentrations mesurées. La Figure 4 présente les LQ atteintes par les laboratoires agréés pour le contrôle sanitaire des eaux. La LQ médiane est de 2 µg.L<sup>-1</sup>.

La Figure 5 représente la répartition des incertitudes intra-laboratoires pour les laboratoires agréés pour le contrôle sanitaire des eaux. L'incertitude médiane est de l'ordre de 15 %.

Les capacités des laboratoires agréés pour le contrôle sanitaire sont, pour la grande majorité, adaptées aux requis actuels pour le dosage du manganèse dans les EDCH.



Source : Base de données Sise-agreelab – Requête : Anses, février 2017

**Figure 4. Limite de quantification du manganèse en µg.L<sup>-1</sup> des laboratoires agréés pour le contrôle sanitaire des eaux.**

**Figure 5. Incertitudes intra-laboratoires élargies (k = 2) du manganèse des laboratoires agréés pour le contrôle sanitaire des eaux.**

### 3.3.4. Interférences

Les interférences rencontrées dépendent de la méthode mise en œuvre. Ce sont principalement des interférences spectrales et non spectrales pour les méthodes par ICP. Les contrôles qualité internes et externes du laboratoire agréé, mis en œuvre dans le cadre de son accréditation, permettent généralement de maîtriser ces interférences dans les eaux « propres », comme les EDCH.

## 3.4. Évaluation des expositions au manganèse par voie orale

Les résultats présentés dans ce chapitre sont exprimés en manganèse total.

### 3.4.1. Concentrations en manganèse dans les EDCH distribuées en réseaux en France

Une extraction de la base de données du contrôle sanitaire des eaux (SISE-Eaux) a été obtenue auprès du ministère en charge de la santé. Les caractéristiques de cette extraction et le traitement appliqué aux données sont exposés dans l'annexe 3. Afin de permettre l'exploitation des données, deux hypothèses de traitement des données « censurées à gauche » (c'est-à-dire exprimées sous la forme « < LQ ») ont été retenues :

- l'hypothèse basse (HB) selon laquelle les résultats non quantifiés ont été remplacés par 0,
- l'hypothèse haute (HH) selon laquelle les résultats non quantifiés ont été remplacés par la valeur de la LQ renseignée par le laboratoire.

#### 3.4.1.1. Ressources utilisées pour la production des EDCH en France

Le Tableau II décrit les concentrations en manganèse mesurées dans les ressources utilisées pour la production d'EDCH en France dans le cadre du contrôle sanitaire entre 2006 et 2016. Le manganèse est quantifié dans 44 % des 101 008 analyses réalisées. 95 % des concentrations mesurées dans les ressources utilisées pour la production d'EDCH sont inférieures ou égales à 130 µg.L<sup>-1</sup>.

**Tableau II. Concentrations en manganèse dans les ressources utilisées pour la production d'EDCH distribuées en réseaux en France entre 2006 et 2016 (en  $\mu\text{g.L}^{-1}$ ) en distinguant l'origine de la ressource.**

Origine de la ressource	n	% résultats > LQ	Concentrations en manganèse en $\mu\text{g.L}^{-1}$		
			Traitement des données censurées	P50	P95
Eaux souterraines	70 980	31,6	HB	0	120
			HH	10,0	120
Eaux de surface	29 944	74,7	HB	18,0	146
			HH	20,0	146
Toute origine*	101 008*	44,4	HB	0	130
			HH	10,0	130

HB : hypothèse basse de traitement des données censurées selon laquelle les résultats non quantifiés ont été remplacés par zéro, HH : hypothèse haute de traitement des données censurées selon laquelle les résultats non quantifiés ont été remplacés par la valeur de la LQ renseignée par le laboratoire.

\* Eaux souterraines, eaux de surface, eaux de mer (6 résultats) et eaux mixtes (78 résultats).

Source : Ministère chargé de la santé, ARS - Traitement : Anses

#### 3.4.1.2. EDCH distribuées en France

Le Tableau III décrit les concentrations en manganèse dans les EDCH distribuées en France, mesurées dans le cadre du contrôle sanitaire entre 2006 et 2016. Le manganèse est quantifié dans 22 % des 344 200 analyses réalisées. Moins de 1 % des concentrations dépassent la référence de qualité (RQ) de  $50 \mu\text{g.L}^{-1}$ . Pendant la période 2006-2016, 997 unités publiques de distribution d'EDCH ont été concernées par au moins un dépassement de la RQ, représentant selon la base SISE-Eaux, une population de 7 044 889 habitants.

**Tableau III. Concentrations en manganèse dans les EDCH distribuées en réseaux en France entre 2006 et 2016 (en  $\mu\text{g.L}^{-1}$ ).**

Taille de l'UDI	n	Nombre d'UDI avec $\geq 1$ résultat	% résultats $\geq$ LQ	% résultats > $50 \mu\text{g.L}^{-1}$	Nombre cumulé d'UDI avec $\geq 1$ résultat > $50 \mu\text{g.L}^{-1}$	Population cumulée touchée par $\geq 1$ résultat > $50 \mu\text{g.L}^{-1}$	Concentrations en manganèse en $\mu\text{g.L}^{-1}$		
							Traitement des données censurées	P50	P95
< 5 000 habitants	204 373	17 756	22,1	1,2	722	999 390	HB	0	16,4
							HH	7,9	23,0
$\geq 5 000$ habitants	139 827	2 230	22,8	0,6	275	6 045 499	HB	0	13,0
							HH	5,0	20,0
Total	344 200	19 986	22,4	0,9	997	7 044 889	HB	0	15,0
							HH	7,0	20,0

HB : hypothèse basse de traitement des données censurées selon laquelle les résultats non quantifiés ont été remplacés par zéro, HH : hypothèse haute de traitement des données censurées selon laquelle les résultats non quantifiés ont été remplacés par la valeur de la LQ renseignée par le laboratoire.

Source : Ministère chargé de la santé, ARS - Traitement : Anses

Le Tableau XV en annexe 4 détaille le pourcentage des concentrations en manganèse supérieures à  $50 \mu\text{g.L}^{-1}$  par département, dans les EDCH distribuées et dans les ressources utilisées pour la production d'EDCH en France entre 2006 et 2016.

### 3.4.2. Concentrations en manganèse dans les eaux embouteillées commercialisées en France

En 2013-2014, le laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN) a dosé le manganèse dans 168 eaux conditionnées destinées à être commercialisées en France. Ce sont des eaux minérales naturelles (EMN), des eaux de source et des eaux rendues potables par traitement. Les 168 échantillons ont été prélevés et ont fait l'objet d'une analyse multi-élémentaire par ICP-MS selon la norme NF EN ISO17294-2 (AFNOR, 2005). La LQ était de  $1 \mu\text{g.L}^{-1}$  et l'incertitude élargie de 20 %. Des concentrations élevées en manganèse ont été mesurées dans des eaux fortement minéralisées, majoritairement gazeuses (Tableau IV) avec une concentration maximale de  $980 \mu\text{g.L}^{-1}$  dans une EMN gazeuse.

Conformément à la réglementation<sup>2</sup>, aucune des quatorze EMN gazeuses et des deux EMN plates analysées en 2013-2014, dont les concentrations en manganèse dépassent  $50 \mu\text{g.L}^{-1}$ , ne portent de mention d'étiquetage indiquant qu'elles conviennent pour la préparation des aliments des nourrissons.

Tableau IV. Concentrations en manganèse dans les eaux conditionnées commercialisées en France.

Type d'eau	n	Nombre de résultats $\geq$ LQ	% résultats $\geq$ LQ	Nombre de résultats $> 50 \mu\text{g.L}^{-1}$	% résultats $> 50 \mu\text{g.L}^{-1}$	P50 des concentrations quantifiées en $\mu\text{g.L}^{-1}$	Concentration maximale en $\mu\text{g.L}^{-1}$
Eaux de source « plates »	70	19	27	0	0	6,0	44
Eaux de source gazeuses	11	3	27	0	0	4,1	4,1
Eaux minérales « plates »	38	10	26	2	5	4,4	440
Eaux minérales gazeuses	45	23	51	14	31	65	980
Eaux rendues potables par traitement	4	0	0	0	0	-	-

### 3.4.3. Concentrations en manganèse dans les EDCH distribuées dans la zone d'étude

Comme indiqué dans le paragraphe 1, la demande de détermination d'une valeur sanitaire maximale admissible pour le manganèse dans les EDCH résulte de dépassements de la RQ dans des EDCH issues d'eaux souterraines dans la région Grand Est. Cette zone présentant des concentrations élevées en manganèse dans les EDCH, ciblée dans l'annexe de la lettre de saisine, est appelée « zone d'étude » dans la suite de ce travail.

Une étude plus approfondie de cette zone a été menée avec les résultats du contrôle sanitaire extraits de la base de données SISE-Eaux, pour les installations dont les codes ont été transmis par la DGS et qui ne couvrent pas intégralement les installations mentionnées dans la lettre de saisine pour les unités de distribution collectives privées (PRV) et les entreprises agroalimentaires (ALI). Les caractéristiques de l'extraction de la base SISE-Eaux et le traitement appliqué aux données sont présentés dans l'annexe 3.

<sup>2</sup> Arrêté du 14 mars 2007 modifié relatif aux critères de qualité des eaux conditionnées, aux traitements et mentions d'étiquetage particuliers des eaux minérales naturelles et de source conditionnées ainsi que de l'eau minérale naturelle distribuée en buvette publique

### 3.4.3.1. Ressources utilisées pour la production des EDCH dans la zone d'étude

Le Tableau V décrit les concentrations en manganèse dans les ressources utilisées pour la production d'EDCH dans la zone d'étude entre 2006 et 2016 dans le cadre du contrôle sanitaire. Ces ressources sont toutes des eaux souterraines. Le détail des résultats des 35 installations de la zone d'étude est présenté dans l'annexe 5. Le nombre d'analyses par installation au cours de cette période est compris entre 1 et 14.

La fréquence de quantification du manganèse dans la zone d'étude est de 34,4 %, ce qui est du même ordre de grandeur que la fréquence de quantification nationale dans les eaux souterraines (ESO) de 31,6 %. Toutefois, le percentile 95 (P95) des concentrations mesurées dans cette zone (346 µg.L<sup>-1</sup>) est supérieur au P95 des concentrations mesurées au niveau national dans les ESO (120 µg.L<sup>-1</sup>).

**Tableau V. Concentrations en manganèse dans les ressources utilisées pour la production d'EDCH dans la zone d'étude entre 2006 et 2016 (en µg.L<sup>-1</sup>).**

n	Nombre de captages ou mélanges de captages	% résultats ≥ LQ	Concentrations en manganèse en µg.L <sup>-1</sup>			
			Traitement des données censurées	P50	P95	Max
163	35	34,4	HB	0	346	631
			HH	1,0	346	631

HB : hypothèse basse de traitement des données censurées selon laquelle les résultats non quantifiés ont été remplacés par zéro, HH : hypothèse haute de traitement des données censurées selon laquelle les résultats non quantifiés ont été remplacés par la valeur de la LQ renseignée par le laboratoire.

Source : Ministère chargé de la santé, ARS - Traitement : Anses

### 3.4.3.2. EDCH distribuées dans la zone d'étude

Le Tableau VI décrit les concentrations en manganèse mesurées dans le cadre du contrôle sanitaire dans les 31 installations de distribution de la zone d'étude entre 2006 et 2016. Les résultats détaillés sont présentés dans l'annexe 5. Le nombre d'analyses par installation au cours de cette période est compris entre 1 et 704.

La fréquence de quantification de 24,7 % est du même ordre de grandeur que dans la France entière (22,4 %). En revanche, le pourcentage de dépassement de la RQ est supérieur puisqu'il concerne plus de 10 % des analyses.

Tableau VI. Concentrations en manganèse dans les EDCH distribuées dans la zone d'étude entre 2006 et 2016 (en  $\mu\text{g.L}^{-1}$ ).

Usage des installations	n	Nombre d'UDI	% résultats $\geq$ LQ	% résultats $> 50 \mu\text{g.L}^{-1}$	Nombre cumulé d'UDI avec $\geq 1$ résultat $> 50 \mu\text{g.L}^{-1}$	Concentrations en manganèse en $\mu\text{g.L}^{-1}$		
						Traitement des données censurées	P50	Max
AEP	1 053	14	21,0	7,4	8	HB	0,0	207
						HH	1,0	207
PRV	50	12	94,0	78,0	11	HB	162	894
						HH	162	894
ALI	82	5	30,5	9,8	3	HB	0,0	228
						HH	1,0	228
Total	1 185	31	24,7	10,5	22	HB	0	894
						HH	1,0	894

AEP : unité de distribution collective publique ; PRV : unité de distribution collective privée ; ALI : entreprise agroalimentaire ; HB : hypothèse basse de traitement des données censurées selon laquelle les résultats non quantifiés ont été remplacés par zéro, HH : hypothèse haute de traitement des données censurées selon laquelle les résultats non quantifiés ont été remplacés par la valeur de la LQ renseignée par le laboratoire.

Source : Ministère chargé de la santé, ARS - Traitement : Anses

### 3.4.4. Apports et expositions alimentaires au manganèse

Dans les précédents travaux de l'Agence relatifs à l'alimentation (Anses 2011, 2016b), le manganèse est considéré comme un nutriment ; les concentrations sont donc considérées comme des apports (exprimés en  $\text{mg.j}^{-1}$ ). Le manganèse est détecté dans plus de 95 % des aliments avec les plus fortes teneurs dans les fruits secs et graines oléagineuses, le chocolat, les pains et produits de panification sèche, les crustacés et mollusques, les légumes secs, les biscuits sucrés ou salés et barres et les viennoiseries (Anses 2011, 2016b, a).

À partir des données existantes, l'exposition alimentaire au manganèse a été calculée par classe d'âge (Tableau VII). Chez les enfants, l'exposition moyenne est comprise entre  $24,5 \mu\text{g.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$  chez les enfants de 1 à 4 mois et  $53,7 \mu\text{g.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$  chez les enfants de 13 à 36 mois. Chez les adultes, elle est comprise entre 31,7 et  $31,8 \mu\text{g.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ .

Tableau VII. Exposition alimentaire au manganèse chez les adultes et les enfants de plus de 3 ans (données de consommation : INCA2, concentrations : EAT2, Anses) et chez les enfants de moins de 3 ans, hors allaitement maternel (données de consommation : SFAE, concentrations : EATi/EAT2, Anses).

Classe d'âge	N	Moyenne en $\mu\text{g.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$		P90/P95* en $\mu\text{g.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$	
		HB	HH	HB	HH
Adultes 18-79 ans	1918	31,7	31,8	52,7	52,8
Enfants 3-17 ans	1444	44,7	44,8	81,3	81,4
Enfants 13-36 mois	159	53,6	53,7	82,9	83,0
Enfants 7-12 mois	195	52,6	52,7	84,0	84,0
Enfants 5-6 mois	127	44,7	44,7	72,4	72,4
Enfants 1-4 mois	124	24,5	24,5	44,1	44,1

\* P90 pour les enfants de moins de 3 ans et P95 pour les adultes et les enfants de plus de 3 ans.

HB : hypothèse basse de traitement des données censurées selon laquelle les résultats non quantifiés ont été remplacés par zéro, HH : hypothèse haute de traitement des données censurées selon laquelle les résultats non quantifiés ont été remplacés par la valeur de la LQ renseignée par le laboratoire.

Les aliments contributeurs majeurs<sup>3</sup> à l'apport moyen journalier de manganèse par l'alimentation sont présentés dans le Tableau VIII.

**Tableau VIII. Aliments contributeurs majeurs<sup>2</sup> à l'apport moyen en manganèse par l'alimentation par classe d'âge (Anses 2011, 2016a).**

Classe d'âge	Aliments contributeurs majeurs <sup>2</sup> à l'apport moyen en manganèse
Adultes	pains et produits de panification sèche (29 %)
Enfants 3-17 ans	pains et produits de panification sèche (20 %)
Enfants 13-36 mois	légumes hors pomme de terre (14 %), fruits (12 %), pâtes (10 %)
Enfants 7-12 mois	pots légumes-viandes ou légumes-poissons (16 %), céréales infantiles (13 %), légumes hors pomme de terre (13 %), pots fruits (11 %)
Enfants 5-6 mois	préparations 2 <sup>e</sup> âge (21 %), céréales infantiles (15 %)
Nourrissons 1-4 mois	préparations 1 <sup>er</sup> âge (74 %), céréales infantiles (14 %)

### 3.4.5. Contribution de l'eau de boisson à l'exposition alimentaire totale au manganèse

La contribution de l'eau de boisson (eaux embouteillées et eau du robinet) à l'exposition alimentaire totale au manganèse a été calculée à partir des données de l'EAT2 pour les adultes et les enfants de plus de 3 ans et de l'EATi pour les enfants de moins de 3 ans.

Quelle que soit la classe d'âge, l'eau de boisson contribue pour moins de 0,5 % à l'exposition alimentaire totale au manganèse (Tableau IX).

Ce constat reflète la situation française globale. Toutefois, en cas de concentrations en manganèse dans l'eau supérieures à la RQ, telles qu'observées dans la zone d'étude, la contribution de l'eau de boisson à l'exposition alimentaire totale peut être supérieure de plusieurs dizaines de pourcents, en particulier chez les 1-4 mois. Ces situations particulières de contribution marquée de l'EDCH à l'exposition alimentaire totale au manganèse, doivent être prises en compte lors de la détermination d'une valeur sanitaire maximale admissible dans l'eau de boisson.

**Tableau IX. Contribution (en %) des EDCH à l'exposition alimentaire totale au manganèse chez les adultes et les enfants de plus de 3 ans (données de consommation INCA2, des données de contamination EAT2, Anses) et chez les enfants de moins de 3 ans, hors allaitement maternel (données de consommation SFAE, données de contamination EATi/EAT2, Anses).**

Classe d'âge	n	Contribution des EDCH à l'exposition alimentaire totale en %	
		HB	HH
Adultes 18-79 ans	1 918	0,12	0,34
Enfants 3-17 ans	1 444	0,11	0,32
Enfants 13-36 mois	159	0,0	0,12
Enfants 7-12 mois	195	0,0	0,04
Enfants 5-6 mois	127	0,0	0,02
Nourrissons 1-4 mois	124	0,0	0,02

HB : hypothèse basse de traitement des données censurées selon laquelle les résultats non quantifiés ont été remplacés par zéro, HH : hypothèse haute de traitement des données censurées selon laquelle les résultats non quantifiés ont été remplacés par la valeur de la LQ renseignée par le laboratoire.

<sup>3</sup> Aliment qui représente plus de 10 % de l'apport moyen.

### 3.5. Effets sur la santé après exposition par voie orale

L'objet de cette expertise est la détermination d'une valeur sanitaire maximale admissible pour le manganèse dans les EDCH, elle n'aborde donc que très brièvement les aspects nutritionnels de cet élément (Efsa 2013).

Dans la mesure où la voie orale représente le mode d'exposition principal au manganèse par l'EDCH, les données concernant ses effets sur la santé après ingestion ont été privilégiées. Cette revue de la littérature est basée sur les rapports institutionnels existants (US EPA 2003, 2004, OMS 2011, ATSDR 2012, MDH 2012, Efsa 2013, Santé Canada 2016), complétés par les publications scientifiques récentes sur le sujet. Ce travail ne vise pas à être exhaustif, mais à mettre en avant les principaux effets toxiques du manganèse ingéré. La revue de ses effets sur la santé a principalement porté sur les sels inorganiques. En effet, les composés organiques peuvent présenter une toxicité spécifique qui n'est pas exclusivement due au manganèse et ne peuvent donc pas être utilisés pour construire une valeur sanitaire pour le manganèse.

#### 3.5.1. Caractère essentiel et références nutritionnelles

Sur la base d'une revue des références nutritionnelles existantes pour le manganèse (Afssa 2001, IOM 2001, Efsa 2013, D-A-CH 2015), l'Anses (2016a) a actualisé les références nutritionnelles destinées à la population générale adulte française et adopté comme apport satisfaisant (AS)<sup>4</sup> en manganèse la valeur moyenne de la consommation de la population française (étude INCA 2) considérant qu'il n'existe aucune indication de déficience en manganèse dans cette population. Cet apport moyen est un peu plus faible que celui décrit par l'Efsa (2013). Les références nutritionnelles suivantes ont été retenues :

- hommes âgés de + 18 ans, AS : 2,8 mg.j<sup>-1</sup> ;
- femmes âgées de + 18 ans, AS : 2,5 mg.j<sup>-1</sup>.

L'Anses travaille actuellement à la réactualisation des recommandations nutritionnelles pour les enfants sur la base des références nutritionnelles actuellement disponibles, en particulier celles de l'Efsa. Pour les nourrissons âgés de 7 à 11 mois, l'Efsa (2013) propose un AS compris entre 0,02 et 0,05 mg.j<sup>-1</sup>, qui reflète la large gamme d'apports en manganèse qui semblent adéquats pour cette classe d'âge. L'AS pour les enfants et les adolescents est basée sur l'extrapolation de l'AS adulte en utilisant une échelle isométrique et les poids corporels de référence des classes d'âge (Efsa 2013) (Tableau X). L'Efsa (2013) ne propose pas de référence nutritionnelle pour les nourrissons âgés de 0 à 6 mois.

---

<sup>4</sup> Apport moyen d'une population ou d'un sous-groupe pour lequel le statut nutritionnel est jugé satisfaisant (Anses 2016a). L'AS est la référence nutritionnelle retenue :

- quand le besoin nutritionnel moyen (BNM) et donc la référence nutritionnelle pour la population (RNP) ne peuvent pas être estimés faute de données suffisantes ;
- ou quand la valeur de RNP peut être estimée mais n'est pas jugée satisfaisante au regard d'observations de population à long terme établissant que cette RNP ne permet pas de satisfaire des critères de santé qui seraient plus pertinents que les critères utilisés pour estimer le BNM.

Tableau X. Apports satisfaisants en manganèses pour les enfants (Efsa 2013).

Âge	Apport satisfaisant en mg.j <sup>-1</sup>
7 - 11 mois	0,02 - 0,05
1 - 3 ans	0,5
4 - 6 ans	1,0
7 - 10 ans	1,5
11 - 14 ans	2,0
15 - 17 ans	3,0

### 3.5.2. Toxicocinétique

Le manganèse ingéré est soumis à un contrôle homéostatique par la régulation de son absorption dans le tube digestif et de son excrétion hépato-biliaire (cycle entéro-hépatique) (US EPA 2003, ATSDR 2012, Santé Canada 2016).

#### 3.5.2.1. Absorption

L'absorption du manganèse après ingestion chez l'Homme adulte est, en moyenne, comprise entre 3 et 5 % (Mena *et al.* 1969, Davidsson *et al.* 1988, Davidsson *et al.* 1989, ATSDR 2012) et reste inférieure à 10 % (Efsa 2013).

Le manganèse est principalement absorbé sous forme de Mn II (Efsa 2013). Son absorption dépend de la quantité initiale ingérée ainsi que du bilan en fer, du sexe et de l'âge de l'individu (US EPA 2003, ATSDR 2012, Santé Canada 2016). Ainsi, un apport élevé en manganèse dans l'alimentation chez des adultes en bonne santé aboutit à une diminution de son absorption et à une augmentation de son excrétion biliaire et pancréatique (Finley *et al.* 2003, Aschner, Erikson, et Dorman 2005, Santé Canada 2016) de même qu'un régime carencé en manganèse stimule son absorption chez l'animal (Davis, Wolf, et Greger 1992, ATSDR 2012).

Un faible bilan en fer augmente l'absorption du manganèse, quelles que soient ses réserves dans l'organisme (US EPA 2003, ATSDR 2012, Santé Canada 2016). L'absorption du fer et du manganèse dans le tractus digestif fait appel aux mêmes systèmes de transport, ce qui crée une compétition entre le manganèse et le fer non-hémunique (Efsa 2013, Santé Canada 2016). Le manganèse est davantage absorbé dans le tractus digestif des femmes que des hommes (Finley, Johnson, et Johnson 1994), probablement en raison du bilan en fer moins élevé des femmes et de leur besoin accru en fer (US EPA 2003, ATSDR 2012, Efsa 2013, Santé Canada 2016).

La revue de littérature de Ruoff (1995), visant à déterminer la biodisponibilité relative du manganèse de l'eau par rapport aux aliments, n'a, dans un premier temps, révélé aucune différence statistiquement significative. Cependant, lorsque les données ont été réévaluées en tenant compte des personnes à jeun, la biodisponibilité du manganèse provenant de l'eau était environ deux fois plus élevée que celle provenant des aliments (Ruoff 1995). Ces résultats sont cohérents avec les travaux de Rabinowitz, Kopple, et Wetherill (1980) sur le plomb qui ont montré que l'absorption est augmentée lorsqu'un individu est à jeun. Les enfants, dont la vidange gastrique est plus rapide, sont plus sensibles à l'absorption de contaminants minéraux. L'absorption nette du manganèse par la voie alimentaire est également influencée par la présence de fer, de calcium, de phosphore, de polyphénols, de fibres, d'acide ascorbique et d'autres composants alimentaires (US EPA 2003, Aschner, Erikson, et Dorman 2005, ATSDR 2012, Anses 2016a).

La fraction de manganèse « bioaccessible » dans les aliments est variable. Ainsi, dans des aliments infantiles « bio » de type petits pots contenant divers fruits ou des légumes et/ou diverses sortes de viandes, elle est de l'ordre de 37 % (Ramírez-Ojeda *et al.* 2017). Dans des aliments à base de farine pour la préparation des biberons, cette fraction est comprise entre 19 à 38 % selon la composition de la farine (do Nascimento da Silva *et al.* 2013). Enfin dans de la laitue, des

épinards et des radis produits sur du compost contaminé en manganèse, les fractions bioaccessibles sont respectivement d'environ 74, 25 et 66 % (Intawongse et Dean 2006).

Chez l'Homme et l'animal, une augmentation de l'absorption et de la rétention du manganèse a été observée chez les nouveau-nés et les nourrissons par rapport aux adultes (US EPA 2003, ATSDR 2012, Santé Canada 2016). Les nourrissons peuvent absorber jusqu'à 40 % du manganèse ingéré (Dorner *et al.* 1989). Une rétention biliaire accrue avec une excrétion réduite chez les nouveau-nés peut s'expliquer par l'immaturité de leur système hépato-biliaire (Miller, Cotzias, et Evert 1975, Santé Canada 2016) et par une absorption accrue dans le tube digestif (Cahill *et al.* 1980). Le pourcentage absorbé varie en fonction des sources alimentaires : un pourcentage plus élevé est observé chez les nourrissons nourris au lait maternel (40 %) que chez ceux nourris avec des préparations infantiles (20 %), bien qu'au final une plus grande quantité soit absorbée à partir du lait maternisé en raison d'une concentration plus élevée (Dorner *et al.* 1989). Les concentrations moyennes dans le lait maternel humain sont comprises entre 3 et 30  $\mu\text{g.L}^{-1}$  en Europe. Aucune corrélation n'a été trouvée entre l'apport alimentaire maternel et les concentrations dans le lait maternel humain (Efsa 2013).

### 3.5.2.2. Distribution

Les concentrations tissulaires de manganèse les plus élevées sont présentes dans le foie, le pancréas et les reins, tandis que les concentrations les plus faibles sont mesurées dans l'os et les tissus lipidiques. Dans les cellules, le manganèse se trouve principalement dans les mitochondries et le compartiment nucléaire (Efsa 2013).

La concentration sanguine chez les adultes en bonne santé se situe entre 4 et 15  $\mu\text{g.L}^{-1}$  (ATSDR 2012, Efsa 2013). Dans ce compartiment, le manganèse se répartit principalement dans les érythrocytes (environ 66 %) et dans les leucocytes et les plaquettes (environ 30 %). La fraction plasmatique est de 4 % (Milne, Sims, et Ralston 1990). Dans le plasma, le manganèse forme des complexes avec une variété de ligands organiques et inorganiques, dont des composés de bas poids moléculaire tels que l'hydrogénocarbonate, et des protéines (complexes échangeables) telles que l'albumine et l' $\alpha$ 2-macroglobuline ou la transferrine (compétition avec le fer) qui est impliquée dans son transport extra-hépatique (IOM 2001, Efsa 2013).

Mn II est décrit comme pénétrant dans les cellules *via* des mécanismes de transport métalliques, y compris les transporteurs DCT1, ZIP8 et ZIP14 (Gunshin *et al.* 1997, Himeno *et al.* 2002, Garrick *et al.* 2003, Jenkitkasemwong *et al.* 2012). Mn III serait transporté *via* la transferrine (Aschner et Aschner 1990, Aschner et Gannon 1994). Mn III est absorbé par les cellules plus efficacement que Mn II (Neal et Guilarte 2013).

Le manganèse de la circulation systémique atteint facilement le cerveau après passage de la barrière hématoencéphalique (BHE) ou par les plexus choroïdes, en particulier chez les nouveau-nés et nourrissons (US EPA 2003). Les concentrations peuvent augmenter dans le cerveau à la suite de fortes expositions. La demi-vie cérébrale est comprise entre 51 et 74 jours chez le rat, et est de 53 jours chez le macaque et chez l'Homme (Santé Canada 2016).

Le manganèse plasmatique libre ou lié à la transferrine est la forme biodisponible pour un passage cérébral. Dans la substance noire, le *globus pallidus* et le *striatum*, le manganèse s'accumule dans les neurones, les astrocytes et les oligodendrocytes (Neal et Guilarte 2013). Le manganèse est médié par un transport membranaire actif (de type Mn-ATPase) et calcium-dépendant. L'annexe 6 présente de manière plus détaillée les mécanismes de passage du manganèse dans le système nerveux central (SNC).

Les fœtus sont exposés au manganèse qui peut traverser la barrière placentaire (Santé Canada 2016). De plus, les concentrations dans le sang du cordon ombilical sont deux à trois fois plus élevées que celles du sang maternel (Efsa 2013).

### 3.5.2.3. Métabolisme

Des données limitées suggèrent que le manganèse inorganique peut subir des changements d'état d'oxydation dans les systèmes biologiques et en particulier une conversion du Mn II en Mn III (ATSDR 2012). Dans le foie et la circulation sanguine, une partie du Mn II est oxydée en Mn III lié à la transferrine. Il en est de même dans le compartiment cellulaire en réagissant avec des espèces radicalaires tels que des anions superoxydes (Santé Canada 2016).

### 3.5.2.4. Excrétion

Chez l'Homme, l'élimination du manganèse se fait principalement par voie biliaire et est régulée par un cycle entéro-hépatique (réabsorption intestinale) (ATSDR 2012, Santé Canada 2016). Les nourrissons, et en particulier les nouveau-nés, ont une excrétion réduite puisque leur capacité d'excrétion biliaire n'est pas encore développée (US EPA 2003, ATSDR 2012, Santé Canada 2016).

De petites quantités de manganèse peuvent être éliminées dans les urines, la sueur et le lait maternel (US EPA 2003, ATSDR 2012, Efsa 2013, Santé Canada 2016). La demi-vie d'élimination, comprise entre 13 et 37 jours (US EPA 2003, ATSDR 2012), est plus longue chez les hommes que chez les femmes et diminue avec des apports alimentaires accrus (Efsa 2013).

### 3.5.2.5. Modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK)

Des modèles de PBPK ont été détaillés pour 3 espèces (rat, singe et Homme) dans le rapport de l'ATSDR (2012). Ces modèles ont été utilisés principalement pour comprendre le manganisme lié aux effets toxiques par inhalation sur les tissus nerveux cibles (cervelet, hypophyse et *globus pallidus*). Bien qu'une validation du modèle prédictif ait été réalisée avec du manganèse radioactif <sup>54</sup>Mn, la principale limite est une absence de validation de ces modèles prédictifs pour le cerveau humain (Schroeter *et al.* 2011, Taylor *et al.* 2012, Santé Canada 2016). Ces modèles ne seront donc pas utilisés dans ce travail.

## 3.5.3. Études de toxicité chez l'animal

Les études menées chez l'animal montrent que, suite à une exposition sub-chronique ou chronique au manganèse par ingestion, le principal organe cible est le SNC suivi de l'appareil reproducteur (US EPA 2003, OMS 2011, ATSDR 2012, MDH 2012, Santé Canada 2016). Bien que des effets sur les systèmes hématopoïétique, cardiovasculaire, rénal et digestif aient également été identifiés (US EPA 2003, ATSDR 2012), ce chapitre ne développe que les effets sur le SNC, y compris lors du développement, et sur l'appareil reproducteur. Un état des connaissances sur la génotoxicité et sur la cancérogénicité du manganèse est également présenté.

### 3.5.3.1. Toxicité sur le système nerveux central

L'ensemble des études de toxicité sub-chronique et chronique (durée d'exposition au manganèse > 8 semaines) chez l'animal ayant montré un effet sur le SNC et publiées depuis 2000 sont présentées dans le Tableau XVIII en annexe 7.

Les effets neurotoxiques observés après des animaux *via* l'alimentation, l'eau de boisson ou par gavage sont les suivants :

- Atteinte de paramètres comportementaux : mise en évidence de troubles de l'apprentissage spatial, de l'activité motrice avec des signes d'hyper ou d'hypoactivités, altération des réflexes, altération de la mémoire (Gray et Laskey 1980, Gupta, Murthy, et Chandra 1980, Bonilla 1984, Nachtman, Tubben, et Commissaris 1986, Komura et Sakamoto 1991, 1992, Calabresi *et al.* 2001, Golub *et al.* 2005, Vezér *et al.* 2005, Vezér *et al.* 2007, Fitsanakis *et al.* 2009, Beaudin, Nisam, et Smith 2013) ;
- Effets délétères sur l'ultrastructure cérébrale par dégénérescence neuronale, astrogliose, et neuroinflammation (Chandra et Shukla 1978, Gupta, Murthy, et Chandra 1980, Spadoni *et*

*al.* 2000, Vezér *et al.* 2005, Morello *et al.* 2007, Vezér *et al.* 2007, Moreno, Streifel, *et al.* 2009, Kern et Smith 2011, Krishna *et al.* 2014) ;

- Altération des taux ou de l'activité des neurotransmetteurs : dopamine, noradrénaline, sérotonine, épinéphrine, norépinéphrine, GABA (Bonilla 1978, Chandra et Shukla 1978, Bonilla 1980, Chandra et Shukla 1981, Gianutsos et Murray 1982, Bonilla et Prasad 1984, Lai, Leung, et Lim 1984, Nachtman, Tubben, et Commissaris 1986, Eriksson, Lenngren, et Heilbronn 1987, Subhash et Padmashree 1991, Komura et Sakamoto 1992, Calabresi *et al.* 2001, Moreno, Streifel, *et al.* 2009).

Certaines études ont révélé, conjointement, l'ensemble des effets neurotoxiques décrits ci-dessus (Moreno, Streifel, *et al.* 2009).

### 3.5.3.2. Toxicité sur le développement du SNC

Chez l'animal, les nouveau-nés sont particulièrement sensibles aux effets du manganèse (Dorman *et al.* 2000), car ils absorbent et accumulent probablement davantage le manganèse que les adultes, y compris dans le SNC (§ 3.5.2.). Le Tableau XX de l'annexe 7 présente les études publiées à partir de 2000 recensant des effets sur le développement du SNC chez les animaux suite à une exposition au manganèse par ingestion.

Étant donné que le manganèse traverse facilement la barrière placentaire et est retrouvé dans le lait maternel, plusieurs équipes ont étudié l'effet d'une exposition de femelles gestantes sur le développement fœtal et l'évolution des portées chez l'animal. Les résultats sont équivoques. La majorité de ces études indique que l'exposition pendant une partie ou la totalité de la gestation entraîne une augmentation des concentrations cérébrales de manganèse chez les jeunes (Jarvinen et Ahlstrom 1975, Kontur et Fechter 1985, Molina *et al.* 2011, Ohishi *et al.* 2012). Cependant les effets liés à cette augmentation ne sont pas mesurables (Grant, Blazak, et Brown 1997) ou transitoires, tels que des diminutions de masse corporelle et de l'hyperactivité (Szakmáry *et al.* 1995, Pappas *et al.* 1997, Ohishi *et al.* 2012, Santé Canada 2016), possiblement parce que le manganèse est nécessaire au développement optimal du SNC chez le nouveau-né (Aschner et Aschner 2005).

Plusieurs auteurs ont étudié l'effet du manganèse après exposition de la mère par ingestion pendant la gestation, puis exposition de la descendance en période post natale (Molina *et al.* 2011, Betharia et Maher 2012, Ohishi *et al.* 2012). La majorité des études sur la toxicité du manganèse sur le développement consiste à exposer les jeunes pendant environ 21 jours suivant la naissance, période correspondant au développement des voies dopaminergiques impliquées dans la régulation des comportements liés aux fonctions exécutives (qui font appel à l'attention, à l'apprentissage et à la mémoire) (Santé Canada 2016). Ces études mettent en évidence une neurotoxicité qui se traduit, comme chez l'adulte, par :

- Des altérations biochimiques au niveau cérébral (Chandra et Shukla 1978, Kristensson *et al.* 1986, Dorman *et al.* 2000, Tran, Chowanadisai, Crinella, *et al.* 2002, Tran, Chowanadisai, Lönnardal, *et al.* 2002, Liu *et al.* 2006, Reichel *et al.* 2006, McDougall *et al.* 2008, Moreno, Yeomans, *et al.* 2009, Kern, Stanwood, et Smith 2010, Kern et Smith 2011, Peneder *et al.* 2011, Beaudin *et al.* 2015) ;
- Des modifications structurales (Pappas *et al.* 1997, Liu *et al.* 2006, Moreno, Yeomans, *et al.* 2009, Kern et Smith 2011, Ohishi *et al.* 2012, Krishna *et al.* 2014, Amos-Kroohs *et al.* 2017) ;
- Des troubles neurocomportementaux : hyperactivité, interactions sociales modifiées, capacités d'apprentissage (Kristensson *et al.* 1986, Dorman *et al.* 2000, Tran, Chowanadisai, Crinella, *et al.* 2002, Tran, Chowanadisai, Lönnardal, *et al.* 2002, Golub *et al.* 2005, Liu *et al.* 2006, Reichel *et al.* 2006, McDougall *et al.* 2008, Moreno, Yeomans, *et al.* 2009, Kern, Stanwood, et Smith 2010, Kern et Smith 2011, Molina *et al.* 2011, Peneder *et al.* 2011, Betharia et Maher 2012, Ohishi *et al.* 2012, Beaudin, Nisam, et Smith 2013, Beaudin *et al.* 2015, Amos-Kroohs *et al.* 2017).

Certaines études ont mis en évidence, conjointement, l'ensemble des effets neurotoxiques décrits ci-dessus (Kern, Stanwood, et Smith 2010, Kern et Smith 2011, Beaudin, Nisam, et Smith 2013, Beaudin *et al.* 2015).

De plus, les études révèlent qu'une exposition précoce peut entraîner un effet à long terme sur ce système dopaminergique (Reichel *et al.* 2006, Kern, Stanwood, et Smith 2010, Kern et Smith 2011, Beaudin, Nisam, et Smith 2013) et augmenter les dysfonctionnements neurochimiques et comportementaux liés à une exposition au manganèse à l'âge adulte (Moreno, Streifel, *et al.* 2009).

Les études des équipes de Kern et de Beaudin (Kern, Stanwood, et Smith 2010, Kern et Smith 2011, Beaudin, Nisam, et Smith 2013, Beaudin *et al.* 2017) sont parmi les plus robustes en termes de méthodologie ; elles ont été utilisées comme études pivots pour la construction de certaines valeur toxicologique de référence (VTR) pour le manganèse par ingestion (MDH 2012, Santé Canada 2016, INSPQ 2017).

Kern, Stanwood, et Smith (2010) ont évalué les effets neurodéveloppementaux (espace ouvert, labyrinthe en croix surélevé, labyrinthe radial à huit branches) et les effets sur les neurotransmetteurs et leurs récepteurs lors d'une exposition pendant les 21 premiers jours de vie de rats exposés à 25 ou 50 mg Mn.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>. Dès 25 mg Mn.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>, des troubles de l'apprentissage et de la mémoire spatiale ont été détectés, et une diminution des récepteurs dopaminergiques dans le *striatum* a été mesurée. À la dose de 50 mg Mn.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>, les rats présentaient des troubles neurocomportementaux majorés.

Afin de poursuivre leurs investigations et d'évaluer la persistance à l'âge adulte des effets neurocomportementaux et neurochimiques d'une exposition au manganèse en début de vie, Kern et Smith (2011) ont exposé des rats selon le même protocole que précédemment (exposition de PND 1 à PND 21 à des doses de 25 ou 50 mg Mn.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>) en poursuivant la période d'observation jusqu'à plus de 100 jours après la naissance. Les résultats ont révélé que l'exposition provoquait une modification des taux de récepteurs de la dopamine, une astrogliose à l'âge adulte ainsi qu'une réponse locomotrice accrue avec la provocation par D-amphétamine. L'ensemble de ces résultats indique qu'une exposition au manganèse en début de vie pourrait induire des effets de longue durée sur le système dopaminergique (Santé Canada 2016).

Beaudin, Nisam, et Smith (2013) ont également exposé des rats nouveau-nés au même protocole afin d'approfondir les effets chroniques de l'exposition au manganèse sur le développement sensori-moteur. Les effets sur la fonction sensori-motrice fine d'une exposition en début de vie (21 premiers jours) ont été comparés à ceux d'une exposition vie entière. Les tests menés chez le rat à l'âge adulte ont révélé un déficit de performance à la dose de 25 mg Mn.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>, ce déficit s'aggrave avec une exposition vie entière par rapport à une exposition pendant les 21 premiers jours de vie uniquement (Beaudin, Nisam, et Smith 2013). Toujours avec le même protocole, ces auteurs ont montré une altération des taux de dopamine et de norépinéphrine dans le striatum et le cortex préfrontal (Beaudin *et al.* 2015) et une altération dose-dépendante de l'attention ciblée et de l'attention sélective ainsi que des troubles dans la régulation de l'éveil (Beaudin *et al.* 2017).

Les effets observés dans ces études récentes sont appuyés par d'autres auteurs qui ont observés une neurotoxicité similaire à des doses semblables (Dorman *et al.* 2000, Reichel *et al.* 2006).

### 3.5.3.3. Reprotoxicité

Les résultats des études chez l'animal indiquent que l'exposition au manganèse par voie orale est reprotoxique à des doses plus élevées que celles induisant une neurotoxicité (Murthy *et al.* 1980, ATSDR 2012, Santé Canada 2016). Le Tableau XIX (annexe 7) présente les études ayant montré des effets reprotoxiques chez l'animal après exposition au manganèse par ingestion. Les effets sur l'appareil reproducteur mâle mis en évidence sont :

- Des retards de maturation du système reproducteur (Gray et Laskey 1980, Laskey *et al.* 1985) ;

- Une diminution significative des taux de testostérone (Laskey *et al.* 1982, Laskey *et al.* 1985) ;
- Des altérations des fonctions testiculaires et des lésions des testicules (Murthy *et al.* 1980, Ponnappakkam, Iszard, et Henry-Sam 2003, Ponnappakkam *et al.* 2003) ;
- Des anomalies des spermatozoïdes (Joardar et Sharma 1990, Ponnappakkam *et al.* 2003) ;
- Une diminution de la fertilité (Laskey *et al.* 1982, Elbetieha *et al.* 2001).

La majorité des études chez l'animal exposé au manganèse par voie orale ne montre pas d'effet néfaste sur l'appareil reproducteur femelle (Jarvinen et Ahlstrom 1975, Kontur et Fechter 1985, Pappas *et al.* 1997). Toutefois, deux études ont mis en évidence une diminution de la fertilité (Laskey *et al.* 1982), une augmentation des pertes post-implantatoires, une baisse de la viabilité des fœtus et une augmentation du poids des ovaires et de l'utérus (Szakmáry *et al.* 1995, Elbetieha *et al.* 2001).

#### 3.5.3.4. Génotoxicité, mutagénicité et cancérogénicité

##### Génotoxicité et mutagénicité

Les études de génotoxicité et de mutagénicité du manganèse *in vitro* et *in vivo* sont équivoques et semblent dépendre du système d'essai et du protocole utilisés. Les essais de mutation de gènes bactériens *in vitro* ont abouti à des résultats positifs et négatifs, alors que les essais *in vitro* sur levures et cellules de mammifères sont principalement positifs (US EPA 2003, OMS 2011, ATSDR 2012, Santé Canada 2016).

##### Cancérogénicité

L'étude du National toxicology program (NTP), menée sur le rat et la souris exposés pendant 2 ans au manganèse sous forme de MnSO<sub>4</sub> par l'alimentation, conclut à « *des preuves équivoques sur l'activité cancérogène chez les souris B6C3F1 mâles et femelles* » et qu'il n'apparaît « *aucune trace d'activité cancérogène* » chez le rat (NTP 1993).

Le manganèse fait partie de la classe D de l'US EPA (substance non classifiable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme) (US EPA, 1996c). Les institutions ayant étudié la toxicité du manganèse après ingestion n'ont pas considéré la cancérogénicité comme un effet préoccupant lors de leur évaluation des risques (US EPA 2003, OMS 2011, ATSDR 2012, Santé Canada 2016).

#### 3.5.4. Études chez l'Homme

Les effets d'une exposition au manganèse sur la santé humaine ont été étudiés dans un grand nombre d'études de cas et d'études épidémiologiques, particulièrement pour ce qui est des troubles neuropsychologiques après exposition de travailleurs par inhalation. Une forte exposition, notamment en milieu professionnel, peut causer une atteinte neurologique clinique appelée « manganisme » (Ostiguy *et al.* 2005, Racette 2014). Il s'agit d'un syndrome neurologique progressif et invalidant qui débute typiquement avec des symptômes relativement légers, non spécifiques et graduellement évolutifs (Ostiguy, Malo, et Asselin 2003). Le syndrome clinique peut être décomposé en trois stades selon les manifestations prédominantes :

- les changements comportementaux non spécifiques (fatigue, maux de tête, perte d'appétit, irritabilité, agressivité, ...),
- les traits spécifiques au manganisme avec des caractéristiques parkinsoniennes (perte d'expression faciale, bradykinésie, troubles de l'élocution, difficulté à écrire,...) et des troubles de la démarche avec perte d'équilibre et difficulté lors de la marche à reculons,
- la dystonie accompagnée de troubles sérieux de la démarche (Pal, Samii, et Calne 1999).

Le mécanisme menant au manganisme n'est pas clairement établi mais semble associé à une atteinte des ganglions de la base du cerveau, en particulier du *globus pallidus* et du *striatum* (Ostiguy *et al.* 2005, Santé Canada 2010). De nombreuses études ont démontré qu'une faible

exposition au manganèse, en particulier par inhalation, peut entraîner des déficits sur le plan des paramètres neurofonctionnels, dont une détérioration de la motricité fine, de la coordination œil-main et du temps de réaction (Lucchini *et al.* 1995, Santé Canada 2010). Sur la base des études réalisées principalement en milieu professionnel, mais aussi en population générale (exposition environnementale), des normes de qualité de l'air pour le manganèse ont été établies dans plusieurs pays (Santé Canada 2010, Ineris 2012, US EPA 2012).

Par ailleurs, une impuissance, une perte de libido ou des altérations de la qualité des spermatozoïdes ont été observés chez des hommes exposés à des niveaux élevés dans l'air en milieu professionnel (Santé Canada 2010, ATSDR 2012). Toutefois, les résultats sur la reproduction ou la fertilité des travailleurs exposés sont équivoques (Santé Canada 2010, ATSDR 2012).

Bien que l'Homme soit souvent exposé à des composés contenant du manganèse inorganique dans les aliments et l'eau de boisson, chez l'adulte il existe moins de données sur ses effets toxiques après ingestion (ATSDR 2012). Dans une étude écologique japonaise menée dans une région à forte incidence de maladies du neurone moteur (maladies neurodégénératives), la population avait des apports en manganèse dans le riz significativement plus élevés que dans des régions témoins. Un faible apport en magnésium *via* l'eau était décrit comme un cofacteur pouvant expliquer cet excès de maladies du motoneurone (Iwami *et al.* 1994). Plusieurs cas de neurotoxicité liés au manganèse ont été décrits chez des patients présentant des atteintes hépatiques chroniques, la toxicité est expliquée par une accumulation cérébrale du manganèse liée à une mauvaise élimination (Hauser *et al.* 1994, Butterworth *et al.* 1995, Spahr *et al.* 1996).

#### **3.5.4.1. Exposition au manganèse *via* l'eau de boisson et effets neurotoxiques chez l'adulte**

Plusieurs publications ont décrit que des expositions importantes au manganèse *via* l'eau de boisson pouvaient être responsables de troubles neurologiques chez les adultes. Kawamura *et al.* (1941) ont observé au Japon, chez un groupe de 25 personnes consommant de l'eau dont la concentration en manganèse variait de 14 à 28 mg.L<sup>-1</sup> (estimation), certains troubles sévères de type manganisme, particulièrement chez les personnes âgées. Deux personnes en seraient décédées. Bien que l'exposition soit certaine, d'autres causes possibles à ces symptômes ne sont pas à exclure (ATSDR 2012).

Une étude épidémiologique plus approfondie a été réalisée en Grèce auprès de 188 personnes par Kondakis *et al.* (1989). Les participants, dont la moyenne d'âge était d'environ 67 ans, provenaient de 3 villes ayant des concentrations variables en manganèse dans l'eau du réseau urbain (de 4 à 15 µg.L<sup>-1</sup> pour le groupe faiblement exposé et de 1 800 à 2 300 µg.L<sup>-1</sup> pour le groupe fortement exposé) et dont les caractéristiques socio-économiques et les habitudes de vie semblaient comparables. Une évaluation clinique individuelle a été réalisée par un neurologue et des prélèvements biologiques (sang et cheveux) ont été effectués pour évaluer l'exposition au manganèse. La concentration dans les cheveux des participants du groupe dont l'eau était la plus contaminée était beaucoup plus élevée, ce qui n'était pas le cas pour le manganèse sanguin. Les symptômes de type « parkinsonien » étaient plus fréquents dans le groupe le plus exposé et de fréquence intermédiaire dans le groupe moyennement exposé. Bien qu'aucun diagnostic précis n'ait été porté par le neurologue et qu'aucune estimation de l'apport en manganèse *via* l'eau et l'alimentation n'ait été réalisée, cette étude présente un intérêt certain, compte tenu de l'évaluation médicale des symptômes cliniques et de l'utilisation de biomarqueurs d'exposition.

L'étude épidémiologique de Vieregge *et al.* (1995), réalisée en Allemagne, n'a montré aucun effet neurologique chez des personnes exposées à long terme à des concentrations allant jusqu'à 300 µg.L<sup>-1</sup> dans l'eau de boisson. Le même protocole que celui de l'étude de Kondakis *et al.* (1989) a été utilisé (analyse transversale avec examen clinique et mesure sanguine de manganèse) mais les groupes étudiés étaient de taille plus limitée (135 personnes) et d'âge moins avancé (moyenne de 57 ans). De plus, l'exposition *via* l'eau était nettement inférieure (de 300 à 500 µg.L<sup>-1</sup> dans le groupe le plus exposé). Au final, même si de nombreux facteurs potentiels de

confusion étaient pris en compte, cette étude apparaît moins robuste que celle de Kondakis *et al.* (1989).

#### 3.5.4.2. Exposition au manganèse *via* l'eau de boisson et effets neurotoxiques chez l'enfant

Depuis une vingtaine d'années, les effets délétères du manganèse sur les issues de grossesse (diminution du poids de naissance, ...) et/ou le développement psychomoteur de l'enfant sont soulignés dans de nombreuses études épidémiologiques (transversales ou cohortes), incluant des enfants exposés *in utero* ou lors des premières années de vie. La majorité de ces études ne recherche pas les sources d'exposition au manganèse et considère une exposition globale estimée à l'aide de biomarqueurs d'exposition (concentration en manganèse dans le sang maternel, dans le sang du cordon ombilical et/ou les cheveux de l'enfant). Les caractéristiques de ces études et des populations étudiées, ainsi que les résultats statistiquement significatifs sont synthétisés dans les tableaux XXI à XXIV en annexe 8.

#### Études de cas

Deux études de cas ont suggéré une susceptibilité particulière de certains enfants exposés à une concentration élevée en manganèse par l'eau de boisson ( $> 1 \text{ mg.L}^{-1}$ ) (ATSDR 2012, Santé Canada 2016) :

- Une fillette de 5 ans, buvant de l'eau de puits contenant des concentrations jusqu'à  $2\,400 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$ , a présenté des taux sériques élevés de manganèse et un symptôme neurotoxique sévère (pica, changements comportementaux, troubles du langage, manque de coordination, difficultés à marcher et retrait social). Les autres membres de la famille ne présentaient aucun symptôme. Les auteurs ont avancé qu'un trouble métabolique pourrait être associé à l'apparition des symptômes (Sahni *et al.* 2007, Brna *et al.* 2011). Une importante déficience en fer ainsi qu'une surexposition concomitante au cobalt ont également été décrits.
- Un garçon de 10 ans ayant bu pendant 5 ans de l'eau de puits turbide contenant  $1\,210 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$  de manganèse, a présenté une baisse de l'attention et de la concentration en classe sans antécédent (Woolf *et al.* 2002). Toutefois, le lien de causalité est incertain (Santé Canada 2016).

Les résultats de ces études de cas ne permettent pas de conclure formellement, mais elles ont permis d'initier des recherches épidémiologiques sur le rôle du manganèse d'origine hydrique.

#### Étude écologique

Une étude écologique a été réalisée sur environ 17 000 enfants de 0 à 35 mois en Caroline du Nord, inclus entre 2008 et 2011. Les concentrations en arsenic, plomb et manganèse, ont été déterminées dans près de 70 000 puits privés de cet état entre 1998 et 2011. Il a été mis en évidence un retard de développement psychomoteur chez 0,24 % des enfants et des pertes auditives chez 0,026 % d'entre eux. Ces données sont significativement associées aux concentrations en manganèse dans l'eau des puits présents dans les zones d'habitation des enfants. Cependant, les troubles du langage (détectés chez 1,7 % des enfants) ne sont pas significativement associés au manganèse hydrique (Langley *et al.* 2015).

#### Études transversales

Des études transversales (Tableau XXIII en annexe 8) ont porté sur l'exposition au manganèse *via* l'eau de boisson d'enfants et de leur mère pendant la grossesse. Les niveaux d'exposition au manganèse d'origine hydrique varient selon les pays : de l'ordre de  $50 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$  au Québec (Oulhote *et al.* 2014) à  $800 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$  au Bangladesh (Wasserman *et al.* 2006, Khan *et al.* 2011, Wasserman *et al.* 2011, Khan *et al.* 2012).

Dans ces différents contextes, des associations entre les concentrations en manganèse dans l'eau de boisson et l'imprégnation des enfants, estimée par des biomarqueurs tels que les

concentrations en manganèse dans les cheveux et/ou le sang, ont été observées (Bouchard *et al.* 2007, Bouchard *et al.* 2011, Oulhote *et al.* 2014, Nascimento *et al.* 2016).

Par ailleurs, dans différentes populations d'enfants consommant de l'eau contenant quelques dizaines à plusieurs centaines de  $\mu\text{g.L}^{-1}$ , des associations inverses ont été constatées entre les concentrations en manganèse hydrique et la dégradation d'indices psychométriques. Sont ainsi observés des déficiences motrices (Oulhote *et al.* 2014, Nascimento *et al.* 2016), des troubles du comportement avec hyperactivité (Bouchard *et al.* 2007, Khan *et al.* 2011), de l'attention (Oulhote *et al.* 2014, Nascimento *et al.* 2016), de l'apprentissage et/ou de la mémoire (Khan *et al.* 2012, Oulhote *et al.* 2014) et du langage (Nascimento *et al.* 2016, Bouchard *et al.* 2017), et des déficiences intellectuelles globales (Wasserman *et al.* 2006, Bouchard *et al.* 2011, Wasserman *et al.* 2011, Bouchard *et al.* 2017). Bouchard *et al.* (2011) mentionnent une différence de 6,2 points de quotient intellectuel (QI) entre les enfants les moins exposés (1<sup>er</sup> quintile, avec concentration médiane en manganèse hydrique de  $1 \mu\text{g.L}^{-1}$ ) et les enfants les plus exposés (5<sup>e</sup> quintile, avec concentration médiane en manganèse hydrique de  $216 \mu\text{g.L}^{-1}$ ). De plus, la dégradation des indices psychométriques est parfois plus marquée chez les garçons que chez les filles (Bouchard *et al.* 2007, Bouchard *et al.* 2017).

La comparaison des résultats observés dans les différentes populations d'enfants est délicate, compte tenu des différences entre les pays (nutritionnelles, socio-économiques) et des covariables étudiées. Dans les études réalisées au Bangladesh (Wasserman *et al.* 2006, Khan *et al.* 2011, Wasserman *et al.* 2011, Khan *et al.* 2012), la co-exposition à d'autres contaminants hydriques (arsenic, plomb) n'est pas toujours considérée et peut fausser les relations observées entre le manganèse hydrique et les indices psychométriques. Seules les études menées au Québec (Bouchard *et al.* 2007, Bouchard *et al.* 2011, Oulhote *et al.* 2014, Bouchard *et al.* 2017) tendent d'estimer les sources d'exposition au manganèse d'origine alimentaire. Cependant, ces études ne tiennent pas toujours compte de la durée totale de consommation par les enfants de l'eau du robinet au domicile lors de l'inclusion dans l'enquête. De ce fait, un biais de classification des enfants ne peut être exclu.

Quelques auteurs mentionnent une relation non-linéaire entre la teneur en manganèse dans le sang et/ou les cheveux et les indices psychométriques (Bouchard *et al.* 2007, Wasserman *et al.* 2011, Oulhote *et al.* 2014, Bouchard *et al.* 2017), après ajustement sur des facteurs liés aussi bien à l'enfant (principalement, âge, genre, taille et circonférence de la tête) qu'aux parents (principalement, âge maternel, niveau éducationnel, type de logement, structure et revenus familiaux) (Tableau XXIII en annexe 8).

### **Études de cohortes**

Depuis 2015, cinq études de cohortes (Tableau XXIV en annexe 8) ont été réalisées dans des pays présentant des caractéristiques socio-économiques et des modes de vie très différents (quatre études au Bangladesh et une au Québec).

Au Bangladesh, dans la région rurale de Matlab, Rahman *et al.* (2015) ont considéré une cohorte de 1 177 femmes enceintes, participant à un essai randomisé de supplémentation en micronutriments (MINIMat). La teneur en manganèse dans l'eau de boisson variait de 7,1 à  $6\,336 \mu\text{g.L}^{-1}$ . Pour les femmes les plus exposées a été observée une association inverse entre la taille du nouveau-né et l'exposition au manganèse hydrique de la mère ( $\beta = -0,42$  - IC 95 % = [- 0,77 ; - 0,08], soit une diminution ( $-0,49 \pm 0,20$  cm) de la taille des enfants du 3<sup>e</sup> tertile les plus exposés (médiane =  $1\,495 \mu\text{g.L}^{-1}$ ) comparativement à ceux du 1<sup>er</sup> tertile ( $56 \mu\text{g.L}^{-1}$ ).

Dans une autre étude conduite sur la même population d'enfants et chez les enfants exposés à de faibles concentrations d'arsenic hydrique, Rahman *et al.* (2017) constatent que l'exposition au manganèse (exposition prénatale ou dans les premières années de vie – concentrations médianes de l'ordre de 200 à  $350 \mu\text{g.L}^{-1}$ ) est associée, à l'âge de 10 ans, à une augmentation des performances cognitives des filles (augmentation du score QI, du raisonnement perceptuel, de la mémoire et de la vitesse de traitement de l'information, mais diminution de la compréhension verbale), et inversement à une diminution des performances cognitives des garçons évaluées à

l'aide des mêmes indicateurs. Cette étude est une des rares à effectuer un aussi long suivi et des évaluations cognitives chez des enfants âgés de 10 ans. Cependant, la co-exposition à l'arsenic hydrique, les caractéristiques socio-économiques, nutritionnelles et familiales de ces enfants bangladais, rendent difficile l'extrapolation directe des résultats à une population d'enfants français.

Dans la région d'Araihazar au Bangladesh, Wasserman *et al.* (2016) ont évalué l'impact d'une diminution de l'exposition à l'arsenic et au manganèse hydrique chez 296 enfants, âgés de  $12,43 \pm 0,78$  ans, inclus dans la cohorte HEALS, constituée en 2008 et alors âgés de  $9,64 \pm 0,77$  ans (Wasserman *et al.* 2011). Lors de l'inclusion des enfants, après ajustement sur l'âge des parents, l'ethnie, les catégories socio-professionnelles et le niveau d'éducation des parents, ainsi que sur le poids, la taille, la circonférence de la tête de l'enfant, et la concentration en arsenic dans l'eau de boisson, ces auteurs observent une association négative entre la concentration sanguine en manganèse et les indices de développement psychomoteur (compréhension verbale, mémoire, raisonnement perceptuel, raisonnement). Après un suivi d'environ trois ans, marqué par une diminution de l'exposition à l'arsenic hydrique, aucune association entre la concentration sanguine en manganèse et les principaux indicateurs du développement psychomoteur de l'enfant (scores de QI global, de compréhension verbale, de raisonnement perceptuel et de vitesse de traitement de l'information) n'est constatée ; seul le score de mémoire est négativement associé à la concentration sanguine en manganèse.

Dans la région de Sirajdikhan et Pabna au Bangladesh, Rodrigues *et al.* (2016) se sont intéressés au développement psychomoteur de 524 enfants âgés entre 20 et 40 mois, et dont les mères, lors de leur grossesse, ont été incluses entre 2008 et 2011 dans une cohorte prospective visant à évaluer l'impact de l'arsenic, du plomb et du manganèse hydrique sur la grossesse. Des mesures individuelles de ces éléments ont été réalisées dans l'eau du puits utilisée pour la boisson, lors de l'inclusion de la mère, puis à l'âge de 1, 12 et 20-40 mois de l'enfant. Il n'est mentionné aucune relation entre l'exposition au manganèse hydrique et les scores de développement cognitif. Seule une association définie par une relation curvi-linéaire est mise en évidence entre le manganèse hydrique et les scores de motricité fine des enfants : une amélioration des performances est observée chez les enfants consommant une eau renfermant jusqu'à  $400 \mu\text{g Mn.L}^{-1}$  et une détérioration est constatée au-delà de cette concentration. Les résultats de cette étude sont concordants avec ceux observés dans le même pays, avec les études transversales (Rodrigues *et al.* 2016). Bien que les enfants subissent une multi-exposition à l'arsenic, au plomb et au manganèse d'origine hydrique, les auteurs indiquent ne pas détecter, par les modèles de régression multiple classiques, d'interaction sur les scores cognitifs, ni entre manganèse et arsenic, ni entre manganèse et plomb. L'exposition des enfants au manganèse est estimée uniquement à partir de la concentration dans l'eau de boisson (à différents périodes de vie) ; aucun biomarqueur n'a été utilisé pour suivre l'imprégnation des enfants ceci peut laisser craindre un biais de classement des enfants. De plus, lors de l'analyse des effets du manganèse, la prise en compte de l'arsenic et du plomb d'origine hydrique est peu détaillée par les auteurs alors que ces deux paramètres peuvent être des facteurs de confusion lors de l'évaluation psychométrique des enfants. L'interaction des effets du manganèse, du plomb et de l'arsenic a récemment été confirmée par Valeri *et al.* (2017) lors d'une étude réalisée sur la même population que celle étudiée par Rodrigues *et al.* (2016), mais avec une analyse reposant sur des modèles BKMR (Bayesian Kernel Machine Regression) appliqué sur l'exposition prénatale (mesures dans le sang du cordon ombilical). Utilisés depuis peu, les modèles BKMR permettent de tester les effets conjoints de la co-exposition au manganèse, à l'arsenic et au plomb. Valeri *et al.* (2017) soulignent le potentiel neurotoxique de l'association de l'arsenic, du plomb et du manganèse. De plus, ils détectent une potentialisation de la toxicité du manganèse en présence d'arsenic.

Au Québec (Canada), une étude de cohorte prospective sur 4,4 ans, porte sur les apports de manganèse par l'eau de boisson pour une population d'enfants âgés de  $13,7 \pm 1,8$  ans (Dion *et al.* 2017). Ces auteurs observent une association entre les apports hydriques en manganèse les plus importants et les scores de quotient intellectuel (QI) (évalués par le test de Weschler (WASI test))

les plus bas chez les filles, et inversement les plus élevés chez les garçons. Ces résultats confortent ceux des études épidémiologiques transversales précédentes soulignant une relation entre une exposition au manganèse et des déficits neurocomportementaux plus marqués chez les filles (Riojas-Rodríguez *et al.* 2010, Bouchard *et al.* 2011, Hernández-Bonilla *et al.* 2011, Torres-Agustín *et al.* 2013, Menezes-Filho *et al.* 2014, Hernández-Bonilla *et al.* 2016). Ces résultats sont contradictoires avec ceux de l'étude de cohorte réalisée au Bangladesh (Rahman *et al.* 2017).

Ces études de cohortes prospectives sont particulièrement informatives sur les effets neurotoxiques du manganèse, dans la mesure où elles reposent sur des données individuelles (détermination du manganèse dans l'eau de boisson des enfants inclus), des tests psychométriques réalisés par des expérimentateurs confirmés, dans des contextes d'études bien connus (supports d'enquêtes transversales préalablement), avec ajustement sur les principaux facteurs identifiés comme impactant sur les indices psychométriques de l'enfant (Tableau XXIV en annexe 8).

Plus récemment, pour mieux appréhender le mécanisme d'action du manganèse au niveau cérébral, lors d'une étude d'imagerie par résonance magnétique, Lao *et al.* (2017) ont analysé différentes sous-structures cérébrales de 23 enfants (âge moyen = 12,2 ans (extrêmes : [9 ; 15]), ingérant une eau avec de fortes concentrations en manganèse (n = 10 - âge moyen =  $12,5 \pm 1,3$  ans - 4 garçons et 6 filles - manganèse hydrique compris entre 103 et  $264 \mu\text{g.L}^{-1}$ , p50 =  $145 \mu\text{g.L}^{-1}$  et SD =  $54 \mu\text{g.L}^{-1}$ ), ou une eau avec de faibles concentrations (n = 13 - 5 garçons et 8 filles - âge moyen =  $11,9 \pm 1,9$  ans - manganèse hydrique compris entre 0,2 et  $27 \mu\text{g.L}^{-1}$ , avec médianes =  $0,9 \mu\text{g.L}^{-1}$  et SD =  $9 \mu\text{g.L}^{-1}$ ). Des anomalies morphologiques ont été relevées au niveau du *putamen* et du *globus pallidus*. La répartition des anomalies constatées par IRM est concordante avec les résultats des tests psychométriques (Santa Anna Pegboard Test) réalisés avec ces mêmes enfants (Oulhote *et al.* 2014, Dion *et al.* 2017). Toutefois, compte tenu du faible nombre d'enfants inclus dans l'étude, de leur âge (période de modifications physiologiques importantes des structures cérébrales) et de la non-prise en compte des autres sources d'exposition au manganèse (alimentaires, environnementales, ...), il est difficile de conclure formellement sur l'implication du manganèse présent dans l'eau boisson dans la survenue des anomalies morphologiques constatées lors des examens IRM.

## **Conclusion**

Plusieurs études épidémiologiques (écologique, transversales, cohortes) réalisées au cours des dix dernières années ont constaté des associations significatives entre les concentrations en manganèse dans l'eau de boisson de la mère et/ou de l'enfant, et des biomarqueurs d'exposition (manganèse dans le sang maternel, dans le sang du cordon ombilical, du sang et/ou des cheveux de l'enfant). Toutefois, cette relation n'est pas systématiquement mise en évidence.

L'exposition maternelle au manganèse d'origine hydrique tend à être associée à de plus faibles poids à la naissance pour l'enfant, ainsi qu'à des déficits psychomoteurs et neuropsychologiques détectables dans les premières années de vie (troubles de la motricité et de la dextérité, du comportement, du langage, de la mémoire, et du développement cognitif global de l'enfant). Ces déficits ont également été décrits après la consommation d'eau avec des concentrations en manganèse allant de quelques dizaines à quelques centaines de  $\mu\text{g.L}^{-1}$  par l'enfant lors de ses premières années de vie. Dans la majorité des études, les altérations psychomotrices et un effet délétère sur le QI seraient plus marqués chez les filles. Cependant, ces résultats doivent encore être considérés avec prudence dans la mesure où l'exposition au manganèse a parfois été définie à partir d'une seule détermination pour des périodes de suivi allant jusqu'à 4-5 ans et que la vérification du critère de temporalité (c'est-à-dire, effet survenant après la cause) n'est pas toujours possible. Les autres sources d'exposition potentielles (aliments, air, contexte professionnel de la mère, ...) n'ont que très peu souvent été considérées.

### 3.5.5. Mécanisme d'action toxique du manganèse

Le système nerveux central est une cible critique de la toxicité du manganèse chez les humains, les primates non humains et les rongeurs (Santé Canada 2016). Le mécanisme d'action impliqué dans cette toxicité n'est pas complètement élucidé, il impliquerait notamment plusieurs processus liés, tels que (Neal et Guilarte 2013, Santé Canada 2016) :

- La perturbation de la régulation et l'interaction des neurotransmetteurs et en particulier de la dopamine ;
- L'inhibition de l'activité de la chaîne respiratoire mitochondriale,
- La formation de radicaux libres ;
- Une perturbation de la régulation du fer.

Les effets sur le SNC mis en évidence dans les études chez l'animal, notamment les rongeurs et les primates non humains, sont accompagnés d'une altération du nombre de récepteurs à la dopamine et de transporteurs de dopamine, et d'une altération de la réponse des antagonistes de la dopamine (Reichel *et al.* 2006, McDougall *et al.* 2008, Kern, Stanwood, et Smith 2010, Kern et Smith 2011, Beaudin, Nisam, et Smith 2013, Beaudin *et al.* 2015, Santé Canada 2016). Ainsi, Neal et Guilarte (2013) suggèrent que les effets cognitifs et neurocomportementaux observés chez les enfants après une exposition au manganèse pourraient être liés à des effets sur le système dopaminergique pendant le développement. Les données mécanistiques semblent mettre en évidence l'existence d'éléments communs entre les rongeurs et les primates non humains quant au rôle du système dopaminergique dans la neurotoxicité induite par le manganèse (Neal et Guilarte 2013, Santé Canada 2016).

### 3.6. Conclusions sur les effets du manganèse sur la santé après exposition par l'eau de boisson

Le manganèse ingéré est soumis à un contrôle homéostatique par la régulation de son absorption dans le tube digestif et de son excrétion hépatobiliaire (cycle entéro-hépatique). L'absorption digestive du manganèse dépend de sa forme chimique et du bilan en fer, du sexe et de l'âge de l'individu. Son élimination est majoritairement biliaire, régulée par un cycle entéro-hépatique où la réabsorption intestinale du manganèse dépend des apports. Du fait de l'immaturation des systèmes, une absorption et une rétention accrues ont été observées chez les nouveau-nés et les nourrissons. À jeun, la biodisponibilité du manganèse provenant de l'eau est nettement supérieure à celle dans les aliments. Toutefois la bioaccessibilité du manganèse contenu dans les aliments dépend fortement de leur composition.

Le SNC est la principale cible des effets toxiques du manganèse chez l'Homme et l'animal. Le manganèse atteint facilement le SNC.

Plusieurs études épidémiologiques indiquent un possible lien entre l'exposition au manganèse par l'eau de boisson et des effets neurologiques observés chez les enfants, tels qu'une altération de la capacité intellectuelle et des fonctions neurocomportementales. Compte tenu de leurs limites, ces études ne peuvent être utilisées pour établir une VTR. Toutefois, elles peuvent orienter le choix de l'effet critique à retenir comme point de départ toxicologique pour l'élaboration de la VTR.

Chez l'animal, plusieurs études ont mis en évidence des effets sur le SNC après une exposition postnatale au manganèse par ingestion. Les effets cognitifs et neurocomportementaux observés pourraient être liés aux effets sur le système dopaminergique pendant le développement. Les études sur rats de Kern, Stanwood, et Smith (2010), Kern et Smith (2011), Beaudin, Nisam, et Smith (2013) et de Beaudin *et al.* (2017) se démarquent par leur rigueur dans l'évaluation des effets neurodéveloppementaux en début de vie, une exposition au MnCl<sub>2</sub> dans de l'eau et le fait qu'elles portent sur des effets neurologiques concordant avec ceux mis en évidence dans les études épidémiologiques, en tenant compte des effets observés à long terme.

### 3.7. Valeurs de référence

#### 3.7.1. Valeurs toxicologiques de référence chroniques par voie orale

Les valeurs toxicologiques de référence (VTR) existantes pour le manganèse après exposition par voie orale concernent toutes des effets à seuil. Elles sont résumées dans le Tableau XI.

##### 3.7.1.1. Institute of medicine (IOM 2001)

En 2001, afin de définir un apport maximal en manganèse (*upper level*: UL), l'Institute of medicine (IOM, actuellement Health and Medicine Division) a retenu une dose sans effet nocif observé (DSENO) de  $11 \text{ mg.j}^{-1}$  basée sur les apports en manganèse de personnes ayant un régime alimentaire de type occidental et végétarien (Greger 1999). En l'absence de preuve de toxicité chez l'Homme et puisque les apports pris en compte couvrent les aliments, l'eau de boisson et les suppléments, un facteur d'incertitude (FI) de 1 a été appliqué. Cette valeur a été dérivée pour les enfants et les adolescents en l'ajustant à leur poids corporel (Tableau XI). En revanche, aucun apport maximal n'a été établi pour les nourrissons en raison du manque de données sur les effets toxiques du manganèse pour cette population et des préoccupations sur la capacité des nourrissons à réguler l'absorption et la rétention du manganèse ingéré en cas de forte exposition. Afin d'éviter des expositions alimentaires au manganèse élevées chez les nourrissons, l'IOM (2001) recommande que la seule source d'apport proviennent des aliments et/ou préparations infantiles. Les valeurs dérivées pour l'adulte et l'adolescent sont applicables aux femmes enceintes et aux femmes allaitantes.

##### 3.7.1.2. US EPA (2003)

L'US EPA (2003) a calculé une dose de référence (RfD) sur la base d'enquêtes alimentaires qui ont montré que, pour un adulte moyen de 70 kg, une consommation journalière de manganèse de  $10 \text{ mg.j}^{-1}$  n'entraînait aucun effet indésirable (Greger 1999, IOM 2001). Cette dose est considérée comme une DSENO. Pour construire la RfD, un FI de 1 a été appliqué puisque la DSENO utilisée est issue d'études chez l'Homme menées sur un large effectif, avec un régime alimentaire normal, pendant une longue période de temps et qu'aucun effet n'a été observé. La RfD dans les aliments est de  $0,14 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ . L'US EPA (2003) accorde une confiance moyenne dans cette RfD. Pour l'évaluation de l'exposition au manganèse par l'eau de boisson, l'US EPA (2003) recommande l'utilisation d'un facteur modificatif (MF) de 3, destiné à répondre aux préoccupations soulevées par l'étude épidémiologique de Kondakis *et al.* (1989) et à une absorption potentiellement plus élevée du manganèse à partir de l'eau de boisson, en particulier lorsque l'intestin est vide. Ainsi, la **RfD fixée par l'US-EPA (2003) dans l'eau de boisson est de  $0,047 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ .**

##### 3.7.1.3. OMS (2011) et OMS (2017)

L'OMS (2011) a établi une dose journalière admissible (DJT) sur la base des études chez l'Homme par la voie alimentaire de Greger (1998) et de l'IOM (2001). La borne haute de l'exposition moyenne par l'alimentation de  $11 \text{ mg.j}^{-1}$  est considérée comme une DSENO. À cette DSENO a été appliquée une masse corporelle de 60 kg pour les adultes et un FI de 3 pour l'augmentation possible de la biodisponibilité du manganèse à partir de l'eau de boisson. Ainsi, une DJT de  $0,06 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$  est proposée par l'OMS (2011).

En 2017, dans l'addendum aux lignes directrices pour la qualité de l'eau de boisson, l'OMS indique que bien que plusieurs études épidémiologiques suggèrent que le manganèse dans l'eau de boisson soit associé à des effets néfastes sur l'apprentissage chez les enfants, ces résultats restent à confirmer. L'OMS (2017) ajoute que les données expérimentales chez l'animal, en particulier sur les rongeurs, ne sont pas appropriées pour l'évaluation des risques pour l'Homme, d'une part parce que les exigences physiologiques pour le manganèse varient selon les espèces et d'autre part car les études sur rongeurs présentent des limites pour évaluer les effets neurocomportementaux. L'OMS (2017) maintient donc la **DJT de  $0,06 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$**  établie en 2011.

#### 3.7.1.4. ATSDR (2012)

Bien qu'estimant que les données de toxicité chez l'Homme et l'animal identifient clairement les modifications neurocomportementales comme l'effet le plus sensible de l'exposition orale sub-chronique et chronique au manganèse inorganique, l'ATSDR (2012) n'a établi aucun niveau de risque minimal (MRL) pour une exposition au manganèse inorganique ingéré. En effet, les incohérences dans les relations dose-réponse entre les études évaluant différents effets neurologiques sous différentes conditions expérimentales chez différentes espèces, ainsi que le manque d'informations concernant les apports ne permettent pas de déterminer de MRL sub-chronique ou chronique à partir des études chez l'Homme ou l'animal.

En raison de la prévalence du manganèse dans les sites de déchets dangereux et de son caractère essentiel, une **valeur indicative provisoire de 0,16 mg Mn.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>** a été calculée pour les évaluations de santé publique de l'ATSDR concernant l'exposition orale à des formes inorganiques du manganèse. Cette valeur indicative provisoire est basée sur le niveau d'absorption maximale tolérable pour les adultes de 11 mg Mn.j<sup>-1</sup> établi par l'IOM (2001) sur la base d'une DSENO pour les régimes alimentaires occidentaux, en considérant une masse corporelle pour les adultes de 70 kg. L'ATSDR (2012) recommande d'utiliser cette valeur provisoire jusqu'à ce que de plus amples renseignements sur les niveaux réels d'absorption dans les milieux environnementaux soient obtenus.

#### 3.7.1.5. Minnesota Department of Health (MDH 2012)

Le Minnesota Department of Health (MDH 2012) a établi une dose de référence sur la base d'une dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) de 25 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> concernant des effets neurologiques lors du développement observés après une exposition postnatale de rats Sprague-Dawley (Kern, Stanwood, et Smith 2010). Un FI de 300 est appliqué à cette DMENO, considérant un FI inter-espèces de 10, un FI intra-espèce de 10 et un FI de 3 pour l'utilisation d'une DMENO plutôt que d'une DSENO. Le MDH (2012) a établi une **dose de référence de 0,083 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>**.

#### 3.7.1.6. Santé Canada (2016)

Considérant que le SNC est la principale cible de toxicité du manganèse chez les mammifères et afin de proposer un apport quotidien tolérable (AQT) pour établir une valeur basée sur la santé (VBS) pour le manganèse dans l'eau de boisson, Santé Canada (2016) a sélectionné les études pivots sur la base de :

- la concordance des effets observés avec les constatations des études épidémiologiques,
- les données mécanistiques qui semblent révéler l'existence d'éléments communs entre les rongeurs et les primates non humains quant au rôle du système dopaminergique dans la neurotoxicité induite,
- les recommandations de l'OCDE (2007) d'utiliser le rat comme modèle pour l'extrapolation de la neurotoxicité développementale aux humains,
- la prise en compte des effets observés à long terme,
- la rigueur de l'évaluation des effets neurodéveloppementaux en début de vie : effets neurocomportementaux appuyés par les résultats neurochimiques correspondants,
- la sensibilité accrue des nourrissons aux effets du manganèse,
- la différence entre la biodisponibilité du manganèse dans les aliments et l'eau de boisson.

Ainsi, Santé Canada (2016) a retenu les études de Kern, Stanwood, et Smith (2010), de Kern et Smith (2011) et de Beaudin, Nisam, et Smith (2013) pour établir un apport quotidien tolérable (AQT) en manganèse, proposé de manière provisoire. Cet AQT repose sur une DMENO de 25 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> concernant des effets neurologiques observés après une exposition postnatale chez le rat. À partir de cette DMENO, un FI de 1 000 est appliqué, considérant un FI inter-espèces de 10, un FI intra-espèce de 10 et un FI de 10 pour l'utilisation d'une DMENO plutôt que d'une DSENO. Santé Canada (2016) a établi un **apport quotidien acceptable de 0,025 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>**.

**3.7.1.7. Institut national de santé publique du Québec (INSPQ 2017)**

Après un examen critique des VTR existantes, l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ 2017) a établi une dose de référence sur la base de la DMENO de  $25 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour des effets neurologiques lors du développement observés après une exposition post-natale de rats (Kern, Stanwood, et Smith 2010, Kern et Smith 2011, Beaudin, Nisam, et Smith 2013, Beaudin *et al.* 2017). À cette DMENO, un FI total de 450 a été appliqué considérant un FI de 10 pour l'extrapolation inter-espèces, un FI de 5 pour la variabilité interindividuelle, un FI de 3 pour l'utilisation d'une DMENO plutôt que d'une DSENO et un FI de 3 pour des lacunes dans les données disponibles. L'argumentaire étayant le choix de ces FI est détaillé en annexe du document de l'INSPQ. l'INSPQ (2017) a établi une **dose de référence de  $0,055 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$** .

**Tableau XI. Valeurs toxicologiques de référence après exposition par voie orale pour le manganèse proposées par différents organismes au niveau international.**

Référence	VTR	Valeur	Méthode de construction	Études pivots	Population	Effet critique
IOM (2001)	UL adulte	11 mg.j <sup>-1</sup>	DSENO = 11 mg.j <sup>-1</sup> FI = 1	Greger (1999)	Humaine	Borne haute de l'exposition moyenne par l'alimentation considérée comme sans effet
	UL enfants	2 mg.j <sup>-1</sup> (1-3 ans) 3 mg.j <sup>-1</sup> (4-8 ans) 6 mg.j <sup>-1</sup> (9-13 ans) 9 mg.j <sup>-1</sup> (14-18 ans)	DSENO adulte = 11 mg.j <sup>-1</sup> Ajustement en fonction du poids corporel			
US EPA (2003)	RfD alimentation	0,14 mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	DSENO = 0,14 mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> FI = 1	Greger (1999) IOM (2001)	Humaine	Borne haute de l'exposition moyenne par l'alimentation considérée comme sans effet
	RfD eau de boisson	0,047 mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	DSENO = 0,14 mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> FI = 1 MF = 3			
OMS (2011)	DJT (TDI)	0,06 mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	DSENO = 11 mg.j <sup>-1</sup> PC = 60 kg FI = 3	Greger (1998) IOM (2001)	Humaine	Borne haute de l'exposition moyenne par l'alimentation considérée comme sans effet
ATSDR (2012)	Valeur indicative provisoire	0,16 mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	DSENO = 11 mg.j <sup>-1</sup> PC = 70 kg	IOM (2001)	Humaine	Niveau d'absorption maximale tolérable pour les adultes
MDH (2012)	Dose de référence	0,083 mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	DMENO = 25 mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> FI = 300	Kern, Stanwood, et Smith (2010)	Rat Sprague-Dawley	Développement du système nerveux
Santé Canada (2016)	AQT	0,025 mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	DMENO = 25 mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> FI = 1 000	Kern, Stanwood, et Smith (2010) Kern et Smith (2011), Beaudin, Nisam, et Smith (2013).	Rat (exposition postnatale)	Développement du système nerveux
INSPQ (2017)	Dose de référence	0,055 mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	DMENO = 25 mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> FI = 450	Kern, Stanwood, et Smith (2010) Kern et Smith (2011), Beaudin, Nisam, et Smith (2013). Beaudin <i>et al.</i> (2017)	Rat (exposition postnatale)	Développement du système nerveux

RfD : dose de référence (reference dose) ; DJT : dose journalière tolérable (TDI : tolerable dose intake) ; AQT : apport quotidien tolérable ; UL : apport maximal (upper level)

### 3.7.2. Valeurs de référence dans l'eau destinée à la consommation humaine

Le Tableau XII présente des valeurs de référence existantes pour le manganèse dans les EDCH établies sur la base de préoccupations sanitaires ou de considérations esthétiques et/ou organoleptiques.

### 3.7.2.1. Règlementation applicable en France

Au niveau européen, l'annexe I, partie C de la directive 98/83/CE relative à la qualité des EDCH, fixe à  $50 \mu\text{g.L}^{-1}$  la valeur pour le paramètre manganèse à des fins de contrôle (voir § 3.1.2.). La directive indique qu'en cas de non respect de cette valeur paramétrique « *les États membres examinent si ce non-respect présente un risque pour la santé des personnes. Ils prennent des mesures correctives pour rétablir la qualité des eaux lorsque cela est nécessaire pour protéger la santé des personnes.* »

En droit français, l'arrêté du 11 janvier 2007 modifié relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des EDCH, transposant la directive 98/83/CE, fixe à  $50 \mu\text{g.L}^{-1}$  la RQ du manganèse dans les EDCH. Les valeurs guide pour les eaux douces superficielles utilisées pour la production d'EDCH, à l'exclusion des eaux de source conditionnées, sont de  $50 \mu\text{g.L}^{-1}$  pour les eaux de type A1, de  $100 \mu\text{g.L}^{-1}$  pour les eaux de type A2 et de  $1\ 000 \mu\text{g.L}^{-1}$  pour les eaux de type A3.

### 3.7.2.2. US EPA (2004)

L'US EPA (2004) a établi un niveau maximal secondaire de contaminant (secondary maximum contaminant level) de  $50 \mu\text{g.L}^{-1}$  dans l'EDCH en se fondant sur des considérations d'ordre esthétique (coloration des vêtements et des accessoires).

L'US EPA (2004) a également publié une valeur guide sanitaire de  $300 \mu\text{g.L}^{-1}$  dans l'eau de boisson en se fondant sur la RfD de  $0,047 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$  (paragraphe 3.7.1.2) et en considérant une masse corporelle de 70 kg, une consommation d'eau de boisson de  $2 \text{ L.j}^{-1}$  et une contribution relative de l'eau à l'exposition de 20 %.

### 3.7.2.3. National Health and Medical Research Council et National Resource Management Ministerial Council (NHMR et NCRMMC 2011)

Les 6<sup>e</sup> recommandations australiennes pour l'EDCH (NHMR et NCRMMC 2011) donnent une valeur guide basée sur la santé de  $500 \mu\text{g.L}^{-1}$ . Elle est calculée à partir du niveau d'exposition jugé sécuritaire par l'OMS pour toutes les sources d'exposition par ingestion de  $10 \text{ mg.j}^{-1}$  et en considérant la quantité maximale estimée d'eau consommée par un adulte de  $2 \text{ L.j}^{-1}$  et une proportion de l'apport quotidien attribuable à la consommation d'eau de 10 %.

Cette valeur sanitaire est supérieure à la recommandation reposant sur des considération d'ordre esthétique de  $100 \mu\text{g.L}^{-1}$  pour le manganèse dans l'EDCH, calculée d'après les données des usines de traitement sur l'acceptation par les consommateurs (NHMR et NCRMMC 2011).

### 3.7.2.4. OMS (2011) et OMS (2017)

L'OMS (2011) a établi une valeur, basée sur la santé, de  $400 \mu\text{g.L}^{-1}$ , en se fondant sur la DJT de  $0,06 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$  (§ 3.7.1.3) et en considérant une masse corporelle de 60 kg, une consommation d'eau de  $2 \text{ L.j}^{-1}$  et une part de la DJT attribuable à l'eau de 20 %. Considérant que cette valeur est bien supérieure aux concentrations habituellement présentes dans l'eau de boisson, l'OMS (2011) a estimé qu'il n'était pas nécessaire d'établir une valeur guide sanitaire officielle pour le manganèse dans les EDCH. Cependant, l'OMS (2017) rappelle qu'il existe des circonstances dans lesquelles le manganèse peut être présent en solution à des concentrations plus élevées en particulier dans certaines eaux acides ou en conditions d'anaérobies, en particulier dans des eaux souterraines.

L'OMS (2017) estime qu'une concentration dans l'eau inférieure à  $100 \mu\text{g.L}^{-1}$  est généralement acceptable pour les consommateurs (dépôt dans les canalisations et coloration).

### 3.7.2.5. MDH (2012)

Le MDH (2012) a établi une valeur guide dans les EDCH pour les enfants de moins de 1 an consommant de l'EDCH en se basant sur une dose de référence de  $0,083 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$  (paragraphe 3.7.1.5) et en considérant une consommation d'eau de  $0,289 \text{ L.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$  et un facteur

de contribution relative à l'exposition par l'eau de boisson de 0,5. La valeur de 143 µg.L<sup>-1</sup> obtenue a été arrondie à **100 µg.L<sup>-1</sup>** pour définir la valeur guide.

Pour les adultes et les enfants de plus de 1 an, le MDH (2012) retient la valeur guide dans les EDCH de **300 µg.L<sup>-1</sup>** établie par l'US EPA (2004).

### 3.7.2.6. Santé Canada (2016)

Santé Canada (2016) a proposé une valeur basée sur la santé (VBS) dans l'eau de boisson en se fondant sur l'AQT de 0,025 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (paragraphe 3.7.1.6). L'effet critique associé à cet AQT concerne la population des nourrissons de 0 à 6 mois, la VBS a été construite en considérant une masse corporelle de 7 kg, une consommation d'eau de 0,75 L.j<sup>-1</sup>, et un facteur d'attribution estimatif pour l'eau de boisson de 0,5. Cette valeur, basée sur les risques sanitaires, de **100 µg.L<sup>-1</sup>** est considérée comme une concentration maximale acceptable (CMA) pour le manganèse dans l'EDCH visant à protéger l'ensemble de la population, dont la population des nourrissons (0 - 6 mois) jugée la plus sensible pour ce paramètre.

De plus, Santé Canada (2016) a proposé un objectif esthétique (OE) dans l'EDCH de 20 µg.L<sup>-1</sup>, concentration jugée comme permettant de réduire le nombre de plaintes formulées par les consommateurs concernant la couleur de l'eau et les taches sur le linge.

### 3.7.2.7. INSPQ (2017)

Afin de calculer la valeur guide sanitaire (VGS) pour le manganèse dans l'eau potable, l'INSPQ (2017) a utilisé les paramètres d'exposition des nourrissons de moins de 6 mois alimentés par des préparations infantiles reconstituées avec de l'eau potable, soit un volume d'eau consommé quotidiennement de 1,22 L.j<sup>-1</sup> et à une masse corporelle de 6,7 kg, et une contribution relative de l'eau par défaut de 20 %. Ainsi, une VGS de **60 µg.L<sup>-1</sup>** a été déterminée.

**Tableau XII. Seuils recensés pour le manganèse dans les EDCH.**

Considération	Règlementation applicable en France	NHMR et NCRMMC (2011)	MDH (2012)	OMS (2017)	US EPA (2004)	Santé Canada (2016)	INSPQ (2017)
Sanitaire	-	500 µg.L <sup>-1</sup>	< 1 an : 100 µg.L <sup>-1</sup> > 1 an : 300 µg.L <sup>-1</sup>	400 µg.L <sup>-1</sup>	300 µg.L <sup>-1</sup>	100 µg.L <sup>-1</sup>	60 µg.L <sup>-1</sup>
Esthétique / opérationnelle	50 µg.L <sup>-1</sup>	100 µg.L <sup>-1</sup>	-	100 µg.L <sup>-1</sup>	50 µg.L <sup>-1</sup>	20 µg.L <sup>-1</sup>	-

## 3.8. Détermination de valeur sanitaire maximale admissible

Le GT ERS EDCH et le CES Eaux retiennent comme effet critique pour le manganèse par ingestion les effets neuro-développementaux chez le nourrisson.

Afin de déterminer une valeur sanitaire maximale admissible dans les EDCH, le GT ERS EDCH et le CES Eaux retiennent la VTR construite par l'INSPQ (2017) qui, sur la base de la DMENO de 25 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> décrite dans les études de Kern, Stanwood, et Smith (2010), Kern et Smith (2011), Beaudin, Nisam, et Smith (2013) et Beaudin *et al.* (2017), a appliqué un FI de 450 (voir § 3.7.2.7.). Une DJA de 55 µg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> est ainsi retenue.

La valeur sanitaire maximale admissible dans l'EDCH est calculée à partir d'un scénario protecteur pour les nourrissons, population la plus sensible aux effets du manganèse par ingestion pour laquelle a été construite la VTR, en considérant :

- une part de la DJT attribuable à l'eau par défaut de 20 % (OMS 2017), afin de tenir compte des expositions alimentaires et de la part liée à l'eau de boisson dans l'exposition

alimentaire totale en cas de concentrations dans les EDCH supérieures à la référence de qualité ;

- une consommation journalière d'eau rapportée à la masse corporelle de  $0,185 \text{ L.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ , correspondant au P90 de la consommation d'eau pour les nourrissons de 1 à 4 mois en France métropolitaine (données EATI).

La valeur sanitaire maximale admissible pour le manganèse dans l'EDCH ainsi obtenue est de  $60 \mu\text{g.L}^{-1}$ .

Bien que construite sur un scénario « nourrisson », cette valeur s'inscrit dans une démarche protectrice, et de ce fait, est applicable à l'ensemble de la population.

### **3.9. Conclusion**

Le GT ERS EDCH et le CES Eaux :

- Proposent une valeur sanitaire maximale admissible de  $60 \mu\text{g.L}^{-1}$  pour le manganèse dans les EDCH. Cette valeur est protectrice pour l'ensemble de la population.
- Rappellent que le dépassement de la référence de qualité actuelle ( $50 \mu\text{g.L}^{-1}$ ) pour ce paramètre dans les EDCH peut entraîner des plaintes d'usagers pour des raisons esthétiques ou organoleptiques.
- Rappellent que la maîtrise des flux hydrauliques dans les réseaux est importante afin d'éviter la remise en suspension de résidus de corrosion.
- Attirent l'attention sur le fait que quatorze EMN gazeuses et deux EMN « plates », commercialisées en France en 2014, présentent des concentrations en manganèse dépassant la valeur limite de  $50 \mu\text{g.L}^{-1}$ . Conformément à la réglementation<sup>5</sup>, aucune de ces EMN ne portent la mention « *convient pour la préparation des aliments des nourrissons* », ou toute mention relative au caractère approprié pour l'alimentation des nourrissons.

## **4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du GT « ERS EDCH » et du CES « Eaux ».

Le présent avis porte exclusivement sur les risques sanitaires liés à l'exposition au manganèse par voie hydrique (ingestion d'eau destinée à la consommation humaine). La valeur sanitaire maximale admissible pour le manganèse dans l'eau destinée à la consommation humaine a été déterminée sur la base d'un scénario « nourrisson », population la plus sensible aux effets toxiques du manganèse. Cette valeur protège l'ensemble de la population. Il conviendra au-delà, d'évaluer les risques pour la santé en prenant en compte la totalité des apports alimentaires, en particulier chez les enfants (notamment nourrissons et enfants en bas âge). En outre, l'évaluation devra prendre en considération la couverture du besoin nutritionnel en manganèse.

Dr Roger Genet

<sup>5</sup> Arrêté du 14 mars 2007 modifié relatif aux critères de qualité des eaux conditionnées, aux traitements et mentions d'étiquetage particuliers des eaux minérales naturelles et de source conditionnées ainsi que de l'eau minérale naturelle distribuée en buvette publique

## MOTS-CLES

Manganèse - Eaux destinées à la consommation humaine (eau potable) - Neurodéveloppement  
Manganese - Drinking water - Neurodevelopment

## BIBLIOGRAPHIE

### Publications

- Afssa. 2001. Rapport de l'Afssa relatifs aux apports nutritionnels conseillés pour la population générale française (3<sup>e</sup> éd.). Maisons-Alfort: Afssa.
- Afssa. 2005. Evaluation des risques liés à l'utilisation des supports de filtration recouverts d'oxydes métalliques utilisés comme adsorbants sélectifs pour le traitement des eaux destinées à la consommation humaine (saisine 2004-SA-0236). Maisons-Alfort: Afssa.
- Afssa. 2007. Rapport de l'Afssa relatifs à l'évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine - Tome I (saisine n° 2003-SA-0164). Maisons-Alfort: Afssa.
- Amos-Kroohs, R. M., L. L. Davenport, N. Atanasova, Z. I. Abdulla, M. R. Skelton, C. V. Vorhees, et M. T. Williams. 2017. "Developmental manganese neurotoxicity in rats: Cognitive deficits in allocentric and egocentric learning and memory." *Neurotoxicology and Teratology* 59:16-26.
- Anses. 2011. Avis et rapport relatif à l'Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) - Tome 1 : Contaminants inorganiques, minéraux polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes (saisine n° 2006-SA-0361). Maisons-Alfort: Anses.
- Anses. 2016a. Avis et rapport de l'Anses relatifs à l'actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles (saisine n°2012-SA-0103). Maisons-Alfort: Anses.
- Anses. 2016b. Avis et rapport de l'Anses relatifs à l'étude de l'alimentation totale infantile (EAT i) - Tome 2 - Partie 2 Composés inorganiques (saisine n°2010-SA-0317). Maisons-Alfort: Anses.
- Aschner, J. L., et M. Aschner. 2005. "Nutritional aspects of manganese homeostasis." *Molecular Aspects of Medicine* 26 (4–5):353-362.
- Aschner, M., et J. L. Aschner. 1990. "Manganese transport across the blood-brain barrier: relationship to iron homeostasis." *Brain Research Bulletin* 24 (6):857-60.
- Aschner, M., K. M. Erikson, et D. C. Dorman. 2005. "Manganese dosimetry: Species differences and implications for neurotoxicity." *Critical Reviews in Toxicology* 35 (1):1-32.
- Aschner, M., et M. Gannon. 1994. "Manganese (Mn) transport across the rat blood-brain barrier: saturable and transferrin-dependent transport mechanisms." *Brain Research Bulletin* 33 (3):345-9.
- ATSDR. 2012. Toxicological profile for manganese. Atlanta: ATSDR.
- Barceloux, D. G. 1999. "Manganese." *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 37 (2):293-307.
- Beaudin, S. A., S. Nisam, et D. R. Smith. 2013. "Early life versus lifelong oral manganese exposure differently impairs skilled forelimb performance in adult rats." *Neurotoxicology and Teratology* 38:36-45.
- Beaudin, S. A., B. J. Strupp, S. M. Lasley, C. A. Fornal, S. Mandal, et D. R. Smith. 2015. "Oral methylphenidate alleviates the fine motor dysfunction caused by chronic postnatal manganese exposure in adult rats." *Toxicological Sciences* 144 (2):318-27.
- Beaudin, S. A., B. J. Strupp, M. Strawderman, et D. R. Smith. 2017. "Early Postnatal Manganese Exposure Causes Lasting Impairment of Selective and Focused Attention and Arousal Regulation in Adult Rats." *Environmental Health Perspectives* 125 (2):230-237.
- Betharia, S., et T. J. Maher. 2012. "Neurobehavioral effects of lead and manganese individually and in combination in developmentally exposed rats." *NeuroToxicology* 33 (5):1117-27.
- Bonilla, E. 1978. "Increased GABA content in caudate nucleus of rats after chronic manganese chloride administration." *Journal of Neurochemistry* 31 (2):551-2.

- Bonilla, E. 1980. "L-tyrosine hydroxylase activity in the rat brain after chronic oral administration of manganese chloride." *Neurobehavioral Toxicology* 2 (1):37-41.
- Bonilla, E. 1984. "Chronic manganese intake induces changes in the motor activity of rats." *Experimental Neurology* 84 (3):696-700.
- Bonilla, E., et A. L. Prasad. 1984. "Effects of chronic manganese intake on the levels of biogenic amines in rat brain regions." *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 6 (5):341-4.
- Bouchard, M. F., S. Sauvé, B. Barbeau, M. Legrand, M.-È. Brodeur, T. Bouffard, E. Limoges, D. C. Bellinger, et D. Mergler. 2011. "Intellectual Impairment in School-Age Children Exposed to Manganese from Drinking Water." *Environmental Health Perspectives* 119 (1):138-143.
- Bouchard, M. F., C. Surette, P. Cormier, et D. Foucher. 2017. "Low level exposure to manganese from drinking water and cognition in school-age children." *NeuroToxicology*.
- Bouchard, M., F. Laforest, L. Vandelac, D. Bellinger, et D. Mergler. 2007. "Hair manganese and hyperactive behaviors: pilot study of school-age children exposed through tap water." *Environmental Health Perspectives* 115 (1):122-7.
- Brandhuber, P., S. Clark, W. Knocke, et J. Tobiason. 2013. Guidance for the treatment of manganese. Denver, Colorado: Water Research Foundation.
- Brandhuber, P., S. Craig, M. Friedman, A. Hill, S. Booth, et A. Hanson. 2015. Legacy of manganese accumulation in water systems. Denver, Colorado: Water Research Foundation  
U.S. Environmental Protection Agency.
- Brna, P., K. Gordon, J. M. Dooley, et V. Price. 2011. "Manganese toxicity in a child with iron deficiency and polycythemia." *Journal of Child Neurology* 26 (7):891-4.
- Bruins, J. H., B. Petrusevski, Y. M. Slokar, K. Huysman, K. Joris, J. C. Kruithof, et M. D. Kennedy. 2015. "Biological and physico-chemical formation of Birnessite during the ripening of manganese removal filters." *Water Research* 69:154-61.
- Butterworth, R. F., L. Spahr, S. Fontaine, et G. P. Layrargues. 1995. "Manganese toxicity, dopaminergic dysfunction and hepatic encephalopathy." *Metabolic Brain Disease* 10 (4):259-67.
- Cahill, D. F., M. S. Bercegeay, R. C. Haggerty, J. E. Gerding, et L. E. Gray. 1980. "Age-related retention and distribution of ingested Mn<sub>3</sub>O<sub>4</sub> in the rat." *Toxicology and Applied Pharmacology* 53 (1):83-91.
- Calabresi, P., M. Ammassari-Teule, P. Gubellini, G. Sancesario, M. Morello, D. Centonze, G. A. Marfia, E. Saulle, E. Passino, B. Picconi, et G. Bernardi. 2001. "A synaptic mechanism underlying the behavioral abnormalities induced by manganese intoxication." *Neurobiology of Disease* 8 (3):419-32.
- Chandra, S. V., et G. S. Shukla. 1978. "Manganese encephalopathy in growing rats." *Environmental Research* 15 (1):28-37.
- Chandra, S. V., et G. S. Shukla. 1981. "Concentrations of striatal catecholamines in rats given manganese chloride through drinking water." *Journal of Neurochemistry* 36 (2):683-7.
- Chen, L., G. Ding, Y. Gao, P. Wang, R. Shi, H. Huang, et Y. Tian. 2014. "Manganese concentrations in maternal-infant blood and birth weight." *Environmental Science and Pollution Research* 21 (9):6170-6175.
- Chen, P., S. Chakraborty, S. Mukhopadhyay, E. Lee, M. M. B. Paoliello, A. B. Bowman, et M. Aschner. 2015. "Manganese homeostasis in the nervous system." *Journal of Neurochemistry* 134 (4):601-610.
- Crittenden, J. C., R. R. Trussell, D. W. Hand, K. J. Howe, et G. Tchobanoglous. 2012. *MWH's water treatment: principles and design, Third edition*. Traduit par. Edité.
- D-A-CH. 2015. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Neuer Umschau Buchverlag, Neustadt an der Weinstrasse. Germany.
- Davidsson, L., A. Cederblad, E. Hagebo, B. Lonnerdal, et B. Sandstrom. 1988. "Intrinsic and extrinsic labeling for studies of manganese absorption in humans." *Journal of Nutrition* 118 (12):1517-1521.
- Davidsson, L., A. Cederblad, B. Lonnerdal, et B. Sandstrom. 1989. "Manganese retention in man: a method for estimating manganese absorption in man." *American Journal of Clinical Nutrition* 49 (1):170-9.
- Davis, C. D., T. L. Wolf, et J. L. Greger. 1992. "Varying Levels of Manganese and Iron Affect Absorption and Gut Endogenous Losses of Manganese by Rats." *Journal of Nutrition* 122 (6):1300-1308.
- Davison, W. 1993. "Iron and manganese in lakes." *Earth-Science Reviews* 34 (2):119-163.

- Dietrich, A. M., et G. A. Burlingame. 2015. "Critical Review and Rethinking of USEPA Secondary Standards for Maintaining Organoleptic Quality of Drinking Water." *Environmental Science and Technology* 49 (2):708-720.
- Dion, L. A., D. Saint-Amour, S. Sauve, B. Barbeau, D. Mergler, et M. F. Bouchard. 2017. "Changes in water manganese levels and longitudinal assessment of intellectual function in children exposed through drinking water." *NeuroToxicology*.
- do Nascimento da Silva, Emanuelli, Ana Beatriz Perriello Leme, Mirla Cidade, et Solange Cadore. 2013. "Evaluation of the bioaccessible fractions of Fe, Zn, Cu and Mn in baby foods." *Talanta* 117:184-188.
- Dorman, D. C., M. F. Struve, D. Vitarella, F. L. Byerly, J. Goetz, et R. Miller. 2000. "Neurotoxicity of manganese chloride in neonatal and adult CD rats following subchronic (21-day) high-dose oral exposure." *Journal of Applied Toxicology* 20 (3):179-87.
- Dermer, K., S. Dziadzka, A. Hohn, E. Sievers, H. D. Oldigs, G. Schulz-Lell, et J. Schaub. 1989. "Longitudinal manganese and copper balances in young infants and preterm infants fed on breast-milk and adapted cow's milk formulas." *British Journal of Nutrition* 61 (3):559-72.
- Efsa. 2013. "Scientific Opinion on Dietary Reference Values for manganese." *EFSA Journal* 11 (11):44.
- Eicher, J. D., et J. R. Gruen. 2015. "Language Impairment and Dyslexia Genes Influence Language Skills in Children With Autism Spectrum Disorders." *Autism Research* 8 (2):229-234.
- Elbetieha, A., H. Bataineh, H. Darmani, et M. H. Al-Hamood. 2001. "Effects of long-term exposure to manganese chloride on fertility of male and female mice." *Toxicology Letters* 119 (3):193-201.
- Eriksson, H., S. Lenngren, et E. Heilbronn. 1987. "Effect of long-term administration of manganese on biogenic amine levels in discrete striatal regions of rat brain." *Archives of toxicology* 59 (6):426-31.
- Eum, J.-H., H.-K. Cheong, E.-H. Ha, M. Ha, Y. Kim, Y.-C. Hong, H. S. Park, et N. Chang. 2014. "Maternal blood manganese level and birth weight: a MOCEH birth cohort study." *Environmental Health* 13 (1):31.
- Finley, J W, P E Johnson, et L K Johnson. 1994. "Sex affects manganese absorption and retention by humans from a diet adequate in manganese." *American Journal of Clinical Nutrition* 60 (6):949-55.
- Finley, J. W., J. G. Penland, R. E. Pettit, et C. D. Davis. 2003. "Dietary Manganese Intake and Type of Lipid Do Not Affect Clinical or Neuropsychological Measures in Healthy Young Women." *Journal of Nutrition* 133 (9):2849-2856.
- Fitsanakis, V. A., K. N. Thompson, S. E. Deery, D. Milatovic, Z. K. Shihabi, K. M. Erikson, R. W. Brown, et M. Aschner. 2009. "A chronic iron-deficient/high-manganese diet in rodents results in increased brain oxidative stress and behavioral deficits in the morris water maze." *Neurotoxicity Research* 15 (2):167-78.
- Garrick, M. D., K. G. Dolan, C. Horbinski, A. J. Ghio, D. Higgins, M. Porubcin, E. G. Moore, L. N. Hainsworth, J. N. Umbreit, M. E. Conrad, L. Feng, A. Lis, J. A. Roth, S. Singleton, et L. M. Garrick. 2003. "DMT1: A mammalian transporter for multiple metals." *Biometals* 16 (1):41-54.
- Gerke, T. L., B. J. Little, et B. J. Maynard. 2016. "Manganese deposition in drinking water distribution systems." *Science of The Total Environment* 541:184-193.
- Gianutsos, G., et M. T. Murray. 1982. "Alterations in brain dopamine and GABA following inorganic or organic manganese administration." *NeuroToxicology* 3 (3):75-81.
- Golub, M. S., C. E. Hogrefe, S. L. Germann, T. T. Tran, J. L. Beard, F. M. Crinella, et B. Lonnerdal. 2005. "Neurobehavioral evaluation of rhesus monkey infants fed cow's milk formula, soy formula, or soy formula with added manganese." *Neurotoxicology and Teratology* 27 (4):615-27.
- Gounot, A.-M. 1994. "Microbial oxidation and reduction of manganese: Consequences in groundwater and applications." *FEMS Microbiology Reviews* 14 (4):339-349.
- Grant, D., W. F. Blazak, et G. L. Brown. 1997. "The reproductive toxicology of intravenously administered MnDPDP in the rat and rabbit." *Acta Radiologica* 38 (4 Pt 2):759-69.
- Gray, L. E., et J. W. Laskey. 1980. "Multivariate analysis of the effects of manganese on the reproductive physiology and behavior of the male house mouse." *Journal of Toxicology and Environmental Health* 6 (4):861-867.
- Greger, J. L. 1998. "Dietary standards for manganese: overlap between nutritional and toxicological studies." *Journal of Nutrition* 128 (2):368S-371S.
- Greger, J. L. 1999. "Nutrition versus toxicology of manganese in humans: evaluation of potential biomarkers." *NeuroToxicology* 20 (2-3):205-212.

Guan, H., M. Wang, X. Li, F. Piao, Q. Li, L. Xu, F. Kitamura, et K. Yokoyama. 2014. "Manganese concentrations in maternal and umbilical cord blood: related to birth size and environmental factors." *European Journal of Public Health* 24 (1):150-157.

Gunshin, H., B. Mackenzie, U. V. Berger, Y. Gunshin, M. F. Romero, W. F. Boron, S. Nussberger, J. L. Gollan, et M. A. Hediger. 1997. "Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter." *Nature* 388 (6641):482-488.

Gupta, S. K., R. C. Murthy, et S. V. Chandra. 1980. "Neuromelanin in manganese-exposed primates." *Toxicology Letters* 6 (1):17-20.

Hauser, R. A., T. A. Zesiewicz, A. S. Rosemurgy, C. Martinez, et C. W. Olanow. 1994. "Manganese intoxication and chronic liver failure." *Annals of Neurology* 36 (6):871-5.

Haynes, E. N., H. Sucharew, P. Kuhnell, J. Alden, M. Barnas, R. O. Wright, P. J. Parsons, K. M. Aldous, M. L. Praamsma, C. Beidler, et K. N. Dietrich. 2015. "Manganese Exposure and Neurocognitive Outcomes in Rural School-Age Children: The Communities Actively Researching Exposure Study (Ohio, USA)." *Environmental Health Perspectives* 123 (10):1066-71.

Hem, J. D. 1963. "Chemical equilibria affecting the behavior of manganese in natural water." *International Association of Scientific Hydrology. Bulletin* 8 (3):30-37.

Hem, J. D. 1985. Study and interpretation of the chemical characteristics of natural water. Third edition. Dans *US Geochemical Survey, Water Supply Paper* 2254.

Hernández-Bonilla, D., C. Escamilla-Núñez, D. Mergler, S. Rodríguez-Dozal, M. Cortez-Lugo, S. Montes, L. A. Tristán-López, M. Catalán-Vázquez, A. Schilman, et Horacio Riojas-Rodríguez. 2016. "Effects of manganese exposure on visuoperception and visual memory in schoolchildren." *NeuroToxicology* 57:230-240.

Hernández-Bonilla, D., A. Schilman, S. Montes, Y. Rodríguez-Agudelo, S. Rodríguez-Dozal, R. Solís-Vivanco, C. Ríos, et H. Riojas-Rodríguez. 2011. "Environmental exposure to manganese and motor function of children in Mexico." *NeuroToxicology* 32 (5):615-621.

Himeno, S., T. Yanagiya, S. Enomoto, Y. Kondo, et N. Imura. 2002. "Cellular Cadmium Uptake Mediated by the Transport System for Manganese." *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 196 (1):43-50.

Ineris. 2012. Manganèse et ses dérivés. Dans *Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques*: Institut national de l'environnement industriel et des risques.

INSPQ. 2017. Valeur guide sanitaire pour le manganèse dans l'eau potable - Avis au Ministère de la Santé et des Services sociaux. Groupe scientifique sur l'eau : Institut national de santé publique du Québec.

Intawongse, M., et J. R. Dean. 2006. "Uptake of heavy metals by vegetable plants grown on contaminated soil and their bioavailability in the human gastrointestinal tract." *Food additives and contaminants* 23 (1):36-48. doi: 10.1080/02652030500387554.

IOM. 2001. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, D.C.: Institute of Medicine.

Iwami, O., T. Watanabe, C.-S. Moon, H. Nakatsuka, et M. Ikeda. 1994. "Motor neuron disease on the Kii Peninsula of Japan: excess manganese intake from food coupled with low magnesium in drinking water as a risk factor." *Science of The Total Environment* 149 (1):121-135.

Jarvinen, R., et A. Ahlstrom. 1975. "Effect of the dietary manganese level on tissue manganese, iron, copper and zinc concentrations in female rats and their fetuses." *Medical Biology* 53 (2):93-9.

Jenkitkasemwong, S., C.-Y. Wang, B. Mackenzie, et M. D. Knutson. 2012. "Physiologic implications of metal-ion transport by ZIP14 and ZIP8." *Biometals* 25 (4):643-655.

Joardar, M., et A. Sharma. 1990. "Comparison of clastogenicity of inorganic Mn administered in cationic and anionic forms in vivo." *Mutation Research/Genetic Toxicology* 240 (3):159-163.

Kawamura, R., H. Ikuta, S. Fukuzumi, R. Yamada, S. Tsubaki, T. Kodama, et S. Kurata. 1941. "Intoxication by Manganese in Well Water." *Kitasato Archives of Experimental Medicine* 18 (3):145-69.

Kern, C., et D. R. Smith. 2011. "Pre-weaning Mn exposure leads to prolonged astrocyte activation and lasting effects on the dopaminergic system in adult male rats." *Synapse* 65 (6):532-544.

Kern, C., G. Stanwood, et D. R. Smith. 2010. "Pre-weaning manganese exposure causes hyperactivity, disinhibition, and spatial learning and memory deficits associated with altered dopamine receptor and transporter levels." *Synapse* 64 (5):363-378.

- Khan, K., P. Factor-Litvak, G. A. Wasserman, X. Liu, E. Ahmed, F. Parvez, V. Slavkovich, D. Levy, J. Mey, A. van Geen, et J. H. Graziano. 2011. "Manganese Exposure from Drinking Water and Children's Classroom Behavior in Bangladesh." *Environmental Health Perspectives* 119 (10):1501-1506.
- Khan, K., G. A. Wasserman, X. Liu, E. Ahmed, F. Parvez, V. Slavkovich, D. Levy, J. Mey, A. van Geen, J. H. Graziano, et P. Factor-Litvak. 2012. "Manganese Exposure from Drinking Water and Children's Academic Achievement." *NeuroToxicology* 33 (1):91-97.
- Kikuchihara, Y., H. Abe, T. Tanaka, M. Kato, L. Wang, Y. Ikarashi, T. Yoshida, et M. Shibutani. 2015. "Relationship between brain accumulation of manganese and aberration of hippocampal adult neurogenesis after oral exposure to manganese chloride in mice." *Toxicology* 331:24-34.
- Knocke, W. R., S. C. Occiano, et R. Hungate. 1991. "Removal of Soluble Manganese by Oxide-coated Filter Media: Sorption Rate and Removal Mechanism Issues." *Journal of American Water Works Association* 83 (8):64-69.
- Komura, J., et M. Sakamoto. 1991. "Short-term oral administration of several manganese compounds in mice: physiological and behavioral alterations caused by different forms of manganese." *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 46 (6):921-8.
- Komura, J., et M. Sakamoto. 1992. "Effects of manganese forms on biogenic amines in the brain and behavioral alterations in the mouse: long-term oral administration of several manganese compounds." *Environmental Research* 57 (1):34-44.
- Kondakis, X. G., N. Makris, M. Leotsinidis, M. Prinou, et T. Papapetropoulos. 1989. "Possible Health Effects of High Manganese Concentration in Drinking Water." *Archives of Environmental Health: An International Journal* 44 (3):175-178.
- Kontur, P. J., et L. D. Fechter. 1985. "Brain manganese, catecholamine turnover, and the development of startle in rats prenatally exposed to manganese." *Teratology* 32 (1):1-11.
- Krishna, S., C. A. Dodd, S. K. Hekmatyar, et N. M. Filipov. 2014. "Brain deposition and neurotoxicity of manganese in adult mice exposed via the drinking water." *Archives of toxicology* 88 (1):47-64.
- Kristensson, K., H. Eriksson, B. Lundh, L. O. Plantin, L. Wachtmeister, M. el Azazi, C. Morath, et E. Heilbronn. 1986. "Effects of Manganese Chloride on the Rat Developing Nervous System." *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 59 (5):345-348.
- L'Her Roux, L., S. Le Roux, et P. Appriou. 1998. "Behaviour and speciation of metallic species Cu, Cd, Mn and Fe during estuarine mixing." *Marine Pollution Bulletin* 36 (1):56-64.
- Lai, J. C., T. K. Leung, et L. Lim. 1984. "Differences in the neurotoxic effects of manganese during development and aging: some observations on brain regional neurotransmitter and non-neurotransmitter metabolism in a developmental rat model of chronic manganese encephalopathy." *NeuroToxicology* 5 (1):37-47.
- Langley, R. L., Y. Kao, S. A. Mort, A. Bateman, B. D. Simpson, et B. J. Reich. 2015. "Adverse neurodevelopmental effects and hearing loss in children associated with manganese in well water, North Carolina, USA." *Journal of environmental and occupational science* 4 (2):62-69.
- Lao, Y., L. A. Dion, G. Gilbert, M. F. Bouchard, G. Rocha, Y. Wang, N. Leporé, et D. Saint-Amour. 2017. "Mapping the basal ganglia alterations in children chronically exposed to manganese." *Scientific Reports* 7.
- Laskey, J. W., G. L. Rehnberg, J. F. Hein, et S. D. Carter. 1982. "Effects of chronic manganese (Mn<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) exposure on selected reproductive parameters in rats." *Journal of Toxicology and Environmental Health* 9 (4):677-87.
- Laskey, J. W., G. L. Rehnberg, J. F. Hein, S. C. Laws, et F. W. Edens. 1985. "Assessment of the male reproductive system in the preweanling rat following Mn<sub>3</sub>O<sub>4</sub> exposure." *Journal of Toxicology and Environmental Health* 15 (2):339-350.
- Laxen, D. P. H., W. Davison, et C. Woof. 1984. "Manganese chemistry in rivers and streams." *Geochimica et Cosmochimica Acta* 48 (10):2107-2111.
- Lin, C.-C., Y.-C. Chen, F.-C. Su, C.-M. Lin, H.-F. Liao, Y.-H. Hwang, W.-S. Hsieh, S.-F. Jeng, Y.-N. Su, et P.-C. Chen. 2013. "In utero exposure to environmental lead and manganese and neurodevelopment at 2 years of age." *Environmental Research* 123:52-57.
- Liu, X., K. A. Sullivan, J. E. Madl, M. Legare, et R. B. Tjalkens. 2006. "Manganese-Induced Neurotoxicity: The Role of Astroglial-Derived Nitric Oxide in Striatal Interneuron Degeneration." *Toxicological Sciences* 91 (2):521-531.

Lucchini, R., L. Selis, D. Folli, P. Apostoli, A. Mutti, O. Vanoni, A. Iregren, et L. Alessio. 1995. "Neurobehavioral effects of manganese in workers from a ferroalloy plant after temporary cessation of exposure." *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 21 (2):143-9.

Lytle, D. A., T. J. Sorg, L. Wang, C. Muhlen, M. Rahrig, et K. French. 2007. "Biological nitrification in a full-scale and pilot-scale iron removal drinking water treatment plant." *Journal of Water Supply: Research and Technology - Aqua* 56 (2):125-136.

Matthess, G. 1982. *The Properties of Ground Water*. Traduit par. Edité. New York: John Wiley and Sons.

McDougall, S. A., C. M. Reichel, C. M. Farley, M. M. Flesher, T. Der-Ghazarian, A. M. Cortez, J. J. Wacan, C. E. Martinez, F. A. Varela, A. E. Butt, et C. A. Crawford. 2008. "Postnatal manganese exposure alters dopamine transporter function in adult rats: Potential impact on nonassociative and associative processes." *Neuroscience* 154 (2):848-60.

MDH. 2012. Health Based Guidance for Groundwater. Manganese. Minnesota Department of Health.

Mena, I., K. Horiuchi, K. Burke, et G. C. Cotzias. 1969. "Chronic manganese poisoning. Individual susceptibility and absorption of iron." *Neurology* 19 (10):1000-6.

Menezes-Filho, J. A., C. F. de Carvalho-Vivas, G. F. S. Viana, J. R. D. Ferreira, L. S. Nunes, D. Mergler, et N. Abreu. 2014. "Elevated manganese exposure and school-aged children's behavior: A gender-stratified analysis." *NeuroToxicology* 45 (Supplement C):293-300.

Miller, S. T., G. C. Cotzias, et H. A. Evert. 1975. "Control of tissue manganese: initial absence and sudden emergence of excretion in the neonatal mouse." *American Journal of Physiology -- Legacy Content* 229 (4):1080-1084.

Milne, D. B., R. L. Sims, et N. V. Ralston. 1990. "Manganese content of the cellular components of blood." *Clinical Chemistry* 36 (3):450-2.

Molina, R. M., S. Phattananarudee, J. Kim, K. Thompson, M. Wessling-Resnick, T. J. Maher, et J. D. Brain. 2011. "Ingestion of Mn and Pb by rats during and after pregnancy alters iron metabolism and behavior in offspring." *NeuroToxicology* 32 (4):413-22.

Montiel, A. 2002. "L'élimination du fer et du manganèse dans les eaux. Communication personnelle."

Morello, M., P. Zatta, P. Zambenedetti, A. Martorana, V. D'Angelo, G. Melchiorri, G. Bernardi, et G. Sancesario. 2007. "Manganese intoxication decreases the expression of manganoproteins in the rat basal ganglia: an immunohistochemical study." *Brain Research Bulletin* 74 (6):406-15.

Moreno, J. A., K. M. Streifel, K. A. Sullivan, M. E. Legare, et R. B. Tjalkens. 2009. "Developmental exposure to manganese increases adult susceptibility to inflammatory activation of glia and neuronal protein nitration." *Toxicological Sciences* 112 (2):405-15.

Moreno, J. A., E. C. Yeomans, K. M. Streifel, B. L. Brattin, R. J. Taylor, et R. B. Tjalkens. 2009. "Age-dependent susceptibility to manganese-induced neurological dysfunction." *Toxicological Sciences* 112 (2):394-404.

Mouchet, P. 1992. "From conventional to biological removal of iron and manganese in France." *Journal of American Water Works Association*:158-167.

Mouchet, P., J. Magnin, P. Mazounie, A. Puill, et B. Fressonet. 1985. "Élimination du fer et du manganèse contenus dans les eaux souterraines : problèmes classiques, progrès récents." *Water supply* 3 (1):137-149.

Munoz-Rocha, T. V., Y. O. M. Tamayo, M. Romero, I. Pantic, L. Schnaas, D. Bellinger, B. Claus-Henn, R. Wright, R. O. Wright, et M. M. Tellez-Rojo. 2017. "Prenatal co-exposure to manganese and depression and 24-months neurodevelopment." *NeuroToxicology*.

Murthy, R. C., R. S. Srivastava, S. K. Gupta, et S. V. Chandra. 1980. "Manganese induced testicular changes in monkeys." *Experimentelle Pathologie* 18 (4):240-4.

Nachtman, J. P., R. E. Tubben, et R. L. Commissaris. 1986. "Behavioral effects of chronic manganese administration in rats: locomotor activity studies." *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 8 (6):711-5.

Nascimento, S., M. Baierle, G. Göethel, A. Barth, N. Brucker, M. Charão, E. Sauer, B. Gauer, M. D. Arbo, L. Altknecht, M. Jager, A. C. G. Dias, J. F. de Salles, T. S. Pierre, A. Gioda, R. Moresco, et S. C. Garcia. 2016. "Associations among environmental exposure to manganese, neuropsychological performance, oxidative damage and kidney biomarkers in children." *Environmental Research* 147:32-43.

Neal, A. P., et T. R. Guilarte. 2013. "Mechanisms of lead and manganese neurotoxicity." *Toxicology research* 2 (2):99-114.

NHMR, et NCRMMC. 2011. Australian Drinking Water Guidelines 6 - Version 3.3. Canberra, Australie: National Health and Medical Research Council, National Resource Management Ministerial Council, Commonwealth of Australia.

NTP. 1993. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Manganese (II) Sulfate Monohydrate (CAS No. 10034-96-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). Research Triangle Park, NC: National Institutes of Health.

OCDE. 2007. Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques - Etude de neurotoxicité pour le développement (Essai n°426). Dans *Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4 : Effets sur la santé*: Organisation de coopération et de développement économiques.

Ohishi, T., L. Wang, H. Akane, A. Shiraki, K. Goto, Y. Ikarashi, K. Suzuki, K. Mitsumori, et M. Shibutani. 2012. "Reversible aberration of neurogenesis affecting late-stage differentiation in the hippocampal dentate gyrus of rat offspring after maternal exposure to manganese chloride." *Reproductive Toxicology* 34 (3):408-19.

OMS. 2004. Manganese and its compounds: environmental aspects. Genève: OMS.

OMS. 2011. Manganese in drinking water. Dans *Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality*. Genève: OMS.

OMS. 2013. Reliable Evaluation of Low-level Contamination of Food – Addendum of the report on GEMS/Food-EURO Second Workshop of the 26-27th May 1995. Organisation mondiale de la santé.

OMS. 2017. Guidelines for drinking-water quality - Fourth edition incorporating the first addendum. Genève: Organisation mondiale de la santé.

Ostiguy, C., P. Asselin, S. Malo, D. Nadeau, et P. DeWals. 2005. Prise en charge du manganisme d'origine professionnelle - Consensus d'un groupe international d'experts. Dans *Etudes et recherches*. Montréal: Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail.

Ostiguy, C., S. Malo, et P. Asselin. 2003. Synthèse des connaissances scientifiques sur les risques d'atteinte à la santé suite à une exposition professionnelle au manganèse. Dans *Etudes et recherches*. Montréal: Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail.

Oulhote, Y., D. Mergler, B. Barbeau, D. C. Bellinger, T. Bouffard, M.-È. Brodeur, D. Saint-Amour, M. Legrand, S. Sauvé, et M. F. Bouchard. 2014. "Neurobehavioral Function in School-Age Children Exposed to Manganese in Drinking Water." *Environmental Health Perspectives* 122 (12):1343-1350.

Pal, P. K., A. Samii, et D. B. Calne. 1999. "Manganese neurotoxicity: a review of clinical features, imaging and pathology." *NeuroToxicology* 20 (2-3):227-238.

Pappas, B. A., D. Zhang, C. M. Davidson, T. Crowder, G. A. S. Park, et T. Fortin. 1997. "Perinatal manganese exposure: Behavioral, neurochemical, and histopathological effects in the rat." *Neurotoxicology and Teratology* 19 (1):17-25.

Peneder, T. M., P. Scholze, M. L. Berger, H. Reither, G. Heinze, J. Bertl, J. Bauer, E. K. Richfield, O. Hornykiewicz, et C. Pifl. 2011. "Chronic exposure to manganese decreases striatal dopamine turnover in human alpha-synuclein transgenic mice." *Neuroscience* 180 (Supplement C):280-292.

Ponnappakkam, T., M. Iszard, et G. Henry-Sam. 2003. "Effects of oral administration of manganese on the kidneys and urinary bladder of Sprague-Dawley rats." *International Journal of Toxicology* 22 (3):227-32.

Ponnappakkam, T. P., K. S. Bailey, K. A. Graves, et M. B. Iszard. 2003. "Assessment of male reproductive system in the CD-1 mice following oral manganese exposure." *Reproductive Toxicology* 17 (5):547-51.

Ponnappakkam, T. P., G. H. Sam, et M. B. Iszard. 2003. "Histopathological changes in the testis of the Sprague Dawley rat following orally administered manganese." *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 71 (6):1151-7.

Qin, S., F. Ma, P. Huang, et J. Yang. 2009. "Fe (II) and Mn (II) removal from drilled well water: A case study from a biological treatment unit in Harbin." *Desalination* 245 (1):183-193.

Rabinowitz, M. B., J. D. Kopple, et G. W. Wetherill. 1980. "Effect of food intake and fasting on gastrointestinal lead absorption in humans." *American Journal of Clinical Nutrition* 33 (8):1784-8.

Racette, B. A. 2014. "Manganism in the 21st century: The Hanninen lecture." *NeuroToxicology* 45:201-207.

Rahman, S. M., M. Kippler, S. Ahmed, B. Palm, S. El Arifeen, et M. Vahter. 2015. "Manganese exposure through drinking water during pregnancy and size at birth: A prospective cohort study." *Reproductive Toxicology* 53:68-74.

Rahman, S. M., M. Kippler, F. Tofail, S. Bolte, J. D. Hamadani, et M. Vahter. 2017. "Manganese in Drinking Water and Cognitive Abilities and Behavior at 10 Years of Age: A Prospective Cohort Study." *Environmental Health Perspectives* 125 (5):057003.

Ramírez-Ojeda, A. M., R. Moreno-Rojas, J. Sevillano-Morales, et F. Cámara-Martos. 2017. "Influence of dietary components on minerals and trace elements bioaccessible fraction in organic weaning food: a probabilistic assessment." *European Food Research and Technology* 243 (4):639-650. doi: 10.1007/s00217-016-2777-y.

Reichel, C. M., J. J. Wacan, C. M. Farley, B. J. Stanley, C. A. Crawford, et S. A. McDougall. 2006. "Postnatal manganese exposure attenuates cocaine-induced locomotor activity and reduces dopamine transporters in adult male rats." *Neurotoxicology and Teratology* 28 (3):323-332.

Richard, Y., P. Dauthuille, J. Diruggiero, et J.P. Clet. 1989. "La démanganisation biologique : un exemple d'installation industrielle : l'usine de Sorgues." Congrès de l'AGHTM, Avignon.

Riojas-Rodríguez, H., R. Solís-Vivanco, A. Schilmann, S. Montes, S. Rodríguez, C. Ríos, et Y. Rodríguez-Agudelo. 2010. "Intellectual Function in Mexican Children Living in a Mining Area and Environmentally Exposed to Manganese." *Environmental Health Perspectives* 118 (10):1465-1470.

Rodrigues, E. G., D. C. Bellinger, L. Valeri, M. O. Hasan, Q. Quamruzzaman, M. Golam, M. L. Kile, D. C. Christiani, R. O. Wright, et M. Mazumdar. 2016. "Neurodevelopmental outcomes among 2- to 3-year-old children in Bangladesh with elevated blood lead and exposure to arsenic and manganese in drinking water." *Environmental Health* 15:44.

Ruoff, W.L. 1995. "Relative bioavailability of manganese ingested in food or water." Proceedings: Workshop on the bioavailability and oral toxicity of manganese, Cincinnati, 30-31 août 1994.

Sahni, V., Y. Léger, L. Panaro, A. Mark, S. Giffin, D. Fury, et N. Hamm. 2007. "Case Report: A Metabolic Disorder Presenting as Pediatric Manganism." *Environmental Health Perspectives* 115 (12):1776-1779.

Santé Canada. 2010. Évaluation du risque pour la santé humaine du manganèse inhalé.

Santé Canada. 2016. Le manganèse dans l'eau potable.

Schroeter, J. D., A. Nong, M. Yoon, M. D. Taylor, D. C. Dorman, M. E. Andersen, et I. I. I. H. J. Clewell. 2011. "Analysis of Manganese Tracer Kinetics and Target Tissue Dosimetry in Monkeys and Humans with Multi-Route Physiologically Based Pharmacokinetic Models." *Toxicological Sciences* 120 (2):481-498.

Skjørringe, T., A. Burkhart, K. B. Johnsen, et T. Moos. 2015. "Divalent metal transporter 1 (DMT1) in the brain: implications for a role in iron transport at the blood-brain barrier, and neuronal and glial pathology." *Frontiers in Molecular Neuroscience* 8:19.

Spadoni, F., A. Stefani, M. Morello, F. Lavaroni, P. Giacomini, et G. Sancesario. 2000. "Selective vulnerability of pallidal neurons in the early phases of manganese intoxication." *Experimental Brain Research* 135 (4):544-51.

Spahr, L., R. F. Butterworth, S. Fontaine, L. Bui, G. Therrien, P. C. Milette, L. H. Lebrun, J. Zayed, A. Leblanc, et G. Pomier-Layrargues. 1996. "Increased blood manganese in cirrhotic patients: relationship to pallidal magnetic resonance signal hyperintensity and neurological symptoms." *Hepatology* 24 (5):1116-20.

Streifel, K. M., J. A. Moreno, W. H. Hanneman, M. E. Legare, et R. B. Tjalkens. 2012. "Gene deletion of *nos2* protects against manganese-induced neurological dysfunction in juvenile mice." *Toxicological Sciences* 126 (1):183-92.

Subhash, M. N., et T. S. Padmashree. 1991. "Effect of manganese on biogenic amine metabolism in regions of the rat brain." *Food and Chemical Toxicology* 29 (8):579-82.

Szakmáry, E., G. Ungváry, A. Hudák, M. Náray, E. Tátrai, S. Szeberényi, B. Varga, et V. Morvai. 1995. "Developmental effect of manganese in rat and rabbit." *Central European Journal of Occupational and Environmental Medicine* 1 (2):149-159.

Takser, L., D. Mergler, G. Hellier, J. Sahuquillo, et G. Huel. 2003. "Manganese, monoamine metabolite levels at birth, and child psychomotor development." *NeuroToxicology* 24 (4-5):667-74.

Taylor, M. D., H. J. Clewell, M. E. Andersen, J. D. Schroeter, M. Yoon, A. M. Keene, et D. C. Dorman. 2012. "Update on a Pharmacokinetic-Centric Alternative Tier II Program for MMT&#8212;Part II: Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and Manganese Risk Assessment." *Journal of Toxicology* 2012:17.

Tebo, B. M., J. R. Bargar, B. G. Clement, G. J. Dick, K. J. Murray, D. Parker, R. Verity, et S. M. Webb. 2004. "Biogenic manganese oxides: properties and mechanisms of formation." *Annual Review of Earth and Planetary Sciences* 32:287-328.

Tekerlekopoulou, A. G., S. Pavlou, et D. V. Vayenas. 2013. "Removal of ammonium, iron and manganese from potable water in biofiltration units: A review." *Journal of Chemical Technology and Biotechnology* 88 (5):751-773.

Tobiason, J. E., A. A. Islam, W. R. Knocke, J. Goodwill, P. Hargette, R. Bouchard, et L. Zuravnsky. 2008. Characterization and performance of filter media for manganese control. Denver, Colorado: American Water Works Association Research Foundation  
U.S. Environmental Protection Agency.

Torrente, M., M. T. Colomina, et J. L. Domingo. 2005. "Behavioral effects of adult rats concurrently exposed to high doses of oral manganese and restraint stress." *Toxicology* 211 (1–2):59-69.

Torres-Agustín, R., Y. Rodríguez-Agudelo, A. Schilmann, R. Solís-Vivanco, S. Montes, H. Riojas-Rodríguez, M. Cortez-Lugo, et C. Ríos. 2013. "Effect of environmental manganese exposure on verbal learning and memory in Mexican children." *Environmental Research* 121 (Supplement C):39-44.

Tran, T. T., W. Chowanadisai, F. M. Crinella, A. Chiczy-DeMet, et B. Lönnerdal. 2002. "Effect of High Dietary Manganese Intake of Neonatal Rats on Tissue Mineral Accumulation, Striatal Dopamine Levels, and Neurodevelopmental Status." *NeuroToxicology* 23 (4–5):635-643.

Tran, T. T., W. Chowanadisai, B. Lönnerdal, L. Le, M. Parker, A. Chiczy-Demet, et F. M. Crinella. 2002. "Effects of Neonatal Dietary Manganese Exposure on Brain Dopamine Levels and Neurocognitive Functions." *NeuroToxicology* 23 (4–5):645-651.

US EPA. 2003. Health effects support document for manganese. Washington: US EPA.

US EPA. 2004. Drinking water health advisory for manganese. Washington: US EPA.

US EPA. 2012. Inhalation health effect reference values for manganese and compounds. Washington: US EPA.

Valeri, L., M. M. Mazumdar, J. F. Bobb, B. Claus Henn, E. Rodrigues, O. I. A. Sharif, M. L. Kile, Q. Quamruzzaman, S. Afroz, M. Golam, C. Amarasiriwardena, D. C. Bellinger, D. C. Christiani, B. A. Coull, et R. O. Wright. 2017. "The Joint Effect of Prenatal Exposure to Metal Mixtures on Neurodevelopmental Outcomes at 20-40 Months of Age: Evidence from Rural Bangladesh." *Environ Health Perspect* 125 (6):067015. doi: 10.1289/EHP614.

Vezér, T., A. Kurunczi, M. Naray, A. Papp, et L. Nagymajtenyi. 2007. "Behavioral effects of subchronic inorganic manganese exposure in rats." *American Journal of Industrial Medicine* 50 (11):841-52.

Vezér, T., A. Papp, Z. Hoyk, C. Varga, M. Naray, et L. Nagymajtenyi. 2005. "Behavioral and neurotoxicological effects of subchronic manganese exposure in rats." *Environmental Toxicology and Pharmacology* 19 (3):797-810.

Vieregge, P., B. Heinzow, G. Korf, H. M. Teichert, P. Schleifenbaum, et H. U. Mosinger. 1995. "Long term exposure to manganese in rural well water has no neurological effects." *Canadian Journal of Neurological Sciences* 22 (4):286-9.

Wasserman, G. A., X. Liu, F. Parvez, H. Ahsan, D. Levy, P. Factor-Litvak, J. Kline, A. van Geen, V. Slavkovich, N. J. Lolacono, Z. Cheng, Y. Zheng, et J. H. Graziano. 2006. "Water Manganese Exposure and Children's Intellectual Function in Araihasar, Bangladesh." *Environmental Health Perspectives* 114 (1):124-129.

Wasserman, G. A., X. Liu, F. Parvez, P. Factor-Litvak, H. Ahsan, D. Levy, J. Kline, A. van Geen, J. Mey, V. Slavkovich, A. B. Siddique, T. Islam, et J. H. Graziano. 2011. "Arsenic and manganese exposure and children's intellectual function." *NeuroToxicology* 32 (4):450-457.

Wasserman, G. A., X. Liu, F. Parvez, P. Factor-Litvak, J. Kline, A. B. Siddique, H. Shahriar, M. N. Uddin, A. van Geen, J. L. Mey, O. Balac, et J. H. Graziano. 2016. "Child Intelligence and Reductions in Water Arsenic and Manganese: A Two-Year Follow-up Study in Bangladesh." *Environmental Health Perspectives* 124 (7):1114-20.

Woolf, A., R. Wright, C. Amarasiriwardena, et D. Bellinger. 2002. "A child with chronic manganese exposure from drinking water." *Environmental Health Perspectives* 110 (6):613-6.

Yu, X.-D., J. Zhang, C.-H. Yan, et X.-M. Shen. 2014. "Prenatal exposure to manganese at environment relevant level and neonatal neurobehavioral development." *Environmental Research* 133:232-238.

Zota, A. R., A. S. Ettinger, M. Bouchard, C. J. Amarasiriwardena, J. Schwartz, H. Hu, et R. O. Wright. 2009. "Maternal blood manganese levels and infant birth weight." *Epidemiology* 20.

## **Normes**

NF X 50-110. 2003. Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).

NF EN ISO 11885. 2009. Dosage d'éléments choisis par spectroscopie d'émission optique avec plasma induit par haute fréquence (ICP-OES). AFNOR.

NF EN ISO 15586. 2004. Qualité de l'eau - Dosage des éléments traces par spectrométrie d'absorption atomique en four graphite. AFNOR.

NF EN ISO 17294-2. 2016. Application de la spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif (ICP-MS). AFNOR.

FD T90-112. 1998. Qualité de l'eau - Dosage de huit éléments métalliques (Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ag, Pb) par spectrométrie d'absorption atomique dans la flamme. AFNOR.

NF EN 881. Produits chimiques utilisés pour le traitement de l'eau destinée à la consommation humaine - Chlorure d'aluminium, hydroxychlorure d'aluminium et hydroxychlorosulfate d'aluminium (monomères)

NF EN 883. Produits chimiques utilisés pour le traitement de l'eau destinée à la consommation humaine - Polyhydroxychlorure d'aluminium et polyhydroxychlorosulfate d'aluminium

NFEN 888. Produits chimiques utilisés pour le traitement de l'eau destinée à la consommation humaine - Chlorure de fer (III)

NF EN 935. Produits chimiques utilisés pour le traitement de l'eau destinée à la consommation humaine - Chlorure et hydroxychlorure d'aluminium et de fer (III) (monomères)

## **Législation et réglementation**

Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine

Directive (UE) n° 2015/1787 du 6 octobre 2015 modifiant les annexes II et III de la directive 98/83/CE du Conseil relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine

Arrêté du 17 septembre 2003 relatif aux méthodes d'analyses d'échantillons d'eau et à leurs caractéristiques de performance - ABROGÉ

Arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique

Arrêté du 11 janvier 2007 relatif au programme de prélèvements et d'analyses du contrôle sanitaire pour les eaux fournies par un réseau de distribution, pris en application des articles R. 1321-10, R. 1321-15 et R. 1321-16 du code de la santé publique

Arrêté du 14 mars 2007 relatif aux critères de qualité des eaux conditionnées, aux traitements et mentions d'étiquetage particuliers des eaux minérales naturelles et de source conditionnées ainsi que de l'eau minérale naturelle distribuée en buvette publique

Arrêté du 21 janvier 2010 modifiant l'arrêté du 11 janvier 2007 relatif au programme de prélèvements et d'analyses du contrôle sanitaire pour les eaux fournies par un réseau de distribution, pris en application des articles R. 1321-10, R. 1321-15 et R. 1321-16 du code de la santé publique

Arrêté du 9 décembre 2015 modifiant l'arrêté du 14 mars 2007 relatif aux critères de qualité des eaux conditionnées, aux traitements et mentions d'étiquetage particuliers des eaux minérales naturelles et de source conditionnées ainsi que de l'eau minérale naturelle distribuée en buvette publique

Arrêté du 24 décembre 2015 modifiant l'arrêté du 11 janvier 2007 modifié relatif au programme de prélèvements et d'analyses du contrôle sanitaire pour les eaux fournies par un réseau de distribution, pris en application des articles R. 1321-10, R. 1321-15 et R. 1321-16 du code de la santé publique

Arrêté du 19 octobre 2017 relatif aux méthodes d'analyse utilisées dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux

## ANNEXE 1 - PRESENTATION DES INTERVENANTS

**PRÉAMBULE :** Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

### GROUPES DE TRAVAIL

---

#### ■ **GT Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine - 2013-2017, jusqu'à août 2017**

##### **Président**

M. Michel JOYEUX - Directeur recherche développement et qualité de l'eau, Eau de Paris - Toxicologie, évaluation de risques sanitaires, santé publique.

##### **Membres**

M. Pierre-Jean CABILLIC - Retraité - Réglementation sur l'eau, santé publique et environnementale

M. Edmond CREPPY - Professeur, Université de Bordeaux - Toxicologie

M. Joseph DE LAAT - Professeur, Université de Poitiers - Chimie de l'eau, génie des procédés, chimie réactionnelle

Mme Laetitia KNOCKAERT Référente pharmacie, Collège des Hautes Études en Médecine – Toxicologie, hépatotoxicité

M. Patrick LEVALLOIS - Médecin spécialiste, Institut national de santé publique du Québec - Épidémiologie, santé environnementale, évaluation des risques sanitaires

M. Jean-Michel MAIXENT - Professeur, Université de Poitiers - Biochimie et mécanisme cellulaire, toxicocinétique

M. Christophe ROSIN - Laboratoire d'Hydrologie de Nancy, Anses - Chimie analytique, contrôle sanitaire des eaux

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT - Professeur, Université Clermont-Auvergne - Santé publique, santé environnementale, épidémiologie

Mme Bénédicte WELTÉ - Retraîtée - Produits et procédés de traitement de l'eau, filières, chimie de l'eau

#### ■ **GT Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine - 2017-2020, à partir de septembre 2017**

##### **Président**

M. Yves LÉVI - Professeur, Université Paris Sud - Santé publique et environnementale, qualité des eaux

##### **Membres**

M. Edmond CREPPY - Professeur, Université de Bordeaux - Toxicologie

M. Fabrice DASSONVILLE - Ingénieur du génie sanitaire, ARS PACA - Réglementation sur l'eau - Santé environnementale - Gestion des risques sanitaires

M. Joseph DE LAAT - Professeur, Université de Poitiers - Chimie de l'eau, génie des procédés, chimie réactionnelle

Mme Laetitia KNOCKAERT Référente pharmacie, Collège des Hautes Études en Médecine – Toxicologie, hépatotoxicité

M. Patrick LEVALLOIS - Médecin spécialiste, Institut national de santé publique du Québec - Épidémiologie, santé environnementale, évaluation des risques sanitaires

M. Benjamin LOPEZ - Chef de projet, BRGM - Hydrogéologie, ressources en eau, modélisation.

M. Jean-Michel MAIXENT - Professeur, Université de Poitiers - Biochimie et mécanisme cellulaire, toxicocinétique

M. Daniel PERDIZ - Maître de conférences, Université Paris Sud - Toxicologie, génotoxicité

M. Christophe ROSIN - Laboratoire d'Hydrologie de Nancy, Anses - Chimie analytique, contrôle sanitaire des eaux

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT - Professeur, Université d'Auvergne - Santé publique, santé environnementale, épidémiologie

Mme Bénédicte WELTÉ - Retraitée - Produits et procédés de traitement de l'eau, filières, chimie de l'eau

#### **RAPPORTEURS NOMMES PAR LE CES EAUX**

---

M. Jean CARRÉ - Professeur honoraire, EHESP - Hydrogéologie

M. Jacques-Noël MUDRY - Professeur honoraire, Université de Franche Comté - Hydrogéologie

#### **RAPPORTEURS NOMMES PAR LE CES ERCA**

---

Mme Karine TACK - Responsable de laboratoire - IRSN - Chimiste, évaluatrice de risques

Mme Martine CLAUW - Professeur - École nationale vétérinaire de Toulouse - Toxicologie

#### **PARTICIPATION ANSES**

---

##### **Coordination et contribution scientifique**

Mme Morgane BACHELOT - Coordinatrice d'expertise scientifique - Unité d'évaluation des risques liés à l'eau - Anses

##### **Contribution scientifique**

Mme Sabrina HAVARD - Unité Méthodologie et études - Anses

Mme Pascale PANETIER - Chef de l'unité d'évaluation des risques liés à l'eau - Anses

##### **Secrétariat administratif**

Mme Virginie SADE - Anses

## **ANNEXE 2 - SIGLES ET ABREVIATIONS**

AEP : Unité de distribution collective publique  
ALI : Entreprise agroalimentaire  
Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
AQT : Apport quotidien tolérable  
ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry  
AS : Apport satisfaisant  
ARS : Agence régionale de santé  
BNM : Besoin nutritionnel moyen  
CAP : Captage d'eau destinée à la consommation humaine  
CES : Comité d'experts spécialisé  
DGS : Direction générale de la santé  
DJA : Dose journalière admissible  
DMENO : Dose minimale avec effet nocif observé  
DSENO : Dose sans effet nocif observé  
EAT : Étude de l'alimentation totale  
EATi : Étude de l'alimentation totale infantile  
EDCH : Eau destinée à la consommation humaine  
Efsa : European Food Safety Authority  
ERCA : Évaluation des risques physico-chimiques dans les aliments  
ERS : Évaluation des risques sanitaires  
ERS EDCH : Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine  
GD : Jour de gestation (gestational day)  
GT : Groupe de Travail  
HB : Hypothèse « basse » selon laquelle les données censurées ont été remplacées par la valeur zéro pour un scénario dit « minimaliste »  
HH : Hypothèse « haute » selon laquelle les données censurées ont été remplacées par la valeur de la LQ renseignée par le laboratoire pour un scénario dit « maximaliste »  
INCA : Étude individuelle nationale des consommations alimentaires  
IOM : Institute of medicine (actuellement Health and Medicine Division : HMD)  
LQ : Limite de quantification  
MCA : Mélange de captages  
MDH : Minnesota Department of Health  
MES : Matières en suspension  
MMT : Méthylcyclopentadiényle tricarbonyle de manganèse  
NTP : National toxicology program  
OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
PBPK : Pharmacocinétique physiologique  
PND : Jour après la naissance (post-natal day)  
PRV : Unité de distribution collective privée  
QI : Quotient intellectuel  
RfD : Dose de référence (reference dose)  
RNP : Référence nutritionnelle pour la population  
RQ : Référence de qualité  
SNC : Système nerveux central  
TDI : Dose journalière tolérable (tolerable dose intake)  
THM : Trihalométhanes  
UDI : Unité de distribution d'eau destinée à la consommation humaine  
UL : Apport maximal (upper level)  
US EPA : United states environmental protection agency

**ANNEXE 3 - CARACTERISTIQUES DES EXTRACTIONS SISE-EAUX ET MODALITE DE TRAITEMENT DES DONNEES UTILISEES POUR DECRIRE LES CONCENTRATIONS EN MANGANESE DANS LES EDCH**

**Contexte réglementaire**

L'arrêté du 11 janvier 2007 modifié relatif au programme de prélèvements et d'analyses du contrôle sanitaire pour les eaux fournies par un réseau de distribution impose le suivi du paramètre manganèse dans les programmes d'analyses effectués à la ressource pour les eaux d'origine souterraine (RP) et pour les eaux d'origine superficielle (RS) et dans les programmes d'analyses de routine effectués au point de mise en distribution (P1) si la filière comprend un traitement de démanganisation et complémentaires de P1 (P2) permettant d'obtenir le programme d'analyses complet (P1 + P2) effectué au point de mise en distribution. La recherche du manganèse peut être exclue dans l'analyse de type P2 pour les unités de distribution de moins de 500 habitants lorsque les eaux distribuées sont susceptibles de ne pas en contenir. Toutefois, une analyse de type P1 et P2 doit être réalisée dans un délai de deux ans sur les systèmes de production et de distribution pour lesquels les informations relatives à la qualité de l'eau ne sont pas complètes.

**Caractéristiques des extractions SISE-Eaux**

Quatre extractions de la base de données SISE-Eaux ont été réalisées, à la demande de l'Anses, par le Pôle d'Administration des Données sur l'Eau du Ministère chargé de la santé (PADSE) afin d'obtenir les résultats d'analyse pour le paramètre manganèse dans la cadre du contrôle sanitaire entre 2006 et 2016 dans :

- les ressources utilisées pour la production des EDCH en France,
- les EDCH distribuées en France,
- les ressources utilisées pour la production des EDCH dans la zone d'étude,
- les EDCH distribuées dans la zone d'étude.

Les caractéristiques de ces extractions sont présentées dans le Tableau XIII.

**Tableau XIII. Caractéristiques des extractions SISE-Eaux demandées dans le cadre de cette saisine.**

	<b>Ressources utilisées pour la production des EDCH</b>	<b>EDCH distribuées</b>	<b>Ressources utilisées pour la production des EDCH</b>	<b>EDCH distribuées</b>
	<b>France</b>		<b>Zone d'étude</b>	
Zone	France (métropole et DROM)	France (métropole et DROM)	Installations mentionnées dans la lettre de saisine	Installations mentionnées dans la lettre de saisine
Période	2006 à 2016	2006 à 2016	2006 à 2016	2006 à 2016
Paramètre	Manganèse (Mn)	Manganèse (Mn)	Manganèse (Mn)	Manganèse (Mn)
Usage	Unités de distribution collectives publiques (AEP)	Unités de distribution collectives publiques (AEP)	Unités de distribution collectives publiques (AEP), unités de distribution collectives privées (PRV), entreprises agroalimentaires (ALI)	Unités de distribution collectives publiques (AEP), unités de distribution collectives privées (PRV), entreprises agroalimentaires (ALI)
Types d'installation	Captage (CAP) et mélange de captage (MCA)	Unité de distribution (UDI) ou à défaut, installation amont de niveau 1 (UDI logique : UDL)	Captage (CAP) et mélange de captage (MCA)	Unité de distribution (UDI) ou à défaut, installation amont de niveau 1 (UDI logique : UDL)
Sélection des installations	Au moins une mesure de Mn l'année considérée	Au moins une mesure de Mn l'année considérée	Au moins une mesure de Mn l'année considérée	Au moins une mesure de Mn l'année considérée
État des installations	Actives l'année du prélèvement	Actives l'année du prélèvement	Actives l'année du prélèvement	Actives l'année du prélèvement
Type d'eau	Eau brute souterraine (B), eau brute superficielle de catégorie A1 (A1), eau brute superficielle de catégorie A2 (A2), eau brute superficielle de catégorie A3 (A3)	Eau distribuée sans désinfection (S), eau distribuée après désinfection (T), eau distribuée après traitement (T1, T2, T3)	Eau brute souterraine (B), eau brute superficielle de catégorie A1 (A1), eau brute superficielle de catégorie A2 (A2), eau brute superficielle de catégorie A3 (A3)	Eau distribuée sans désinfection (S), eau distribuée après désinfection (T), eau distribuée après traitement (T1, T2, T3)
Motif du prélèvement	Contrôle sanitaire prévu par l'arrêté préfectoral (CS)	Contrôle sanitaire prévu par l'arrêté préfectoral (CS)	Contrôle sanitaire prévu par l'arrêté préfectoral (CS)	Contrôle sanitaire prévu par l'arrêté préfectoral (CS)
Date de l'extraction	13 juin 2017	13 juin 2017	13 juin 2017	13 juin 2017
Représentativité	<>	<>	<>	<>

\* T1 : eaux souterraines provenant de milieux fissurés ou non et ne présentant pas de turbidité périodique importante et supérieure à 2 NFU en sortie de production ; T2 : eaux souterraines et superficielles provenant de milieux fissurés et présentant une turbidité périodique importante et supérieure à 2 NFU pour lesquelles le débit de production est supérieur à 1000 m<sup>3</sup>.j<sup>-1</sup> ; T3 : eaux souterraines et superficielles provenant de milieux fissurés et présentant une turbidité périodique importante et supérieure à 2 NFU pour lesquelles le débit de production est inférieur à 1 000 m<sup>3</sup>.j<sup>-1</sup>.

## Modalités de traitement des données pour la description des concentrations en manganèse dans les EDCH

### « Nettoyage » des données

Afin de pouvoir exploiter les données, ont été supprimées :

- les résultats considérés comme inexploitable, par exemple ceux exprimés sous forme « < SEUIL » ou « ND »,
- les doublons, c'est-à-dire les résultats pour lesquels les caractéristiques du point de prélèvement sont identiques (code, nom, lieu, date, ...) mais le résultat de l'analyse est soit identique, soit différent. Dans ce dernier cas, aucun des prélèvements n'a été conservé.

Compte tenu du paramètre étudié, seuls les résultats des analyses réalisées en laboratoire ont été conservés. Enfin, des règles spécifiques ont été définies par le GT pour supprimer les données considérées comme « aberrantes » :

- pour les données dites « censurées à gauche » (résultats inférieurs à la LQ du laboratoire), ont été supprimées :
  - les données pour lesquelles la limite analytique annoncée est inférieure à la meilleure LQ des laboratoires agréés pour le contrôle sanitaire des eaux<sup>6</sup> ;
  - les données pour lesquelles la limite analytique annoncée est supérieure à la LQ fixée dans l'arrêté du 17 septembre 2003 relatif aux méthodes d'analyse des échantillons d'eau et à leurs caractéristiques de performance (abrogé et remplacé par l'arrêté du 19 octobre 2017) ;
- pour les données quantifiées, ont été supprimées :
  - les données pour lesquelles la concentration du paramètre étudié est inférieure à la meilleure LQ des laboratoires agréés pour le contrôle sanitaire des eaux ;
  - les données pour lesquelles la concentration du paramètre étudié est supérieure à une concentration maximale au-delà de laquelle les experts considèrent que son observation dans les eaux distribuées n'est théoriquement plus possible.

Le Tableau XIV synthétise les seuils utilisés pour le nettoyage des données.

**Tableau XIV. Valeurs seuil utilisées pour le nettoyage des données extraites de la base SISE-Eaux.**

Paramètre	Meilleure LQ des laboratoires en 2017	LQ de l'arrêté 2003	Concentration maximale retenue
Mn	0,1 µg.L <sup>-1</sup>	25 µg.L <sup>-1</sup>	1 000 µg.L <sup>-1</sup>

### Traitement des données « censurées à gauche »

Deux hypothèses de traitement des données dites « censurées à gauche » (c'est-à-dire celles exprimées sous la forme « < LQ », donc non quantifiées) ont été retenues selon les recommandations établies par l'OMS dans le cadre des évaluations du risque sanitaire (OMS 2013) :

- L'hypothèse « basse » selon laquelle les données censurées ont été remplacées par la valeur zéro pour un scénario dit « minimaliste » ;
- L'hypothèse « haute » selon laquelle les données censurées ont été remplacées par la valeur de la LQ renseignée par le laboratoire pour un scénario dit « maximaliste ».

<sup>6</sup> Les meilleures LQ des laboratoires agréés ont été définies comme celles issues des dossiers d'agrément de laboratoires de 2017.

**ANNEXE 4 - REPARTITION GEOGRAPHIQUE DES CONCENTRATIONS EN MANGANESE DANS LES EDCH EN FRANCE**

**Tableau XV. Pourcentage des concentrations en manganèse supérieures à 50 µg.L<sup>-1</sup> dans les EDCH et les ressources utilisées pour leur production par département entre 2006 et 2016.**

Dép.	EDCH distribuées			Ressources EDCH			Dép.	EDCH distribuées			Ressources EDCH		
	n	Nb > 50 µg.L <sup>-1</sup>	% > 50 µg.L <sup>-1</sup>	Nb Total	Nb > 50 µg.L <sup>-1</sup>	% > 50 µg.L <sup>-1</sup>		n	Nb > 50 µg.L <sup>-1</sup>	% > 50 µg.L <sup>-1</sup>	Nb Total	Nb > 50 µg.L <sup>-1</sup>	% > 50 µg.L <sup>-1</sup>
01	4 675	98	2,1	330	136	41,2	51	2 500	7	0,3	1 311	18	1,4
02	3 108	17	0,5	1 468	68	4,6	52	1 167	7	0,6	1 031	62	6,0
03	1 896	71	3,7	655	140	21,4	53	2 689	23	0,9	891	388	43,5
04	2 173	0	0,0	743	17	2,3	54	2 644	68	2,6	966	107	11,1
05	1 293	2	0,2	307	7	2,3	55	1 423	9	0,6	717	8	1,1
06	25 102	2	0,0	2 123	8	0,4	56	9 353	93	1,0	2 488	919	36,9
07	1 451	4	0,3	614	12	2,0	57	3 752	33	0,9	1 134	154	13,6
08	1 859	57	3,1	635	43	6,8	58	689	38	5,5	536	53	9,9
09	1 221	0	0,0	581	11	1,9	59	6 213	21	0,3	1 898	127	6,7
10	1 171	3	0,3	722	18	2,5	60	4 634	33	0,7	1 219	35	2,9
11	4 514	156	3,5	820	39	4,8	61	2 665	11	0,4	1 068	150	14,0
12	7 92	2	0,3	747	97	13,0	62	4 622	2	0,0	2 085	48	2,3
13	2 111	0	0,0	2 109	27	1,3	63	3 133	28	0,9	1 204	27	2,2
14	3 308	38	1,1	1 256	75	6,0	64	2 709	8	0,3	1 122	42	3,7
15	1 058	8	0,8	626	15	2,4	65	1 350	4	0,3	687	10	1,5
16	1 942	7	0,4	671	134	20,0	66	2 074	37	1,8	1 157	37	3,2
17	1 835	4	0,2	527	27	5,1	67	3 036	88	2,9	533	57	10,7
18	8 143	162	2,0	934	238	25,5	68	2 815	11	0,4	541	5	0,9
19	1 756	23	1,3	1 113	153	13,7	69	6 379	19	0,3	711	91	12,8
2A	3 344	10	0,3	821	31	3,8	70	5 010	111	2,2	665	36	5,4
2B	2 880	4	0,1	1 089	27	2,5	71	3 665	126	3,4	992	322	32,5
21	2 389	62	2,6	1 091	93	8,5	72	1 915	19	1,0	840	136	16,2
22	12 782	135	1,1	3 490	1 090	31,2	73	2 477	3	0,1	923	4	0,4
23	5 12	1	0,2	353	31	8,8	74	2 711	32	1,2	1 286	21	1,6
24	1 456	6	0,4	700	47	6,7	75	367	0	0,0	1 123	13	1,2
25	1 950	98	5,0	579	45	7,8	76	2 998	0	0,0	1 102	8	0,7
26	382	1	0,3	383	5	1,3	77	4 436	2	0,0	1 158	33	2,8
27	2 441	6	0,2	944	19	2,0	78	15 432	1	0,0	1 452	96	6,6
28	2 798	5	0,2	885	23	2,6	79	4 111	4	0,1	404	76	18,8
29	11 469	299	2,6	2 714	542	20,0	80	2 265	2	0,1	1 126	8	0,7
30	4 334	69	1,6	1 291	47	3,6	81	1 530	20	1,3	1 540	191	12,4
31	2 127	1	0,0	966	40	4,1	82	726	0	0,0	460	52	11,3
32	894	3	0,3	659	217	32,9	83	3 079	4	0,1	2 229	74	3,3
33	3 679	64	1,7	993	71	7,2	84	1 107	2	0,2	440	20	4,5
34	3 335	11	0,3	1 020	19	1,9	85	3 778	6	0,2	560	413	73,8
35	6 660	38	0,6	1 523	800	52,5	86	2 087	29	1,4	819	30	3,7
36	1 408	1	0,1	726	19	2,6	87	3 390	46	1,4	1 232	88	7,1
37	3 768	18	0,5	837	50	6,0	88	2 519	59	2,3	1 476	281	19,0
38	5 460	4	0,1	1 687	16	0,9	89	2 302	22	1,0	1 156	22	1,9
39	1 340	6	0,4	898	30	3,3	90	306	2	0,7	112	4	3,6
40	3 846	209	5,4	651	163	25,0	91	7 858	0	0,0	600	13	2,2
41	2 749	37	1,3	975	104	10,7	92	117	1	0,9	152	12	7,9
42	5 632	20	0,4	2 963	324	10,9	93	301	0	0,0	135	6	4,4
43	861	3	0,3	387	12	3,1	94	313	0	0,0	220	5	2,3
44	8 026	26	0,3	2 193	1 194	54,4	95	1 320	2	0,2	511	13	2,5
45	16 624	118	0,7	934	268	28,7	971	3 154	9	0,3	1 224	38	3,1
46	2 238	1	0,0	690	17	2,5	972	1 266	6	0,5	668	48	7,2
47	1 267	5	0,4	599	53	8,8	973	1 043	128	12,3	439	39	8,9
48	833	12	1,4	151	9	6,0	974	48	19	39,6	52	24	46,2
49	3 593	37	1,0	1 105	480	43,4	976	17	1	5,9	1	1	100,0
50	8 220	29	0,4	3 334	572	17,2							

Source : Ministère chargé de la santé, ARS - Traitement : Anses

**ANNEXE 5 - CONCENTRATIONS EN MANGANESE MESUREES DANS LES EDCH DE LA ZONE D'ETUDE**

**Ressources utilisées pour la production des EDCH dans la zone d'étude**

**Tableau XVI. Concentrations en manganèse dans les ressources utilisées pour la production d'EDCH dans la zone d'étude entre 2006 et 2016 (en µg.L<sup>-1</sup>).**

Installation	n	% résultats > LQ	Concentrations en Mn en µg.L <sup>-1</sup>		
			Traitement des données censurées	P50	Max
R1	1	100	HB	18,6	18,60
			HH	18,6	18,60
R2	2	0	HB	0,0	0,0
			HH	1,0	1,0
R3	3	100	HB	435,0	476,0
			HH	435,0	476,0
R4	8	100	HB	320,0	346,0
			HH	320,0	346,0
R5	2	50	HB	2,75	5,5
			HH	3,3	5,5
R6	1	0	HB	0,0	0,0
			HH	1,0	1,0
R7	4	100	HB	16,8	18,7
			HH	16,8	18,7
R8	3	0	HB	0,0	0,0
			HH	1,0	1,0
R9	4	0	HB	0,0	0,0
			HH	1,0	1,0
R10	3	66,7	HB	2,4	3,2
			HH	2,4	3,2
R11	2	100	HB	10,3	14,9
			HH	10,3	14,9
R12	4	100	HB	154,5	226,0
			HH	154,5	226,0
R13	3	100	HB	515,0	631,0
			HH	515,0	631,0
R14	14	0	HB	0,0	0,0
			HH	1,0	1,0
R15	4	100	HB	107,0	122,0
			HH	107,0	122,0
R16	3	100	HB	88,6	103,0
			HH	88,6	103,0
R17	1	100	HB	115,0	115,0
			HH	115,0	115,0
R18	8	0	HB	0,0	0,0
			HH	1,0	1,0
R19	7	0	HB	0,0	0,0
			HH	1,0	1,0
R20	7	0	HB	0,0	0,0
			HH	1,0	1,0
R21	7	0	HB	0,0	0,0
			HH	1,0	1,0
R22	7	0	HB	0,0	0,0
			HH	1,0	1,0
R23	7	0	HB	0,0	0,0
			HH	1,0	1,0
R24	6	0	HB	0,0	0,0
			HH	1,0	1,0

Installation	n	% résultats > LQ	Concentrations en Mn en µg.L <sup>-1</sup>		
			Traitement des données censurées	P50	Max
R25	7	14,3	HB	0,0	2,7
			HH	1,0	2,7
R26	7	0	HB	0,0	0,0
			HH	1,0	1,0
R27	8	0	HB	0,0	0,0
			HH	1,0	1,0
R28	7	0	HB	0,0	0,0
			HH	1,0	1,0
R29	1	100	HB	426,0	426,0
			HH	426,0	426,0
R30	4	100	HB	24,9	40,9
			HH	24,9	40,9
R31	1	100	HB	71,0	71,0
			HH	71,0	71,0
R32	4	0	HB	0,0	0,0
			HH	1,0	1,0
R33	5	100	HB	18,6	485,0
			HH	18,6	485,0
R34	4	100	HB	101,2	112,0
			HH	101,2	112,0
R35	4	100	HB	33,5	45,5
			HH	33,5	45,5

HB : hypothèse basse de traitement des données censurées selon laquelle les résultats non quantifiés ont été remplacés par zéro, HH : hypothèse haute de traitement des données censurées selon laquelle les résultats non quantifiés ont été remplacés par la valeur de la LQ renseignée par le laboratoire.

*Source : Ministère chargé de la santé, ARS - Traitement : Anses*

### **EDCH distribuées dans la zone d'étude**

**Tableau XVII. Concentrations en manganèse dans les EDCH distribuées dans la zone d'étude entre 2006 et 2016 (en µg.L<sup>-1</sup>).**

Installation	n	% résultats > LQ	% résultats > 50 µg.L <sup>-1</sup>	Usage de l'installation	Population desservie	Concentrations en Mn en µg.L <sup>-1</sup>		
						Traitement des données censurées	P50	Max
AEP1	8	87,5	0	AEP	1012	HB	7,8	20,6
						HH	7,8	20,6
AEP2	2	100	50,0	AEP	49	HB	49,4	54,3
						HH	49,4	54,3
AEP3	7	28,6	0	AEP	4 126	HB	0,0	47,0
						HH	1,0	47,0
AEP4	3	100	66,7	AEP	217	HB	55,7	93,9
						HH	55,7	93,9
AEP5	28	71,4	10,7	AEP	10 708	HB	21,8	73,6
						HH	21,8	73,6
AEP6	38	81,6	2,6	AEP	7 874	HB	4,0	207,0
						HH	4,0	207,0
AEP7	39	23,1	2,6	AEP	7 963	HB	0,0	103,0
						HH	1,0	103,0
AEP8	106	37,7	0	AEP	28 558	HB	0,0	39,7
						HH	1,0	39,7
AEP9	26	7,7	0	AEP	11 648	HB	0,0	2,5
						HH	1,0	2,5

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n°2016-SA-0203**

Installation	n	% résultats > LQ	% résultats > 50 µg.L <sup>-1</sup>	Usage de l'installation	Population desservie	Concentrations en Mn en µg.L <sup>-1</sup>		
						Traitement des données censurées	P50	Max
AEP10	36	13,9	0	AEP	11 767	HB	0,0	4,0
						HH	1,0	4,0
AEP11	18	55,6	22,2	AEP	4 650	HB	4,7	63,3
						HH	4,7	63,3
AEP12	2	100	100	AEP	0	HB	68,3	81,9
						HH	68,3	81,9
AEP13	704	11,8	9,1	AEP	417 701	HB	0,0	136,0
						HH	1,0	136,0
AEP14	36	13,9	0	AEP	16 000	HB	0,0	4,0
						HH	1,0	4,0
PRV1	9	100	66,7	PRV	100	HB	151,0	199,0
						HH	151,0	199,0
PRV2	1	100	100	PRV	2	HB	93,5	93,5
						HH	93,5	93,5
PRV3	1	100	100	PRV	2	HB	225,0	225,0
						HH	225,0	225,0
PRV4	1	100	0,0	PRV	2	HB	25,1	25,1
						HH	25,1	25,1
PRV5	1	100	100	PRV	2	HB	167,0	167,0
						HH	167,0	167,0
PRV6	1	100	100	PRV	2	HB	95,2	95,2
						HH	95,2	95,2
PRV7	1	100	100	PRV	2	HB	894,0	894,0
						HH	894,0	894,0
PRV8	1	100	100	PRV	2	HB	104,0	104,0
						HH	104,0	104,0
PRV9	1	100	100	PRV	2	HB	143,0	143,0
						HH	143,0	143,0
PRV10	1	100	100	PRV	2	HB	103,0	103,0
						HH	103,0	103,0
PRV11	22	86,4	68,2	PRV	1	HB	457,0	586,0
						HH	457,0	586,0
PRV12	10	100	100	PRV	-	HB	137,0	180,0
						HH	137,0	180,0
ALI1	8	0	0	ALI	100	HB	0,0	0,0
						HH	1,0	1,0
ALI2	5	60,0	20,0	ALI	100	HB	5,9	110,0
						HH	5,9	110,0
ALI3	7	100	42,9	ALI	100	HB	48,1	74,6
						HH	48,1	74,6
ALI4	61	23,0	6,6	ALI	100	HB	0,0	228,0
						HH	1,0	228,0
ALI5	1	100	0	ALI	-	HB	33,1	33,1
						HH	33,1	33,1

AEP : unité de distribution collective publique ; PRV : unité de distribution collective privée ; ALI : entreprise agroalimentaire ; HB : hypothèse basse de traitement des données censurées selon laquelle les résultats non quantifiés ont été remplacés par zéro, HH : hypothèse haute de traitement des données censurées selon laquelle les résultats non quantifiés ont été remplacés par la valeur de la LQ renseignée par le laboratoire.

*Source : Ministère chargé de la santé, ARS - Traitement : Anses*

## ANNEXE 6 - TOXICOCINETIQUE - DISTRIBUTION : PASSAGE DU MANGANESE DANS LE SNC

Le cerveau absorbe facilement le manganèse de la circulation sanguine, et les niveaux peuvent augmenter dans le cerveau à la suite de fortes expositions. Sa demi-vie dans le cerveau est comprise entre 51 et 74 jours chez le rat, et est de 53 jours chez le macaque et chez l'Homme (Santé Canada 2016). Il peut pénétrer dans le SNC par un franchissement de la barrière hémato-encéphalique et par l'intermédiaire des plexus choroïdes (Aschner, Erikson, et Dorman 2005).

Le manganèse plasmatique est celui biodisponible pour un passage cérébral. Deux transports sont possibles l'un à travers les cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique et le second par les cellules épithéliales du plexus choroïde et *via* le liquide céphalo-rachidien.

Les deux états principaux d'oxydation (Mn II et Mn III) diffèrent pour leur pénétration dans le cerveau.

Le manganèse cérébral biodisponible sous forme de citrate, situé dans la partie extracellulaire cérébrale, peut s'accumuler dans les neurones par le transporteur de métaux divalents (DMT1) pour le Mn II, et par le récepteur à la transferrine *via* la transferrine pour le Mn III. D'autres transporteurs putatifs canaux calciques, dopamine transporteur (DAT) ZIP 8 et ZIP14 (plus faiblement exprimés dans le cerveau mais présentant une forte affinité pour le manganèse) et les transports de choline et du citrate pourraient être impliqués dans l'accumulation dans le cerveau et ses cellules comme le montre la Figure 6.

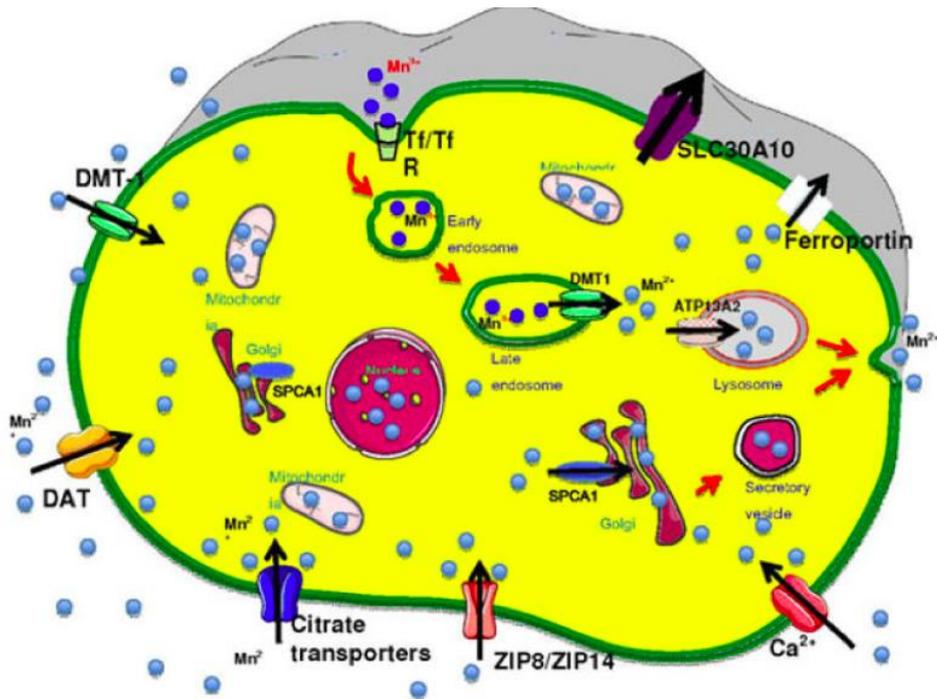
Cependant l'absence de ce transporteur dans les cellules non neuronales (astrocytes et oligodendrocytes) invalide ce mode de transport (Skjørringe *et al.* 2015). Skjørringe *et al.* (2015) présentent aussi l'état de l'art d'une activité de transport transcellulaire. La Figure 7 relie la complexité du transport du fer sous ses 2 états d'oxydation lié soit à la transferrine puis DMT1 soit par transcytose *via* la transferrine seule.

Le manganèse pouvant se substituer au fer ces voies de transport pour le manganèse dans ses 2 états d'oxydation est possible.

Seule une diffusion passive permet l'efflux du manganèse hors de la cellule. En conséquence, la présence de concentrations élevées entraîne une accumulation cellulaire. Cependant comme le montre la Figure 6, de nouveaux efflux des cellules cérébrales sont possibles (SLC30A10 (initialement connu pour le transport du Zn), ferroportin et deux mécanismes sécrétoires *via* les vacuoles issues des lysosomes et *via* le golgi avec la présence d'ATPases membranaires SPCA1 (secretary pathway Ca<sup>2+</sup>-ATPase) et ATP13A2.

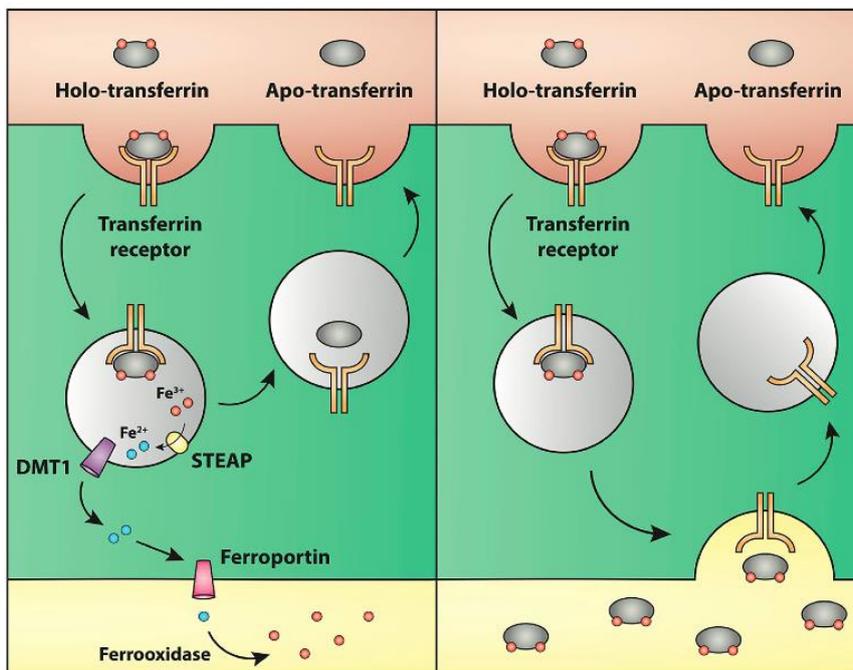
Une seconde isoforme SPCA2 encodée par le gène ATP2C2) régule le manganèse dans la lumière du golgi pour une sécrétion extracellulaire a été récemment mis en évidence. Son rôle dans le système nerveux et son développement chez l'enfant avec l'autisme renforce l'implication du manganèse cérébral (Eicher et Gruen 2015).

Ces 2 isoformes d'ATPase avec un cotransport Ca<sup>2+</sup>/Mn<sup>2+</sup> renforcent un contrôle du manganèse dans le golgi et sa sécrétion et son implication cérébrale.



Les billes bleues correspondent aux ions  $Mn^{2+}$ , les différents transporteurs sont situés soit dans la membrane plasmique soit dans des structures internes, endosomes, lysosomes, golgi et mitochondries. Ces structures membranaires sont schématisées sur cette figure pour plus de clarté. Différentes flèches indiquent les sens de transport cellulaires. Le DMT1 transporteur des métaux divalents est capable d'effectuer à la fois une entrée ou une sortie de manganèse selon sa localisation membranaire (membrane plasmique ou endosome).

Figure 6. Homéostasie et transport du manganèse dans le système nerveux (Chen *et al.* 2015).



Le DMT1 peut assurer soit le transport du fer ou du manganèse divalents. La transferrine selon les concentrations de fer peut assurer le transport du manganèse.

Figure 7. Hypothèse actuelle d'un modèle de transport du fer applicable au manganèse au niveau de la barrière hémato-encéphalique (Skjørring *et al.* 2015).

**ANNEXE 7 - ETUDES DE TOXICITE DU MANGANESE PAR INGESTION CHEZ L'ANIMAL**

**Tableau XVIII. Études de toxicité chronique et sub-chronique (durée > 8 semaines) sur le SNC du manganèse par ingestion.**

Références	Espèce	Sel étudié	Durée	Doses étudiées en mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>		Effectif	Mode d'exposition	Effet toxique
				exprimé en sel étudié	exprimé en Mn			
Spadoni <i>et al.</i> (2000)	Rat Wistar ♂	Mn <sup>2+</sup>	13 semaines	-	0 ; 3 311	35/dose	Eau de boisson	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Impossibilité de dissociation des neurones du <i>globus pallidus</i></li> </ul>
Calabresi <i>et al.</i> (2001)	Rat Wistar ♂	MnCl <sub>2</sub>	10 semaines	0 ; 3 000	0 ; 1 310	50/dose	Eau de boisson	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Changements comportementaux : ↗ intérêt pour un nouvel objet ; ↗ des activités ; ↗ du rétrocontrôle dopaminergique sur la transmission corticostriatale</li> </ul>
Golub <i>et al.</i> (2005)	Singes Rhesus ♂	Mn naturellement présent dans les aliments + MnCl <sub>2</sub>	4 mois après la naissance - observation jusqu'à 18 mois	-	18 ; 106 ; 323	8/groupe	Alimentation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modifications cycles activité/sommeil : cycles veille plus courts, périodes d'inactivité plus courtes, ≥ 106 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> <li>• Modifications des interactions sociales, ≥ 106 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> </ul>
Torrente, Colomina, et Domingo (2005)	Rat Sprague-Dawley ♂	MnCl <sub>2</sub>	19 semaines	0 ; 631 ; 1261	0 ; 275 ; 550	15/groupe	Eau de boisson	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↘ activité locomotrice à 550 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> <li>• Altérations apprentissage spatial à 550 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> </ul>

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n°2016-SA-0203**

Références	Espèce	Sel étudié	Durée	Doses étudiées en mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>		Effectif	Mode d'exposition	Effet toxique
				exprimé en sel étudié	exprimé en Mn			
Liu <i>et al.</i> (2006)	Souris C57Bl/6 ♀ de 12 semaines	MnCl <sub>2</sub>	8 semaines	0 ; 230	0 ; 100	19/groupe	Gavage intragastrique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↗ [Mn] <i>striatum</i></li> <li>• ↘ activité locomotrice</li> <li>• ↘ taux dopamine dans <i>striatum</i></li> <li>• Modifications ultrastructurales dans <i>striatum</i> et <i>globus pallidus</i></li> </ul>
Vezer <i>et al.</i> (2005)	Rat Wistar	MnCl <sub>2</sub>	10 semaines	0 ; 15 ; 59	0 ; 7 ; 26	16/groupe	Gavage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↘ de la mémoire spatiale</li> <li>• Sursauts acoustiques</li> <li>• ↗ temps latence</li> </ul>
Vezer <i>et al.</i> (2007)			observation 12 semaines					
Morello <i>et al.</i> (2007)	Rat Wistar ♂	MnCl <sub>2</sub>	13 semaines	0 ; 1399	0 ; 610	20/dose	Eau de boisson	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↘ 33 % de cellules immunoréactives dans le <i>globus pallidus</i></li> </ul>
Fitsanakis <i>et al.</i> (2009)	Rats Sprague-Dawley ♀ gravides	MnCl <sub>2</sub>	43 semaines	-	10 (niveau basal = contrôle) ; 100 mg.kg aliment <sup>-1</sup>	5-6/groupe	Alimentation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles de l'apprentissage spatial</li> </ul>
Moreno, Yeomans, <i>et al.</i> (2009)	Souris C57bl/6	MnCl <sub>2</sub>	PND 20-34	0 ; 10 ; 30	0 ; 4 ; 13	11 à 18/groupe	Gavage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↘ taux de dopamine et DOPAC dans <i>striatum</i></li> <li>• Altérations comportementales chez les ♂, ≥ 4 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> </ul>
			Semaines 12-20					<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↗ astroglie</li> </ul>
			PND 20-34 + semaines 12-20					<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↗ astroglie</li> <li>• ↘ taux de dopamine et DOPAC dans <i>striatum</i></li> <li>• Altérations comportementales chez les ♂, ≥ 4 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> </ul>

Avis de l'Anses  
Saisine n°2016-SA-0203

Références	Espèce	Sel étudié	Durée	Doses étudiées en mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>		Effectif	Mode d'exposition	Effet toxique
				exprimé en sel étudié	exprimé en Mn			
Beaudin, Nisam, et Smith (2013)	Rat Long-Evans ♂	MnCl <sub>2</sub>	PND 1-21	0 ; 57 ; 115	0 ; 25 ; 50	11/groupe	Eau délivrée dans la bouche par micropipette	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Altération de la motricité fine, 50 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> <li>• Difficultés généralisées à saisir des objets, 50 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> </ul>
			PND 1-vie entière	0 ; 57 ; 115	0 ; 25 ; 50	11/groupe		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Altération de la motricité fine, ≥ 25 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> <li>• Difficultés généralisées à saisir des objets, ≥ 25 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> </ul>
Krishna <i>et al.</i> (2014)	Souris C57BL/6 ♂ de 4-5 mois	MnCl <sub>2</sub>	8 semaines	0 ; 180	0 ; 80 (400 mg.L <sup>-1</sup> )	9-10/dose	Eau de boisson	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Altérations GFAP, ARNm de GFAP, HO-1 dans la substance noire</li> </ul>
Beaudin <i>et al.</i> (2015)	Rats Long-Evans ♂	MnCl <sub>2</sub>	PND 1-145	0 ; 115	0 ; 50	10/groupe	Eau délivrée dans la bouche par micropipette	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit de la fonction <i>sensory</i> motrice fine</li> <li>• Altération taux dopamine et norépinéphrine dans le <i>striatum</i> et cortex préfrontal</li> </ul>
Kikuchihara <i>et al.</i> (2015)	Souris Slc:ICR adulte	MnCl <sub>2</sub>	56 jours	0 ; 110	8 ; 48	26/groupe	Alimentation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles de la neurogenèse : ↓ interneurons GABA</li> </ul>

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n°2016-SA-0203**

Références	Espèce	Sel étudié	Durée	Doses étudiées en mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>		Effectif	Mode d'exposition	Effet toxique
				exprimé en sel étudié	exprimé en Mn			
Beaudin <i>et al.</i> (2017)	Rats Long-Evans ♂	MnCl <sub>2</sub>	PND 1-21	<i>0 ; 57 ; 115</i>	0 ; 25 ; 50	21-23/groupe	Eau délivrée dans la bouche par micropipette	<ul style="list-style-type: none"> <li>• \ capacité d'attention à 25 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> mais pas à 50 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> <li>• \ attention sélective, ≥ 25 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> <li>• Altérations régulation de l'éveil</li> </ul>
			PND 1-192					<ul style="list-style-type: none"> <li>• \ capacité d'attention à 25 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> mais pas à 50 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> <li>• \ capacité d'attention à 25 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> par rapport au groupe traité pendant 21 jours</li> <li>• \ attention sélective à 50 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> <li>• Altérations régulation de l'éveil</li> </ul>

Les concentrations en italiques sont estimées à partir des données présentées dans l'article.

Tableau XIX. Études de reprotoxicité du manganèse par voie orale.

Références	Espèce	Sel utilisé	Durée	Doses étudiées en mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>		Effectif	Mode d'exposition	Effet toxique
				exprimé en sel étudié	exprimé en Mn			
Gray et Laskey (1980)	Souris CD 1	Mn <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	90 jours	-	50 (niveau basal = contrôle) ; 1050 mg.kg aliment <sup>-1</sup>		Alimentation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retard croissance des testicules et des glandes accessoires</li> </ul>
Murthy <i>et al.</i> (1980)	Singes rhésus ♂	MnCl <sub>2</sub>	18 mois	0 ; 16	0 ; 7	4/groupe	Gavage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Congestion des testicules</li> <li>• ↑ du poids des testicules, œdème interstitiel et dégénérescence des tubes séminifères</li> <li>• ↓ activité des déshydrogénase succinique, glucose-6-phosphate déshydrogénase et phosphatase acide et phosphatase alcaline dans les tubes séminifères</li> </ul>
Laskey <i>et al.</i> (1982)	Rats Long-Evans	Mn <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	GD 1 - PND 224	0 ; 85 ; 230 ; 735	0 ; 20 ; 55 ; 177	8/sexe/dose	Alimentation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ taux fertilité, 177 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> <li>• ↓ niveaux testostérone</li> </ul>
Laskey <i>et al.</i> (1985)	Rats Long Evans	Mn <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	PND 0 - PND 21 observation jusqu'à PND 28	0 ; 296	0 ; 71	46-53/dose	Gavage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ poids des testicules à J21 mais pas à J28</li> </ul>
				0 ; 296 ; 891	0 ; 71 ; 214	41-49/dose	Gavage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ralentissement de la croissance testiculaire, 214 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> <li>• ↓ taux testostérone, 214 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> </ul>

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n°2016-SA-0203**

Références	Espèce	Sel utilisé	Durée	Doses étudiées en mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>		Effectif	Mode d'exposition	Effet toxique
				exprimé en sel étudié	exprimé en Mn			
Joardar et Sharma (1990)	Souris Swiss ♂	MnSO <sub>4</sub>	21 jours	0 ; 102,5 ; 205 ; 610	0 ; 37 ; 75 ; 222	5/dose	Gavage	• ↗ anomalies tête spermatozoïdes, ≥ 102,5 mg Mn.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>
		KMnO <sub>4</sub>		0 ; 65 ; 130 ; 380	0 ; 23 ; 45 ; 132			• ↗ anomalies tête spermatozoïdes, ≥ 65 mg Mn.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>
Elbetieha et al. (2001)	Souris Swiss ♂	MnCl <sub>2</sub>	12 semaines	0 ; 108 ; 172 ; 352 ; 707	0 ; 47 ; 75 ; 153 ; 308	14/dose	Eau de boisson	• ↘ de la fertilité des ♂, 707 mg MnCl <sub>2</sub> .kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>
	Souris Swiss ♀	MnCl <sub>2</sub>	12 semaines	0 ; 100 ; 188 ; 359 ; 635	0 ; 44 ; 82 ; 156 ; 277	15/dose		• ↘ nombre d'implantation et de fœtus viables chez les ♀, 635 mg MnCl <sub>2</sub> .kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> • ↗ poids des ovaires chez les ♀, ≥ 359 mg MnCl <sub>2</sub> .kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> • ↗ poids utérus chez les ♀, ≥ 100 mg MnCl <sub>2</sub> .kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>
Ponnapakkam, Sam, et Iszard (2003)	Rats Sprague-Dawley ♂	Mn(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	63 jours	-	0 ; 306 ; 612 ; 1225 ; 1838	12/dose	Gavage	• Dégénérescence de l'épithélium germinal dans les tubes séminifères, ≥ 612 mg Mn.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>
Ponnapakkam et al. (2003)	Souris CD-1 ♂	Mn(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	43 jours	0 ; 7,5 ; 15 ; 30	0 ; 2 ; 5 ; 10	12/dose	Gavage	• ↘ nombre de spermatozoïdes dans testicules, ≥ 7,5 mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> • ↘ mobilité des spermatozoïdes, ≥ 15 mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> • ↗ poids de l'épididyme, 30 mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>

Les concentrations en italiques sont estimées à partir des données présentées dans l'article.

Tableau XX. Études de toxicité sur le développement du manganèse par voie orale.

Références	Espèce	Composé	Durée	Doses étudiées en mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>		Effectif	Mode d'exposition	Effet toxique
				exprimé en composé étudié	exprimé en Mn			
Dorman et al (2000)	Rats CD	MnCl <sub>2</sub>	PND 1 - PND 21	0 ; 25 ; 50	0 ; 11 ; 22	20/groupe	Gavage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Altérations neurochimiques (↑ dopamine et acide 3,4 dihydroxyphenylacétique), 50 mg MnCl<sub>2</sub>.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> <li>• Troubles sensoriels, ≥ 25 mg MnCl<sub>2</sub>.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> <li>• ↓ gain poids corporel, 50 mg MnCl<sub>2</sub>.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> <li>• ↑ [Mn] dans l'hypothalamus et zone cérébelleuse, 50 mg MnCl<sub>2</sub>.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> <li>• ↑ [Mn] dans le <i>striatum</i> l'hippocampe et le rhombencéphale, ≥ 25 mg MnCl<sub>2</sub>.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> </ul>
Tran, Chowanadisai, Crinella, <i>et al.</i> (2002)	Rats Sprague-Dawley	MnCl <sub>2</sub>	PND 1 - PND 20	0 ; 115 ; 575 ; 1150 μg MnCl <sub>2</sub> .j <sup>-1</sup>	0 ; 50 ; 250 ; 500 μg Mn.j <sup>-1</sup>	6 à 8/groupe	Gavage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles sensoriels (↓ perception des odeurs), 500 μg Mn.j<sup>-1</sup></li> <li>• Altérations neurocomportementales, 500 μg Mn.j<sup>-1</sup></li> <li>• PND 14 : ↑ [Mn] dans l'intestin et le cerveau à 500 μg Mn.j<sup>-1</sup></li> <li>• PND 21 : ↑ [Mn] dans les reins, ≥ 250 μg Mn.j<sup>-1</sup></li> <li>• ↓ [dopamine] au niveau du <i>striatum</i></li> </ul>

Avis de l'Anses  
Saisine n°2016-SA-0203

Références	Espèce	Composé	Durée	Doses étudiées en mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>		Effectif	Mode d'exposition	Effet toxique
				exprimé en composé étudié	exprimé en Mn			
Tran, Chowanadisai, Lönnerdal, <i>et al.</i> (2002)	Rats Sprague-Dawley	MnCl <sub>2</sub>	PND 1 - PND 21	0 ; 115 ; 575 ; 1150 µg MnCl <sub>2</sub> .j <sup>-1</sup>	0 ; 50 ; 250 ; 500 µg Mn.j <sup>-1</sup>	18-24/dose	Gavage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• √ [dopamine] au niveau du <i>striatum</i> à partir de 250 µg Mn.j<sup>-1</sup></li> </ul>
Golub <i>et al.</i> (2005)	Singes Rhesus ♂	Mn naturellement présent dans les aliments + MnCl <sub>2</sub>	4 mois depuis la naissance observation jusqu'à 18 mois	-	18 ; 106 ; 323	8/groupe	Alimentation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modifications cycles activité/sommeil : cycles veille plus courts, périodes d'inactivité plus courtes</li> <li>• Modifications interactions sociales</li> </ul>
Reichel <i>et al.</i> (2006)	Rats Sprague-Dawley ♂	MnCl <sub>2</sub>	PND 1 - PND 21	0 ; 23 ; 69	0 ; 10 ; 30 (250 ; 750 µg.j <sup>-1</sup> )	8-9/groupe	Gavage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effets neurocomportementaux</li> <li>• √ gain poids corporel, ≥ 10 µg Mn.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> à PND 21</li> <li>• Altérations locomotrices chez l'adulte, 30 µg Mn.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> <li>• √ récepteurs dopamine dans le <i>striatum</i>, 30 µg Mn.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> <li>• ↗ [Mn] <i>striatum</i> au PND 21 (effet transitoire non retrouvé à PND 90), 30 µg Mn.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> </ul>
McDougall <i>et al.</i> (2008)	Rats Sprague-Dawley	MnCl <sub>2</sub>	PND 1 - PND 21	0 ; 60	0 ; 26 (750 µg.j <sup>-1</sup> )	8/groupe	gavage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit de l'apprentissage procédural</li> <li>• √ transporteurs de la dopamine à PND 90 dans <i>striatum</i> et noyau <i>accubens</i></li> <li>• √ efflux dopamine dans le <i>striatum</i></li> </ul>

Avis de l'Anses  
Saisine n°2016-SA-0203

Références	Espèce	Composé	Durée	Doses étudiées en mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>		Effectif	Mode d'exposition	Effet toxique
				exprimé en composé étudié	exprimé en Mn			
Moreno, Yeomans, et al. (2009)	Souris C57bl/6	MnCl <sub>2</sub>	PND 20 - PND 34	0 ; 10 ; 30	0 ; 4 ; 13	11 à 18/groupe	Gavage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• √ taux de dopamine et DOPAC dans <i>striatum</i></li> <li>• Altérations comportementales, ≥ 4 mg.kgpc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez ♂</li> </ul>
			Semaines 12-20					<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↗ astrogliose</li> </ul>
			PND 20-34 + semaines 12-20					<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↗ astrogliose</li> <li>• √ taux de dopamine et DOPAC dans <i>striatum</i></li> <li>• Altérations comportementales, ≥ 4 mg Mn.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez ♂</li> </ul>
Kern, Stanwood, et Smith (2010)	Rats Sprague-Dawley ♂	MnCl <sub>2</sub>	PND 1 - PND 21 Observation jusqu'à PND 46	0 ; 57 ; 115	0 ; 25 ; 50	15-20 ♂/groupe	Eau délivrée dans la bouche par micropipette	<ul style="list-style-type: none"> <li>• √ capacités d'apprentissage</li> <li>• √ mémorisation spatiale</li> <li>• √ activité motrice</li> <li>• √ récepteurs dopaminergiques dans le <i>striatum</i> dorsal</li> <li>• ↗ hypo/hyperactivités</li> </ul>
Kern et Smith (2011)	Rats Sprague-Dawley	MnCl <sub>2</sub>	PND 1 - PND 21 observation jusqu'à PND 107	0 ; 57 ; 115	0 ; 25 ; 50	8-12 /sexe/groupe	Eau délivrée dans la bouche par micropipette	<ul style="list-style-type: none"> <li>• √ récepteurs D1 et D2 à la dopamine</li> <li>• Astrogliose</li> </ul>
Molina et al. (2011)	Rats Sprague-Dawley	MnCl <sub>2</sub>	GD 1 - PND 24	Mère : 0 ; gestation : 1289 puis lactation : 2880	Mère : 0 ; gestation : 565 puis lactation : 1256	3 ♀ gestantes /groupe	Eau de boisson	<ul style="list-style-type: none"> <li>• √ poids naissance portée</li> <li>• ↗ [Mn] sanguine et cérébrale</li> <li>• √ Zn protoporphyrine</li> <li>• Troubles comportementaux (√ angoisse)</li> </ul>

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n°2016-SA-0203**

Références	Espèce	Composé	Durée	Doses étudiées en mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>		Effectif	Mode d'exposition	Effet toxique
				exprimé en composé étudié	exprimé en Mn			
Peneder <i>et al.</i> (2011)	Souris C57BL/6J ♂	MnCl <sub>2</sub>	De 4 à 7 mois	0 ; 1000	0 ; 277	10/groupe	Alimentation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↗ activité locomotrice</li> <li>• ↗ [Mn] <i>striatum</i></li> <li>• Modifications neurochimiques : ↗ dopamine dans <i>striatum</i> et ↘ 5HIAA</li> </ul>
			De 4 mois à 20 mois					
Betharia et Maher (2012)	Rats Sprague-Dawley	MnCl <sub>2</sub>	GD 0 - PND 20	Mère : 0 ; gestation : 546 puis lactation : 1172	Mère : 0 ; gestation : 238 puis lactation : 511	6 ♀ gestantes /groupe	Eau de boisson	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↗ poids naissance</li> <li>• Troubles apprentissage (test Morris) chez ♀</li> </ul>
Streifel <i>et al.</i> (2012)	Souris C57bl/6 - Souris NOS2-/-	MnCl <sub>2</sub>	PND 20 - PND 34	0 ; 50	0 ; 22	7-10/groupe	Gavage intragastrique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles neurocomportementaux</li> <li>• Modifications ultrastructurales : ↘ astrocytes</li> </ul>
Ohishi <i>et al.</i> (2012)	Rats CrI:CD®	MnCl <sub>2</sub>	GD 10 - PND 21	32,160, 800 ppm dans l'aliment	-	6 ♀ gestantes /groupe	Aliments	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effets sensoriels : ↘ réflexe de redressement en situation de chute à partir 160 chez ♂ et 800 chez ♀</li> <li>• Modifications ultrastructurales à 800ppm</li> <li>• ↗ [Mn] cérébrale chez les petits à partir de 160 ppm</li> </ul>
Beaudin, Nisam, et Smith (2013)	Rat Long-Evans ♂	MnCl <sub>2</sub>	PND 1-21	0 ; 57 ; 115	0 ; 25 ; 50	11/groupe	Eau délivrée dans la bouche par micropipette	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Altération de la motricité fine, 50 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> <li>• Difficultés généralisées à saisir des objets, 50 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> </ul>
			PND 1 - vie entière	0 ; 57 ; 115	0 ; 25 ; 50	11/groupe		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Altération de la motricité fine, ≥ 25 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> <li>• Difficultés généralisées à saisir des objets, ≥ 25 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> </ul>

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n°2016-SA-0203**

Références	Espèce	Composé	Durée	Doses étudiées en mg.kg pc <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>		Effectif	Mode d'exposition	Effet toxique
				exprimé en composé étudié	exprimé en Mn			
Beaudin <i>et al.</i> (2015)	Rats Long-Evans ♂	MnCl <sub>2</sub>	PND 1 - PND 145	0 ; 115	0 ; 50	10/groupe	Eau délivrée dans la bouche par micropipette	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit de la fonction sensori motrice fine</li> <li>• Altération taux dopamine et norépinéphrine dans le <i>striatum</i> et cortex préfrontal</li> </ul>
Amos-Kroohs <i>et al.</i> (2017)	Rats Sprague Dawley	MnCl <sub>2</sub>	PND 4 - PND 28	0 ; 115	0 ; 50	3 ♂ et 3 ♀	Gavage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• √ apprentissage spatial</li> <li>• √ mémoire</li> <li>• √ potentialisation de CA1 dans hippocampe</li> <li>• √ niveaux alpha-sinucleine</li> </ul>
Beaudin <i>et al.</i> (2017)	Rats Long-Evans ♂	MnCl <sub>2</sub>	PND 1-21	0 ; 57 ; 115	0 ; 25 ; 50	21-23/groupe	Eau délivrée dans la bouche par micropipette	<ul style="list-style-type: none"> <li>• √ capacité d'attention à 25 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> mais pas à 50 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> <li>• √ attention sélective, ≥ 25 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> <li>• Altérations régulation de l'éveil</li> </ul>
			PND 1-192					<ul style="list-style-type: none"> <li>• √ capacité d'attention à 25 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> mais pas à 50 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> <li>• √ capacité d'attention à 25 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> par rapport au groupe traité pendant 21 jours</li> <li>• √ attention sélective à 50 mg Mn.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></li> <li>• Altérations régulation de l'éveil</li> </ul>

Les concentrations en italiques sont estimées à partir des données présentées dans l'article ; PND = jour après la naissance (post-natal day) ; GD = jour de gestation (gestational day).

## ANNEXE 8 - ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES SUR LES EFFETS DU MANGANESE PAR INGESTION CHEZ L'ENFANT

### Exposition globale au manganèse et effets neurotoxiques chez l'enfant

Lors des premières **enquêtes transversales** (Tableau XXI en annexe 8), l'exposition au manganèse a été estimée à partir d'indicateurs globaux, tels que des biomarqueurs d'exposition (concentrations en manganèse dans le sang maternel pendant la grossesse, dans le sang du cordon ombilical et/ou dans les cheveux de l'enfant). Réalisées principalement dans des zones à forte activité minière (Oklahoma/États-Unis (Zota *et al.* 2009), Mexique (Hernández-Bonilla *et al.* 2011, Hernández-Bonilla *et al.* 2016), Corée (Eum *et al.* 2014) et Chine (Chen *et al.* 2014, Guan *et al.* 2014, Yu *et al.* 2014), ces études laissent supposer une exposition multi-voies au manganèse (particules dans l'air, sols contaminés, aliments, sans identification précise du manganèse d'origine hydrique).

La majorité de ces études souligne une association entre l'exposition de la mère pendant la grossesse (objectivée par des concentrations en manganèse dans le sang maternel de l'ordre de 10 à 60  $\mu\text{g Mn.L}^{-1}$ ), et une imprégnation de l'enfant (objectivée par des concentrations en manganèse dans le sang du cordon ombilical supérieures à celles observées dans le sang maternel de 10 à 20  $\mu\text{g Mn.L}^{-1}$ ) (Zota *et al.* 2009, Chen *et al.* 2014, Guan *et al.* 2014). Des relations curvi-linéaires entre la concentration en manganèse dans le sang maternel et un faible poids à la naissance sont observées (Zota *et al.* 2009, Chen *et al.* 2014, Eum *et al.* 2014). De plus, l'exposition globale au manganèse est liée à des altérations du développement psychomoteur (dextérité manuelle et coordination motrice moindres chez les enfants les plus exposés au manganèse) (Hernández-Bonilla *et al.* 2011).

Par ailleurs, des **études de cohorte prospectives** (Tableau XXII en annexe 8) confirment ces résultats. Elles mettent aussi en évidence une association entre le niveau d'exposition globale au manganèse (estimé principalement à partir des concentrations en manganèse dans le sang du cordon ombilical) et une altération du développement psychomoteur d'enfant, avec des troubles de l'attention, de la mémoire, des aptitudes manuelles (Takser *et al.* 2003) (France), et des diminutions des scores globaux de développement cognitif et intellectuel (QI) (Lin *et al.* 2013) (Taïwan) – (Yu *et al.* 2014) (Chine) – (Haynes *et al.* 2015) (Ohio/États-Unis) – (Munoz-Rocha *et al.* 2017) (Mexique)).

Ces résultats sont à considérer compte tenu d'éléments méthodologiques (prise en compte de covariables et ajustements sur les facteurs connus pour impacter sur le développement cognitif de l'enfant (tels que durée gestationnelle, âge, genre de l'enfant, et aussi âge, niveau intellectuel maternel, revenus et environnement de vie de la famille). Toutefois, des biais de sélection (faible taux de participation, variabilité socioéconomique dans les populations étudiées, recrutement sur la base du volontariat) (Takser *et al.* 2003, Yu *et al.* 2014, Haynes *et al.* 2015), et des biais de classification (pas d'investigations sur les autres sources d'exposition au manganèse (Haynes *et al.* 2015)) ne peuvent être exclus.

Tableau XXI. Études des relations entre la concentration en manganèse dans le sang maternel, les issues de grossesse et/ou le développement psychomoteur de l'enfant - Études transversales

Référence Pays	Type d'enquête	Nombre de sujets inclus	Source principale d'exposition au manganèse	Paramètres biologiques étudiés	Outils et paramètres cliniques et/ou psychométriques étudiés	Principaux résultats	Commentaires
Zota <i>et al.</i> (2009) <i>États-Unis</i> ( <i>Oklahoma</i> )	Transversale (bilan T0 lors de la constitution d'une cohorte)	479 couples mère/enfant né à terme (> 37 semaines)	Non déterminée	Mn dans le sang maternel (MnB) Mn dans le sang du cordon ombilical (MnUB)	Poids à la naissance	<ul style="list-style-type: none"> <li>MnB = <math>24 \pm 9,5 \mu\text{g.L}^{-1}</math> MnUB = <math>42 \pm 16 \mu\text{g.L}^{-1}</math></li> <li>Corrélation entre MnB et MnUB (corrélation de Spearman = 0,38)</li> <li>Relation non-linéaire (parabolique) entre MnB et poids de naissance : ↗ poids de naissance jusqu'à MnB = <math>3,1 \mu\text{g.L}^{-1}</math> (point d'inflexion)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajustement sur âge gestationnel, genre, poids et taille de l'enfant à la naissance, âge maternel, parité, hémoglobémie, tabagisme maternel, niveau d'éducation de la mère, ethnie, prise de vitamine A en prénatal</li> <li>Faible nombre d'enfants exposés à de fortes concentrations de Mn</li> </ul>
Hernández- Bonilla <i>et al.</i> (2011) <i>Mexique</i>	Transversale	195 enfants (100 exposés à Mn <sub>Air</sub> / zone minière et 95 non- exposés), âgés de 7 à 11 ans, et résidant depuis au moins 5 ans à la même adresse	Mn dans air mesuré (Mn <sub>air</sub> ) dans d'autres études par même équipe de chercheurs : P50 Mn <sub>air</sub> = $0,10 \mu\text{g.m}^{-3}$	MnB Mn dans les cheveux (MnH)	Évaluation du développement moteur (dextérité manuelle, coordination motrice) par test Santa Ana et Neurobehavioral Core Test Battery	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exposés : MnB = <math>9,7 \mu\text{g.L}^{-1}</math> (IC95% = [9,1 ; 10,3]) MnH = <math>12,0 \mu\text{g.g}^{-1}</math> (IC95% = [10,7 ; 13,8])</li> <li>Non-Exposés : MnB = <math>8,2 \mu\text{g.L}^{-1}</math> (IC95% = [7,8 ; 8,6]) MnH = <math>0,57 \mu\text{g.g}^{-1}</math> (IC95% = [0,49 ; 0,66])</li> <li>Différence entre MnB et MnH chez enfants exposés et non-exposés (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>Chez enfants exposés, effet marginal (non statistiquement significatif) entre MnB et dextérité et coordination bimanuelle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajustement avec âge, genre, hémoglobémie et plombémie chez l'enfant, niveau d'éducation de la mère</li> </ul>

Avis de l'Anses  
Saisine n°2016-SA-0203

Référence Pays	Type d'enquête	Nombre de sujets inclus	Source principale d'exposition au manganèse	Paramètres biologiques étudiés	Outils et paramètres cliniques et/ou psychométriques étudiés	Principaux résultats	Commentaires
Chen <i>et al.</i> (2014) Chine (Shangāi)	Transversale	172 couples mère/enfant	Non déterminée	MnB MnUB	Poids à la naissance	<ul style="list-style-type: none"> <li>MnB = <math>66 \pm 47 \mu\text{g.L}^{-1}</math> MnUB = <math>88 \pm 46 \mu\text{g.L}^{-1}</math></li> <li>Corrélation entre MnB et MnUB</li> <li>Relation non-linéaire entre poids à la naissance et MnB (<math>p = 0,039</math>), mais pas avec MnUB</li> <li>↗ poids à la naissance jusqu'à <math>4,18 \text{ mg.dL}^{-1}</math> de MnB, puis ↘ poids à la naissance au-delà de cette valeur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajustement sur âge maternel, niveau d'éducation, IMC avant la grossesse et hémoglobémie</li> </ul>
Eum <i>et al.</i> (2014) Corée	Transversale (bilan T0 lors de la constitution de la cohorte MOCEH)	331 couples mère/enfant, inclus en 2007 - 2009	Non déterminée	MnB	Poids à la naissance (< ou > 3 kg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>MnB = <math>22,5 \pm 7,2 \mu\text{g.L}^{-1}</math> (P50 = 21,5 ; extrêmes = [8,5 ; 58,6])</li> <li>Relation curvi-linéaire entre MnB et poids à la naissance : ↘ poids de naissance pour MnB &lt; <math>16,9 \mu\text{g.L}^{-1}</math> (OR = 2,77 - IC95% = [0,89 ; 8,65]) et pour MnB &gt; <math>26,9 \mu\text{g.L}^{-1}</math> (OR = 2,66 - IC95% = [0,84 ; 8,08])</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajustement sur genre de l'enfant, âge gestationnel, niveau d'éducation de la mère, parité maternelle, poids de la mère à terme, âge maternel et revenus maternels</li> </ul>
Guan <i>et al.</i> (2014) Chine (Dalian)	Transversale	125 couples mère/enfant	Non déterminée	MnB MnUB	Poids à la naissance	<ul style="list-style-type: none"> <li>MnB = <math>54,98 \pm 22,68 \mu\text{g.L}^{-1}</math> MnUB = <math>78,75 \pm 30,53 \mu\text{g.L}^{-1}</math></li> <li>Corrélation entre MnB et MnUB (<math>r=0,38</math>)</li> <li>Relation curvi-linéaire entre poids de naissance et MnUB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajustements non précisés</li> </ul>

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n°2016-SA-0203**

Référence Pays	Type d'enquête	Nombre de sujets inclus	Source principale d'exposition au manganèse	Paramètres biologiques étudiés	Outils et paramètres cliniques et/ou psychométriques étudiés	Principaux résultats	Commentaires
Yu <i>et al.</i> (2014) Chine (Shanghai)	Cohorte multicentrique prospective	933 couples mère/enfant, recrutés entre 2008 et 2009 Exposition <i>in utero</i> au Mn	Non déterminée	MnUB	Évaluations comportementales et neurologiques des nouveau-nés (réflexes, capacités fonctionnelles et état comportemental) par test NBNA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Association entre quartile supérieur MnUB (<math>&gt; 9,1 \mu\text{g.L}^{-1}</math>) et résultats plus faibles au test NBNA (OR = 13,0 - IC95% = [6,3 ; 26,6])</li> <li>• Suite aux résultats du test NBNA, estimation d'une « limite de sécurité » pour MnUB à <math>5 \mu\text{g.L}^{-1}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajustement sur niveau d'éducation de la mère, revenu, emploi et tabagisme des parents, âge gestationnel, sexe, poids à la naissance, plomb et mercure</li> </ul>
Hernández-Bonilla <i>et al.</i> (2016) Mexique	Transversale Répétée en 2006 et 2013	267 enfants (148 exposés à Mn <sub>Air</sub> en zone minière et 119 non- exposés) âgés de 7 à 11 ans	Mn <sub>air</sub> (PM <sub>2,5</sub> et PM <sub>10</sub> ) En 2006 pour les PM <sub>10</sub> : Mn <sub>air</sub> exposés = $0,47 \pm 0,64$ $\mu\text{g.m}^{-3}$ Mn <sub>air</sub> non- exposés = $0,02 \pm 0,01$ $\mu\text{g.m}^{-3}$ En 2006 pour les PM <sub>10</sub> : Mn <sub>air</sub> exposés = $0,24 \pm 0,35$ $\mu\text{g.m}^{-3}$ Mn <sub>air</sub> non- exposés = $0,02 \pm 0,02$ $\mu\text{g.m}^{-3}$	MnH	Évaluation de la perception et mémoire visuelle par test Rey- Osterrieth Complex Figure (ROCF) – Évaluation de la dextérité manuelle par Finger Tapping Test (FTT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposés : MnH = <math>5,25 \mu\text{g.L}^{-1}</math> (IC95%=[4,38;6,29]) Non-Exposés : MnH = <math>0,55 \mu\text{g/g}</math> (IC95%=[0,49;0,62])</li> <li>• Différence pour MnH chez enfants exposés et non-exposés (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>• Score de dextérité manuelle plus élevé chez enfants non-exposés</li> <li>• Association entre MnH, et diminution de performance au test de perception et mémoire visuelle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajustement avec âge, genre, hémoglobémie, log-plombémie et dextérité manuelle chez l'enfant, et niveau d'éducation de la mère</li> </ul>

MnB : Mn dans le sang ; MnUB : Mn dans le sang du cordon ombilical ; MnH : Mn dans les cheveux

Tableau XXII. Études des relations entre la concentration en manganèse dans le sang maternel, les issues de grossesse et/ou le développement psychomoteur de l'enfant – Études de cohorte

Référence Pays	Type d'enquête	Nombre de sujets inclus	Source principale d'exposition au manganèse	Paramètres biologiques étudiés	Outils et paramètres cliniques et/ou psychométriques étudiés	Principaux résultats	Commentaires
Takser <i>et al.</i> (2003) France (Paris)	Cohorte prospective	247 couples mère/enfant, population défavorisée	Non déterminée	MnB maternel MnUB	Chez les enfants à 9 mois, 3 ans et 6 ans : évaluation de l'attention, de la mémoire non- verbale, habileté manuelle avec sous-échelles de psychomotricité globale (indice de Brunet-Lézine pour enfants de 9 mois, et Mc Carthy General Cognitive Index pour enfants de 3 et 6 ans)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• À la naissance (n=222) : MnB = 20,4 µg.L<sup>-1</sup> (extrêmes : 6,3 ; 151,2) MnUB = 38,5 µg.L<sup>-1</sup> (extrêmes : 14,9 ; 92,9)</li> <li>• Association entre MnUB et attention (r = -0,33 ; p&lt;0,001), mémoire non verbale (r = -0,28 ; p&lt;0,01) et aptitudes manuelles (r = -0,22 ; p&lt;0,05) à 3 ans</li> <li>• Pas d'association entre exposition au MnUB à la naissance et indices psychomoteurs généraux, quotient de développement à 9 mois (évalué par l'échelle de Brunet-Lezine) (n=195) ni indice de cognition générale de McCarthy à 3 ans (n=126) et à 6 ans (n=100)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajustement sur genre de l'enfant, niveau d'éducation de la mère</li> <li>• Ajustement sur concentrations en dopamine et sérotonine métabolites (HVA et 5-HIAA) dans sang maternel à la naissance</li> </ul>
Lin <i>et al.</i> (2013) Taïwan	Cohorte (Taïwan Birth Panel Study)	230 couples mère non fumeuse/ enfant Exposition <i>in utero</i> au Mn	Non déterminée	MnUB Question- naire standardisé	Évaluation du développement cognitif, moteur, langage, social, à 2 ans, évalué par le test Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers (CDIIT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MnUB = 50,66 ± 16,67 µg.L<sup>-1</sup> (extrêmes : 17,88 ; 106,85)</li> <li>• Association entre exposition <i>in utero</i> à MnUB &gt; 59,3 µg.L<sup>-1</sup> (= P75) et quotient intellectuel global (beta= -7,03 – SE= 2,65 - p=0,0085), ainsi qu'avec score cognitif (beta= -8,19 - SE=3,17 – p=0,0105) et score lié au langage (beta=-6,81 – SE=2,73 – p=0,0133) évalués chez l'enfant de 2 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Étude ciblée sur l'évaluation d'une co- exposition (Mn-As-Pb)</li> <li>• Ajustements sur âge maternel, genre de l'enfant, tabagisme pendant la grossesse et en post-partum</li> </ul>

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n°2016-SA-0203**

Référence Pays	Type d'enquête	Nombre de sujets inclus	Source principale d'exposition au manganèse	Paramètres biologiques étudiés	Outils et paramètres cliniques et/ou psychométriques étudiés	Principaux résultats	Commentaires
Haynes <i>et al.</i> (2015) <i>États-Unis</i> (Ohio)	Cohorte CARES (Communities Actively Researching Exposure Study)	404 enfants de 7 à 9 ans, recrutés entre octobre 2008 et mars 2013, dont la mère séjournait dans la zone d'étude (avec exposition potentielle au Mn) lors de la grossesse	Non déterminée	MnH MnB	Évaluation du développement cognitif par le test Weschler Intelligence Scale for Children-IV (WISC-IV) et du quotient intellectuel par l'Échelle d'Intelligence de Weschler (Weschler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) score)	<ul style="list-style-type: none"> <li>MnB = <math>9,67 \pm 1,27 \mu\text{g.L}^{-1}</math> MnH = <math>416,5 \pm 2,44 \text{ ng/g}</math></li> <li>Relation curvi-linéaire entre MnB et développement cognitif</li> <li>Association entre MnB (<math>&gt; 11,2 \mu\text{g.L}^{-1}</math>) et ↓ développement cognitif (WISC-IV) Association entre MnH (<math>&gt; 747 \text{ ng.g}^{-1}</math>) et ↓ développement cognitif (WISC-IV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prise en compte de facteurs de confusion (créatinine, plombémie, communauté, genre, QI des parents)</li> </ul>
Munoz-Rocha <i>et al.</i> (2017) <i>Mexique</i> (Mexico)	Cohorte PROGRESS (Program- ming Research in Obesity, Growth, Environment and Social Stressors)	473 mères, recrutées au cours de leur 2 <sup>e</sup> trimestre de grossesse, entre 2007 et 2011, s'engageant à vivre à Mexico, revus à 6, 12, 18 et 24 mois en post-partum, avec leurs enfants	Non déterminée	MnB maternel (prélève- ment effectué entre 30 <sup>e</sup> et 34 <sup>e</sup> semaine de grossesse) MnUB	Neurodévelop- pement de l'enfant évalué par test Bayles Scales of Infant and Toddler Development III (BSID-III) Dépression de la mère au 3 <sup>e</sup> me trimestre (T3) de grossesse évaluée par le test Edinburg Depression Scale (EDS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>MnB = <math>27,7 \pm 8,7 \mu\text{g.L}^{-1}</math> (n=473) MnUB = <math>50,1 \pm 16,5 \mu\text{g.L}^{-1}</math> (n=308)</li> <li>Relation curvi-linéaire entre MnUB et scores évaluant le neurodéveloppement de l'enfant</li> <li>Impact du statut dépressif de la mère à T3 sur les scores de développement cognitive, moteur et du langage de l'enfant</li> <li>Après stratification, chez mères dépressives à T3, association négative plus marquée entre MnB / MnUB and score langage à 24 mois de l'enfant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajustements sur genre, poids à la naissance de l'enfant, durée gestationnelle, âge, statut marital et niveau intellectuel maternel, MnB, et environnement familial évalué par le test HOME (Home Observational Measurement of the Environment) lors des 24 mois de l'enfant</li> </ul>

MnB : Mn dans le sang ; MnUB : Mn dans le sang du cordon ombilical ; MnH : Mn dans les cheveux

Tableau XXIII. Relations entre l'exposition maternelle au manganèse d'origine hydrique, les issues de grossesse et/ou le développement psychomoteur de l'enfant – Études transversales

Référence Pays	Type Enquête	Nombre de sujets inclus	Source principale d'exposition au manganèse	Paramètres biologiques étudiés	Outils et paramètres cliniques et/ou psychométriques étudiés	Principaux Résultats	Commentaires Points forts / faibles
Wasserman <i>et al.</i> (2006) Bangladesh (Araihazar)	Transversale	142 enfants âgés de 9,5 à 10,5 ans	Mn dans eau (MnW) de puits	MnB	Développement cognitif global évalué avec le test Weschler Intelligence Scale for Children-IV (WISC-IV) (adapté pour enfants de plus de 6 ans)	<ul style="list-style-type: none"> <li>MnW = <math>795 \pm 755 \mu\text{g.L}^{-1}</math></li> <li>AsW = <math>3,0 \pm 2,6 \mu\text{g.L}^{-1}</math></li> <li>MnB = <math>12,8 \pm 3,2 \mu\text{g.L}^{-1}</math></li> <li>AsB = <math>4,3 \pm 1,9 \mu\text{g.L}^{-1}</math></li> <li>Association négative entre MnW et résultats obtenus pour l'échelle globale, rendement et compétences verbales</li> <li>Pas d'association mise en évidence entre MnB et scores du test de Weschler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajustement sur AsW, scolarité, niveau intellectuel de la mère, type de logement, présence d'une télévision dans le foyer, taille et circonférence de la tête de l'enfant</li> <li>Dosage du MnB non prévu dans le protocole initial (détermination <i>a posteriori</i>), doute sur une contamination des échantillons par l'aiguille de prélèvement</li> </ul>

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n°2016-SA-0203**

Référence Pays	Type Enquête	Nombre de sujets inclus	Source principale d'exposition au manganèse	Paramètres biologiques étudiés	Outils et paramètres cliniques et/ou psychométriques étudiés	Principaux Résultats	Commentaires Points forts / faibles
Bouchard <i>et al.</i> (2007) Canada (Québec)	Transversale	46 enfants (24 ♂, 22 ♀), de 11 ± 2,5 ans (extrêmes : [6 ; 15])	MnW du réseau publique d'une commune de 2500 habitants, alimenté par 2 captages Estimation des apports alimentaires par FFQ (Food Frequency Questionnaire)	MnH	Évaluation de l'hyperactivité, des comportements d'opposition, troubles cognitifs et de l'attention des enfants par les enseignants et les parents avec des échelles psychométriques (Revised Conners' Teacher Rating Scale (CTRS-R) and Revised Conners'Parent's Rating Scales) (Test CPRS-R)	<ul style="list-style-type: none"> <li>MnW<sub>captage1</sub> = 610 µg.L<sup>-1</sup> MnW<sub>captage2</sub> = 160 µg.L<sup>-1</sup></li> <li>MnH plus élevé chez enfants consommant l'eau du captage 1, que du captage 2 (respectivement, MnH = 6,2 ± 4,7 µg.g<sup>-1</sup> et MnH = 3,3 ± 3,0 µg.g<sup>-1</sup>)</li> <li>MnH plus élevé chez ♀ que chez ♂ (respectivement, MnH = 6,3 ± 4,4 µg.g<sup>-1</sup> et MnH = 4,0 ± 4,0 µg.g<sup>-1</sup>)</li> <li>Pour le CTRS-R test : association significative entre MnH et score d'opposition et d'hyperactivité du test (score &gt; 65 pour tous les enfants avec MnH &gt; 3,0 µg.g<sup>-1</sup>) (après standardisation sur âge et genre)</li> <li>Pour le CPRS-R test : pas d'association avec MnH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajustement sur âge, genre, revenus familiaux</li> <li>Inclusion sur la base du volontariat</li> </ul>
Bouchard <i>et al.</i> (2011) Canada (Québec)	Transversale	362 enfants âgés de 6 à 13 ans, recrutés entre 2007 et 2009	Détermination individuelle du Mn dans l'eau du robinet (MnW) Estimation des apports alimentaires en Mn par FFQ (Food Frequency Questionnaire)	MnH	Évaluation hyperactivité, comportement d'opposition, troubles cognitifs, et de l'attention avec échelle abrégée d'Intelligence de Wechsler (QI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>MnW = 1 à 2700 µg.L<sup>-1</sup>, P50 = 34 µg.L<sup>-1</sup></li> <li>Différence de 6,2 points QI entre enfants du quintile inférieur (P50 de MnW = 1 µg.L<sup>-1</sup>) et quintile supérieur (P50 de MnW = 216 µg.L<sup>-1</sup>)</li> <li>Après ajustement, association entre les plus fortes concentrations de MnW et QI les plus faibles</li> <li>Association positive entre MnW et MnH, mais pas d'association entre MnH et Mn apportés par les aliments (estimée par questionnaire de fréquence alimentaire = FFQ)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajustement sur scolarité et intelligence non verbale de la mère, revenu familial, stimulation familiale des enfants et structure familiale</li> </ul>

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n°2016-SA-0203**

Référence Pays	Type Enquête	Nombre de sujets inclus	Source principale d'exposition au manganèse	Paramètres biologiques étudiés	Outils et paramètres cliniques et/ou psychométriques étudiés	Principaux Résultats	Commentaires Points forts / faibles
Khan <i>et al.</i> (2011) <i>Bangladesh</i> ( <i>Araihazar</i> )	Transversale	201 enfants âgés de 8 à 11 ans	MnW	MnB	Évaluation des comportements en classe par les enseignants à l'aide du test Child Behavior Checklist- Teacher's report Form (CBCL-TRF) adapté à la population étudiée	<ul style="list-style-type: none"> <li>MnW = <math>889,2 \pm 783,7 \mu\text{g.L}^{-1}</math> (extrêmes=[40,0 ; 3442,5]) AsW = <math>43,7 \pm 67,0 \mu\text{g.L}^{-1}</math> (extrêmes=[0 ; 371,1])</li> <li>MnB = <math>15,1 \pm 3,9 \mu\text{g.L}^{-1}</math> (extrêmes=[6,3 ; 33,9]) AsB = <math>5,1 \pm 3,3 \mu\text{g.L}^{-1}</math> (extrêmes=[0,9 ; 18,0])</li> <li>Association positive entre MnW et comportements négatifs en classe (perte d'attention (béta= 0,82 – IC95%=[0,08;56] – p=0,03) et comportement agressif (béta= 2,59 – IC95%=[0,81;4,37] – p=0,004)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajustement sur As dans l'eau, genre, indice de masse corporelle, scolarité de la mère, circonférence des bras)</li> <li>Non prise en compte des autres éléments inorganiques détectés dans l'eau (Pb) et des autres sources d'apports en Mn</li> </ul>
Wasserman <i>et al.</i> (2011) <i>Bangladesh</i> ( <i>Araihazar</i> )	Transversale (bilan T0 lors de la constitution d'une cohorte avec suivi sur 2,8 ans)	303 enfants âgés de 8 à 11 ans, participant à la Health Effects of Arsenic Longitudinal Study (HEALS) Study	Mn et As dans eau de puits (MnW et AsW) Constitution de 2 groupes en fonction des concentrations : < ou > $500 \mu\text{g Mn.L}^{-1}$ et < ou > $10 \mu\text{g As.L}^{-1}$	MnB	Évaluation de la compréhension verbale, du raisonnement, de la mémoire, vitesse de réaction avec tests adaptés du test Weschler Intelligence Scale for Children-IV (WISC-IV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>MnW = <math>725,54 \pm 730,04 \mu\text{g.L}^{-1}</math> AsW = <math>43,32 \pm 73,65 \mu\text{g.L}^{-1}</math></li> <li>MnB = <math>14,78 \pm 3,72 \mu\text{g.L}^{-1}</math> AsB = <math>4,81 \pm 3,22 \mu\text{g.L}^{-1}</math></li> <li>Association négative entre MnB et paramètres évaluant la mémoire de travail et raisonnement</li> <li>↳ score global IQ de 9,71 points entre 1er et 4ème quartile de MnB</li> <li>Relation entre MnB et MnW non évaluée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajustement sur scolarité, niveau intellectuel de la mère (test WASI), type de logement, présence d'une télévision dans le foyer, taille et circonférence de la tête de l'enfant</li> <li>Non prise en compte des autres éléments inorganiques détectés dans l'eau et des autres sources d'apports en Mn</li> </ul>

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n°2016-SA-0203**

Référence Pays	Type Enquête	Nombre de sujets inclus	Source principale d'exposition au manganèse	Paramètres biologiques étudiés	Outils et paramètres cliniques et/ou psychométriques étudiés	Principaux Résultats	Commentaires Points forts / faibles
Khan <i>et al.</i> (2012) <i>Bangladesh</i> ( <i>Araihazar</i> )	Transversale (bilan T0 lors de la constitution d'une cohorte visant à évaluer les interventions en milieu scolaire)	840 enfants âgés de 8 à 11 ans	Déterminations de Mn et As dans eau de boisson de chaque enfant (MnW et AsW)	Non déterminé	Évaluation de la fonction intellectuelle à partir de tests, ciblant précisément les performances scolaires en lien avec l'apprentissage des langues et mathématiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Association entre MnW &gt; 400 µg.L<sup>-1</sup> et ↘ résultats au test « mathématiques » (-6 % - IC95% = [0,47 ; 12,27])</li> <li>• Pas d'association avec le test « langues »</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajustement sur concentration en As dans l'eau, année scolaire, scolarité de la mère et du père, circonférence de la tête, mode de notation des enfants par les enseignants</li> <li>• Non prise en compte des autres éléments inorganiques détectés dans l'eau et des autres sources d'apports en Mn</li> </ul>

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n°2016-SA-0203**

Référence Pays	Type Enquête	Nombre de sujets inclus	Source principale d'exposition au manganèse	Paramètres biologiques étudiés	Outils et paramètres cliniques et/ou psychométriques étudiés	Principaux Résultats	Commentaires Points forts / faibles
Oulhote <i>et al.</i> (2014) Canada (Québec)	Transversale	375 enfants âgés de 6 à 13 ans	MnW Questionnaire pour estimer la quantité de Mn absorbée quotidienneme nt à partir de l'eau ingérée sous forme de boisson et lors de la préparation des aliments	MnH	Évaluation des fonctions neurocomporteme ntales (mémoire, attention, fonction motrice, hyperactivité) - Échelle psychométrique (California Verbal Learning Test- Children's Version)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MnW<sub>réseau</sub> = 54 µg.L<sup>-1</sup> MnW<sub>puits</sub> = 54 µg.L<sup>-1</sup></li> <li>• Estimation de la quantité totale de Mn ingérée : 0 à 1,059 µg.kg pc<sup>-1</sup>.mois<sup>-1</sup></li> <li>• MnH = 0,1 à 20,7 µg.g<sup>-1</sup></li> <li>• MnH plus élevé chez enfants buvant eau du réseau que chez enfants buvant eau de puits</li> <li>• Association inverse entre l'augmentation d'un écart-type de MnW (exprimé en log 10) et test « mémoire » (-14 % ; IC95% = [-24 % ; -4 %]) et « fonction motrice » (-11 % ; IC95% = [-21 % ; -0,4 %])</li> <li>• + effets très marqués si MnW supérieures à 100 et 180 µg.L<sup>-1</sup></li> <li>• Pas d'association entre MnW et « hyperactivité » ou « attention »</li> <li>• Association inverse entre MnW et les fonctions neurocomportementales</li> <li>• Association inverse entre MnW ou MnH (exprimée en log10) et mémoire, attention et fonction motrice</li> <li>• Association inverse entre l'augmentation d'un écart-type de MnH (exprimé en log10) et test « mémoire » (-24 % ; IC95% = [-36 % ; -12 %]) et test « attention » (-25% ; IC95% = [-41 % ; -9 %])</li> <li>• Pas d'association entre MnH et fonction motrice.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajustement sur sexe et âge de l'enfant, scolarité de la mère, intelligence non verbale de la mère, revenu familial, dépression maternelle et concentration en plomb dans l'eau du logement</li> </ul>

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n°2016-SA-0203**

Référence Pays	Type Enquête	Nombre de sujets inclus	Source principale d'exposition au manganèse	Paramètres biologiques étudiés	Outils et paramètres cliniques et/ou psychométriques étudiés	Principaux Résultats	Commentaires Points forts / faibles
Nascimento <i>et al.</i> (2016) <i>Brésil (Rio Grande do Sul)</i>	Transversale	63 enfants (43 en zone rurale et 20 en zone urbaine), âgés de 6 à 12 ans	Mesures individuelles de MnW	MnB MnH Biomarqueurs de dysfonctionnement rénal et de stress oxydatif	Neurodéveloppement évalué par le Brazilian Child Brief Neuropsychological Assessment Battery NEUPSILIN-Inf	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En zone rurale (P50 [extrêmes]) : MnW = 6,0 [1,0 ; 167,0] <math>\mu\text{g.L}^{-1}</math> MnB = 32,0 [28,0 ; 44,0] <math>\mu\text{g.L}^{-1}</math> MnH = 1,5 [0,19 ; 11,5] <math>\mu\text{g.g}^{-1}</math></li> <li>• En zone urbaine : MnW = 1,0 [1,0 ; 3,0] <math>\mu\text{g.L}^{-1}</math> MnB = 19,0 [14,0 ; 31,0] <math>\mu\text{g.L}^{-1}</math> MnH = 0,5 [0,09 ; 0,98] <math>\mu\text{g.g}^{-1}</math></li> <li>• MnW, MnB, MnH : plus élevés en zone rurale qu'en zone urbaine</li> <li>• Association entre MnB, MnH et MnW et biomarqueurs de stress oxydatif et d'atteintes rénales</li> <li>• Association entre MnW et performances <math>\searrow</math> pour : langage (parlé et écrit), attention, mémoire et fonctions exécutives et d'inhibition</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajustement sur âge, genre, score QI de l'enfant, et niveau éducationnel des parents</li> </ul>

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n°2016-SA-0203**

Référence Pays	Type Enquête	Nombre de sujets inclus	Source principale d'exposition au manganèse	Paramètres biologiques étudiés	Outils et paramètres cliniques et/ou psychométriques étudiés	Principaux Résultats	Commentaires Points forts / faibles
Bouchard <i>et al.</i> (2017) <i>Canada (Nouveau Brunswick)</i>	Transversale	Inclusion de 259 enfants (143 ♀, 131 ♂), de 189 foyers, âgés de 5,9 à 13,7 ans, consommant l'eau d'un puit privé Suivi sur 4,4 ans (4,0 - 5,2 ans) de 287 enfants âgés de 13,7 ± 1,8 ans	Mesures individuelles du Mn dans l'eau du puits privé (MnW) Questionnaire pour estimer la quantité de Mn absorbée quotidiennement à partir de l'eau ingérée sous forme de boisson et lors de la préparation des aliments	MnH, Mn dans les phanères (MnT) et la salive (MnS)	Développement cognitif évalué avec le test Weschler Intelligence Scale for Children-IV (WISC-IV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MnW=14,5µg Mn.L<sup>-1</sup> (0,2 - 961 µg.L<sup>-1</sup>)</li> <li>• Scores de QI de performance associés uniquement à MnT (pour une augmentation de 10 fois du manganèse, β: -5,65, IC95%=[-10,97 ; -0,32])</li> <li>• Chez les garçons, meilleurs scores de « Performance IQ » associés aux concentrations plus élevées MnW (β: 2,66; IC 95%: 0,44; 4,89).</li> <li>• Scores « verbal IQ » non associés à MnW et autres indicateurs d'exposition à Mn</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajustement sur : âge de l'enfant (mois), intelligence non-verbale de la mère (évaluée par le score de Raven), niveau éducationnel maternel, revenus de la famille</li> <li>• Évaluation de la qualité environnementale du milieu de vie des enfants par le Short-Form HOME Questionnaire (Home Observation for Measurement of the Environment)</li> </ul>

MnB : Mn dans le sang ; MnUB : Mn dans le sang du cordon ombilical ; MnH : Mn dans les cheveux ; MnW : Mn dans eau

Tableau XXIV. Relations entre l'exposition maternelle au manganèse d'origine hydrique, les issues de grossesse et/ou le développement psychomoteur de l'enfant – Études de cohorte

Référence Pays	Type Enquête	Nombre de sujets inclus	Source principale d'exposition au manganèse	Paramètres biologiques étudiés	Paramètres cliniques et/ou psychométriques étudiés	Principaux Résultats	Commentaires Points forts / faibles
Rahman <i>et al.</i> (2015) <i>Bangladesh</i> ( <i>Matlab</i> )	Cohorte (MINIMat)	758 couples mères- enfants participant à un essai randomisé de supplémentati on en micro- nutriments Femmes enceintes incluses entre 2001 et 2003	Mesures individuelles des concentrations en As (AsW) et Mn dans eau de boisson (MnW)	Mn dans érythrocytes maternels (MnE)	Poids et taille de l'enfant à la naissance	<ul style="list-style-type: none"> <li>MnW : médiane =236<math>\mu\text{g.L}^{-1}</math> Extrêmes=[7,1;6336] MnE= médiane =30 <math>\mu\text{g.kg}^{-1}</math> Extrêmes=[7,1;6336]</li> <li>Association inverse entre la taille du nouveau-né et l'exposition au Mn hydrique de la mère (beta=-0,42 – IC95%=[-0,77 ; -0,08] : diminution de la taille (- 0,49<math>\pm</math>0,20 cm) des enfants du 3<sup>e</sup> tertile exposés aux plus fortes concentrations de Mn (médiane = 1495 <math>\mu\text{g.L}^{-1}</math>) comparativement à ceux du 1<sup>er</sup> tertile (56<math>\mu\text{g.L}^{-1}</math>)</li> <li>Association inverse entre taille et MnW plus marquée chez les filles que chez les garçons</li> <li>Pas de relation entre MnW et MnE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajustement sur IMC, prise de poids pendant la grossesse, parité, niveau d'éducation et catégories socioprofessionnelles de la mère, et sur genre, âge de l'enfant, gestationnel à la naissance, et exposition à AsW</li> </ul>
Rodrigues <i>et</i> <i>al.</i> (2016) <i>Bangladesh</i> ( <i>Sirajdikhan</i> <i>et Pabna</i> )	Cohorte prospective	524 enfants, exposés <i>in</i> <i>utero</i> à Mn et As, et vus pour cette étude à des âges compris entre 12 et 40 mois	Mesures individuelles de Mn (MnW), Pb (PbW) et As (AsW) dans l'eau du puits lors de l'inclusion de la mère au 1 <sup>er</sup> trimestre de grossesse, puis à l'âge de 1, 12 et 20-40 mois de l'enfant	PbB	Neurodévelop- pement de l'enfant évalué par test Bayles Scales of Infant and Toddler Development III (BSID-III)	<ul style="list-style-type: none"> <li>MnW compris entre valeurs médianes de 540 et 1 150 <math>\mu\text{g.L}^{-1}</math> dans zone de Sirajdikhan, et de 465 et 545 <math>\mu\text{g.L}^{-1}</math> dans zone de Pabna</li> <li>Relation curvi-linéaire entre MnW et score de motricité fine, avec point d'inflexion à 400 <math>\mu\text{g.L}^{-1}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajustement sur l'âge et genre de l'enfant, et âge, tabagisme, niveau éducationnel maternel</li> <li>Suivi d'enfants avec exposition multiple As, Mn, Pb, dans 2 zones avec caractéristiques sociodémographiques différentes</li> </ul>

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n°2016-SA-0203**

<p>Wasserman <i>et al.</i> (2016)  <i>Bangladesh (Araihazar)</i></p>	<p>Cohorte prospective</p>	<p>296 enfants âgés de 12,43±0,78 ans, participant à la Health Effects of Arsenic Longitudinal Study (HEALS) Study (âge à l'inclusion : 9,64±0,77 ans)</p>	<p>Mn et As dans eau de puits (MnW et AsW)          Constitution de 4 groupes en fonction des concentrations :          &lt; ou &gt; 500 µg.L<sup>-1</sup>          et &lt; ou &gt; 10 µgAs.L<sup>-1</sup></p>	<p>MnB</p>	<p>Évaluation de la compréhension verbale, du raisonnement, de la mémoire, vitesse de réaction, et du quotient intellectuel (QI) avec test Weschler Intelligence Scale for Children-IV (WISC-IV)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A l'inclusion :              MnW=723,5±730,3 µg.L<sup>-1</sup>              MnB=14,8±3,7µg.L<sup>-1</sup></li> <li>• Lors du suivi :              MnW=non déterminé              MnB=13,2±3,7µg.L<sup>-1</sup></li> <li>• Association entre logMnB et score du test WISC-IV pour mémoire (p=0,005), raisonnement perceptuel (p=0,012), et limite significativité pour compréhension verbale (p=0,054) – Prise en compte de l'AsW</li> <li>• Malgré la diminution du niveau d'exposition à As et Mn pendant le suivi, pas d'impact visible sur les scores du WISC-IV test</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajustement sur âge des parents, ethnie, catégories socio-professionnelles et niveau éducation des parents, et poids, taille, circonférence de la tête de l'enfant</li> <li>• Évaluation de la qualité environnementale du milieu de vie des enfants par le Short-Form HOME Questionnaire (Home Observation for Measurement of the Environment)</li> </ul>
--	----------------------------	--	--	------------	--	--	--

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n°2016-SA-0203**

<p>Dion <i>et al.</i> (2017)  Canada (Québec)</p>	<p>Cohorte prospective</p>	<p>En 2007-08 (T0) inclusion de 380 enfants, âgés de 9,3 ±1,8 ans</p> <p>Suivi sur 4,4 ans (4,0 – 5,2 ans) de 287 enfants âgés de 13,7 ±1,8 ans</p>	<p>MnW mesuré individuelles au robinet du domicile  Prise en compte des changements de concentration en Mn dans l'eau (suite à des déménagements, des systèmes collectifs ou individuels de traitement de l'eau) (MnWadj)  Conditions de prélèvement et d'analyse identiques aux 2 périodes d'étude  40 % d'enfants exposés à MnW &gt; 50 µg.L<sup>-1</sup></p>	<p>MnH</p>	<p>Évaluation du quotient intellectuel (QI) par l'Échelle d'Intelligence de Weschler (ou Weschler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) score), avec standardisation sur l'âge des enfants</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MnW=14,5µg.L<sup>-1</sup> (0,2 – 961 µg.L<sup>-1</sup>)</li> <li>• Corrélation entre MnW et MnH (r=0,48 – p&lt;0,001) et entre MnWadj et MnH (r=0,43 – p&lt;0,001)</li> <li>• Association entre MnW et MnWadj les plus élevées et les scores QI les plus bas chez les filles.</li> <li>• Association entre MnW et MnWadj les plus élevées et les scores QI les plus élevés chez les garçons</li> <li>• Associations plus marquées avec scores « Performance IQ » qu'avec scores « Verbal IQ »</li> <li>• Corrélation entre QI score à T0 et lors du suivi, aussi bien chez les filles que chez les garçons (r&gt;0,6 – p&lt;0,001)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajustement sur l'intelligence non-verbale de la mère, niveau d'éducation de la mère et revenus de la famille</li> </ul>
---	----------------------------	---	---	------------	---	--	--

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n°2016-SA-0203**

Rahman <i>et al.</i> (2017) <i>Bangladesh</i>	Cohorte prospective	1 265 enfants âgés de 5 et 10 ans	Mesures individuelles du Mn dans eau de puits (MnW) ingérée par la mère pendant la grossesse et par l'enfant à 5 et 10 ans		Développement cognitif évalué avec le test Weschler Intelligence Scale for Children-IV (WISC-IV) et comportement évalué par le Strenght and Difficulties Questionnaire (SDQ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MnW / médiane :            - pendant grossesse = 204 µg.L<sup>-1</sup> (extrêmes : [1,3;6550])            - à 5 ans = 228 µg.L<sup>-1</sup> (extrêmes : [0,1;6550])            - à 10 ans = 339 µg.L<sup>-1</sup> (extrêmes : [0,1;8680])</li> <li>• ♂ : scores plus élevés pour compréhension verbale, raisonnement, mémoire, hyperactivité/inattention – Dégradation du score de raisonnement en lien avec l'exposition <i>in utero</i>, à 5ans et 10 ans</li> <li>• ♀ : scores les plus élevés pour vitesse de traitement de l'information, comportement social, et émotivité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajustement sur l'âge, genre, type d'école, niveau en anglais, fratrie, hémoglobinémie, As urinaire de l'enfant, niveau intellectuel maternel, caractéristiques socioéconomiques et environnement/mode de vie de la famille,</li> <li>• Analyses des données séparées pour filles et garçons</li> </ul>
--	---------------------	-----------------------------------	--	--	--	--	---

MnB : Mn sanguin ; MnUB : Mn dans le sang du cordon ombilical ; MnH : Mn dans les cheveux ; MnW : Mn dans eau