

Manganèse dans l'eau souterraine & déficits cognitifs chez des enfants au Québec



Maryse Bouchard, PhD
Chercheure, CHU Sainte-Justine

**Département de santé environnementale et
santé au travail, Université de Montréal**

Professeure associée, CINBIOSE, UQAM



Sources d'exposition au manganèse (Mn)

- **4^{ième} métal le plus utilisé dans l'industrie**
- **Utilisation en milieu de travail**
 - **Minerai brut: mines et usines de traitement**
 - **Mn métal: alliage, électrodes, acier, soudure**
 - **Sels de Mn: piles sèches, fertilisant, peinture**
 - **Fongicides: Maneb et mancozeb**
- **Entrée dans le corps du Mn aéroporté**
 - **Système respiratoire (poumons): 100% des fines particules absorbées**
 - **Nerf olfactif: épithélium olfactif, diffusion dans cerveau (études animales)**

Effets neurotoxiques de l'exposition en milieu de travail

- Exposition à une forte concentration ($>1 \text{ mg/m}^3$)
 - Manganisme : Syndrome neurodégénératif avec symptômes psychiatriques et dysfonctions motrices (parkinsonisme irréversible)
- Exposition à une concentration modérée ($<1 \text{ mg/m}^3$)
 - Désordres moteurs: ralentissement, difficultés de coordination, tremblements
 - Désordres cognitifs: attention, mémoire
 - Désordres de l'humeur: anxiété, hostilité
- Accumulation dans le cerveau
 - Le Mn s'accumule dans les ganglions de la base, principalement le *globus pallidus*



La présence du manganèse dans l'eau



- **Eau souterraine**
 - **Source d'eau pour 20-30% de la population au Canada et États-Unis**
 - **Le Mn de la roche-mère et du sol environnant la nappe phréatique se dissout dans l'eau**
 - **La concentration de Mn dépend des caractéristiques géologiques et des conditions physico-chimiques**
 - **Les concentrations peuvent varier grandement**
 - **3 ordres de grandeur**
- **Mn ingéré considéré peu toxique**
 - **Mn dans diète régulé par homéostasie (3-5% d'absorption)**
 - **Facteurs déterminants pour l'absorption**
 - **Solubilité (eau > nourriture)**
 - **pH (acide > basique)**

Vulnérabilité des enfants au manganèse

- **Rapport dose:poids élevé**
 - **Consommation d'eau et de nourriture > que sadulte en rapport avec le poids corporel**
- **Cerveau en développement**
 - **Influence durable de changements induits pendant cette phase**
- **Entrée dans le cerveau facilitée**
 - **Passage a travers la barrière hématoencéphalique 4 fois plus rapide chez le rat jeune versus adulte (Mena, 1974)**
- **Faible capacité d'excrétion**
 - **Excrétion biliaire pas complètement efficace chez le très jeune enfant**

Manganèse dans l'eau & santé des enfants: littérature

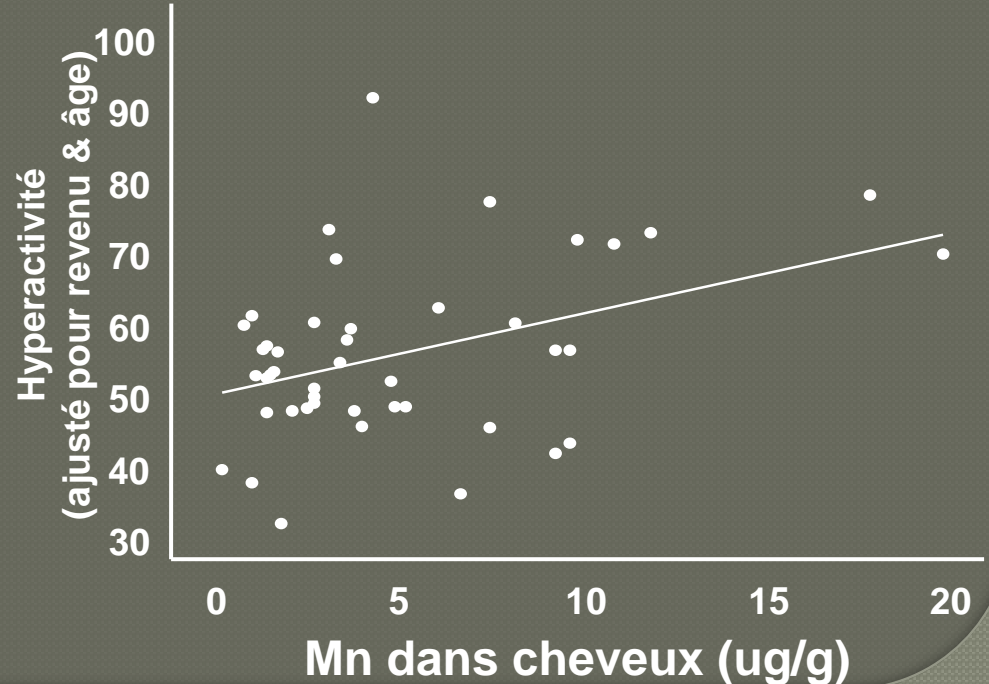
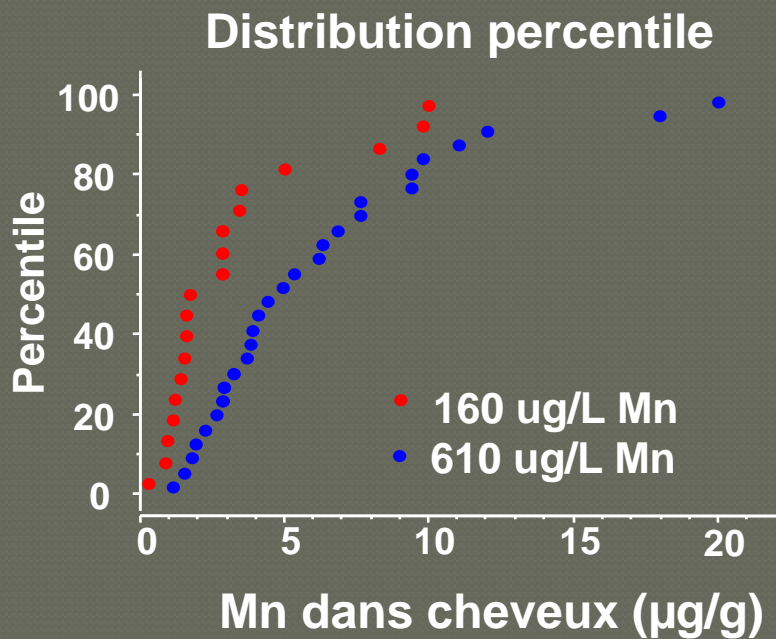
- **En Chine¹**: 90 enfants (11-13 ans) exposés à eau 240-350 ug Mn /L , comparés à 90 enfants peu exposés:
 - ↑ Mn dans les cheveux
 - ↓ mémoire, attention, dextérité manuelle; résultats corrélés au Mn dans les cheveux
- **Au Bangladesh²**: 142 enfants (10 ans) exposés au Mn dans l'eau (4–3908 µg/L; moyenne 795 µg/L)
 - ↓ QI en fonction de l'augmentation du Mn dans l'eau des puits

¹He et al 1994; ²Wasserman et al 2007

Étude pilote

Au Québec (Bouchard et al. 2007) : 46 enfants (6–15 ans) exposés à eau avec 160 ou 610 ug Mn/L

- **Concentration de Mn dans eau associée à Mn dans cheveux**
- **Concentration de Mn dans cheveux associée à comportements oppositionnels & hyperactifs**



Projet EDU-MANGO

Financé par les Instituts de recherche en Santé du Canada

Chercheure principale: M. Bouchard

Équipe multidisciplinaire

- **Neurophysiologiste : Donna Mergler (UQAM)**
- **Ingénieur en traitement des eaux: Benoit Barbeau (Chaire industrielle en eau potable, École Polytechnique de Montréal)**
- **Chimiste: Sébastien Sauvé (Université de Montréal)**
- **Neuropsychologue: Élyse Limoges (Hôtel Dieu de Québec)**
- **Psychologue du développement: Thérèse Bouffard (UQAM)**
- **Nutritionniste: Mélissa Legrand (Santé Canada)**
- **Épidemiologiste/neuropsychologue: David Bellinger (Harvard School of Public Health)**

Design de recherche & population à l'étude

● Choix des sites d'étude

- Municipalités approvisionnées par de l'eau souterraine
- 8 municipalités avec un gradient de concentrations de Mn

● Échantillon d'enfants

- Recrutement par les écoles primaires des municipalités (juin 2007 – juin 2009)
 - Taux de participation entre 25 et 37%
- Critères d'inclusion : l'enfant vit à ce domicile >3 mois

362 enfants (6 - 13 ans)

Collecte de données

Batterie de tests neuropsychologiques

Tests cognitifs

- **QI : Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI)**
- **Mémoire: California Verbal Learning Test–Children's Version (CVLT–C)**
- **Inhibition: D-KEFS Color-Word Interference Test**
- **Attention/impulsivité: Conners' Continuous Performance Test II (CPT-II)**

Tests moteurs

- **Motricité fine et coordination: Items du Luria Nebraska Motor Scale**
- **Dextérité manuelle: Santa Ana**
- **Rapidité motrice: Fingertapping**

Questionnaires aux parents et aux enseignants

- **Comportement: Conners Rating Scales (long form; revised version)**
- **Motivation scolaire, adaptation psychosociale and performance scolaire**

Collecte de données: covariables

Entrevues dirigées avec les mères:

- **Statut socioéconomique: éducation maternelle, revenu familial**
- **Intelligence maternelle: Raven Progressive Matrices**
- **Stimulation cognitive par l'environnement familial: HOME**
- **Histoire médicale de l'enfant (incluant le poids à la naissance, problèmes de santé)**
- **Exposition à des éléments neurotoxiques: alcool, tabac, pesticides, etc.**

Collecte de données: évaluation de l'exposition au manganèse

- **Échantillon d'eau au domicile**
 - **Mesure le Mn, Pb, Fe, Ca, Cu, Zn, As, Mg (ICP-MS)**
- **Échantillon de cheveux des enfants**
 - **2 cm près de la racine (=exposition des 3-4 derniers mois)**
 - **Mesure le Mn, Pb, Fe, Cu, Zn, As (ICP-MS)**
- **Estimation de l'apport alimentaire en manganèse et en fer**
 - **Questionnaire de fréquence alimentaire**
 - **Estimation de l'apport en Mn par l'eau potable, tant l'eau bue que l'eau incorporée aux aliments**
 - **Historique de résidence: durée d'exposition**

Analyses statistiques

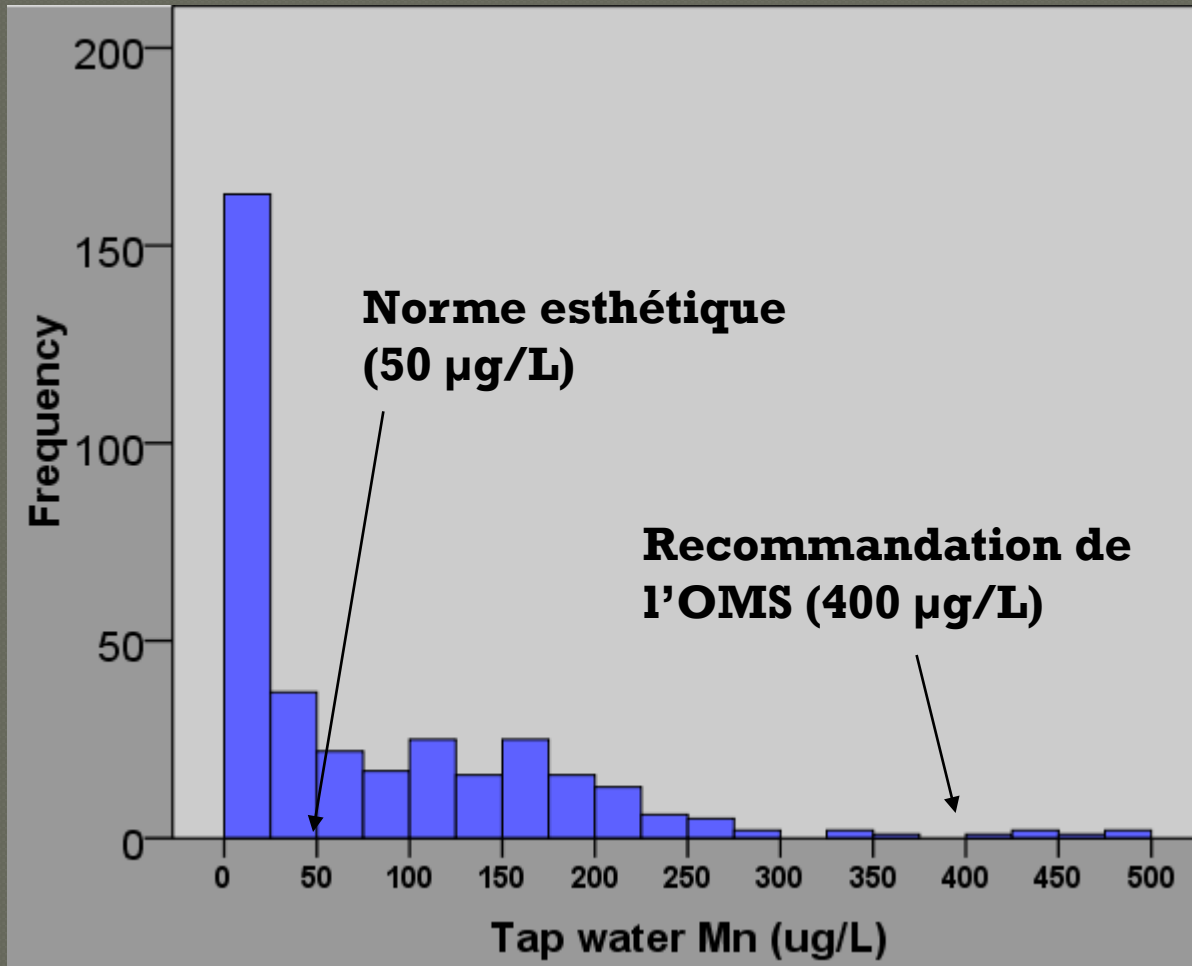
- **General Estimation Equations (GEE): Modèles linéaires pour variables non-indépendantes**
 - Tient compte de l'effet de regroupement (cluster) lié aux municipalités et aux familles (362 enfants provenant de 251 familles provenant de 8 municipalités)
 - Intervalle de confiance calculé avec la méthode de Wald
- **Covariables**
 - éducation et le QI non-verbal de la mère
 - revenu familial
 - indice de stimulation familial
 - structure familiale
 - sexe et âge de l'enfant
 - moment de passation du test de QI
 - source d'eau (puits privé ou publique)
 - concentration de Fe dans l'eau

Mn dans l'eau & covariables

	Fréquence	%	Mn ($\mu\text{g/L}$) (Moy. geo.)	P
Source d'approvisionnement ^b				<0.001
Puits domestiques	117	47%	8	
Aqueduc (puits publiques)	134	53%	55	
Sexe des enfants ^a				0.71
Garçons	168	46%	19	
Filles	194	54%	21	
Revenu familial ^b				0.28
Moins de \$50,000	106	42%	27	
\$50,000 et plus	145	58%	20	
Éducation maternelle ^b				0.86
Diplôme d'étude sec. ou moins	55	22%	20	
Collégial	116	46%	24	
Université	80	32%	21	
Intelligence maternelle non-verbale ^b				0.71
Moins de 23	94	38%	26	
23 à 25	94	38%	20	
25 et plus	63	25%	21	

^a Une mesure par enfant (n=362); ^b Une mesure par famille (n=251)

Distribution des concentrations de Mn au domicile



Médiane: 34 µg/L

Étendue: 0–2700 µg/L

Seulement 4% des enfants étaient exposés à Mn > recommandation de OMS

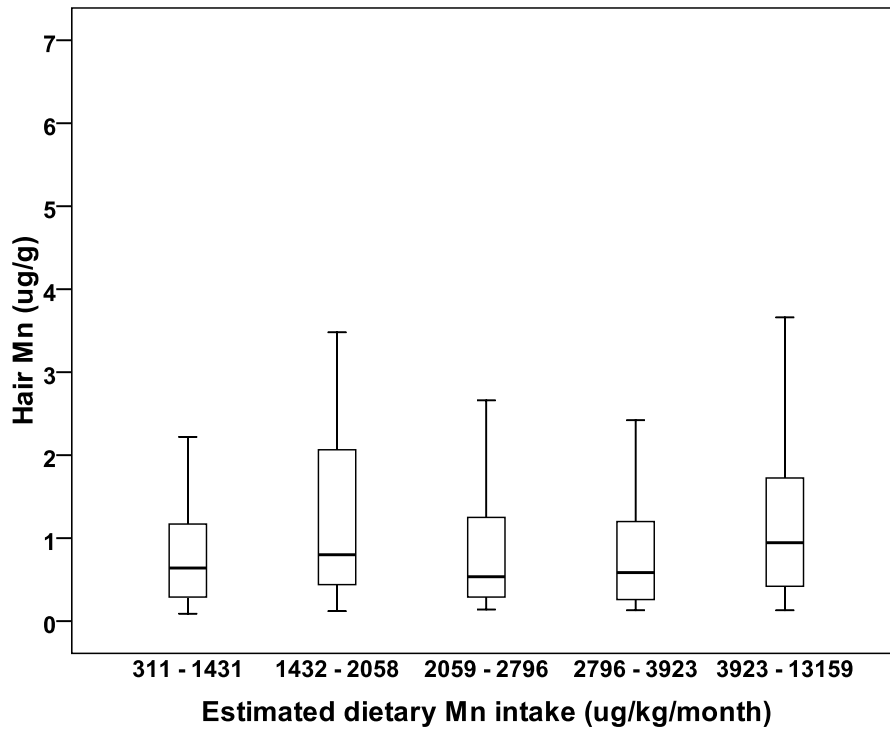
(4 valeurs > 500 ug/L pas représentées sur le graphique)

Consommation d'eau & autres éléments dans l'eau

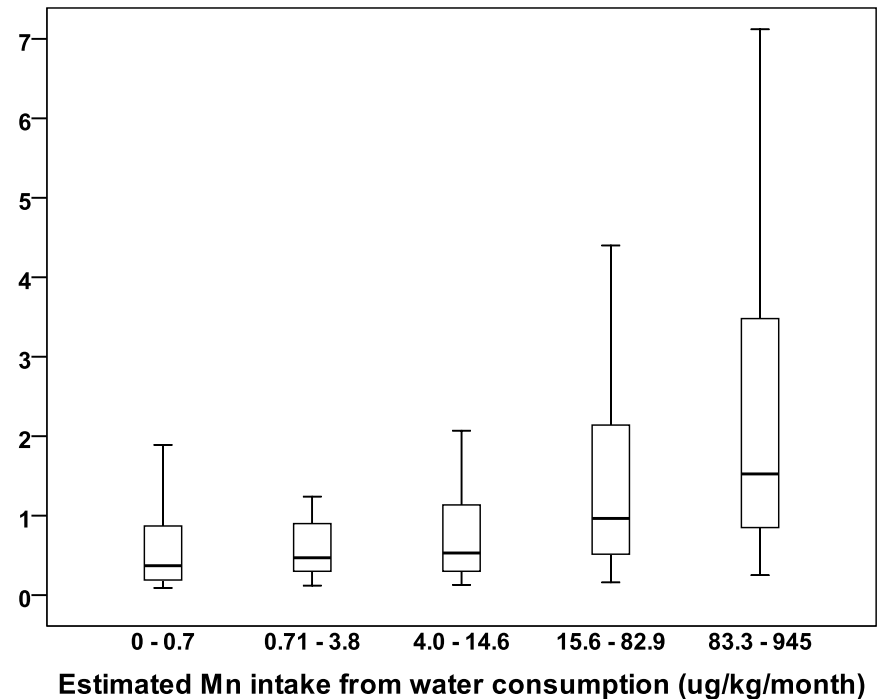
- 30% des enfants ont rapportés **ne pas boire** l'eau du robinet
- Par ailleurs, 96% des familles utilise l'eau du robinet pour cuisiner
 - 50% de l'apport en Mn provient de l'eau ajoutée à la préparation des aliments
- Corrélations de Pearson entre Mn dans l'eau et autres éléments: 0.68 (Fe), 0.26 (Zn), 0.11 (Cu), 0.06 (As), and -0.02 (Pb)
- La concentration de Mn d'une même résidence varie peu entre les 4 échantillons prélevés au cours d'une année (intraclass coefficient: 0.91)
 - **La concentration de Mn est stable au cours d'une année**

Augmentation significative du niveau de Mn dans les cheveux en fonction du Mn dans l'eau, mais pas du Mn dans la nourriture

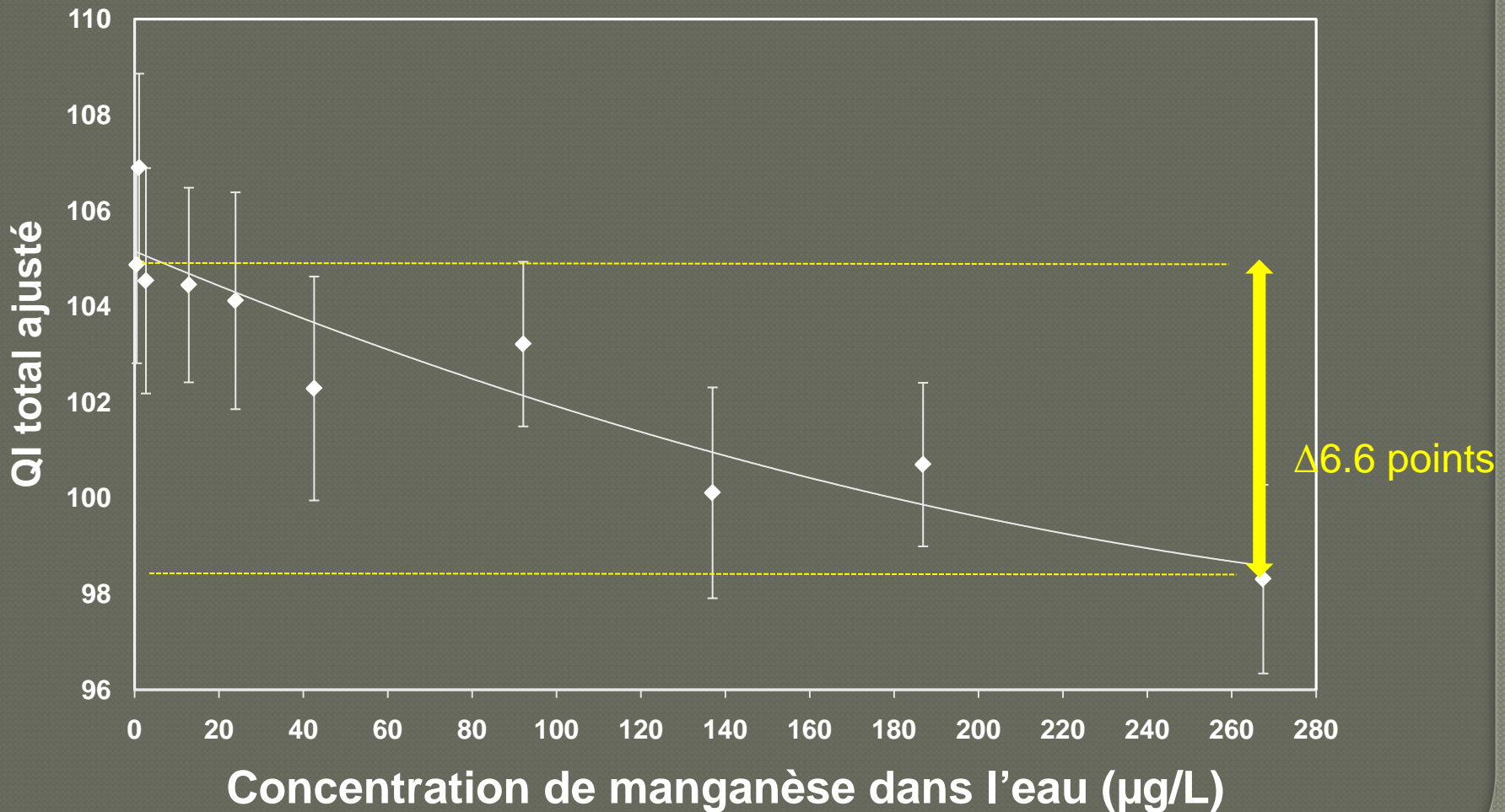
Aliments



Eau

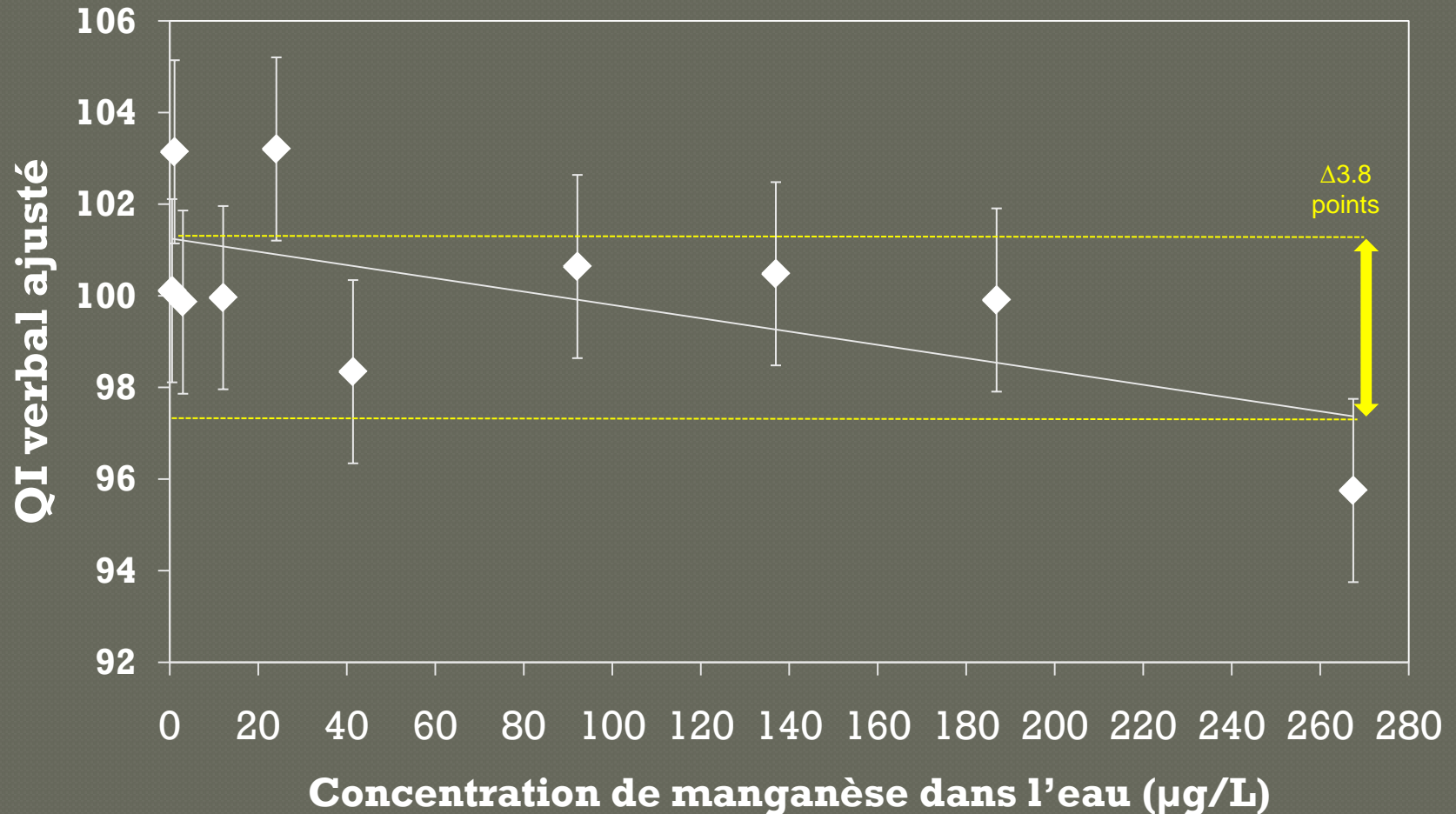


QI & manganèse dans l'eau



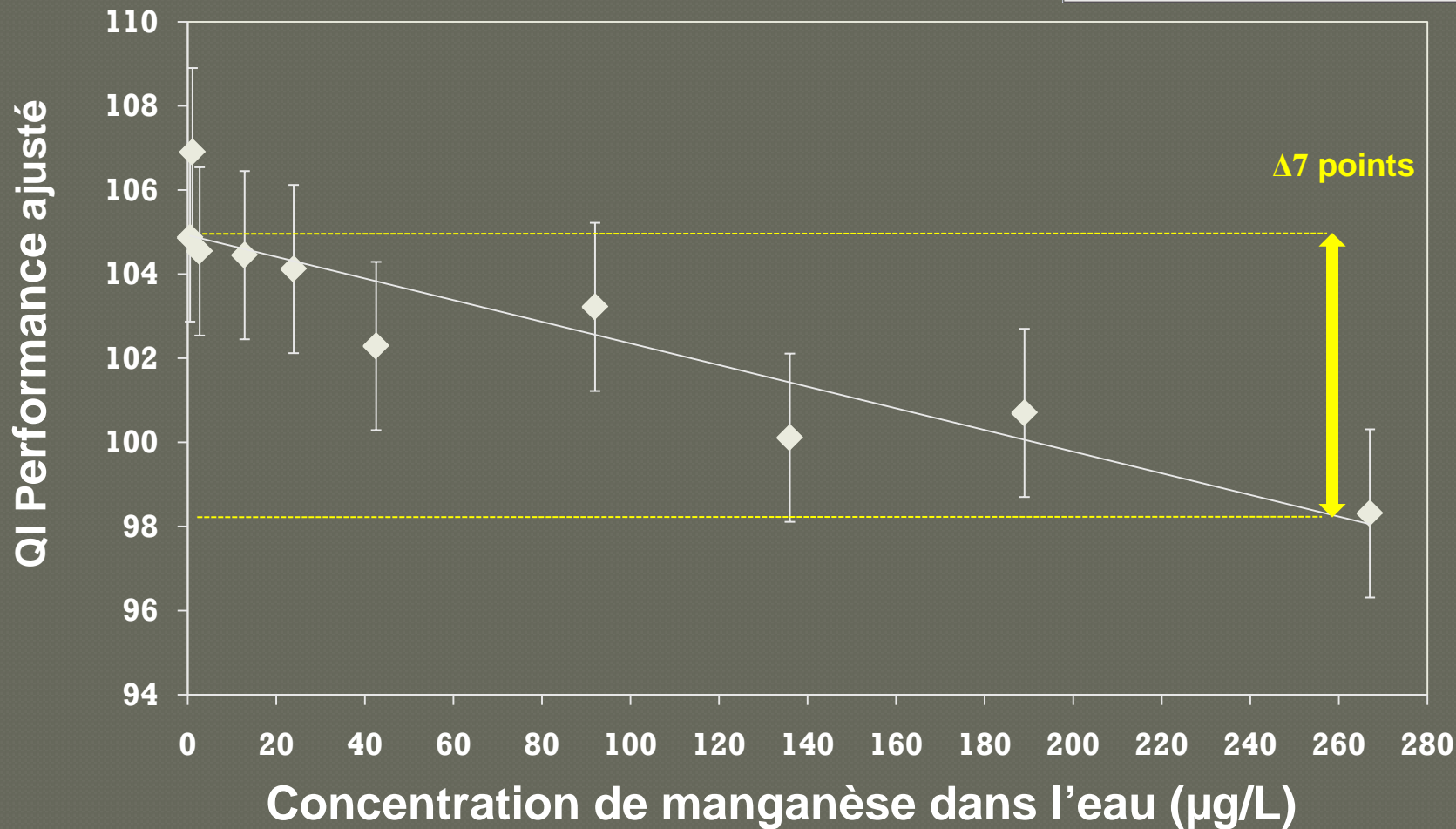
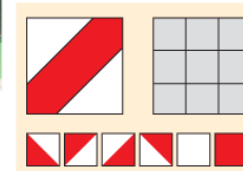
La mesure de QI correspond à la médiane par déciles de Mn dans l'eau

QI verbal



La mesure de QI correspond à la médiane par déciles de Mn dans l'eau

QI Performance: Block Design & Matrix Reasoning



La mesure de QI correspond à la médiane par déciles de Mn dans l'eau

Changement de QI par augmentation de 10-fois la concentration de Mn dans l'eau

	Modèle non-ajusté	Modèle ajusté ^a
QI total	-2.1 (-3.5 à -0.8)	-2.4 (-3.9 à -0.9)
QI performance	-2.4 (-4.0 à -0.7)	-3.1 (-4.9 à -1.3)
QI verbal	-1.4 (-2.6 à -0.2)	-1.2 (-2.7 à 0.3)

^a Ajusté pour l'éducation et le QI non-verbal de la mère, le revenu familial, l'indice de stimulation familial, la structure familiale, sexe et âge des enfants, moment de passation du test de QI, la source d'eau (puits privé ou publique), et concentration de Fe dans l'eau

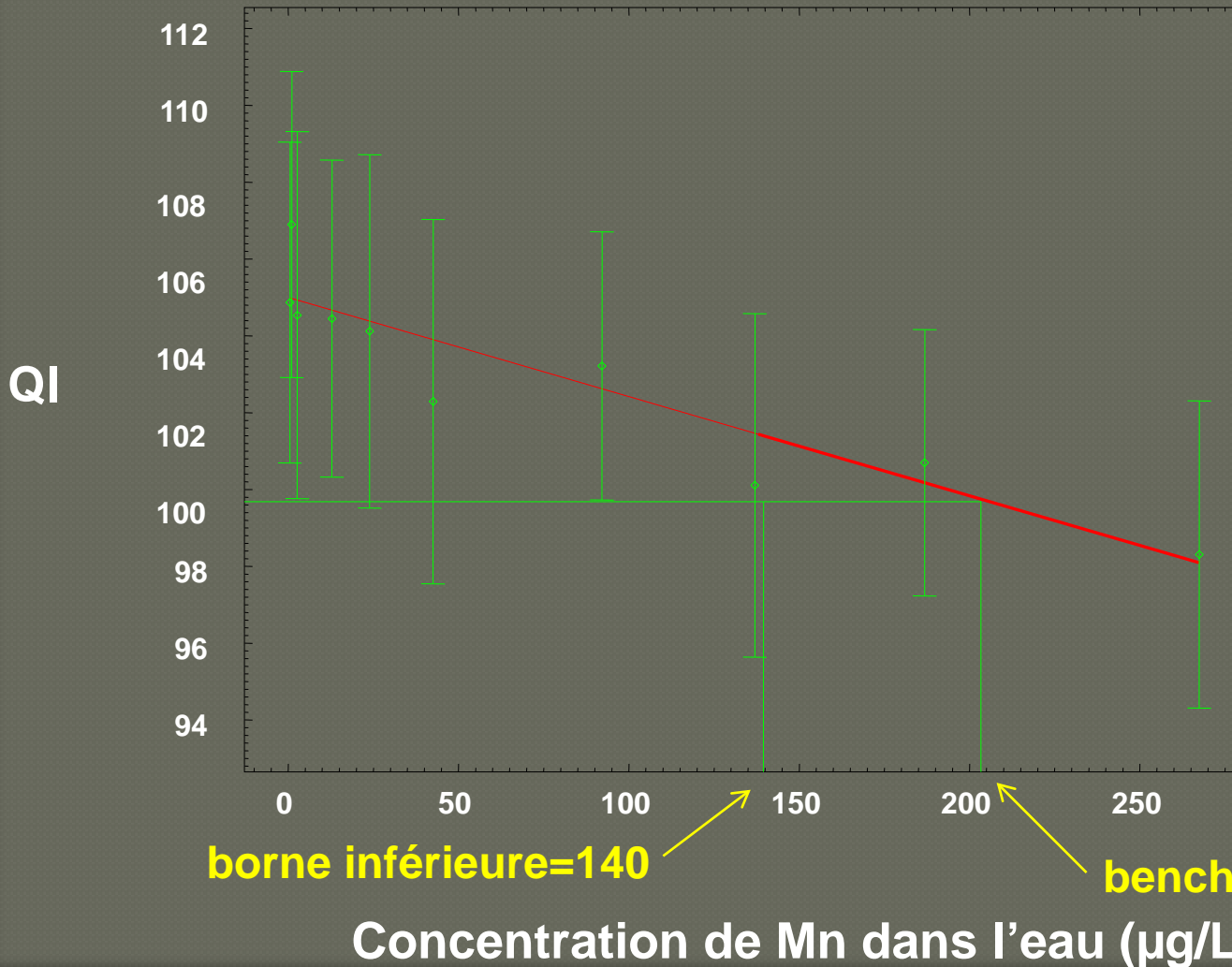
Analyse de risque

Benchmark Dose (BMD)

- **Consiste à tester différents modèles mathématiques afin d'évaluer la dose-réponse qui correspond à une réponse prédéterminée**
 - **Par exemple, 5% de baisse de QI**
- **BMD est préférable au modèle de risque basé sur le niveau d'exposition sans effets adverses observés (no-observed-adverse-effect levels, NOAELs) car ce dernier:**
 - **Ne peut pas être appliqué lorsqu'il n'existe pas de niveau d'exposition sans effets**
 - **Ne tient pas compte de la variabilité dans l'estimation de la dose-réponse**
- **Logiciel U.S. EPA Benchmark-Dose v. 2.1**

Analyse de risque

Benchmark Dose: Baisse de 5% de QI



Puits avec Mn ≥ 140 µg/L:

- 11% des puits privés
- 8% des puits publiques

(U.S. Geological survey, 2005)

borne inférieure=140

benchmark dose=204

Concentration de Mn dans l'eau (µg/L)

Discussion

- **Dans l'alimentation, la quantité de Mn provenant de l'eau <<< aliments. Mais seulement le Mn provenant de l'eau est associé à la concentration de Mn dans les cheveux et au QI**
 - **Ceci suggère que le Mn provenant de l'eau consommée est métabolisé différemment que le Mn provenant des aliments**
- **Les études précédentes ont également rapporté des effets sur les fonctions cognitives à des concentrations de Mn élevées. (He et al, 2004; Wasserman et al, 2006)**
 - **Dans notre étude concentrations sont relativement basses: seulement 4% des enfants ont des concentrations au dessus de la recommandation de l'OMS**

Limites de l'étude

- **Timing de l'exposition**
 - **Est-ce que l'exposition passée peut être responsable de l'association observée?**
- **Erreurs de classification de l'exposition**
 - **Exposition à l'extérieur du domicile**
 - **Contamination résiduelle des échantillons de cheveux**
- **Concentrations de Mn pas représentatives de celles du reste du Canada ou des États-Unis**
 - **Cependant, les niveaux associés à des effets négatifs ne sont pas rares; par exemple au Nouveau-Brunswick, 40% des puits > 50 µg Mn/L**

Conclusions

- ◉ **Revoir le consensus scientifique selon lequel le Mn dans l'eau est inoffensif?**
- ◉ **Ces résultats doivent être répliqués**
- ◉ **La suite:**
 - **Visualisation de la présence de Mn dans le cerveau à l'aide d'un IRM; étude pilote en cours sur 10 enfants fortement exposés/ 10 faiblement exposés**
 - **Analyses du Mn dans les dents décidues: permet une évaluation rétrospective de l'exposition**
 - **Environ 50% des enfants ont diminués leur exposition au Mn, une étude de suivi permettrait d'étudier la question de la réversibilité les déficits cognitifs**