



Société de Toxicologie Clinique



RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Exposition au mercure organique et grossesse : prise en charge de la femme enceinte et de l'enfant à naître

Méthode Recommandations pour la pratique clinique

ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE

Décembre 2017

Cette recommandation de bonne pratique a reçu le label de la HAS. Ce label signifie que cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon les procédures et les règles méthodologiques préconisées par la HAS. Toute contestation sur le fond doit être portée directement auprès de la Société de Toxicologie Clinique.

Table des matières

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS	II
CONVERSION DES UNITES	IV
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	V
LISTE DES ANNEXES	VII
PARTICIPANTS	VIII
INTRODUCTION	1
1. Choix du thème des recommandations – Saisine	1
2. Objectifs des recommandations	1
3. Liste des questions abordées.....	2
4. Limites des recommandations.....	2
5. Populations concernées.....	3
6. Bénéfices attendus des recommandations.....	3
METHODE DE TRAVAIL.....	5
1. Méthode « Recommandations pour la Pratique Clinique ».....	5
1.1. Acteurs	5
1.1.1. Coordination du projet	5
1.1.2. Comité d'organisation.....	5
1.1.3. Groupe de travail	5
1.1.4. Groupe de lecture.....	6
1.2. Recherche documentaire	6
1.2.1. Sources d'information	7
1.2.1.1. Bases de données bibliographiques.....	7
1.2.1.2. Sites Internet.....	7
1.2.1.3. Autres sources d'information	8
1.2.2. La recherche documentaire sur <i>Medline</i>	8
1.2.2.1. Stratégie de recherche	8
1.2.2.2. Méthode de tri des articles	8
1.2.2.3. Analyse de la qualité de la littérature	10
1.2.2.4. Résultats.....	10
1.3. Gradation des recommandations.....	11

2. Gestion des conflits d'intérêts	11
--	----

ARGUMENTAIRE BIBLIOGRAPHIQUE 12

1. Quelles sont les sources d'exposition de la population générale au mercure organique ?.....	12
► Données de la littérature	12
1.1. Sources de mercure dans l'environnement	12
1.1.1. Sources primaires de mercure dans le monde.....	13
Sources naturelles	13
Sources anthropiques.....	13
1.1.2. Sources secondaires de mercure	14
1.2. Devenir dans l'environnement	15
1.2.1. Atmosphère.....	15
1.2.2. Sols	15
1.2.3. Eaux et sédiments	16
1.2.4. Organismes aquatiques.....	17
1.2.5. Organismes terrestres, y compris les végétaux et les champignons	17
1.3. Données de contamination.....	21
1.3.1. Méthylmercure	21
1.3.1.1. Poissons et mammifères marins	21
1.3.1.2. Aliments autres que les produits de la mer	24
1.3.1.3. Lait maternel	24
1.3.2. Autres formes de mercure	25
1.4. Valeurs sanitaires et environnementales - Règlementation.....	30
1.4.1. Qualité des eaux de consommation.....	30
1.4.2. Qualité de l'air	30
1.4.3. Teneurs maximales dans l'alimentation	31
► Synthèse.....	32
► Recommandations.....	34
2. Quels sont les indicateurs biologiques utilisables pour l'évaluation de l'exposition au mercure organique ?	35
► Données de la littérature	35
2.1. Propriétés physico-chimiques.....	35
2.2. Toxicocinétique.....	36
2.2.1. Absorption.....	36
2.2.2. Distribution	36
2.2.3. Métabolisme	37
2.2.4. Elimination	37
2.3. Techniques d'analyse.....	38
2.3.1. Prélèvements et précautions pré-analytiques	39
2.3.1.1. Sang	39
2.3.1.2. Urines	39
2.3.1.3. Phanères (cheveux, ongles).....	39
2.3.2. Transport.....	40
2.3.3. Préparation des échantillons	40
2.3.4. Techniques analytiques.....	41
2.3.4.1. Méthodes potentiométriques ou voltampérométriques	41

2.3.4.2. Méthodes analytiques nucléaires	42
2.3.4.3. Méthodes physico-chimiques	42
2.3.5. Assurance qualité	43
2.4. Choix et validité des biomarqueurs d'exposition.....	44
2.4.1. Sang.....	44
2.4.1.1. Sang total et érythrocytes	44
2.4.1.2. Plasma - sérum	45
2.4.1.3. Sang du cordon.....	45
2.4.2. Urines	45
2.4.3. Phanères (cheveux, ongles)	45
2.4.3.1. Cheveux	45
2.4.3.2. Ongles.....	47
2.4.4. Lait maternel	47
2.4.5. Tissus (placenta, cordon)	47
► Synthèse.....	48
► Recommandations.....	49
3. Quels sont les effets sur la santé du mercure organique ? Parmi eux, le(s)quel(s) peut-on considérer comme le ou les effet(s) critique(s) ? Que connaît-on des relations dose-effet pour ces effets critiques ?	50
► Données de la littérature	50
3.1. Effets sur la santé.....	50
3.2. Données épidémiologiques sur les effets neurologiques du méthylmercure analysées dans le dernier avis de l'EFSA en 2012	50
3.2.1. Exposition massive	50
3.2.2. Exposition chronique aux faibles doses	51
3.2.2.1. Nouvelle Zélande.....	52
3.2.2.2. Iles Féroé	52
3.2.2.3. Seychelles.....	54
3.2.2.4. Autres régions	56
3.3. Nouvelles observations de la toxicité humaine du méthylmercure depuis le dernier avis de l'EFSA en 2012	57
3.3.1. Iles Féroé.....	57
3.3.2. Seychelles.....	60
3.3.3. Autres régions	62
► Synthèse.....	67
► Recommandations.....	68
4. Quels sont les niveaux d'exposition au mercure organique ? Peut-on identifier une ou des population(s) sur le(s)quelle(s) devrait porter prioritairement la surveillance de l'exposition au MeHg ?	69
► Données de la littérature	69
4.1. Approche indirecte	69
4.1.1. Valeurs Toxicologiques de Référence	69
4.1.2. Estimation de l'exposition des populations	72
4.1.3. Caractérisation du risque	76
4.2. Approche directe	78
4.2.1. Valeurs seuils.....	78
4.2.2. Estimation de l'exposition des populations	79
4.2.3. Caractérisation du risque	85
► Synthèse.....	87

►	Recommandations.....	89
5.	Un dépistage systématique d'une surexposition au mercure organique est-il à recommander ? Si oui, quelles sont les populations cibles et quelles en sont les modalités ?	90
►	Données de la littérature	90
5.1.	Populations sensibles.....	90
5.2.	Dépistage de la surexposition au méthylmercure	92
5.2.1.	Principes du dépistage	92
5.2.2.	Dépistage des niveaux de mercure élevés dans la population générale et les populations à risque.....	93
5.2.2.1.	Populations cibles du dépistage	93
5.2.2.2.	Outils du dépistage.....	94
5.2.2.3.	Calendrier du dépistage	94
5.3.	Suivi médical de l'exposition au méthylmercure	94
5.3.1.	Populations cibles pour le suivi médical	94
5.3.2.	Outils du suivi médical	95
5.3.3.	Rythmicité de la surveillance	95
5.3.3.1.	Suivi des femmes enceintes	95
5.3.3.2.	Suivi des enfants allaités et/ou nés d'une mère dont la surveillance biologique de l'exposition de MeHg a été élevée au cours du dernier semestre de la grossesse.	96
5.4.	Transmission et conservation des résultats du dépistage et de la surveillance biologique de l'exposition	99
►	Synthèse.....	100
►	Recommandations.....	101
6.	En cas de surexposition au mercure organique, quelle devrait être la conduite à tenir, en fonction du niveau d'exposition ? Quel est le seuil de mercure capillaire chez la mère à considérer pour envisager l'utilisation de chélateurs du mercure et dans ces cas selon quelles modalités ? Quel est le seuil de mercure capillaire chez la mère à partir duquel il convient de discuter d'une interruption médicale de grossesse ?	103
►	Données de la littérature	103
6.1.	Réduction de l'exposition au MeHg.....	103
6.1.1.	Identification de la source.....	104
6.1.2.	Emission d'avis appropriés.....	104
6.1.2.1.	Recommandations alimentaires.....	104
6.1.2.2.	Education et information des consommateurs.....	106
6.2.	Traitement des femmes enceintes, fœtus et nouveau-nés par chélation.....	109
6.2.1.	Principe de la chélation	109
6.2.2.	Chélateurs du mercure disponibles en France.....	109
6.2.2.1.	Efficacité du DMSA pour le traitement des intoxications par le MeHg.....	110
6.2.2.2.	Tolérance du DMSA.....	111
6.2.2.3.	Utilisation du DMSA pendant la grossesse.....	112
6.2.2.4.	Prescription et coût du traitement.....	113
6.2.3.	Indication de la chélation chez la femme enceinte et les nouveau-nés exposés au MeHg	113
6.3.	Interruption médicale de grossesse.....	115
►	Synthèse.....	117
►	Recommandations.....	120

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	123
---	------------

ANNEXES.....	136
---------------------	------------

Liste des sigles et abréviations

AAS	Spectrométrie d'absorption atomique
AFS	Spectrométrie de fluorescence atomique
AFSSA	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AFVS	Association Familles Victimes du Saturnisme
AGPI	Acide Gras Polyinsaturés
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARS	Agence Régionale de Santé
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BMDL	Benchmark Dose Level
CAPTIV	Centre Antipoison et de Toxicovigilance
CNGOF	Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français
CIANE	Collège Interassociatif Autour de la Naissance
CISS	Collectif Interassociatif sur la Santé
CMG	Collège de Médecine Générale
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
BRGM	Bureau des Recherches Géologiques et Minières
DGS	Direction Générale de la Santé
DHTP	Dose Hebdomadaire Tolérable Provisoire
DMSA	Acide dimercaptosuccinique
EAT	Etude de l'Alimentation Totale
EFSA	European Food Safety Authority
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
Hg	Mercure
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICP-MS	Spectrométrie de masse couplée à un plasma induit par haute fréquence
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
INERIS	Institut National de l'Environnement et des Risques
INRA	Institut National de la Recherche Agronomique
InVS	Institut de Veille Sanitaire (Santé Publique France depuis le 1 ^{er} mai 2016)
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
LOD	Limite de Détection
LOQ	Limite de Quantification
MeHg	Méthylmercure
NAA	Analyse par activation neutronique
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level

NRC	National Research Council
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
p.c.	Poids corporel
PCB	Polychlorobiphényles
PNNS	Programme National Nutrition Santé
RBP	Recommandations de Bonne Pratique
SCDNS	Seychelles Child Development Nutrition Study
SCDS	Seychelles Child Development Study
SERA	Association Santé-Environnement en Rhône Alpes
SFMG	Société Française de Médecine Générale
SFN	Société Française de Néonatalogie
SFP	Société Française de Pédiatrie
SFSE	Société Française de Santé et Environnement
SFSP	Société Française de Santé Publique
SFTA	Société Française de Toxicologie Analytique
STC	Société de Toxicologie Clinique
US-EPA	United States Environmental Protection Agency
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

Conversion des unités

Dans un souci d'homogénéité, les unités de concentration ont été converties. Le tableau suivant donne les unités utilisées et les coefficients de conversion appliqués en fonction de la matrice.

Matrices	Unités utilisées	Conversion
Sol	µg/kg	= 1 ng/g = ppm
Eau	µg/L	= 1000 ng/L
Organismes terrestres, hormis aquatiques	µg/kg	= 1 ng/g = ppm
Organismes aquatiques	mg/kg	
Cheveux	µg/g	
Sang, Lait maternel	µg/L	

Liste des tableaux et figures

FIGURES

Figure 1.	Principaux flux (tonnes/an) du cycle biogéochimique du mercure.....	12
Figure 2.	Ceintures et principaux sites mercurifères dans le monde.....	13
Figure 3.	Distribution mondiale des émissions atmosphériques de mercure d'origine anthropique en 2010	14
Figure 4.	Cycle biogéochimique du mercure	15
Figure 5.	Carte de la Guyane française (www.iedom.fr/guyane/)	18
Figure 6.	Carte de la pression de l'orpaillage illégal sur le territoire du Parc Amazonien de Guyane.....	19
Figure 6.	Carte de l'orpaillage illégal en Guyane, Bilan 2015.....	20
Figure 8.	Espèces les plus contributives à la dose de mercure ingérée.....	27
Figure 9.	Les poissons détritivores fortement contributeurs de l'exposition au MeHg	28
Figure 10.	Les poissons carnassiers fortement contributeurs de l'exposition au méthylmercure.....	28
Figure 11.	Comparaison par secteur des concentrations en mercure dans les sédiments et les concentrations en mercure dans les poissons avec la densité de population	29
Figure 12.	Fenêtres de Susceptibilité et Neuro-développement.....	91
Figure 13.	Pourcentages de consommation et de mercure ingérés pour les espèces les plus contributives	107

TABLEAUX

Tableau 1.	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature.	10
Tableau 2.	Gradation des recommandations	11
Tableau 3.	Valeurs règlementaires pour le mercure	32
Tableau 4.	Etudes publiées depuis 2012 évaluant les effets neuro-comportementaux de l'exposition prénatale au MeHg dans les îles Féroé.....	58
Tableau 5.	Etudes publiées depuis 2012 évaluant les effets neuro-comportementaux de l'exposition prénatale au MeHg dans la République des Seychelles..	60
Tableau 6.	Etudes publiées depuis 2012 évaluant les effets neurocomportementaux de l'exposition prénatale au MeHg dans les autres régions du monde. ..	64
Tableau 7.	Valeurs Toxicologiques de Référence du MeHg (exprimées en mercure).	70
Tableau 8.	Données statistiques de l'exposition au MeHg par voie alimentaire ($\mu\text{g Hg/kg}$ de p.c. par semaine) par classe d'âge.	73
Tableau 9.	Fréquence de la surveillance biologique selon les niveaux de mercure dans les cheveux ou le sang maternels pendant la grossesse.	96

Tableau 10. Indications d'un contrôle de la concentration sanguine ou capillaire au 6 ^{ème} mois de vie.	98
Tableau 11. Suivi en fonction des résultats au 6 ^{ème} mois de vie.	98

Liste des annexes

- Annexe 1. Saisine de la DGS.
- Annexe 2. Courrier de l'ARS Guyane.
- Annexe 3. Stratégie de recherche documentaire.
- Annexe 4. Principaux résultats des études menées en Guyane.
- Annexe 5. Affiches éditées par l'ARS Guyane, juin 2013.

Participants

Les déclarations d'intérêts des experts ayant participé à l'une ou plusieurs réunions de travail sont consultables sur le site de la HAS (www.has-sante.fr).

Promoteurs

Société de Toxicologie Clinique (STC), avec le soutien financier de la Direction Générale de la Santé (DGS), du Ministère de l'Outremer et de l'ARS Guyane.

Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour l'élaboration de ces recommandations de bonne pratique.

Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF)

Société Française de Médecine Générale (SFMG)

Société Française de Néonatalogie (SFN)

Société Française de Pédiatrie (SFP)

Société Française de Santé et Environnement (SFSE)

Société Française de Santé Publique (SFSP)

Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA)

Société de Toxicologie Clinique (STC)*

Collège de Médecine Générale (CMG)

Collège Interassociatif Autour de la Naissance (CIANE)

Collectif Interassociatif sur la Santé (CISS)

Association Santé-Environnement en Rhône Alpes (SERA)

Association Familles Victimes du Saturnisme (AFS)

(*) Cet organisme a proposé plusieurs experts pour ce projet.

Groupe de travail

Dr Christine Tournoud, médecin urgentiste, toxicologue, Strasbourg – Présidente du groupe de travail – chef de projet

Dr Lise Capaldo, pharmacien, toxicologue, Bordeaux – chargée de projet

Dr Muriel Dhénain, Saint Denis – chef de projet HAS

Dr Robert Garnier, médecin du travail, toxicologue, Paris

Dr Elisabeth Gnansia, docteur en génétique, Paris

Pr Pierre-Henri Jarreau, pédiatre, néonatalogiste, Paris
Dr Magali Labadie, médecin urgentiste, toxicologue, Bordeaux
Pr Christian Moesch, toxicologue analyste, Limoges
Dr Patrick Nisse, médecin du travail, toxicologue, Lille
Pr Philippe Quénel, épidémiologiste, docteur en santé publique, Rennes
Dr Chadi Yazbeck, gynécologue-obstétricien, docteur en santé publique, Paris

Groupe de lecture

Emmanuelle Amar, infirmière épidémiologiste, Lyon
Dr Alexandra Benachi, médecin gynécologue, Paris
Stéphanie Bernard, sage-femme, Cayenne
Dr Jean-Yves Breurec, médecin généraliste et addictologue, Pontorson
Dr Paul Brousse, médecin de santé publique, Cayenne
Dr Sylvie-Françoise Brunet, médecin généraliste, Salles d'Angle
Dr Gabriel Carles, médecin gynécologue-obstétricien, St Laurent du Maroni
Dr Patrick Carlier, médecin généraliste, Paris
Dr Pascal Chaud, médecin inspecteur de santé publique, Lille
Dr Murielle Chiron, médecin biologiste, Cayenne
Marie Christine Delille, sage-femme, Bordeaux
Dr Fleur Delva, médecin de santé publique, Bordeaux
Yannick Dominique, biologiste spécialiste en écotoxicologie aquatique, Nouméa
Dr Pierre André Dube, pharmacien toxicologue, Québec, Canada
Dr Françoise Eltges, médecin inspecteur de santé publique, Cayenne
Dr Anne Favre, médecin pédiatre et néonatalogiste, Cayenne
Dr Françoise Fleury, médecin généraliste, Association Famille Victimes du Saturnisme, Paris
Dr Nadine Fréry, pharmacien épidémiologiste, Agence nationale de santé publique, Paris
Dr Anne Garat, pharmacien toxicologue analyste, Lille
Dr Françoise Giraud, médecin du travail, Bordeaux
Eric Godard, ingénieur génie sanitaire, Fort de France
Dr Jean-Pierre Goullé, pharmacien toxicologue analyste, Rouen
Dr Michel Joubert, médecin urgentiste, Brazzaville
Dr Stéphanie Kleinlogel, médecin du travail, Strasbourg
Dr Véronique Lambert, médecin échographiste, St Laurent du Maroni
Dr Jean-Paul Langhendries, médecin pédiatre, néonatalogiste et pharmacologue, Liège, Belgique
Dr Jean Laversanne, médecin urgentiste, Cayenne
Caroline Le Du, sage-femme, Bordeaux
Dr Emmanuel Lopez, médecin pédiatre et néonatalogiste, Tours

Dr Stéphane Malard, médecin du travail et toxicologue, Nancy

François Mansotte, ingénieur génie sanitaire, Alençon

Dr Stéphane Marret, médecin pédiatre, néonatalogiste et neurologue, Rouen

Dr Elise Martin, médecin pédiatre, Cayenne

Dr Rémy Pignoux, médecin généraliste, Maripasoula

Pr Alain Pineau, pharmacien toxicologue analyste, Nantes

Dr Joel Poupon, pharmacien toxicologue analyste, Paris

Dr Françoise Venditelli, médecin gynécologue-obstétricien, Clermont Ferrand

Dont 10 professionnels de santé exerçant en Guyane

INTRODUCTION

1. Choix du thème des recommandations – Saisine

La Société de Toxicologie Clinique (STC) a été sollicitée en juillet 2014 par la Direction Générale de la Santé (DGS) afin d'établir des recommandations à l'intention des professionnels de santé concernant la prise en charge des femmes enceintes et de leur(s) enfant(s) à naître, exposés au mercure du fait de leur environnement (Annexe 1.). Cette sollicitation répond à une requête formulée début 2014 par l'Agence Régionale de Santé (ARS) de Guyane concernant l'évaluation biométriologique de l'exposition mercurielle, la surveillance et la prise en charge des femmes enceintes de Guyane ainsi que la surveillance et le suivi de leurs enfants (Annexe 2.).

En effet, depuis plusieurs décennies, l'utilisation du mercure élémentaire dans les activités d'orpaillage, en Guyane, a entraîné une contamination importante et répétée de l'environnement. Actuellement, l'orpaillage clandestin, ainsi que la remobilisation des stocks de mercure existants à partir des sols et sédiments contaminés, contribuent à une contamination des populations locales. Le mercure qui pénètre dans les milieux aquatiques est converti en méthylmercure (MeHg), forme organique du mercure, par des processus microbiens naturels et s'accumule dans les réseaux trophiques aquatiques. L'homme est exposé au MeHg principalement par la consommation de poissons contaminés, en particulier les espèces de poissons prédateurs. La toxicité du MeHg est essentiellement neurologique ; la contamination *in utero* des enfants étant la plus préoccupante.

Pour répondre aux questions posées par la DGS et l'ARS, la STC a décidé de solliciter d'autres sociétés savantes et de rédiger des recommandations selon la méthodologie de l'HAS. L'élaboration des recommandations de bonne pratique (RBP) repose d'une part, sur l'analyse et la synthèse critique de la littérature médicale disponible et d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème des recommandations.

2. Objectifs des recommandations

Ces RBP basées sur les connaissances scientifiques et le retour d'expérience des pratiques professionnelles ont pour thème la surveillance médicale des femmes enceintes exposées au mercure organique et de leurs enfants exposés *in utero*.

Ces recommandations répondent à un triple objectif :

- identifier les risques sanitaires spécifiques liés à l'exposition au mercure organique ;
- définir les modalités de surveillance médicale des populations exposées ;

- proposer des mesures de prévention adaptées à ces risques.

3. Liste des questions abordées

Pour répondre à ces objectifs, le travail a été divisé en 6 questions concernant les niveaux et les déterminants de l'exposition des femmes au mercure organique et les risques sanitaires associés :

- Quelles sont les sources d'exposition de la population générale au mercure organique ?
- Quels sont les indicateurs biologiques utilisables pour l'évaluation de l'exposition humaine au mercure organique ?
- Quels sont les effets sur la santé du mercure organique ? Parmi eux, le(s)quel(s) peut-on considérer comme le ou les effet(s) critique(s) ? Que connaît-on des relations dose-réponse pour ces effets critiques ?
- Quels sont les niveaux d'exposition au mercure organique ? Peut-on identifier une ou des population(s) sur le(s)quelle(s) devra(en)t être porter prioritairement la surveillance de l'exposition au mercure organique ?
- Un dépistage systématique d'une surexposition au mercure organique est-il à recommander ? Si oui, quelles sont les populations cibles et quelles en sont les modalités ?
- En cas de découverte d'une surexposition au mercure organique, quelle devrait être la conduite à tenir, en fonction du niveau d'exposition ? Quel est le seuil de mercure capillaire chez la mère à considérer pour envisager l'usage de chélateurs du mercure et dans ces cas selon quelles modalités ? Quel est le seuil de mercure capillaire chez la mère à partir duquel il convient de discuter d'une interruption médicale de grossesse ?

4. Limites des recommandations

Le champ des recommandations est limité à l'évaluation et la prévention des risques découlant de l'exposition humaine au mercure organique. Ainsi, les expositions au mercure métallique (source : orpillage, thermomètre à mercure) et inorganique (source : amalgame dentaire, crèmes cosmétiques éclaircissantes) ne sont pas traitées dans ce travail.

Les objectifs de ces recommandations ne concernent pas la prise en charge diagnostique et thérapeutique des risques médicaux liés à l'exposition au mercure organique d'autres populations que les femmes enceintes et les enfants qu'elles portent.

Sont également exclues du champ de l'analyse et ne sont pas traitées dans ces recommandations les expositions aiguës au mercure organique.

Conformément à la note de cadrage et par convention, ce rapport concerne seulement l'exposition environnementale au mercure organique. L'exposition aux dérivés organiques du mercure utilisés comme conservateurs, en particulier l'exposition au thiomersal, est exclue du cadre de la présente recommandation.

5. Populations concernées

> Patients concernés

Ces recommandations s'adressent au couple mère-enfant exposé au MeHg.

> Professionnels concernés

Ces recommandations sont destinées :

- aux gynécologues-obstétriciens, médecins généralistes et sages-femmes qui ont en charge le suivi de grossesse des femmes enceintes ;
- aux néonatalogistes et pédiatres assurant le suivi des nouveau-nés et des jeunes enfants ;
- aux sages-femmes et infirmières des services de gynécologie-obstétrique, de néonatalogie et de pédiatrie ;
- à tous les médecins participant à la prise en charge des femmes enceintes et/ou de leurs enfants : médecins scolaires et médecins de PMI, médecins de centres de prévention et de soins ;
- aux associations de patients intervenant dans le champ de la naissance ;
- aux nutritionnistes ou diététiciens en particulier ceux qui sont amenés à prendre en charge les femmes enceintes et à intervenir dans l'éducation dans les programmes de santé publique ;
- aux représentants des pouvoirs publics.

6. Bénéfices attendus des recommandations

Le bénéfice escompté de ces recommandations est la prévention des effets toxiques du mercure organique.

Ces recommandations de bonne pratique permettront l'amélioration et l'harmonisation de la surveillance et du suivi des femmes enceintes exposées au mercure organique et de définir le contenu des visites prénatales.

METHODE DE TRAVAIL

1. Méthode « Recommandations pour la Pratique Clinique »

Afin de répondre à ces questions et élaborer des recommandations de bonne pratique, la STC a décidé de recourir à la méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC), méthode préférentielle à la Haute Autorité de Santé (HAS) : elle a pour objectif de rédiger un nombre limité de recommandations concises, gradées, en accord avec les niveaux de preuve identifiés, non ambiguës, répondant aux questions posées. Cette méthode est décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique.

1.1. Acteurs

1.1.1. Coordination du projet

Le déroulement d'une RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS qui s'assure de la conformité du travail à la méthode d'élaboration des RPC de la HAS.

1.1.2. Comité d'organisation

Le groupe de pilotage est constitué par les membres de la société savante promotrice, la Société de Toxicologie Clinique (STC).

1.1.3. Groupe de travail

Le groupe de travail est pluridisciplinaire et représentatif des différents domaines et modes d'exercice professionnels concernés par le thème. Les professionnels sont d'origines géographiques diverses.

Hors le chargé de projet et le chef de projet, le groupe de travail était constitué de 8 participants, dont le président du groupe de travail :

- 3 membres de la STC
- 1 membre de la SFTA
- 1 membre du CNGOF
- 1 membre de la SFSE
- 1 membre de la SFP et de la SFN
- 1 membre de la SFSP

D'autres sociétés savantes ont été sollicitées (SFMG, CMG) mais n'ont pas souhaité participer au projet, essentiellement par manque de disponibilité de leurs membres en raison de projets parallèles. Aucune des associations d'utilisateurs sollicitées n'a répondu favorablement. Plusieurs d'entre elles (CIANE, CISS, SERA) ont été contactées et ont décliné l'offre pour différentes raisons : méconnaissance du sujet, manque de disponibilité des membres de l'association. Ainsi, les associations sont uniquement représentées dans le groupe de lecture.

1.1.4. Groupe de lecture

Soixante-cinq professionnels de santé et de bénéficiaires des recommandations, intéressés par le thème traité ont été sollicités pour faire partie du groupe de lecture.

- 1 membre de l'AFVS (Association des Familles Victimes du Saturnisme)
- 1 représentant des sociétés amérindiennes
- 6 épidémiologistes
- 1 chercheur du MNHN
- 4 ingénieurs sanitaires
- 4 médecins de santé publique
- 5 pharmaciens toxicologues analystes
- 1 pharmacien toxicologue
- 3 médecins urgentistes
- 6 médecins généralistes
- 9 médecins pédiatres dont certains qualifiés en néonatalogie, épidémiologie, neurologie et pharmacologie
- 1 médecin addictologue
- 1 médecin échographiste spécialiste du diagnostic anténatal
- 10 médecins gynécologues-obstétriciens
- 5 médecins du travail
- 3 sages-femmes
- 1 médecin biologiste
- 1 biologiste spécialiste en écotoxicologie aquatique
- 1 infirmière épidémiologiste
- 1 médecin réanimateur médical

1.2. Recherche documentaire

La recherche documentaire est une étape clef lors de l'élaboration de tout document scientifique de qualité. Elle vise à obtenir de façon exhaustive la littérature scientifique de bonne qualité méthodologique sur le sujet. Celle-ci a été systématique, hiérarchisée et structurée.

Une première recherche bibliographique a été réalisée en avril 2015 ; elle a ensuite été actualisée jusqu'à la publication des recommandations.

1.2.1. Sources d'information

1.2.1.1. Bases de données bibliographiques

Les bases de données documentaires utilisées ont été :

- Pour la littérature anglophone : Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis) ;
- Pour la littérature francophone : Banque de données en santé publique (BDSP, France).

1.2.1.2. Sites Internet

Les sites Internet des institutions gouvernementales, des agences d'évaluation nationales et internationales, des sociétés savantes nationales ou internationales permettent d'obtenir des documents pertinents qui sont très rarement référencés dans les bases de données bibliographiques (recommandations de bonne pratiques, rapports d'évaluation technologique, revues systématiques,...).

Information francophone :

- Catalogue et Index des Sites Médicaux de langue française - Cismef
- Santé Publique France (Anciennement Institut de Veille Sanitaire InVS)
- Institut Nationale de Recherche et de Sécurité – INRS
- Sites des sociétés savantes impliquées dans le projet

Information anglophone:

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry – ATSDR
- Centers for Disease Control and Prevention – CDC
- European Food Safety Authority – EFSA
- United States - Environmental Protection Agency – US-EPA
- Food and Drug Administration – FDA
- International Toxicity Estimates for Risk Peer Review – ITER-PR
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives – JECFA
- National Research Council – NRC
- National Institute for Public Health and the Environment – RIVM
- World Health Organization – WHO

1.2.1.3. Autres sources d'information

La recherche documentaire a été complétée par une contribution bibliographique des experts des groupes de travail. En outre, l'examen des références bibliographiques citées dans les articles analysés a permis de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'informations.

1.2.2. La recherche documentaire sur *Medline*

1.2.2.1. Stratégie de recherche

La recherche documentaire a été élaborée avec l'aide du service documentaire de la HAS permettant de traduire les questions posées en équation de recherche, c'est-à-dire traduire ces questions et les concepts qui en découlent en langage normalisé pour interroger de façon structurée les bases de données bibliographiques.

Plusieurs rapports des agences internationales avec revue de la littérature existante ayant été publiés précédemment, il a été décidé de partir du rapport le plus récent, c'est-à-dire celui de l'European Food Safety Authority (EFSA), publié en 2012 (1) et d'analyser la bibliographie parue depuis cette date. Néanmoins, des publications antérieures à cette recherche mais jugées pertinentes par les membres du groupe de travail ont été incluses dans la bibliographie.

Un tableau détaillé présentant les équations de recherche utilisées et les étapes successives de l'analyse de la littérature scientifique, en soulignant les résultats en termes de nombre de références obtenues est présenté en Annexe 3. Une même référence peut être retrouvée dans des recherches différentes.

1.2.2.2. Méthode de tri des articles

Une première sélection des articles a été réalisée par lecture du titre et du résumé. Certains articles ont été écartés seulement à la lecture du titre s'ils ne remplissaient pas les critères d'inclusion. Dans le doute, si le titre n'était pas suffisamment explicite, le résumé a été lu.

Les articles retenus de cette première sélection ont été classés, d'après leur résumé, selon les questions définies par le groupe de pilotage. Les articles sélectionnés ont ensuite été lus en intégralité, et seuls ceux qui remplissaient les critères d'inclusion ont été gardés pour analyse.

> Critères de sélection des articles

Ont été inclus dans la revue systématique de la littérature, les types de publications suivantes :

- Recommandations de bonne pratique (revue systématique + avis d'experts pluridisciplinaires + avis de représentants d'usagers) publiées depuis janvier 2012 ;
- Revues systématiques d'essais contrôlés, avec ou sans méta-analyse, depuis janvier 2012 ;
- Essais contrôlés randomisés ou non, publiés depuis janvier 2012 et dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question ;
- Etudes de cohorte et études comparatives publiées depuis janvier 2012 et dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question.

Pour certaines questions prévues dans les recommandations, si les études issues de la recherche systématique ne permettaient pas de conclure, une recherche supplémentaire a été effectuée, soit centrée spécifiquement sur le thème, soit en étendant la recherche aux études de plus faible niveau de preuve.

> Critères d'exclusion

Ont été exclus dans la revue systématique, les types de publications suivants :

- Etudes de cas, cas cliniques ;
- Lettres, éditoriaux ;
- Résumés et actes de colloques.

N'ont également pas été retenues, les études suivantes :

- Etudes évaluant l'exposition à des formes de mercure autre que le MeHg : mercure métallique (orpaillage, thermomètre à mercure), inorganique (amalgame dentaire, crèmes cosmétiques éclaircissantes) et thiomersal (vaccin);
- Etudes traitant d'expositions professionnelles (dentistes, orpailleurs) ;
- Tests in vitro, études expérimentales chez l'animal.

Seules les études épidémiologiques humaines évaluant l'exposition environnementale au MeHg à l'aide de biomarqueurs ont été retenues.

1.2.2.3. Analyse de la qualité de la littérature

Après les deux premières phases d'identification et de sélection des articles, l'analyse de la qualité de la littérature a permis de retenir ceux dont les résultats ont été par la suite retenus pour rédiger l'argumentaire scientifique. L'analyse de la littérature s'est faite en utilisant la méthode et les niveaux de preuve recommandés par la HAS (cf. Guide ANAES), adaptés à la spécificité du thème qui ne traite pas uniquement de données humaines mais également de données expérimentales, de métrologie d'ambiance, d'exposition externe et de biométrie (Tableau 1.).

Tableau 1. Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (adapté du guide ANAES).

Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Meta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décisions basées sur des études bien menées <i>Revues systématiques d'études expérimentales et métrologiques bien conduites (prenant en compte la pertinence des méthodes de mesure, les éventuelles relations dose-effet ou dose-réponse et la convergence des résultats obtenus)</i>
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Etudes comparatives non randomisées bien menées Etude de cohorte <i>Etudes métrologiques bien conduites dans un échantillon représentatif de la population générale</i>
Niveau 3 Etude cas-témoin
Niveau 4 Etudes comparatives comportant des biais importants Etudes rétrospectives Séries de cas

1.2.2.4. Résultats

La recherche documentaire systématique a été réalisée de janvier 2012 à août 2015 et a été limitée aux publications en langues anglaise et française. Pour la question 1, relative aux sources d'exposition au MeHg, le dernier rapport datant de 2013, la recherche a porté sur les publications postérieures à 2013.

Au total,

- 686 références ont été identifiées ;
- 496 articles ont été analysés ;
- 80 articles ont été retenus.

Certaines références, non sélectionnées par cette stratégie, mais associées à ces publications ont par ailleurs été ajoutées.

1.3. Gradation des recommandations

En fonction des données fournies par la littérature et de l'avis des professionnels, les recommandations proposées sont classées en grade A, B ou C selon l'échelle établie par la HAS (Tableau 2.).

Tableau 2. Gradation des recommandations (d'après le « Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations », HAS, janvier 2000 (2)).

A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

En l'absence d'études disponibles, les recommandations sont non gradées et sont élaborées sur un accord d'experts au sein du groupe de travail après consultation du groupe de lecture.

2. Gestion des conflits d'intérêts

Aucun conflit d'intérêt direct ou indirect avec le thème des recommandations n'a été déclaré par les membres du groupe de travail.

ARGUMENTAIRE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Quelles sont les sources d'exposition de la population générale au mercure organique ?

► Données de la littérature

Cette partie a été rédigée à partir du dernier rapport de l'EFSA (2012) et celui de l'United Nations Environment Programme (UNEP) (2013) qui, tous deux, avaient réalisé, à l'échelle internationale, un bilan actualisé de la contamination de l'environnement par le mercure (1,3,4). Une synthèse en est présentée brièvement ci-dessous. Celle-ci a été complétée par un focus d'une part, sur la situation française et d'autre part, sur la situation spécifique de la Guyane française.

1.1. Sources de mercure dans l'environnement

Dans l'environnement, le mercure provient de sources naturelles et anthropiques (Figure 1.).

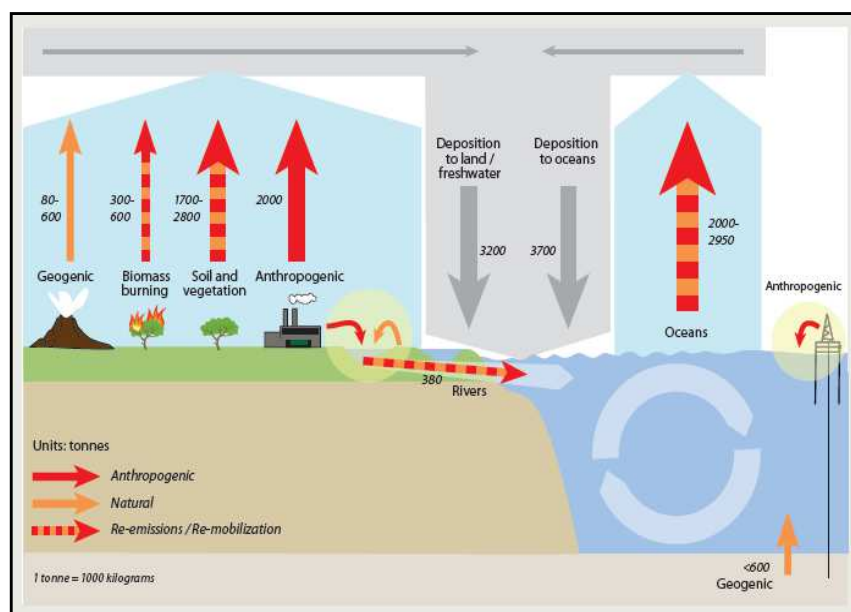


Figure 1. Principaux flux (tonnes/an) du cycle biogéochimique du mercure. Les flux naturels sont en orange et les flux anthropiques en rouge. Les flux issus de la remobilisation du mercure sont en pointillés orange et rouge dans *Global Mercury Assessment 2013*, p. 5. UNEP, 2013 (3). Image libre de droits.

Les sources anthropiques actuelles sont responsables d'environ 30 % des émissions annuelles de mercure dans l'air, 10 % proviennent de sources naturelles géologiques, et les 60 % restants proviennent de la « réémission » du mercure précédemment émis qui s'est accumulé au fil des décennies et des siècles dans les sols et les océans (3).

1.1.1. Sources primaires de mercure dans le monde

Sources naturelles

Le mercure est naturellement présent dans l'écorce terrestre notamment sous forme élémentaire (Hg^0) ou complexé au soufre (HgS ou cinabre). Toutefois, la répartition de ce métal à l'échelle de l'écosphère est très hétérogène. Ainsi, les zones d'activités géologiques, communément désignées « ceinture mercurifère », telles que les zones de subduction, de volcanisme, de fractures, de failles, ainsi que le long des plaques tectoniques, constituent les principales sources primaires de mercure (Figure 2.).

Les sources naturelles représentent environ 10 % des quelques 5500 à 8900 tonnes de mercure actuellement émises ou réémises chaque année dans l'atmosphère à partir de toutes les sources (3).

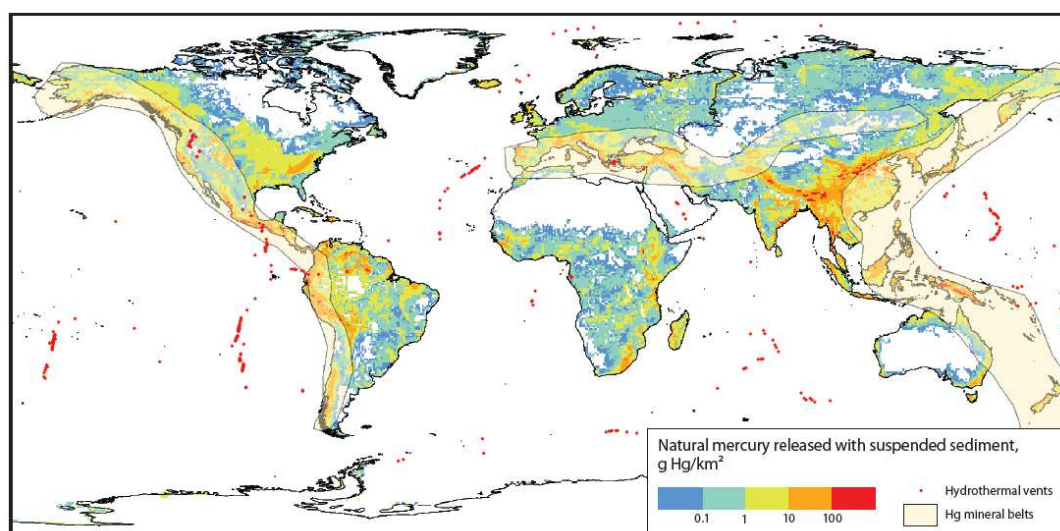


Figure 2. Ceintures et principaux sites mercurifères dans le monde. Les flux de mercure naturel associés aux sédiments des systèmes fluviaux, ainsi que les ceintures de mercure minéral et les sites hydrothermaux de mercure sont représentés dans *Technical Background Report for the Global Mercury Assessment 2013*, p. 71. AMAP/UNEP, 2013 (4). Image libre de droits.

Sources anthropiques

Les sources anthropiques de mercure sont nombreuses.

Les principales sources sont liées à l'activité industrielle : la production de chaleur et d'énergie à partir de combustibles fossiles (charbon en particulier) l'exploitation minière, la purification des minerais ou la production de ciment. Au cours de ces activités, le mercure est émis parce qu'il est présent en tant qu'impureté dans les combustibles ou les matières premières. On parle d'émissions ou de rejets de « sous-produits » ou « non intentionnels ».

Une deuxième catégorie de sources inclut des secteurs où le mercure est utilisé intentionnellement. L'exploitation minière aurifère conduit ainsi à l'utilisation intentionnelle de mercure pour extraire l'or des roches, des sols et des sédiments. La production de chlore, la production ou le bris de lampes fluorocompactes, à vapeur de mercure ou de tubes luminescents et l'incinération de déchets constituent d'autres sources primaires de mercure d'origine anthropique. Une autre source est l'utilisation du mercure dans les amalgames dentaires pour obturer les dents : fabrication, préparation et retrait de l'amalgame, mais aussi incinération ou mise en terre après le décès de personnes porteuses d'amalgames dentaires.

Les sources anthropiques d'émissions de mercure représentent environ 30 % de la quantité totale de mercure émise dans l'atmosphère, chaque année. Les émissions atmosphériques mondiales provenant de sources anthropiques ont été estimées entre 1010 et 4070 tonnes en 2013 (3).

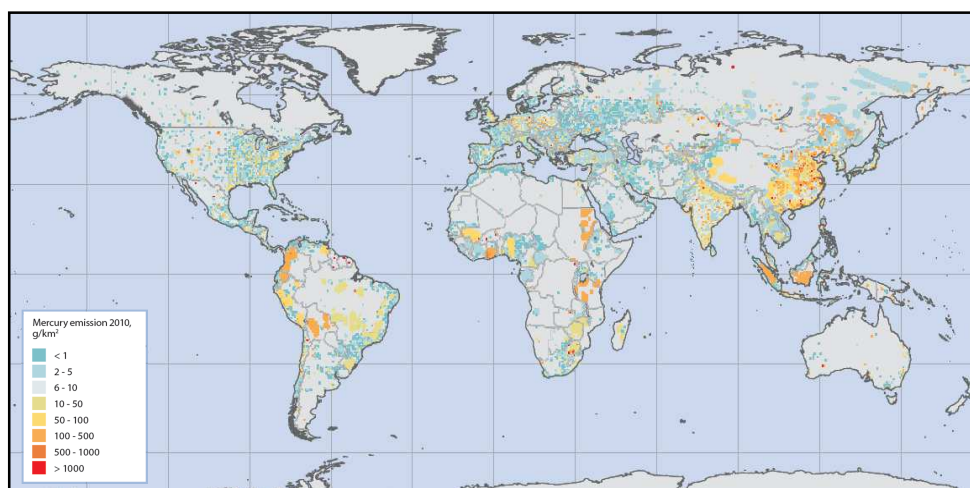


Figure 3. Distribution mondiale des émissions atmosphériques de mercure d'origine anthropique en 2010 dans *Global Mercury Assessment 2013*, p. 5. UNEP, 2013. (3). Image libre de droits.

1.1.2. Sources secondaires de mercure

Les réémissions constituent la troisième catégorie de sources, correspondant actuellement à environ 60 % des émissions de mercure dans l'air (3).

Les émissions atmosphériques de mercure, dérivées des rejets naturels et anthropiques passés, peuvent se redéposer et s'accumuler sur les sols, les eaux de surface et la végétation, constituant ainsi des sources secondaires à partir desquelles le mercure peut être remobilisé. La réémission est le résultat de processus naturels qui convertissent les formes inorganiques et organiques du mercure en mercure élémentaire. Le mercure peut être déposé et réémis plusieurs fois en suivant un cycle géochimique naturel complexe.

1.2. Devenir dans l'environnement

Le cycle biogéochimique naturel du mercure est complexe, notamment du fait d'une multitude d'échanges entre les différents compartiments de l'environnement : l'hydrosphère, l'atmosphère, la lithosphère, la biosphère. En outre, le mercure existe sous différents états physiques (solide, dissous, gazeux) et peut passer d'une forme chimique à une autre (particulaire, oxydée, réduite, inorganique, organique) (Figure 4.).

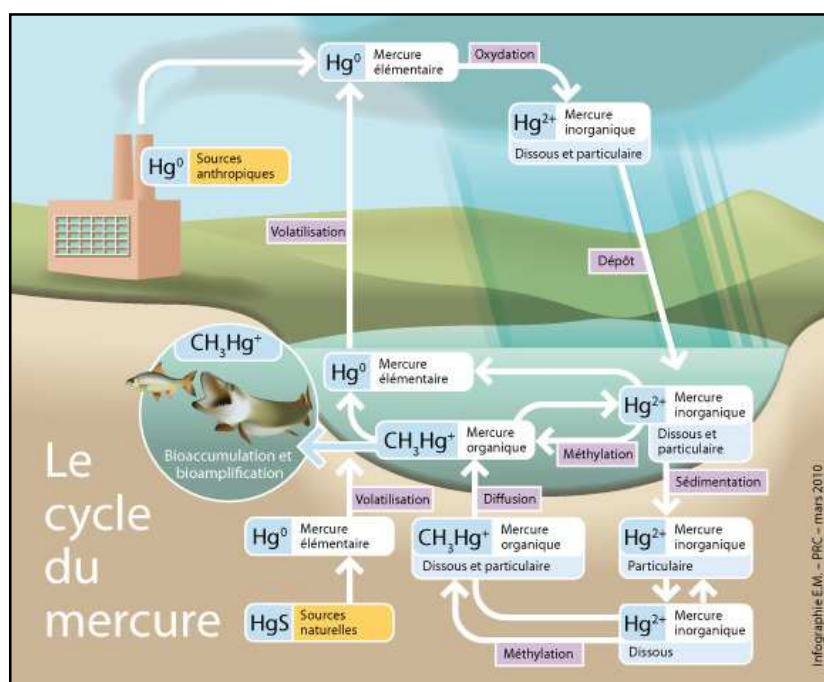


Figure 4. Cycle biogéochimique du mercure (5). Illustration É. Menneteau, unité de Prévention du risque chimique, CNRS. Reproduit avec permission.

1.2.1. Atmosphère

Le dégazage naturel de l'écorce terrestre et des océans alimente le compartiment atmosphérique en mercure élémentaire gazeux (Hg^0). Dans l'air, le mercure élémentaire est oxydé et il est déposé dans les écosystèmes terrestres et marins via les précipitations. La concentration de fond de mercure dans l'air, au niveau mondial, est considérée comme étant comprise entre 1,5 et 1,7 ng/m³ dans l'hémisphère nord et entre 1,1 et 1,3 ng/m³ dans l'hémisphère sud (1). Une fois dans l'atmosphère, les différentes formes chimiques se distribuent à l'échelle mondiale au gré des courants atmosphériques, pouvant ainsi parcourir de longues distances et impacter des sites distants.

1.2.2. Sols

Le mercure est naturellement présent dans l'écorce terrestre. En outre, le mercure atmosphérique peut être transféré aux continents, sous forme oxydée, par les

précipitations et contribuer à la concentration de mercure dans les sols. Une partie de ce mercure nouvellement déposée est réduite en mercure élémentaire et s'évapore rapidement à nouveau dans l'atmosphère (1). La teneur moyenne en mercure de la croûte terrestre est estimée de 50 à 90 µg/kg (6), avec des variations très importantes selon le fond géologique.

1.2.3. Eaux et sédiments

Des processus érosifs naturels contribuent à la libération du mercure contenu dans les sols, entraînant le déplacement des particules le long des bassins versants (éboulis, glissements de terrain, lessivage, lixiviation¹, infiltration, ...) et alimentant ainsi les cours d'eau en sédiments chargés en mercure. Les activités anthropiques, telles que la construction de routes, les défrichements et plus généralement la déforestation favorisent et accélèrent ces processus érosifs naturels (7). Enfin, le mercure est également transféré aux océans, sous forme oxydée, par les précipitations. Les formes inorganiques divalentes (mercuriques) sont alors, soit réduites dans les eaux de surface et réémises dans l'atmosphère, soit adsorbées sur les particules en suspension puis transférées dans les sédiments.

Des concentrations de mercure total comprises entre 0,0002 et 0,0005 µg/L ont été observées dans les systèmes marins et des concentrations plus élevées de l'ordre de 0,001 à 0,0201 µg/L ont été rapportées dans des eaux douces (1). En règle générale, en l'absence de mercure dans le sol, la concentration de mercure dans l'eau est inférieure à 0,005 µg/L, elle peut être beaucoup plus élevée, dans la fraction particulaire de l'eau (sédiments remis en suspension) et/ou en cas de fond géologique élevé ou de pollution environnementale.

Dans l'eau, le mercure est dissous ou adsorbé sur des particules en suspension. Le mercure dissous ou en suspension dans l'eau est principalement inorganique et sous la forme de mercure mercurique (Hg^{++}). Le mercure élémentaire gazeux (Hg^0) et le mercure mercurieux (monovalent : Hg^+) dissous sont des constituants mineurs (< 30 %), tout comme les formes méthylées dissoutes qui sont souvent inférieures à 20 % du mercure total. Cependant, ces formes organiques peuvent être présentes à des concentrations plus importantes, allant jusqu'à 50 % de mercure total dans certains contextes (4). Les lacs et les rivières sont généralement plus concernés que les

¹ Le phénomène de lixiviation, en milieu terrestre, correspond à un entraînement en profondeur d'éléments solubles par les eaux de pluie traversant le sol.

océans en raison d'une surface de sédiments plus importante par rapport au volume d'eau ; ceci entraîne une remobilisation plus importante de méthylmercure (MeHg) à partir des sédiments. Certaines eaux douces (rivières en aval des exploitations minières aurifères, des installations de production de chlore par électrolyse, des décharges...) peuvent également être des lieux importants de contamination par le mercure. D'autres écosystèmes peuvent être particulièrement favorables à la production de mercure organique, même avec des faibles dépôts de mercure, en raison de facteurs environnementaux tels que le faible pH, une masse organique importante, de vastes zones de terres humides et des cycles réguliers d'inondation qui accroissent la formation de MeHg.

1.2.4. Organismes aquatiques

Dans les écosystèmes aquatiques, les formes inorganiques de mercure (Hg^0 , Hg^+ et Hg^{2+}), peuvent être transformées en MeHg, principalement sous l'influence de micro-organismes aérobies et anaérobies. Une fois méthylé, le mercure est capable de s'accumuler au fil du temps (bioaccumulation) et de façon exponentielle d'un organisme aquatique à l'autre (bioamplification), depuis la base de la chaîne alimentaire (zooplanctons, invertébrés,...) jusqu'aux plus gros prédateurs. *In fine*, les poissons peuvent contenir des concentrations très élevées de mercure, jusqu'à 10^7 fois supérieures, pour les gros poissons prédateurs, à celles de l'eau dans laquelle ils évoluent ; constituant ainsi la principale source d'exposition humaine au mercure (8). Le mercure est présent dans tous les organes du poisson. Le compartiment musculaire représente le compartiment de stockage majoritaire, principalement en raison de son importance (60 % du poids du corps) ; la teneur en mercure n'étant pas en relation avec la masse grasseuse du poisson. Généralement, entre 80 et 100 % du mercure total contenu dans la chair de poisson sont sous forme de MeHg (1). Dans les fruits de mer, la part de MeHg par rapport au mercure total est comprise entre 50 et 80 % (1). Les données de contamination sont présentées dans le paragraphe 1.3.

1.2.5. Organismes terrestres, y compris les végétaux et les champignons

L'absorption de mercure par les plantes à partir du sol est faible et la concentration de mercure dans les fruits et légumes l'est donc également (9). Pour des concentrations dans les sols de 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, les facteurs de bioconcentration (en poids sec) dans les plantes varient de 0,01 à 1 pour les composés du mercure organique et de 0,01 à 0,3 pour les composés du mercure inorganique (10). Les concentrations de mercure total de 24 échantillons de riz naturel de quatre origines différentes étaient comprises, en Espagne, entre 1,3 et 7,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (limite de quantification (LOQ) 0,9 $\mu\text{g}/\text{kg}$) (1).

La concentration moyenne de mercure dans des champignons (*Suillus luteus*) variait, en Pologne, entre 95 et 280 µg/kg de poids sec dans les chapeaux, et entre 45 et 130 µg/kg dans les stipes (LOQ de 5 µg/kg de poids sec)(1).

Le mercure déposé à la surface des plantes peut être réémis lors de la combustion de la biomasse (feu de forêt ou brûlage agricole) (3).

Cas particulier de la Guyane

Le plateau des Guyanes, auquel la Guyane française appartient, est éloigné de la ceinture mercurifère ; sa roche mère présente donc des concentrations très faibles de mercure. Cependant, ses sols présentent de fortes concentrations de mercure dans les couches supérieures, jusqu'à dix fois supérieures à celles mesurées dans les sols tempérés. En effet, les sols de cette région, riches en oxyhydroxydes de fer et d'aluminium, constituent d'excellents pièges à mercure qui, au cours du temps (milliers voire millions d'années), ont accumulé à partir des apports atmosphériques de mercure issus du dégazage de l'écorce terrestre et des océans, de grandes quantités de mercure constituant aujourd'hui un important réservoir de métal sous forme inorganique (11).



Figure 5. Carte de la Guyane française (www.iedom.fr/guyane/)

En plus de cette richesse naturelle des sols, une partie de la contamination environnementale du bassin amazonien est liée aux activités d'orpaillage qui recourent au mercure pour amalgamer les microparticules d'or (Figure 6.). On estime que chaque

gramme d'or récupéré nécessite l'emploi de 1,3 gramme de mercure dont 25 % sont rejetés directement sur le sol et dans les cours d'eau, tandis que 75 % se volatilisent dans l'atmosphère lors des étapes de brûlage (Figure 7.). Ces rejets contribueraient cependant à moins de 5 % des concentrations cumulées de mercure dans les sols superficiels (12). A cette double contamination environnementale par diffusion atmosphérique et par apport direct de mercure dans le sol, les activités d'orpaillage contribuent également par la mise à nu des sols (érosion artificielle des sols et déforestation) à la remobilisation du mercure accumulé dans ceux-ci et à l'exportation vers le réseau hydrographique de particules fines chargées en mercure naturel ou anthropique (4).

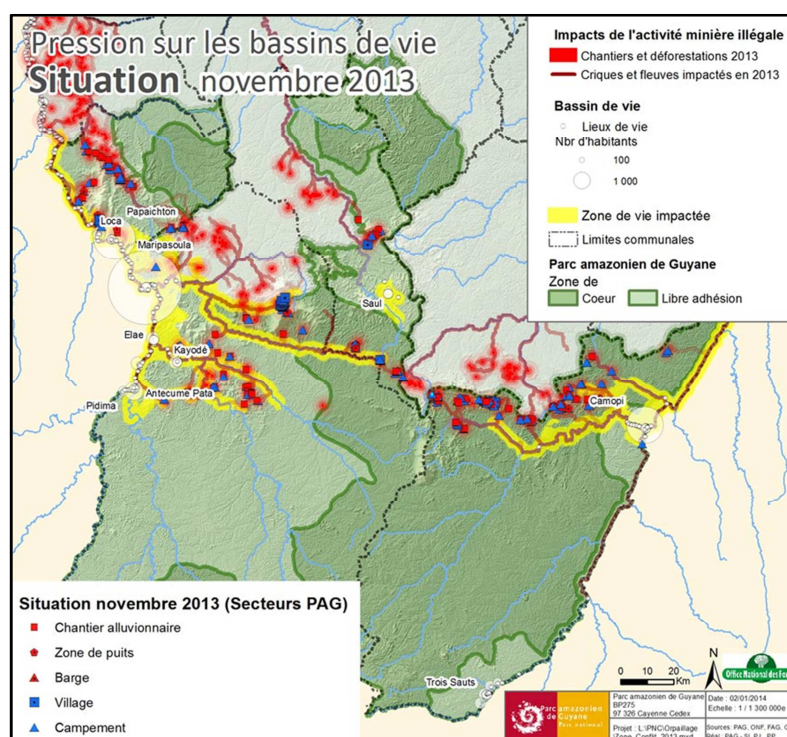


Figure 6. Carte de la pression de l'orpaillage illégal sur le territoire du Parc Amazonien de Guyane. Parc Amazonien de Guyane, 2013 (<http://outremers360.com/planete/orpaillage-en-guyane-une-methode-pour-confondre-lor-illegal-mise-au-point/>)

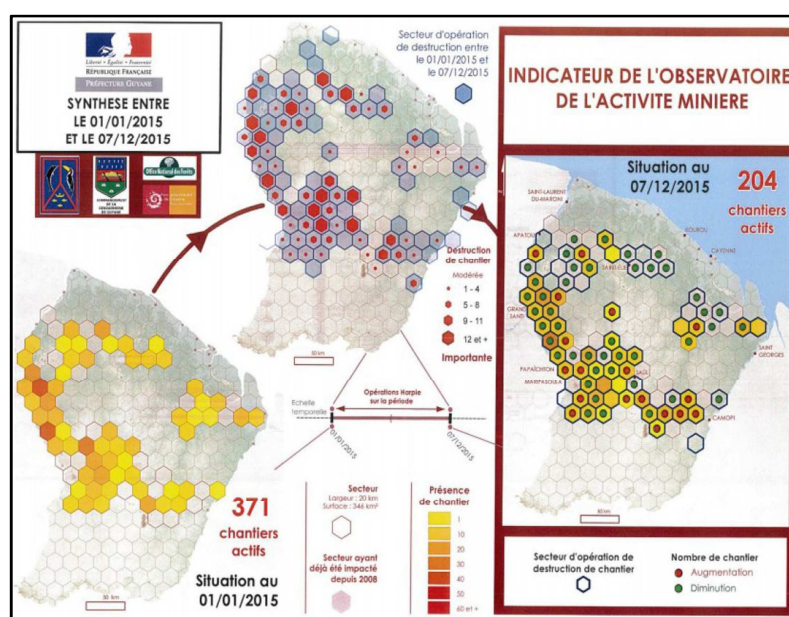


Figure 7. Carte de l'orpaillage illégal en Guyane, Bilan 2015. Préfecture de Guyane, 2016.
(<http://lekotidien.fr/2015/12/16/8619/>)

Les conditions bioclimatiques équatoriales, chaudes et humides, rencontrées en Guyane entraînent une altération importante des minéraux primaires de la roche. Les teneurs moyennes en mercure dans les sols de la forêt de Guyane, tous types confondus, sont comprises entre 122 et 318 $\mu\text{g/kg}$, pouvant atteindre 500 $\mu\text{g/kg}$ dans les sols riches en oxyhydroxydes. Dans les zones orpaillées, les teneurs en mercure dans les sols de surface et les déblais peuvent être 10 à 20 fois supérieures (6). Les concentrations de mercure dans les sédiments sont généralement proches du fond géochimique ($100 \pm 50 \mu\text{g/kg}$) et n'augmentent qu'à l'approche de zones d'orpaillage, actuelles ou anciennes (de 500 à 10 000 $\mu\text{g/kg}$) (6,13). Au niveau des estuaires, les sédiments s'appauvrissent en mercure en raison du mélange avec les eaux du panache de l'Amazone. La concentration de mercure mesurée y est de l'ordre de 40 $\mu\text{g/kg}$ (6).

La végétation abondante (la Guyane est couverte à 95 % par la forêt amazonienne) contribue à la dispersion du mercure via l'émission de particules organiques (pollens, spores, bactéries, champignons, débris de feuilles,...) sous forme d'aérosols qui peuvent contenir du mercure. Hors zone d'orpaillage, les teneurs en mercure de la canopée sont en moyenne de 64 $\mu\text{g/kg}$ de matière sèche (6).

L'activité biologique est également fortement stimulée par les conditions climatiques, l'abondance de la matière organique de la canopée et les activités anthropiques. Ainsi, dans la région de Sinnamary, la création du barrage hydro-électrique de Petit Saut a entraîné des conditions dynamiques et géochimiques particulières au sein du réservoir : stagnation de la colonne d'eau, diminution de l'oxygène, développement

d'un biofilm important (plus d'un milliard de bactéries au m²), favorisant la méthylation du mercure inorganique (14).

Dans l'eau, les concentrations de mercure sont très faibles, proches du ng/L pour le mercure total et environ 100 fois plus faibles pour le MeHg (6). Néanmoins, en 2013, la surveillance de l'état chimique des masses d'eau de surface de Guyane a mis en évidence sur 7 des 36 stations de surveillance, des concentrations de mercure supérieures à la limite de quantification (LOQ de 0,015 µg/L) ; pour l'une d'entre elles (Korossibo), la concentration excédait légèrement la Norme de Qualité Environnementale (NQE de 0,061µg/L) (13). Les concentrations de mercure inorganique sont environ 4 fois plus importantes pendant la saison des pluies sans toutefois dépasser les concentrations retrouvées dans les eaux non polluées (0,004 µg/L). Les pourcentages de MeHg dans les eaux sont compris entre 3 et 4 % durant la saison des pluies, tandis qu'ils sont de 13 % en moyenne et peuvent atteindre 30 % dans certaines zones (aval de zone d'orpaillage) pendant la saison sèche (15).

Dans les sédiments, les teneurs en mercure sont comprises entre 12 et 11 200 µg/kg, les teneurs extrêmes ayant été mesurées dans le fleuve Approuague (15).

1.3. Données de contamination

1.3.1. Méthylmercure

Dans la majorité des produits alimentaires, la concentration de mercure se situe en deçà du seuil de détection (1). En revanche, ce n'est pas le cas pour les poissons et les mammifères marins dont la consommation représente la principale source d'exposition humaine au MeHg.

1.3.1.1. Poissons et mammifères marins

> Produits frais

Le comité scientifique de l'EFSA a résumé dans son rapport de 2012, l'ensemble des données européennes publiées depuis 2000 (1). Les concentrations de mercure total et de MeHg sont en accord avec les conclusions générales du JECFA (2011) qui indiquaient :

- Poissons marins : MeHg : 0 - 16 mg/kg ; mercure total : 0 - 18 mg/kg ;
- Poissons d'eau douce : MeHg : 0,005 - 2,63 mg/kg ; mercure total : 0,01 - 2,95 mg/kg ;
- Coquillages : MeHg : 0,002 - 0,22 mg/kg ; mercure total : 0,04 – 0,830 mg/kg.

En France, sur les 1 319 échantillons d'aliments analysés lors de la deuxième étude de l'alimentation totale (Millour *et al.*, 2011 in (1)), la concentration de mercure total a pu être quantifiée dans 5 % d'entre eux (LOQ de 0,01 mg/kg). Dans la plupart des échantillons de poissons, de coquillages et de crustacés, elle était mesurable :

- la concentration moyenne la plus élevée (0,045 mg/kg) a été observée dans le groupe « Poissons et produits de la mer ». Dans les poissons, la teneur moyenne était de 0,065 mg/kg. Les concentrations les plus élevées ont été observées pour le thon cuit au four (moyenne 0,476 mg/kg, maximum de 0,702 mg/kg) ;
- le groupe « Fruits de mer » présentait une concentration moyenne de 0,019 mg/kg avec des concentrations plus élevées dans les crevettes (moyenne 0,026 mg/kg, maximum 0,040 mg/kg) et les moules (moyenne 0,015 mg/kg ; maximum 0,032 mg/kg). Pour les huîtres et les pétoncles, les concentrations moyennes étaient proches de la LOQ (0,012 mg/kg et 0,010 mg/kg, respectivement) ;
- les teneurs en mercure total ont été quantifiées dans 97 % des échantillons (LOQ de 0,040 mg/kg) de chair blanche et brune de 108 lots de crustacés (homards, araignées de mer, des crabes communs, étrilles et crabes royaux) de France (Noël *et al.*, 2011 in (1)). Dans les chairs blanches, les concentrations moyennes en mercure variaient de 0,076 mg/kg pour les crabes rois à 0,151 mg/kg pour les étrilles. Ces concentrations étaient dans la gamme de concentrations typiquement trouvées dans les muscles des crustacés (0,020 – 0,200 mg/kg). Les concentrations les plus élevées ont été mesurées dans les crabes communs à la fois dans la viande blanche (0,465 mg/kg) et de la viande brune (0,331 mg/kg) ;
- parmi 118 lots de gastéropodes marins, d'échinodermes et tuniciers, 94 % étaient en dessous de la LOQ de 0,040 mg/kg. Les concentrations moyennes de mercure variaient de 0,040 mg/kg dans les bigorneaux communs et les ormeaux à 0,071 mg/kg dans les murex dans lesquels la plus forte concentration a été constatée (0,185 mg/kg).

Une autre étude française a mesuré les concentrations de mercure total dans huit espèces de requins et a observé que 5 échantillons sur 91 dépassaient 1 mg/kg, allant de 2,43 à 4,78 mg/kg (Velge *et al.*, 2010 in (1)). Dans 67 poissons (omble chevalier) provenant de quatre lacs situés dans les Alpes françaises, les concentrations musculaires de mercure total ne dépassaient pas 0,5 mg/kg (Maruszczyk *et al.*, 2011 in (1)).

En décembre 2010, l'EFSA a lancé un programme de collecte de données pour évaluer la présence de contaminants dans les aliments (1). Les 20 pays européens participants ont permis de récolter 59 820 échantillons alimentaires, couvrant la période de 2004 à 2011 ; le mercure total a pu être dosé dans 58 730 d'entre eux et le MeHg dans seulement 1 087 échantillons. Plusieurs laboratoires ont été impliqués dans les

mesurages réalisés et la sensibilité des méthodes de dosage employées était variable (limite de détection LOD comprise entre 0,000005 et 0,05 mg/kg). Plus de 60 % des échantillons étaient en dessous de la LOD ou de la limite de quantification (LOQ) dans 11 des groupes d'aliments définis par le système de classification de l'EFSA (FoodEx). Le groupe alimentaire « Poissons et autres fruits de mer », incluant les amphibiens, les reptiles, les escargots et les insectes, présentait les valeurs les plus élevées de mercure total par rapport aux autres catégories d'aliments. Dans ce groupe, seulement 12 % des résultats étaient en dessous de la LOQ du mercure total (LOQ 0,1 mg/kg). La concentration moyenne de mercure total y était de 0,133 mg/kg et le 95^{ème} percentile de 0,54 mg/kg. Les plus fortes concentrations de mercure total ont été mesurées dans la chair de poisson avec une moyenne à 0,178 mg/kg (95^{ème} percentile 0,71 mg/kg), et dans une moindre mesure par les crustacés avec une moyenne de 0,047 mg/kg (95^{ème} percentile : 0,189 mg/kg). Comme c'était prévisible, chez les poissons les concentrations les plus élevées (moyennes supérieures à 0,3 mg/kg) ont été mesurées chez les plus gros prédateurs (bar, barracuda, bonite, brochet, dentex, espadon, louvareau, orphie, requin, saint-pierre) mais des concentrations élevées ont également été observées chez les labres, les rascasses et les vives. Le rapport MeHg/Mercure total était en moyenne supérieur à 0,8. Dans ce même groupe, les plus fortes concentrations de MeHg ont été mesurées dans la chair de poisson avec une moyenne à 0,135 mg/kg, et dans une moindre mesure par les crustacés avec une moyenne de 0,102 mg/kg. En raison d'un faible nombre de résultats, et du grand nombre d'espèces concernées, il n'a pas été possible d'identifier clairement les espèces de poissons ayant les plus forts taux de MeHg. La teneur en mercure variait de manière importante parmi les différentes espèces de poissons et était la plus élevée dans les poissons prédateurs. Ces données sont similaires à celles rapportées par le JECFA.

En 2016, l'ANSES a publié les résultats du plan exploratoire mis en œuvre en 2014 pour collecter des données de contamination spécifiques au MeHg, dans les poissons mis sur le marché français (16). Un total de 59 échantillons (23 poissons prédateurs et 36 non prédateurs) a été prélevé sur l'ensemble des régions métropolitaines, ainsi que les cinq départements d'Outre-Mer. Le teneur en MeHg représentait en moyenne 87% du mercure total (74 à 97% selon l'espèce), ce qui est en adéquation avec les données de publiées par l'EFSA (1). Les concentrations moyennes de mercure total et de MeHg étaient :

- Poissons non prédateurs : MeHg : 0,12 mg/kg ; mercure total : 0,14 mg/kg ;
- Poissons prédateurs: MeHg : 0,46 mg/kg (hors espadon et requin : 0,21 mg/kg) ; mercure total : 0,51 mg/kg (hors espadon et requin : 0,24 mg/kg).

> Produits cuisinés

Le mercure, lorsqu'il est présent dans les aliments, est stable et peu sensible aux modes de préparation des aliments. Selon l'OMS (2008), dans le poisson, le MeHg

étant lié aux protéines des tissus plutôt qu'aux graisses, la coupe et le dépeçage des poissons ne réduit donc pas la teneur en mercure dans le filet. En outre, la concentration de mercure dans le poisson ne change pas ou peu lorsqu'il est cuit ; en raison de la perte d'humidité pendant la cuisson, les concentrations de mercure sont souvent légèrement plus élevées dans les poissons cuits que dans les poissons frais. *A contrario*, certaines méthodes de préparation, comme la friture, peuvent augmenter le poids des poissons, conduisant à des concentrations légèrement inférieures de mercure. Toutefois, la quantité totale de mercure dans le poisson reste relativement inchangée après cuisson quel qu'en soit le mode et celui-ci n'a généralement pas besoin d'être pris en considération lors d'une estimation indirecte de l'exposition (1).

1.3.1.2. Aliments autres que les produits de la mer

En France, dans l'étude menée en 2011 dans laquelle 1 319 échantillons alimentaires ont été étudiés (Millour *et al.*, 2011 in (1)), hormis les poissons et fruits de mer, la concentration la plus élevée de mercure total a été mesurée dans le chocolat avec une moyenne de 0,017 mg/kg et un maximum à 0,05 mg/kg, alors que les concentrations moyennes dans le sucre et les sucreries étaient inférieures à la LOD (0,005 mg/kg). Les autres groupes alimentaires présentaient un contenu en mercure inférieur à la LOQ (0,01 mg/kg), excepté les merguez (0,243 mg/kg). Ces résultats confirmaient ceux de l'étude précédente menée par Leblanc *et al.* (17).

Les conclusions de l'évaluation faite par le JECFA en 2011 indiquaient que les concentrations de mercure total dans les aliments autres que les produits de la mer étaient généralement basses. Environ 80 % des échantillons testés avaient des concentration en dessous de la LOQ ; les autres se situant entre 0,001 à 0,05 mg/kg (FAO/WHO, 2011b in. (1)). Les concentrations les plus élevées étaient retrouvées dans les champignons. Les seules informations concernant les teneurs en MeHg dans les aliments autres que les produits de la mer provenaient de Chine dans lesquels des concentrations comprises entre 0,001 et 0,023 mg/kg étaient observées, avec un maximum dans les volailles (1).

1.3.1.3. Lait maternel

Le comité scientifique de l'EFSA a compilé l'ensemble des données européennes sur les concentrations dans le lait maternel échantillonné depuis 2000 et a conclu que les concentrations moyennes de mercure total étaient comprises entre 0,3 et 3,53 µg/L et que la part du MeHg par rapport au mercure total était comprise entre 26 et 63 %. La concentration de mercure total dans le lait maternel n'était pas ou faiblement corrélé avec la consommation de poisson et de coquillages (1).

En Italie, Valent *et al.*, (2013) rapportaient une concentration médiane de mercure total et de MeHg respectivement de 0,00018 mg/kg et 0,00014 mg/kg de lait maternel (18).

En Suède, il a été rapporté que la concentration médiane de mercure total dans le lait maternel diminuait au cours de l'allaitement : 0,29 µg/L, 4 jours après la naissance et 0,14 µg/L, à 6 semaines de post-partum (Björnberg *et al.* in (1)). Dans la mesure où, la concentration de MeHg dans le sang du nouveau-né à la naissance était corrélée à celle mesurée chez la mère mais diminuait dans les semaines suivantes, avec une stabilisation à environ 60 % de la concentration initiale au 3^{ème} mois, il peut en être déduit que l'exposition de l'enfant au mercure est plus importante avant la naissance que pendant la période d'allaitement maternel (19).

En 2016, Rebelo et Caldas ont analysé les résultats de 34 études publiées entre 2000 et 2015 et mesurant la concentration de mercure dans le lait maternel (5 d'entre elles ont simultanément mesuré les concentrations de mercure inorganique et de mercure organique) (20). Six des études analysées ont été conduites dans le bassin amazonien et elles montrent des concentrations de mercure total et de mercure organique plus élevées chez les femmes ayant une forte consommation de poisson et plus largement, chez les femmes habitant au bord des cours d'eau que chez celles logées dans des villes. Les études conduites dans les années 2000 indiquent des concentrations de mercure total dans le lait des femmes des populations riveraines comprises entre moins de 1 µg/L et 25 µg/L (en moyenne de quelques µg/L), mais de 4,6 à 104,1 µg/L dans la seule étude conduite au début des années 2010 (21). Chez les femmes riveraines de cours d'eau, le mercure du lait est majoritairement du mercure organique.

1.3.2. Autres formes de mercure

En ce qui concerne les vapeurs de mercure métallique, les amalgames dentaires et dans une moindre mesure, l'air ambiant sont les deux grandes sources d'exposition pour la population générale. Chez les adultes, la quantité quotidienne de mercure absorbée dans la circulation sanguine en respirant l'air ambiant est environ de 32 ng dans les régions rurales et de 160 ng dans les régions urbaines, si on considère que la concentration en région rurale est de l'ordre de 2 ng/m³, et de 10 ng/m³ en région urbaine (22). Toutefois, la contamination locale par le mercure en suspension dans l'air varie grandement selon le volume d'émission des sources locales.

L'utilisation de crèmes et de savons pour éclaircir la peau (interdits dans l'Union européenne), de certains médicaments traditionnels (tels que certains remèdes traditionnels asiatiques) et de produits lors de pratiques religieuses, culturelles ou rituelles contenant du mercure peut entraîner une exposition au mercure inorganique et au mercure élémentaire via une pénétration par voie percutanée.

Le thimerosal, aussi connu sous le nom de thiomersal, est un dérivé organomercurel, l'éther éthylique de l'acide thiomercurisalicylique, utilisé depuis de nombreuses années comme conservateur dans les médicaments en particulier les vaccins.

Cas particulier de la Guyane

Les 225 000 habitants guyanais sont répartis essentiellement le long de la côte, du fleuve Maroni, frontalier avec le Surinam et du fleuve Oyapock, frontalier avec le Brésil. Les poissons occupent une place importante dans l'alimentation des populations vivant le long des fleuves, notamment pour les populations amérindiennes ; ils représentent ainsi une source importante d'exposition au MeHg pour ces communautés (23). La pratique de l'allaitement maternel prolongé jusqu'à deux ans est habituelle chez les amérindiens, entraînant une contamination alimentaire mixte chez les nourrissons. Au sein des populations des régions côtières, les populations socio-économiquement défavorisées constituent également des populations à risque d'exposition élevée dans la mesure où la pêche constitue pour elles un moyen de subsistance (24).

Une première évaluation de la contamination par le mercure des ressources alimentaires a été réalisée en Guyane en 1994 par le Réseau National de Santé Publique (25). Des mesures de mercure dans la chair des différentes sortes de poissons endémiques dans les rivières de Guyane ont ainsi permis d'identifier les poissons prédateurs comme étant les plus contaminés. Une enquête alimentaire a ensuite été réalisée par Santé Publique France (anciennement InVS) (23,26) en 1997, montrant que, globalement, la concentration de 0,5 mg/kg de poids frais fixée par l'OMS était dépassée dans 14,5 % des prélèvements de poissons réalisés dans le Haut Maroni (le taux le plus élevé se situant à 1,62 mg/kg). Les analyses effectuées sur les différentes espèces de poissons consommées par les populations amérindiennes du Haut-Maroni indiquaient que 72 % des apports en MeHg étaient assurés par seulement quatre espèces piscivores (Huluwi, Aïmala-aïmara, Mitala, Piraïe) (23,26) ; certains poissons prédateurs comme l'Aïmara, en bout de chaîne alimentaire, pouvant présenter des concentrations de mercure jusqu'à 1000 fois plus importantes que les poissons herbivores (23).

Des campagnes d'analyses réalisées par le CNRS et HYDRECO en 2005 et 2006 ont été menées afin d'actualiser les niveaux de contamination des poissons des principales zones d'exposition des populations des fleuves de Guyane. Les résultats montraient,

par rapport aux données de contamination datant de 1997², une proportion plus importante (16 % vs 8 %) des concentrations de mercure total mesurées dans la chair des poissons dépassant la recommandation OMS sur le Haut Maroni (24). Sur le Haut Oyapock, à taille de poisson équivalente, et pour l'ensemble des espèces, les poissons de Trois Sauts montraient un niveau de contamination inférieur à ceux pêchés à Camopi et en aval au confluent avec la Sikini. Les poissons de Trois Sauts étaient également moins contaminés que ceux pêchés sur le Haut Maroni, que ce soit en 1997 lors de l'enquête alimentaire ou en novembre 2005. Les 5 espèces de poissons carnassiers (Huluwi, Aïmala-aïmara, Mitala, Pene-grand Piraïe, Haïkané) représentent 30% de la quantité de poisson habituellement consommée par la population. Les Agonosus et le Hoké, espèces de poissons détritivores, étaient moins contaminées que les carnassiers mais néanmoins très consommées : ils représentent 48% de la quantité de poisson habituellement consommée. Les autres espèces qui contribuaient le plus à la dose de MeHg ingérée après les 7 espèces précitées étaient le Coumarou ou Watau en Wayana (16% de la consommation) et le Kulumata, ou Koumata (8% de la consommation).

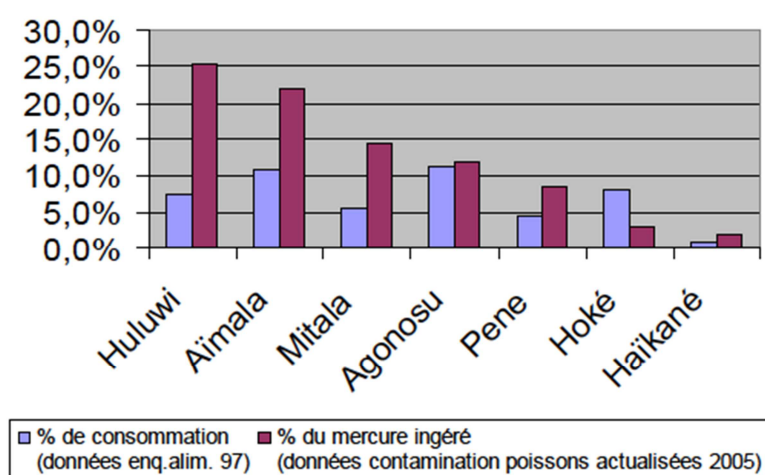


Figure 8. Espèces les plus contributives à la dose de mercure ingérée dans *BASAG 2007*, p12. Cire Antilles Guyane, 2007 (24). Image libre de droit.

² Pour juger de l'évolution des données de contamination des poissons, les données de 1997 qui ont été utilisées sont celles de l'enquête alimentaire InVS complétées de celles du programme CNRS Mercure en Guyane (N = 383 échantillons – 48 espèces).



Figure 9. Les poissons détritivores fortement contributeurs de l'exposition au MeHg dans *BASAG 2007*, p13. *Cire Antilles Guyane, 2007 (24)*. Image libre de droit.



Figure 10. Les poissons carnassiers fortement contributeurs de l'exposition au méthylmercure dans *BASAG 2007*, p13. *Cire Antilles Guyane, 2007 (24)*. Image libre de droit.

L'étude menée par Laperche *et al.* (2007), sur près d'un millier de poissons échantillonnés dans 45 sites répartis sur tout le territoire guyanais, a permis de dresser une cartographie de la contamination des milieux : dans la plupart des rivières, qu'elles soient orpaillées ou non, seuls les poissons piscivores (notamment Aïmara) dépassaient régulièrement la valeur limite de sécurité alimentaire définie par l'OMS pour le mercure (6). L'ensemble des niveaux moyens de contamination en Mercure des poissons ayant un autre régime alimentaire (périphytophages, détritivores, omnivores, carnivores) étaient très significativement inférieur à cette recommandation.

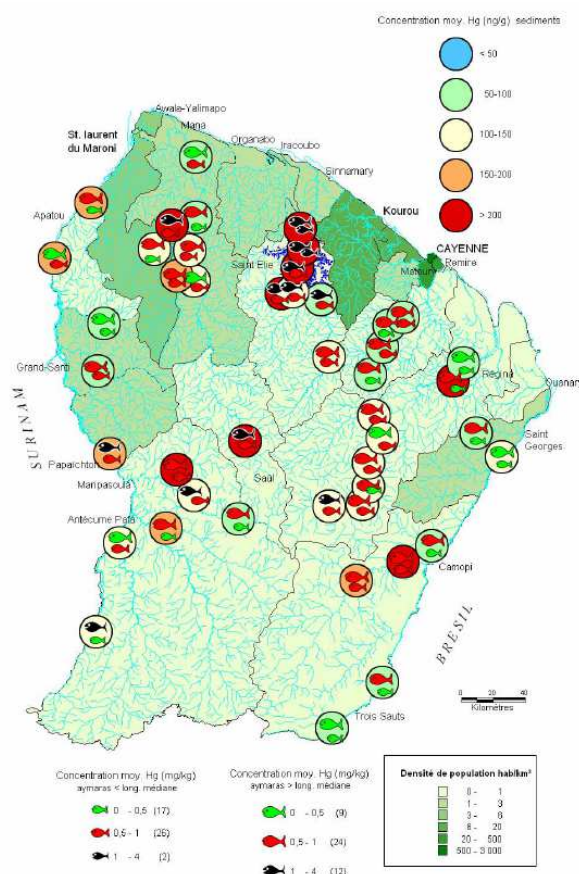


Figure 11. Comparaison par secteur des concentrations en mercure dans les sédiments et les concentrations en mercure dans les poissons avec la densité de population (6). Image libre de droit.

L'étude de l'évolution des concentrations de mercure dans les différentes variétés de poissons au niveau du barrage de Petit Saut depuis sa construction et en aval au niveau du fleuve Sinnamary, a montré que, après 20 ans, les concentrations diminuaient et que la qualité de l'eau s'améliorait (24).

Plus récemment, une campagne de pêche a été menée par Fujimura *et al.* (2011) au niveau de deux sites : dans le fleuve Maroni près des villages Twenke/Taluwen et dans la rivière Tampok près de Cayode (Huluwi, Piraïe, Hoké, Mitala, Agonosu, Yaya) (27). Aucun des poissons n'excédait la concentration de 0,5 mg/kg de poids frais.

Lors de l'étude réalisée en Guyane en 1997, les 3 prélèvements de lait maternel réalisés présentaient des concentrations de mercure total comprises entre 2,2 et 3 mg de mercure total/kg (26). On ne dispose pas d'information sur la concentration des différentes formes de mercure dans le lait des femmes guyanaïses.

1.4. Valeurs sanitaires et environnementales - Règlementation

1.4.1. Qualité des eaux de consommation

France

- Décret n° 2001 – 1220 du 20 décembre 2001 modifié par l'arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles : limite de qualité 1,0 µg/L (mercure total)

Union Européenne

- Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (CE, 1998) : 1,0 µg/L avec une LOD demandée de 0,2 µg/L
- Directive 2003/40/CE de la Commission du 16 mai 2003 fixant la liste, les limites de concentration et les mentions d'étiquetage pour les constituants des eaux minérales naturelles, ainsi que les conditions d'utilisation de l'air enrichi en ozone pour le traitement des eaux minérales naturelles et des eaux de source : 1,0 µg/L
- Directive 2013/39/UE du Parlement européen et du Conseil du 12 août 2013 : norme de qualité environnementale exprimée en concentration maximale admissible (NQE-CMA) pour les eaux de surface intérieures et autres eaux de surface : 0,07 µg/L

OMS

- Directives de qualité pour l'eau de boisson (OMS, 2008) : 1 µg/L (mercure total)
- Codex Alimentarius pour les eaux minérales naturelles : 0,001 mg/kg soit 1 µg/L (mercure total)

1.4.2. Qualité de l'air

OMS

- Directives de qualité pour l'air (2000) : 1 µg/m³ moyenne annuelle pour les vapeurs de mercure inorganique

1.4.3. Teneurs maximales dans l'alimentation

Union Européenne

- Règlement (CE) n°1881/2006 de la Commission du 19 décembre 2006 portant fixation de teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires : 0,5 mg/kg de poids frais - produits de la pêche et muscle de la viande de poisson (y compris les crustacés, à l'exclusion de la chair brune de crabe et à l'exclusion de la tête et du thorax de la viande de homard et grands crustacés semblables). Une exception est faite pour la viande musculaire de certains poissons spécifiques (1,0 mg/kg de poids frais).
- Règlement (CE) N°149/2008 de la commission du 29 janvier 2008 modifiant le règlement (CE) n°396/2005 du Parlement européen et du Conseil pour y ajouter les annexes II, III et IV fixant les limites maximales applicables aux résidus des produits figurant à son annexe I : 0,01 et 0,02 mg/kg pour les composés de mercure dans divers types d'aliments (la somme des composés du mercure est exprimée en mercure).
- Directive 2013/39/UE du Parlement européen et du Conseil du 12 août 2013 : norme de qualité environnementale (NQE) : 0,02 mg/kg de poids frais pour le biote³.

OMS

Codex Alimentarius :

- Sel de qualité alimentaire : 0,1 mg/kg (mercure total)
- Poissons, sauf prédateurs : 0,5 mg/kg (MeHg)
- Poissons prédateurs comme le requin, l'espadon, le thon et le brochet : 1 mg/kg (MeHg).

Les niveaux de référence pour le MeHg sont applicables aux produits frais ou transformés de poisson destinés au commerce international.

³ Ensemble des organismes vivants (plantes, micro-organismes, animaux...) que l'on trouve dans un milieu de vie limité géographiquement.

Tableau 3. Valeurs réglementaires pour le mercure

		OMS	UE	France
Eau	Consommation humaine	1,0 µg/L (HgT)	1,0 µg/L (LOD 0,2 µg/L)	1,0 µg/L (HgT)
	Minérale	1,0 µg/L (HgT)	1,0 µg/L	
	De surface		0,07 µg/L	
Air		1,0 µg/m ³ (Hgl)		
Alimentation		Sel : 0,1 mg/kg (HgT)	Produits de la pêche : 0,5 mg/kg de poids frais*	
		Poissons sauf prédateurs : 0,5 mg/kg (MeHg)	Autres types: 0,01 et 0,02 mg/kg	
		Poissons prédateurs : 1 mg/kg (MeHg)	Biote : 0,02 mg/kg de poids frais	

* Exception pour la chair de certains poissons spécifiques : 1 mg/kg de poids frais

► Synthèse

Les concentrations de mercure observées dans l'environnement résultent de différentes sources issues de processus naturels et de nombreuses activités humaines.

Différents organismes nationaux et internationaux ont édicté des mesures pour limiter et prévenir les expositions, notamment en établissant des normes de qualité de l'environnement spécifiant une concentration maximale admissible de mercure pour différents milieux tels que l'eau de boisson, les eaux de surface, l'air et le sol, et pour des aliments tels que le poisson. Les quantités de mercure présentes dans les cours d'eau (99 % sous forme inorganique) sont généralement extrêmement faibles (très inférieures aux références pour de l'eau potable). Cependant, le mercure présent dans les milieux aquatiques est converti en MeHg par le biais de processus microbiens naturels et s'accumule dans les réseaux trophiques aquatiques. C'est un fait établi par de nombreuses études expérimentales et de terrain qui ont permis de caractériser le cycle biogéochimique du mercure : une revue synthétique de ces données est disponible dans plusieurs monographies issues d'organismes d'évaluation nationaux et internationaux (28–31) (niveau 1).

L'homme est exposé au MeHg principalement via la consommation de poissons contaminés, en particulier les espèces de poissons prédateurs ou de mammifères marins comme le thon, l'espadon, le requin ou situés en bout de chaîne alimentaire comme la baleine. C'est un fait établi par d'assez nombreuses études de l'alimentation totale, conduites dans plusieurs pays et dont les résultats sont convergents. Une étude de l'alimentation totale consiste à prélever sur différents points de vente les aliments régulièrement consommés par la population, les préparer tels qu'ils sont consommés,

les mixer en des échantillons dits « composites » pour en réduire le nombre, puis les analyser pour rechercher un certain nombre de substances toxiques et nutriments : résidus de produits phytosanitaires, contaminants de l'environnement, composés néoformés, toxines naturelles, additifs, éléments traces ou minéraux par exemple. Ces études sont configurées pour mesurer la quantité de substances chimiques ingérées par la population générale et au sein de différents sous-groupes (région, âge, etc...). L'EFSA, en 2012, a réalisé des analyses de près de 59820 échantillons alimentaires de 20 pays européens et fait une revue systématique des résultats de ces études, dont les résultats sont convergents (niveau 1).

Le milieu amazonien est un terrain de grande affinité géochimique pour le mercure, où les facteurs de risque de contamination du milieu convergent (températures et précipitations élevées, végétation abondante). Les rejets directs (vers l'atmosphère, les sols et les cours d'eau) et indirects (remobilisation du mercure piégé dans les sols) constituent une source de contamination pour l'environnement et pour les populations humaines. Si l'exposition directe au mercure métallique concerne essentiellement les orpailleurs, c'est principalement via sa forme méthylée, contenue dans les poissons consommés qu'a lieu l'exposition des populations amérindiennes. Cette situation conduit à une exposition chronique de ces populations, débutant *in utero*.

La plupart des études conduites en population générale indiquent des concentrations de mercure total et/ou organique dans le lait généralement inférieures à 1 µg/L et au plus de quelques µg/L, de sorte que dans l'hypothèse d'une consommation de 150 mL/kg de lait maternel par jour, les apports de mercure total et de mercure organique aux nourrissons du fait de l'allaitement restent nettement en deçà des recommandations du JECFA (soit respectivement 4 et 1,6 µg/kg/semaine) pour la plupart des nourrissons et de celles, plus récente, de l'EFSA (1,3 µg de MeHg/kg/semaine). La situation est bien différente si la concentration de mercure dans le lait est de plusieurs dizaines de µg/L, voire si elle peut dépasser 100 µg/L, comme semblent l'indiquer les plus récentes campagnes de mesurages conduites dans le bassin amazonien. Il serait souhaitable de pouvoir disposer rapidement de données sur ce paramètre pour les populations riveraines de cours d'eau en Guyane française. En leur absence, force est d'adopter un scénario maximaliste et de considérer que les concentrations élevées mesurées chez les femmes allaitantes dans la partie brésilienne du bassin amazonien au début des années 2010 sont extrapolables à la population guyanaise du même bassin fluvial.

► **Recommandations**

A	1 – Pour limiter l'exposition de la population au MeHg, il est recommandé d'agir sur la principale source d'exposition, c'est à dire la contamination de la chaîne alimentaire. Cette recommandation s'adresse aux pouvoirs publics.
A	<p>2 – En Guyane pour limiter les apports alimentaires de MeHg, il est recommandé d'agir sur la principale source d'exposition, c'est à dire la contamination de la chaîne alimentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> – à court terme, en diminuant la consommation des espèces de poissons les plus fortement contaminées au profit d'autres types d'aliments et/ou d'autres espèces de poissons moins contaminées ; – à moyen et long termes, en diminuant la contamination des eaux et des sédiments en luttant contre leur pollution, en particulier du fait des activités d'orpaillage illégales. <p>Ces recommandations s'adressent aux pouvoirs publics.</p>
AE	<p>3 – Pour l'évaluation de la contamination des milieux et de l'efficacité des mesures préventives, il est recommandé de mettre en place un suivi régulier de la contamination des milieux et de la faune aquatique par le mercure ; notamment en Guyane, en identifiant les espèces les plus fortement contaminées et leur disponibilité selon les saisons.</p> <p>Cette recommandation s'adresse aux pouvoirs publics.</p>
AE	<p>4 – Il est recommandé de mettre en œuvre une étude pour l'évaluation des apports de mercure total et organique par l'allaitement maternel, en priorité chez populations guyanaises résidant au bord des cours d'eaux.</p> <p>Cette recommandation s'adresse aux pouvoirs publics.</p>

2. Quels sont les indicateurs biologiques utilisables pour l'évaluation de l'exposition au mercure organique ?

► Données de la littérature

Ce chapitre présente des informations de base nécessaires à la compréhension de la toxicologie du méthylmercure (MeHg), dont en particulier ses propriétés chimiques, toxicocinétiques et toxicodynamiques. La littérature sur le MeHg étant abondante, cette présentation ne vise pas à être exhaustive. L'ensemble des informations et données toxicologiques résumées dans les paragraphes suivants provient de diverses monographies publiées par des organismes et auteurs reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents : WHO/EHC 101 (1990) (28), ATSDR (1999, 2010) (29,32), International Agency for Research on Cancer IARC (1993) (30), US EPA (1997, 2001) (31,33), NRC (2000) (34), Institut National de l'Environnement et des Risques INERIS (2010) (35), EFSA (2012) (1), Berlin M. *et al.* (2015) (36) et de la lecture critique des articles parus depuis 2012. Les références bibliographiques issues des différents rapports scientifiques n'ont pas fait l'objet d'un nouvel examen critique.

La population générale étant principalement exposée au mercure via la consommation de poissons et ce mercure étant majoritairement dans la faune aquatique sous forme de MeHg (37), seules les caractéristiques du MeHg sont abordées dans les chapitres suivants, ainsi que ses propriétés physico-chimiques.

2.1. Propriétés physico-chimiques

Le mercure est un élément de transition du groupe IIB dans la classification périodique des éléments de Mendeleïev, avec un numéro atomique de 80 et une masse molaire de 200,59 g/mol : il se situe entre l'or et le thallium. Sous sa forme élémentaire, le mercure se présente comme un métal brillant de couleur blanc gris, ayant une densité de 13,58 g/cm³. Sous des conditions normales de pression et de température, il se trouve à l'état liquide, ce qui lui confère un caractère mobile et pratiquement insoluble dans l'eau. Une forte tension superficielle, une faible résistance électrique, un coefficient de dilatation élevé, ainsi que la capacité à s'amalgamer à des métaux nobles comme l'or, font que le mercure a des propriétés physiques et chimiques uniques.

Le mercure possède trois états de valence (0, +1, +2) et les espèces chimiques ayant une importance toxicologique notable comprennent le mercure élémentaire ou métallique (Hg⁰), le mercure inorganique (cations mercureux Hg⁺ et mercurique Hg²⁺) et les formes organiques dont le MeHg. Le devenir dans l'organisme et les effets biologiques dépendent de la forme chimique sous laquelle se trouve le mercure.

2.2. Toxicocinétique

2.2.1. Absorption

En population générale, la principale voie de pénétration du MeHg dans l'organisme est la voie orale. Le MeHg est également bien absorbé par voies respiratoire et transcutanée, mais ces voies d'absorption ne sont pas pertinentes pour l'évaluation de l'exposition de la population générale.

Après ingestion, le MeHg est rapidement et largement absorbé (> 80 %) dans le tractus gastro-intestinal. Il traverse les membranes cellulaires par diffusion passive, en raison de l'existence d'une liaison covalente entre le mercure et un atome de carbone favorisant sa liposolubilité. Il a également été suggéré que l'absorption du MeHg par l'intestin pourrait dépendre fortement de l'existence de ligands présents dans la lumière intestinale, tels que les molécules contenant des groupements sulfhydryles (-SH). Les complexes thio-mercuriques formés (complexe méthylmercure-cystéine MeHg-Cys) seraient pris en charge par des transporteurs spécifiques au niveau de l'intestin grêle. Enfin, il est probable que l'acidité gastrique joue un rôle encore mal élucidé dans l'absorption du MeHg en favorisant la transformation de ces complexes MeHg-Cys en chlorure de MeHg.

2.2.2. Distribution

Dans le sang, du fait de sa forte affinité pour les groupements sulfhydryles des protéines, le MeHg se concentre (> 90 %) dans les érythrocytes où il est lié aux résidus cystéinyles de la chaîne β de l'hémoglobine. Chez l'homme, le rapport des concentrations de mercure érythrocytes/plasma est de 20 (300 chez le rat, et 10 chez la souris). Dans le plasma, la plupart du MeHg (environ 99 %) est liée à l'albumine qui possède un groupement sulfhydryle libre au niveau d'un résidu terminal cystéinyle.

En cas d'exposition répétée par voie digestive, l'état d'équilibre est atteint au bout de 30 heures à trois jours. Environ 10 % du MeHg sont localisés dans le cerveau (contre 5 % dans le sang), en particulier dans les cellules de Purkinje. L'accumulation dans le rein est limitée. La distribution fœtale est semblable à celle observée chez la mère, bien que les niveaux de MeHg dans les érythrocytes fœtaux et les niveaux de mercure total dans le cerveau y soient plus élevés que chez la mère.

Les mécanismes exacts par lesquels le MeHg traverse les barrières, y compris les barrières hémato-encéphalique et fœto-placentaire, ne sont pas pleinement compris. Le complexe MeHg-Cys, en raison de similitudes structurales avec la méthionine, serait transporté par l'intermédiaire de transporteurs d'acides aminés neutres à travers

les membranes biologiques. Les complexes MeHg-L-cystéine et MeHg-glutathion peuvent également être transportés par des transporteurs d'anions organiques.

2.2.3. Métabolisme

Dans les cellules, une partie du MeHg est déméthylé (désalkylation) en mercure inorganique, par les radicaux $\bullet\text{OH}$ produits par la NADPH cytochrome P450 réductase (il n'existe pas de métabolisation du mercure inorganique en MeHg). Cette désalkylation est préférentiellement réalisée dans le foie, les reins mais aussi au niveau de la rate et dans le cerveau. Cependant, chez l'homme et la plupart des autres mammifères (les mammifères aquatiques étant une exception), ce n'est pas un processus rapide et ce manque d'efficacité contribue à la demi-vie prolongée du MeHg dans l'organisme.

2.2.4. Elimination

La demi-vie biologique du MeHg chez l'homme est estimée entre 70 et 80 jours, avec de larges variations interindividuelles (entre 35 et 189 jours). On estime qu'environ 1 % de la charge corporelle du MeHg est excrété par jour.

Le MeHg est excrété à 90 % dans les fèces sous forme inorganique. L'élimination du MeHg se fait principalement par voie biliaire après conjugaison avec le glutathion par les glutathion-S-transférases (GST) hépatiques, formant un conjugué stable. Il existe, chez l'homme, un important polymorphisme des GST et une association entre certains génotypes de GST (par exemple GSTM1*0 / GSTT1*0) et la rétention du mercure a été établie. Dans le tube digestif, la majeure partie du MeHg est convertie par la microflore intestinale en mercure inorganique, qui est moins efficacement absorbé dans l'intestin et donc éliminé dans les fèces. Une partie du MeHg subit un cycle entéro-hépatique avec réabsorption portale.

Environ 10 % du MeHg ingéré sont excrétés dans les urines, sous forme inorganique, après déméthylation.

En outre, le MeHg, apporté par la microcirculation capillaire, est capable de traverser le follicule pileux et de s'accumuler dans les poils et les cheveux. C'est une voie d'excrétion mineure, mais d'un intérêt majeur pour la surveillance des expositions. A l'état d'équilibre, le rapport entre les concentrations capillaire et sanguine est estimé à 250. Cependant, des variations interindividuelles existent, en particulier dans les populations où la consommation de poisson est rare et dans lesquelles ce rapport peut donc être plus faible (38).

De même, les ongles sont largement composés de protéines riches en kératine, qui incorporent des éléments traces, dont le mercure du MeHg en proportion de l'apport alimentaire et des autres expositions.

Le MeHg est excrété dans le lait. Dans la population générale, la concentration de mercure dans le lait est égale à environ 5 % de celle du sang maternel et environ 20 % de ce mercure est du MeHg. Cependant, cette fraction peut augmenter en fonction de l'apport en MeHg de la mère pouvant atteindre 60 % chez les femmes fortement consommatrices de poisson (20).

Il est important de noter, que les étapes du devenir du mercure dans l'organisme peuvent être influencées par différents facteurs physiopathologiques (âge, grossesse,...) et donc influencer sur la toxicité selon l'âge de l'individu (39). Par exemple, les différences dans la flore intestinale entre les nourrissons et les enfants sont susceptibles d'affecter l'état de méthylation des composés du mercure. La présence plus importante de métallothionéines dans le foie fœtal explique que les concentrations de MeHg y soient plus élevées que chez l'adulte.

2.3. Techniques d'analyse

L'analyse du mercure nécessite des précautions pré-analytiques lors du prélèvement et est délicate de par :

- les faibles concentrations, de l'ordre du ppb ($\mu\text{g/L}$) voire du ppt (ng/L) mesurables dans les milieux biologiques, ce qui peut nécessiter des opérations de concentration-séparation et imposent une parfaite maîtrise de toute contamination de l'échantillon ;
- l'effet mémoire lié à l'adsorption du mercure sur les parois des systèmes analytiques (tubulures, nébuliseurs,...) ;
- les multiples formes chimiques (notion de spéciation) sous lesquelles le mercure peut être présent, nécessitant le recours à des techniques de couplage chromatographiques avec détection par spectrométrie de masse ou fluorescence atomique.

C'est ainsi que les techniques les plus sensibles actuellement sur le marché associent une spéciation par chromatographie en phase gazeuse ou liquide couplée à un détecteur à capture d'électron ou à une détection par fluorescence atomique. Ces techniques permettent ainsi un dosage spécifique des différents composés organomercuriels dont le MeHg avec une sensibilité atteignant le ppt (ng/L).

2.3.1. Prélèvements et précautions pré-analytiques (40)

2.3.1.1. Sang

Il faut être vigilant lors des prélèvements (conditions de prélèvement, choix des tubes et des anticoagulants utilisés) pour éviter toute contamination par des dérivés mercuriels (pollution environnementale, antiseptiques, biocides). L'utilisation de tubes de prélèvement en plastique pour dosage des éléments traces est à privilégier.

Quelques millilitres (1 à 5 mL) de sang sont nécessaires. La conservation des tubes à + 4°C est recommandée avec des délais d'analyse de l'ordre de la semaine. Pour des délais supérieurs, la congélation à - 20°C permet une conservation pendant plusieurs semaines, mais l'hémolyse entraînée par la congélation ne permettra plus une analyse dans le plasma si la décantation n'a pas été réalisée lors du prélèvement.

2.3.1.2. Urines

En complément des précautions précédentes, il faut : i) veiller à utiliser des flacons en polystyrène transparent (éviter les flacons en verre), ii) stabiliser le prélèvement par ajout de quelques gouttes d'acide nitrique de qualité ultra-pure et d'un oxydant (dichromate de potassium) à l'arrivée au laboratoire et, iii) ne pas oublier le caractère volatil du mercure pouvant entraîner une perte conséquente d'analytes en cas de fortes chaleurs.

2.3.1.3. Phanères (cheveux, ongles)

De façon à éliminer la contamination extérieure, un lavage préalable des cheveux par un shampoing doux est recommandé (41). Puis une mèche de cheveux de 10 à 50 mg (0,5 cm de diamètre) est coupée en vertex postérieur, le plus près possible du cuir chevelu. La mèche doit être orientée en maintenant les cheveux à l'aide d'une cordelette nouée à 1 cm de la racine (cf. photographie ci-dessous). L'insertion dans une enveloppe papier et le maintien à température ambiante permettent une bonne conservation du prélèvement.



Après interrogation du patient au préalable, le préleveur doit faire mention sur une fiche accompagnatrice du prélèvement de tout traitement capillaire de nature à détériorer les cheveux (coloration, traitement frisant ou défrisant...), ainsi que l'utilisation de produits capillaires spécifiques pouvant contenir du mercure notamment s'ils sont de fabrication artisanale.

Une fois arrivé au laboratoire, les échantillons doivent être manipulés avec des gants non talqués (42). La mèche, orientée, doit être placée sur une surface de travail recouverte d'une feuille de papier millimétré (changée entre chaque échantillon) sur laquelle la partie à échantillonner doit être coupée, en le tenant avec un trombone sur l'extrémité la plus éloignée du cuir chevelu. Une fois maintenue en place, la mèche de cheveux doit être étirée à l'aide d'une pince à épiler afin qu'elle forme une ligne approximativement droite. Un échantillon d'au moins 6 cm doit ensuite être retiré de l'extrémité la plus proche du cuir chevelu à l'aide de ciseaux pour l'analyse ultérieure.

La pousse du cheveu étant d'environ 1 cm par mois, le prélèvement d'une mèche de 6 cm à partir du cuir chevelu permet bien de mesurer l'imprégnation des 6 derniers mois. Si cette mèche est prélevée à la naissance de l'enfant, elle est alors le reflet des deux derniers trimestres de la grossesse.

Le segment retiré doit être placé dans un flacon de polypropylène étiqueté puis scellé (42). L'échantillon est stocké à température ambiante et à l'obscurité avant et après l'analyse. Pinces et ciseaux utilisés doivent être nettoyés avec de l'alcool à 70% entre chaque échantillon.

2.3.2. Transport

Quels qu'ils soient, les prélèvements doivent être conservés dans un conteneur adapté (*vide supra*) et acheminés jusqu'au laboratoire à température ambiante pour les cheveux et à 4°C pour le sang. Les échantillons ainsi prélevés sont transportés dans un packaging faisant mention qu'il s'agit de substances biologiques (identifié comme tel par la mention Biological Substance Category B). A l'arrivée des échantillons, le laboratoire doit s'assurer que les conditions de transport ont été respectées et que ceux-ci ne sont pas endommagés.

2.3.3. Préparation des échantillons (43)

De par la volatilité du mercure et sa coexistence dans l'organisme sous différentes formes chimiques, la méthode de dosage peut nécessiter plusieurs modes de préparation.

Pour les matrices biologiques liquides, une simple dilution, au $1/10^{\text{ème}}$ pour l'urine, au $1/20^{\text{ème}}$ pour une matrice plus visqueuse comme le sang total, peut s'avérer suffisante si l'on dispose d'une technique sensible comme l'ICP-MS (Inductively Coupled Plasma - Mass Spectrometry). Dans certains cas, une concentration-séparation est réalisée, notamment par amalgamation (fixation et concentration de mercure Hg^0 sur un support or ou argent, puis libération par chauffage) ou par obtention d'une vapeur froide (réduction du mercure par SnCl_2 ou NaBH_4 , génération d'hydrures en spectrométrie d'absorption atomique ou AAS).

Par contre, pour les milieux solides comme les cheveux ou lorsqu'on cherche à optimiser une méthode de dosage, le recours à une digestion humide par minéralisation en milieu acide (HNO_3 , HClO_4 ,...), éventuellement assistée par micro-ondes est nécessaire.

Dans le cas de l'analyse capillaire, un préalable à la minéralisation est la décontamination soignée de la mèche de cheveux afin d'éliminer toute trace de pollution externe du cheveu d'origine environnementale ou cosmétique. Idéalement, un lavage préalable des cheveux à l'aide d'un shampoing doux avant le prélèvement sera réalisé. De nombreuses procédures de lavage des mèches de cheveux ont été proposées dans la littérature tant pour les éléments traces (43,44) que pour les molécules organiques (45,46). Pour les métaux lourds, les étapes de lavage n'ont pas d'influence négative majeure sur les concentrations internes en raison des liaisons fortes avec les groupes disulfures des protéines de la kératine. Plusieurs méthodes sont proposées (47) sans qu'il existe un consensus dans la littérature. Ainsi l'International Atomic Energy Agency (IAEA) recommande la procédure de lavage associant Acétone (3 fois 10 minutes à température ambiante) – Eau désionisée (3 fois 10 minutes) – Acétone (3 fois 10 minutes à température ambiante).

2.3.4. Techniques analytiques

La nécessité d'abaisser les limites de détection au niveau du $\mu\text{g/L}$, voire du ng/L a rendu obsolètes les dosages colorimétriques du complexe mercure-dithizone pour privilégier les méthodes d'analyse nucléaires et surtout les méthodes physico-chimiques.

2.3.4.1. Méthodes potentiométriques ou voltampérométriques

Les méthodes potentiométriques ou voltampérométriques utilisant des électrodes mesurant les formes ionisées du mercure sont plutôt utilisées pour l'étude des degrés d'oxydation du mercure dans les matrices environnementales (eaux, sols).

2.3.4.2. Méthodes analytiques nucléaires

Les méthodes analytiques nucléaires sont principalement l'analyse par activation neutronique (NAA pour Neutron Activation Analysis) et la spectrométrie de fluorescence atomique (AFS pour Atomic Fluorescence Spectrometry).

La NAA est une méthode analytique exclusivement élémentaire, très sensible et relativement ancienne. Son principe consiste à irradier un échantillon à analyser par un flux de particules, généralement de neutrons, qui génèrent des isotopes radioactifs se désexcitant avec émission d'un rayonnement γ que l'on mesure. C'est une méthode non destructrice utilisée pour la recherche de traces ou d'ultratraces et dont la limite de détection pour le mercure peut atteindre 10^{-3} pg, conduisant à des LOD de l'ordre du ng/g d'échantillon (48). Ces LOD sont dans la pratique du même ordre que celles obtenues en spectrométrie de masse, qui bien que permettant théoriquement de détecter un nombre d'atomes beaucoup plus faible, nécessite également des quantités d'échantillon injecté nettement moindres.

Dans l'AFS, les échantillons à analyser doivent être dissous, vaporisés et atomisés. Portés à des niveaux d'énergie élevés par des sondes lasers ou par une lampe à décharge par induction, les atomes de Hg^0 ainsi excités réémettent une radiation dite de fluorescence à 253,7 nm qui permet de quantifier le mercure. La technique AFS peut être associée à une génération de vapeur froide (CV-AFS) avec utilisation d'un agent réducteur (SnCl_2) permettant d'atteindre des LOD inférieures au ng/L, voire plus basses si on réalise une spéciation par couplage avec la chromatographie en phase liquide (HPLC-AFS) ou en phase gazeuse (GC-AFS) comme pour le MeHg (norme NF ISO 17852).

2.3.4.3. Méthodes physico-chimiques

Parmi les méthodes physico-chimiques, les deux techniques largement utilisées en biologie médicale sont la spectrométrie d'absorption atomique (AAS) et la spectrométrie de masse couplée à un plasma induit par haute fréquence (ICP-MS). L'émission atomique couplée à une source plasma (ICP-AES) bien qu'intéressante pour sa polyvalence multi-élémentaire n'a pas, avec des LOD de quelques $\mu\text{g/L}$, la sensibilité de l'ICP-MS.

Dans la spectrométrie d'absorption atomique à vapeur froide (CV-AAS), l'échantillon est minéralisé pour convertir le mercure organique en Hg^{++} qui est ensuite réduit par du chlorure stanneux dans un séparateur gaz-liquide. Une minéralisation par combustion est également possible. Les vapeurs froides de Hg^0 générées sont quantifiées à 253,7 nm. La méthode est applicable au dosage du mercure dans l'eau ou dans les matrices biologiques, mais ne permet pas la spéciation du MeHg. Les LOD sont de

l'ordre de 0,1 µg/L dans les fluides biologiques, mais varient en fonction de la matrice. Si l'on ajoute une étape d'enrichissement par amalgamation du mercure sur un adsorbant en or/platine, la méthode par enrichissement permet de mesurer des concentrations de l'ordre du pg/L dans les eaux (49). Cette association de techniques est la plus couramment utilisée dans les analyseurs spécifiques du mercure pour les laboratoires.

Si la spectrométrie d'absorption atomique à vapeur froide conserve toute sa valeur en biologie clinique, le recours à l'ICP-MS apporte au dosage des métaux, notamment du mercure, dans les liquides biologiques même à très faible concentration, un surcroît de capacité qualitative et quantitative. Grâce à ses caractéristiques de polyvalence, sensibilité, rapidité et simplicité d'exécution, l'ICP-MS ne demande en général qu'une simple dilution de l'échantillon (50). L'analyse des échantillons par ICP-MS peut être divisée en quatre étapes :

1. Introduction de l'échantillon (donc minéralisation indispensable d'une matrice cheveux) et production de l'aérosol ;
2. Ionisation à l'aide de la torche à plasma ;
3. Séparation en masse ;
4. Détection par comptage des ions à la masse considérée. Les éléments ionisés sont amenés vers un analyseur de masse dont le rôle est de trier les ions selon leur rapport masse/charge (m/z).

Les appareils classiquement utilisés en biologie clinique sont des spectromètres de masse quadripolaires, très sensibles et relativement économiques ; leur résolution, de l'ordre de 0,5 uma, peut être une limitation pour résoudre des interférences isobariques nécessitant alors le recours à des spectromètres haute résolution à secteurs (HR-ICP-MS), beaucoup plus coûteux, ou à des chambres de collision/réaction (DRC-ICP-MS) (51). C'est ainsi que par DRC-ICP-MS, des concentrations de mercure sanguin de l'ordre de 0,1 µg/L peuvent être détectées et la sensibilité et la spécificité peuvent encore être améliorées par différents couplages analytiques (52). Ainsi des travaux récents font état de couplages de l'ICP-MS avec l'électrophorèse capillaire (CE-ICP-MS), la chromatographie liquide haute performance (HPLC-ICP-MS) ou la chromatographie en phase gazeuse (GC-ICP-MS) (53–55).

2.3.5. Assurance qualité

Quelle que soit la technique analytique utilisée, l'incertitude sur la mesure, l'existence potentielle de biais,... doivent être minimisées par la mise en place de procédures organisationnelles standardisées (SOP), afin que les analyses puissent être reproductibles et comparées. A cette fin, les SOPs du projet européen DEMOCOPHES concernant l'harmonisation de la biosurveillance des populations exposées en Europe peuvent être utilisées. La participation du laboratoire à des programmes de contrôles

de qualité externes (circuits de comparaison inter-laboratoires, comme le PCI du Centre de Toxicologie du Québec), l'introduction systématique de contrôles de qualité internes (CQI) et l'existence de matériaux de référence certifiés (Reference material IAEA-85 pour le MeHg dans les cheveux,...) sont des points majeurs pour l'obtention de l'accréditation COFRAC NF ISO 15189, seule façon de s'assurer de la fiabilité des résultats.

2.4. Choix et validité des biomarqueurs d'exposition

2.4.1. Sang

Le mercure sanguin comprend le MeHg et également le mercure inorganique. Ainsi, en fonction du degré d'exposition au mercure inorganique, le mercure total dans le sang peut donner lieu à une surestimation de l'exposition au MeHg. Pour ces raisons, la spéciation du mercure peut être utile. Néanmoins c'est une méthode coûteuse et peu disponible. La comparaison des dosages sang total + cheveux et plasma + urine permet une estimation fiable du MeHg.

2.4.1.1. Sang total et érythrocytes

Dans le sang, plus de 90 % du MeHg sont concentrés au niveau des érythrocytes (cf. chapitre toxicocinétique). Ainsi, le dosage de MeHg érythrocytaire est sans aucun doute le meilleur biomarqueur pour évaluer la dose interne du MeHg. Cependant, la mesure du MeHg et même celle du mercure total intra-érythrocytaire ne sont pas de pratique courante.

L'indicateur biologique le plus souvent utilisé est la concentration de mercure (toutes espèces confondues) dans le sang total. Chez les sujets anémiques, il est recommandé d'ajuster cette concentration au taux d'hémoglobine (56). Par ailleurs, s'il existe une notion d'exposition concomitante à des dérivés inorganiques du mercure, il est également nécessaire de le prendre en compte ; les composés inorganiques du mercure ne s'accumulant pas dans les hématies, le rapport des concentrations dans le plasma et le sang total est un bon indicateur des espèces principalement responsables de la contamination. Par ailleurs, considérant la demi-vie d'élimination du MeHg (de un à quelques mois : *vide supra*), la concentration de mercure dans le sang total ne fournit pas d'informations sur une très longue période d'exposition ; de même, elle témoigne mal des variations rapides de l'exposition (57).

Globalement, elle constitue un assez bon reflet de l'exposition pondérée des derniers (2-3) mois. Malgré ces limites, la concentration de mercure dans le sang total est un des bons indicateurs de l'exposition au MeHg.

2.4.1.2. Plasma - sérum

Le dosage du mercure total dans le plasma ou le sérum n'est pas un biomarqueur fiable de l'exposition au MeHg. C'est plutôt un indicateur de l'exposition au mercure inorganique.

2.4.1.3. Sang du cordon

Sur le plan conceptuel, le sang du cordon est cinétiquement plus étroitement lié au cerveau du fœtus et permettrait, par conséquent, via des études épidémiologiques *ad hoc*, d'obtenir une relation dose-réponse plus précise. Cependant, la mesure du mercure dans le sang du cordon ne permet pas de fournir des informations sur les différents types d'exposition, ni sur la variabilité de l'exposition au cours de la grossesse. De plus, la période d'exposition dont la concentration dans le sang du cordon rend compte n'est pas clairement délimitée (39). Néanmoins, ce dosage a l'avantage de pouvoir être utilisé à la naissance.

Le mercure total et le MeHg sont en général plus élevés (d'un facteur 1,4 à 2,2) dans le sang du cordon que dans le sang maternel à l'accouchement (1,58). Une relation significative a été signalée entre la consommation de poisson pendant la grossesse et le mercure total dans le sang du cordon. Récemment, une corrélation a été observée entre le mercure total dans le sang du cordon et le mercure total dans les cheveux maternels à l'accouchement; la plus forte corrélation ayant été observée avec les cheveux maternels dans le premier segment de 1 cm à partir du cuir chevelu à l'accouchement. Le rapport entre les concentrations de MeHg dans le sang du cordon et le mercure total dans les cheveux de la mère est de 1/220.

2.4.2. Urines

L'excrétion urinaire de mercure est principalement déterminée par l'exposition aux dérivés inorganiques du métal qui sont excrétés par cette voie. C'est l'indicateur biologique d'exposition de référence pour ces espèces du mercure. En revanche, le MeHg n'est que très faiblement minéralisé après avoir été absorbé et son excrétion urinaire est minime ; la concentration urinaire de mercure n'est, en conséquence, pas un bon indicateur de l'exposition à cette substance.

2.4.3. Phanères (cheveux, ongles)

2.4.3.1. Cheveux

La concentration de mercure dans le cheveu est un bon indicateur biologique de l'exposition au MeHg, parce que ce dernier est incorporé dans le cheveu au niveau du

follicule pileux (*vide supra*), qu'il y est stable et parce que la pousse des cheveux est lente et régulière (environ 1 cm par mois), ce qui permet une historisation de l'exposition, par fractionnement des cheveux prélevés. Cependant, à exposition égale au MeHg, la concentration capillaire de mercure peut être modulée par la structure du cheveu qui dépend de l'origine ethnique et de l'âge, ainsi que des éventuels traitements capillaires à visée esthétique.

D'assez nombreuses études établissent que la concentration capillaire de mercure est bien corrélée avec l'exposition au MeHg, ainsi qu'avec les concentrations de mercure dans les autres tissus et les liquides biologiques d'un même individu. Une étude a analysé 46 autopsies humaines à Tokyo : les concentrations de mercure total et de MeHg dans les cheveux étaient très significativement corrélées avec les concentrations correspondantes dans le cerveau, le cervelet, le cœur, la rate, le foie, le rein (cortex et médullaire) (Suzuki *et al.*, 1993 in (32)). On considère classiquement que le rapport des concentrations de mercure dans les cheveux et le sang total est en moyenne de 250. Une étude récente a confirmé que les cheveux pouvaient être considérés comme un excellent biomarqueur de l'exposition au MeHg chez les enfants, en particulier dans les communautés où il existe une consommation élevée de poissons par ces individus à tous les stades de la vie (fort coefficient de corrélation entre le mercure total et le MeHg dans les cheveux et pourcentage élevé de MeHg (> 90%)) (59).

Les cheveux de la mère sont également utilisés comme biomarqueurs de l'exposition fœtale, sur la base de la relation supposée avec les niveaux de mercure dans le sang maternel et de la corrélation entre les niveaux de mercure dans le sang maternel et ombilical. Néanmoins, l'identification de la portion d'une mèche de cheveux correspondant à la totalité de la gestation est incertaine et elle est une source potentielle de sous ou sur estimation de l'exposition. Bien que l'analyse segmentaire des cheveux puisse fournir des informations sur la variabilité de l'exposition au cours des différentes périodes de grossesse, elle est d'une utilité limitée dans l'identification de l'ampleur ou de la durée des pics d'exposition. L'analyse continue d'un brin de cheveux, d'autre part, peut fournir des informations précises sur des expositions ponctuelles intenses.

En pratique, la concentration de mercure total dans les cheveux maternels est un bon indicateur de la dose interne en mercure organique chez la mère et l'enfant. En outre, le prélèvement de cheveu est peu invasif et facile à mettre en œuvre et le MeHg dans les cheveux est stable dans le temps (jusqu'à 11 ans), ce qui autorise une conservation prolongée des prélèvements.

2.4.3.2. Ongles

Les concentrations de mercure dans les ongles des mains et des pieds peuvent également être utilisées comme biomarqueurs d'exposition à long terme au MeHg. Il existe une corrélation positive entre les concentrations dans les cheveux, les ongles des mains et ceux des pieds (60). Les rapports entre concentrations sanguines et unguéales sont compris entre 56 et 122 selon les études, et ceux entre concentrations capillaires et unguéales entre 1,41 et 3. Néanmoins, la difficulté de prélèvements des ongles, notamment en termes de longueur, comparée à celle du prélèvement capillaire, ainsi que le risque de contamination externe (par exemple, en cas de contamination des sols par le mercure) limitent considérablement l'utilisation de cette matrice.

2.4.4. Lait maternel

Les résultats des études visant à établir une corrélation entre la concentration de mercure total ou en MeHg dans le lait maternel et la consommation de poissons sont contradictoires (61). De plus, la nature chimique du lait maternel varie au cours du temps (initialement du colostrum, puis du lait de composition variable au cours d'une même tétée puis au cours du temps). C'est pourquoi cette matrice est peu utile en l'état actuel des connaissances pour l'évaluation de l'exposition des femmes qui allaitent, même s'il est établi que la concentration de mercure du lait maternel est principalement influencée par l'alimentation (62).

La concentration de mercure dans le lait maternel ne peut être considérée comme un indicateur biologique de l'exposition au mercure en général. En revanche, c'est un bon indicateur de l'exposition externe des enfants allaités.

2.4.5. Tissus (placenta, cordon)

Le placenta et cordon ombilical sont des matrices facilement accessibles au moment de la naissance de l'enfant et ont, de ce fait, fait l'objet de nombreuses discussions dans la littérature.

Le mercure contenu dans le placenta est à 60 % sous forme de MeHg, et sa concentration est principalement déterminée par la consommation de poissons (63,64). La concentration de mercure total dans le placenta est très supérieure à celle du sang maternel.

Le cordon est formé principalement au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse ; il atteint les deux tiers de sa longueur à la fin du 2^{ème} trimestre de grossesse. En supposant que la demi-vie biologique du MeHg dans les tissus est d'environ 45 jours, la concentration de mercure du cordon pourrait refléter l'exposition moyenne au

mercure au cours du 3^{ème} trimestre, tout en étant moins sensible aux variations à court terme que ne le serait la concentration de mercure dans le sang du cordon (39). Cependant, certaines réserves doivent être apportées en ce qui concerne la variabilité du tissu du cordon ombilical. L'aspect du cordon ombilical varie considérablement et ceci est principalement dû à des différences de teneur en eau retenue par la gelée de Wharton qui entoure les vaisseaux sanguins. La teneur en eau moyenne diminue au cours de la durée de la gestation et la partie du cordon proche du fœtus a une teneur en eau plus élevée que la partie du cordon proche du placenta. En raison de ces considérations, la concentration de mercure en fonction du poids sec constituerait un paramètre sans doute plus précis que la concentration exprimée en fonction du poids humide (39).

La concentration tissulaire de mercure total dans le cordon est corrélée au taux tissulaire de MeHg dans le cordon. Ces concentrations tissulaires sont également corrélées à la concentration de mercure total dans le sang du cordon. Certaines études montrent que la détermination du niveau de mercure dans le sang du cordon et le tissu du cordon serait susceptible de fournir une meilleure précision que la mesure du mercure dans les cheveux maternels, compte tenu de la variabilité analytique et des facteurs pré-analytiques (incluant le prélèvement des échantillons, le stockage, le transport et la variabilité toxicocinétique) (39).

► Synthèse

Le MeHg est facilement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Dans la circulation sanguine, il est principalement lié à l'hémoglobine des hématies et contrairement à ce qui est observé avec le mercure inorganique, sa concentration est plus élevée dans les hématies (et dans le sang total) que dans le sérum (ou le plasma). Le MeHg peut traverser facilement les barrières biologiques grâce à la formation de complexes MeHg-cystéine. Il est faiblement métabolisé en mercure inorganique, éliminé par voie rénale. Il est également éliminé par voie biliaire, après conjugaison avec le glutathion, mais il est en grande partie réabsorbé dans le tube digestif. En conséquence son élimination est lente (demi-vie de 1 à 6 mois) et le risque d'accumulation est élevé en cas d'exposition répétée.

En dehors des techniques spécifiquement développées en recherche, le dosage du mercure dans les matrices biologiques est principalement réalisé en laboratoire d'analyses par spectrométrie d'absorption atomique (AAS pour Atomic Absorption Spectrometry) ou par spectrométrie de masse couplée à un plasma induit par haute fréquence (ICP-MS pour Inductively Coupled Plasma - Mass Spectrometry), éventuellement précédées d'une minéralisation de l'échantillon.

Il est important de s'assurer d'éliminer toute source de contamination externe de l'échantillon au moment du prélèvement ou de son transport.

Les bons indicateurs de l'exposition au MeHg sont les concentrations de mercure dans le sang total et dans les cheveux. De nombreuses études expérimentales, cliniques et épidémiologiques, revues et évaluées par divers organismes nationaux et internationaux de protection de la santé (1,3,22,28–34,65–72) montrent que ces deux paramètres sont de bons indicateurs de l'exposition au mercure organique (ils sont fortement corrélés aux apports) et qu'ils sont prédictifs des effets sur la santé (niveau 1). Le choix du milieu biologique analysé pour la surveillance des expositions dépend de la période évaluée, de l'individu ou du groupe concerné des expositions. Ainsi, le mercure dosé sur sang total reflète l'exposition des dernières semaines au MeHg (la durée de vie des hématies où le MeHg se concentre est de 4 mois), mais il nécessite un prélèvement invasif. Le cheveu donne des informations sur une plus longue durée d'exposition (et sur la variation de l'intensité de cette exposition pendant la période considérée) ; quant au prélèvement, il est généralement mieux toléré que celui de sang, en tout cas chez les jeunes enfants.

Le prélèvement d'une mèche de cheveu d'au moins 6 cm à partir du cuir chevelu est le reflet de l'imprégnation de la mère au cours des 2 derniers trimestres de la grossesse.

Le ratio entre les concentrations sanguine et capillaire est en moyenne de 1/250.

Le rapport entre les concentrations de MeHg dans le sang du cordon et le mercure total dans les cheveux de la mère est de 1/220.

Malgré le tropisme du mercure pour certains organes ou tissus, les autres milieux pouvant être utilisés pour le dosage du MeHg, tels que les ongles, le lait, etc... ne sont pas d'usage courant pour la biosurveillance des populations.

► Recommandations

A	5 – Les biomarqueurs d'exposition fiables pour la surveillance de l'imprégnation au MeHg des populations sont le mercure total dans les cheveux et dans le sang total (y compris dans le sang du cordon).
A	6 – Le dosage dans les cheveux est la méthode de choix (non invasive et facile à mettre en œuvre), en particulier chez les enfants et pour les populations éloignées des laboratoires d'analyses.
AE	7 – Pour le dosage du mercure dans les matrices biologiques il est recommandé de recourir à un laboratoire d'analyses accrédité.

3. Quels sont les effets sur la santé du mercure organique ? Parmi eux, le(s)quel(s) peut-on considérer comme le ou les effet(s) critique(s) ? Que connaît-on des relations dose-effet pour ces effets critiques ?

► Données de la littérature

3.1. Effets sur la santé

La toxicité du méthylmercure (MeHg) sur le développement neurologique a été mise en évidence dans les années 1950, au Japon où dans la baie de Minamata, plus de 2 000 personnes ont été reconnues comme intoxiquées au fil des années et 1 000 personnes sont décédées suite à la consommation de poissons contaminés par du MeHg (73). Plus récemment, un grand nombre d'études ont exploré l'effet des faibles concentrations de MeHg sur la santé humaine (adultes et enfants).

Quelques études ont décrit des effets autres que neurologiques (cardio-vasculaires, immunologiques, endocriniens), mais celles-ci sont controversées (1). Ainsi, le comité scientifique de l'EFSA a conclu que les effets critiques du MeHg (ceux qui sont les plus invalidants et qui surviennent aux plus faibles doses d'exposition) sont ceux portant sur le développement neurologique pré et postnatal résultant de l'exposition *in utero*. Par ailleurs, l'avis de ce comité est que les études expérimentales animales sur le MeHg ne constituent pas une meilleure base de connaissances que celles issues des données humaines pour déterminer une valeur guide pour la protection de la santé.

3.2. Données épidémiologiques sur les effets neurologiques du méthylmercure analysées dans le dernier avis de l'EFSA en 2012

3.2.1. Exposition massive

La première grande catastrophe environnementale connue liée au mercure est celle survenue dans la baie de Minamata, au Japon. Plusieurs centaines de personnes ont été atteintes de troubles neurologiques graves, souvent irréversibles, suite à la consommation régulière et prolongée de poissons contaminés par du MeHg provenant des rejets industriels de mercure inorganique par une usine pétrochimique. De sévères atteintes neurologiques ont été observées chez les enfants exposés *in utero* et ceci, même en l'absence de symptômes chez la mère. Selon Harada (1995), 100 % des enfants identifiés comme souffrant de la forme congénitale de la maladie de Minamata après exposition *in utero* au MeHg présentaient un retard de croissance, un retard mental, la persistance des réflexes primitifs, une ataxie cérébelleuse, une dysarthrie et une déformation des membres. Quatre-vingt pour cent des enfants avaient une hyperkinésie et une hypersialorrhée. Ces atteintes n'ont été mises en évidence qu'au début du sixième mois après la naissance (74). Par conséquent, il n'existe aucune

donnée sur la dose interne de mercure chez les mères ou les enfants au moment de la naissance. Néanmoins, les doses d'exposition ont été très élevées, comme en témoignent les concentrations de mercure dans les cheveux maternels mesurées 5 à 8 ans après l'accouchement, qui variaient de 1,82 à 191 µg/g, tandis que celles des enfants atteints de la maladie de Minamata variaient de 5,25 à 110 µg/g (73).

Une situation similaire a été observée en Irak au cours des années 1971 et 1972, pendant lesquelles plus de 6 530 personnes ont été hospitalisées et 459 sont décédées à la suite d'atteintes sévères du système nerveux central, après avoir consommé du pain fabriqué à partir de semences traitées par des fongicides contenant du MeHg (32). Une relation dose-réponse a été établie à partir de ces données entre la concentration de mercure mesurée dans les cheveux maternels au cours de la grossesse et la prévalence des retards psychomoteurs graves chez l'enfant (75,76). Les niveaux d'imprégnation étaient corrélés à un retard mental et à des troubles psychomoteurs tels qu'un retard d'acquisition de la marche à 18 mois ou de la parole à 24 mois. Dans cette série, 4 cas graves ont été identifiés avec des niveaux en mercure dans les cheveux maternels supérieurs à 404 µg/g : ces enfants présentaient une cécité, une surdité profonde, une incapacité à marcher et à parler, une hypertonie généralisée avec une posture anormale du poignet, un réflexe cutané plantaire en extension et une microcéphalie (28). Des signes cliniques neurologiques mineurs ont été observés dès 18 µg/g de cheveux maternels. Néanmoins, des effets neurologiques invalidants étaient rarement notés quand la concentration capillaire était inférieure à 50 µg/g (équivalente à 200 µg/L dans le sang total) et une grande partie des enfants dont les mères avaient des concentrations capillaires de mercure supérieures à 100 µg/g (équivalentes à 400 µg/L dans le sang total) n'ont pas présenté de troubles neurologiques évidents sachant qu'ils n'ont pas bénéficié de tests psychométriques (84).

3.2.2. Exposition chronique aux faibles doses

Plus récemment, un certain nombre d'études a été mené afin d'évaluer la neurotoxicité du MeHg après une exposition prénatale à de plus faibles niveaux de MeHg, via la consommation maternelle de poissons et de fruits de mer contaminés.

Trois grandes séries d'études épidémiologiques prospectives se sont focalisées sur une évaluation fine des atteintes précoces du système nerveux central. Les populations des Seychelles, des îles Féroé et de Nouvelle-Zélande ont été choisies pour ces études, en raison de leur dépendance alimentaire aux poissons et/ou aux mammifères marins, conduisant ces populations à être exposées de manière continue au MeHg.

3.2.2.1. Nouvelle Zélande

En Nouvelle-Zélande, une étude a été menée à partir d'une cohorte d'enfants dont les mères avaient indiqué consommer du poisson plus de 3 fois par semaine (N = 935) (Kjellstrom *et al.*, 1986 ; Kjellstrom *et al.*, 1989 in (34)).

- Les enfants, exposés à des doses modérées à élevées de MeHg avant la naissance (concentrations capillaires de mercure supérieures à 6 µg/g chez les mères, pendant la grossesse) ont présenté, par rapport au groupe de référence, des performances moindres : i) aux tests de dépistage des déficits cognitifs et comportementaux à l'âge de 4 ans, ii) aux tests évaluant la motricité globale, iii) à l'évaluation de la compétence visuo-spatiale et iv) aux tests évaluant le développement du langage et le quotient intellectuel à l'âge de 6 ans.
- Une ré-analyse des données utilisant le niveau de concentration de mercure dans les cheveux de la mère en tant que variable continue d'exposition, n'a pas retrouvé d'association statistiquement significative entre l'exposition au MeHg pendant la grossesse et les résultats des tests chez l'enfant. Toutefois, ce résultat était fortement influencé par une donnée extrême (outlier) ; il s'agissait d'un enfant dont la mère avait un niveau de mercure capillaire (86 µg/g) plus de 4 fois supérieur à la plus forte concentration observée pour tous les autres sujets de l'étude. Lorsque cette donnée était exclue de l'analyse, les scores de six tests (cognition générale, compétence visuo-spatiale, développement du langage et de l'apprentissage) étaient associés de façon statistiquement significative avec le niveau de mercure capillaire maternel (Crump *et al.*, 1998 in (34)). L'US-EPA a pris en compte cette étude pour l'évaluation des risques (33), tandis que le JECFA a décidé de ne pas l'inclure dans son évaluation en raison des problèmes méthodologiques entourant cette étude et de la valeur aberrante (37).

3.2.2.2. Iles Féroé

Dans les îles Féroé, cinq études de cohortes ont été menées pendant la période 1986-2009. Le développement neurologique a été étudié dans les deux premières : la Cohorte 1 (N = 1022), établie en 1986 – 1987, et la Cohorte 2 (N = 182), établie en 1994-1995 (1). Les participants de la Cohorte 1 ont été soumis à des tests neurocomportementaux au cours de leur 7^{ème} et de leur 14^{ème} année, complétés par un examen neurologique clinique approfondi. Le Neurological Optimality Score a été évalué chez les participants de la Cohorte 2 à l'âge de deux semaines, puis à 7, 18, 30 et 42 mois, 4,5 et 5,5 ans (un examen clinique approfondi a été effectué à 42 mois). A l'âge de 7 et 10 ans les enfants ont été soumis à des tests neurocomportementaux.

- Des déficits subtils ont été observés dans les tests évaluant la mémoire verbale, le langage, l'attention, les temps de réaction et les capacités visuo-spatiales chez les enfants âgés de 7 ans, exposés *in utero* (Cohorte 1, N = 917) (Grandjean *et al.*, 1997 in (34)). Les matrices biologiques utilisées pour évaluer l'exposition prénatale incluaient le sang du cordon (concentration de mercure total : 22,8 µg/L en moyenne), les cheveux de la mère (concentration de mercure total : 4,3 µg/g en moyenne) et, pour l'exposition postnatale, les cheveux des enfants (concentration de mercure total : 3 µg/g en moyenne). La plupart des effets étaient encore présents lorsque les enfants ont été examinés à l'âge de 14 ans (Cohorte 1, N = 860) (Debes *et al.*, 2006 in (1)). L'analyse des données de la Cohorte 1 a également indiqué que l'association entre l'exposition prénatale au MeHg et un allongement des latences centrales des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral persistait à l'âge de 14 ans mais avec une intensité moindre qu'à l'âge de 7 ans et que cet effet était indépendant du niveau d'exposition postnatal (Murata *et al.*, 2004b in (1)). Les résultats à l'âge de 7 ans ont permis de calculer une BMDL₀₅⁴ de 12 µg/g de cheveux maternel. Une nouvelle analyse des données a suggéré un effet spécifique de l'exposition prénatale sur la vitesse et le taux d'erreur du traitement de l'information visuelle à l'âge de 14 ans résultant principalement d'altérations des capacités d'attention et de traitement de l'information (Julvez *et al.*, 2010 in (1)). Dans une autre analyse au sein de la Cohorte 1 des îles Féroé (N = 583), une association négative a été observée entre la concentration de mercure dans les cheveux des enfants prélevés à l'âge de 12 mois et l'âge à l'accomplissement des différents stades du développement moteur alors qu'aucune association n'avait été observée entre les biomarqueurs d'exposition prénatale et l'âge de l'accomplissement des stades du développement moteur (Grandjean *et al.*, 1995 in (34)). Par ailleurs, l'allaitement maternel était associé à la fois à des concentrations de mercure plus élevées dans les cheveux des enfants et l'acquisition plus rapide des différents stades du développement moteur. Les auteurs en concluent que l'effet bénéfique de l'allaitement est suffisant pour compenser un léger impact que pourrait avoir l'exposition postnatale à de faibles doses de MeHg.
- Les évaluations de la petite Cohorte 2 à l'âge de 7 ans n'ont pas confirmé les associations retrouvées dans la Cohorte 1 entre performances

⁴ Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la concentration associée à l'observation de l'effet dans 5 % de la population exposée.

neurocomportementales et taux de Mercure (1). Cependant ces conclusions sont très limitées par la petite taille de la Cohorte 2 (l'analyse a inclus 900 enfants de la Cohorte 1 et 160 de la Cohorte 2).

Les poissons peuvent également contenir d'autres contaminants, affectant négativement les fonctions cognitives, tels que les polychlorobiphényles (PCB). Cependant, ni l'évaluation des données agrégées des cohortes 1 et 2, ni de nouvelles analyses de la Cohorte 1 n'ont identifié l'exposition aux PCB comme un facteur de confusion significatif (1).

Les effets bénéfiques de l'allaitement doivent également être pris en compte : dans l'une des cohortes des îles Féroé, l'allaitement maternel était associé à un développement moteur des enfants plus rapide, malgré des concentrations capillaires de mercure plus élevées (1).

3.2.2.3. Seychelles

Dans la République des Seychelles, l'association entre exposition au mercure et développement de l'enfant a été étudiée dans trois cohortes différentes : une étude pilote, une étude dite principale, et une étude nutritionnelle. Le programme a débuté en 1986 avec l'étude pilote incluant environ 800 couples mère-nourrisson. L'étude pilote a été suivie de l'étude principale Seychelles Child Development Study (SCDS) constituée de 779 couples mère-enfant recrutés en 1989-1990 sur l'île de Mahe. La troisième cohorte Seychelles Child Development Nutrition Study (SCDNS) (300 couples mère-nourrisson) a été mise en place en 2001 afin d'examiner si le statut nutritionnel et alimentaire (iode, fer, acide gras polyinsaturés, choline) pendant la grossesse pouvait moduler la neurotoxicité du MeHg (1).

- Dans l'étude principale SCDS, les mères déclaraient consommer en moyenne 12 repas de poisson par semaine. Les échantillons de cheveux collectés chez elles à l'accouchement et chez leurs enfants à l'âge de 5,5 ans montraient des concentrations de mercure qui variaient respectivement de 0,5 à 26,7 µg/g (moyenne 6,8 µg/g) et 0,9 à 25,8 µg/g (moyenne 6,5 µg/g) (Davidson *et al.*, 1998 in (34)). Aucun déficit neurocomportemental apparent n'a été associé aux niveaux de MeHg capillaire des mères et des enfants. Les résultats d'autres analyses réalisées chez des enfants plus âgés (9, 10,5 et 17 ans), avec des tests semblables à ceux utilisés en Nouvelle Zélande et aux îles Féroé, se sont également révélés négatifs (Myers *et al.*, 2003, Davidson *et al.*, 2006, Davidson *et al.*, 2010, Davidson *et al.*, 2011 in (1)). Les analyses concernaient le développement cognitif (mesure du quotient intellectuel), les résultats scolaires, le comportement social, la mémoire et la compétence visuo-spatiale. Par ailleurs, ces analyses montraient des associations positives entre les niveaux de

MeHg capillaire des mères et des enfants avec plusieurs paramètres suggérant un rôle bénéfique sur le développement de l'enfant des nutriments présents dans le poisson d'une part, et de l'allaitement maternel d'autre part. Cependant, une ré-analyse de ces données à la recherche d'une association non-linéaire entre l'exposition prénatale au MeHg et le risque de troubles cognitifs a montré l'existence d'un effet seuil à 12 µg/g de cheveux maternels au-delà duquel des effets neurotoxiques étaient détectables (Huang *et al.*, 2005 in (1)). Des calculs de BMDL ont été effectués à partir des résultats des 26 examens neurocomportementaux réalisés à 9 ans par rapport aux niveaux d'exposition prénatale de mercure dans les cheveux maternels. La BMDL₁₀ moyenne pour ces 26 paramètres variait de 20,1 µg/g (modèle logistique) à 20,4 µg/g (modèle k-puissance) de MeHg dans les cheveux de la mère (Van Wijngaarden *et al.*, 2006 in (1)).

- Une analyse de l'influence possible de l'exposition postnatale au MeHg par la consommation de poisson sur plusieurs tests neurocomportementaux réalisés à l'âge de 5,5 et 9 ans a été effectuée par Myers *et al.*, 2009 in (1)). Les auteurs ont utilisé trois mesures différentes de l'exposition postnatale dans les modèles de régression linéaire en incluant un large éventail de facteurs confondants ; leur analyse ne montrait aucun impact de l'exposition postnatale.
- Dans l'étude SCDNS, les mères déclaraient consommer en moyenne 9 repas de poisson par semaine. La concentration moyenne de mercure dans les cheveux maternels pendant la grossesse était de 5,7 µg/g (de 0,2 à 18,5 µg/g). Le développement mental et psychomoteur des enfants a été testé à 5, 9, 25 et 30 mois et à l'âge de 5 ans (1). Les résultats indiquent une association entre l'exposition prénatale au mercure et une diminution des scores aux tests de développement neurologique à 9 et 30 mois, après ajustement sur les niveaux d'acide gras polyinsaturés (AGPI) oméga-3 maternels. Une dose sans effet observé (no-observed-effect level NOEL) d'environ 11 µg/g de cheveux maternels a été mise en évidence. Une association positive entre le niveau prénatal d'AGPI oméga-3 maternel et le développement psychomoteur était rapportée à 9 mois et 5 ans confirmant que la consommation de poissons marins pendant la grossesse est bénéfique pour la santé et le développement des enfants et que les avantages perdurent dans le temps. Lorsque le mercure était inclus dans le modèle, aucune association statistiquement significative entre l'exposition prénatale au mercure et les paramètres de développement n'a été constatée à 5 ans. Les résultats indiquaient cependant que l'augmentation des niveaux d'exposition au MeHg étaient associés à un moindre bénéfice de la consommation de poisson.

Les incohérences apparentes des résultats de ces études peuvent être attribuées aux différences observées dans les concentrations de mercure entre les espèces de poisson et dans les habitudes de consommation. En effet, les produits de la mer consommés aux Seychelles ont des concentrations de mercure inférieures à ceux des îles Féroé et de Nouvelle-Zélande. Un autre facteur particulier dans l'étude des îles Féroé est celui d'une consommation épisodique de viande et de graisse de baleine qui contiennent de fortes concentrations de mercure, de PCB et autres polluants. Certaines des contradictions apparentes entre les études peuvent également être attribuées aux tailles différentes des échantillons d'étude, au mode de consommation (consommation régulière de poissons ou pic de consommation) et à des différences dans les méthodes de mesure de l'exposition (cheveux maternels, sang du cordon). La différence d'âge au moment de la réalisation des tests et la diversité des critères évalués pourraient également expliquer les différences observées entre les résultats des études des Îles Féroé et des Seychelles, sachant que la conception de l'étude et les niveaux d'exposition étaient semblables en Nouvelle-Zélande et aux Seychelles. Des différences dans les facteurs environnementaux et génétiques pourraient aussi avoir joué un rôle (34).

3.2.2.4. Autres régions

Quelques études menées dans d'autres régions du monde ont trouvé des associations entre l'exposition prénatale au mercure et des troubles cognitifs pour des niveaux plus faibles que ceux rapportés dans les cohortes des îles Féroé et des Seychelles. Pour autant, elles n'ont pas apporté suffisamment d'arguments pour permettre de formuler de nouvelles conclusions (1).

Cas particulier de la Guyane

Deux études réalisées en Guyane ont été publiées (77–79). Les niveaux d'exposition étaient nettement supérieurs à ceux des populations étudiées jusque-là. Les tests neuropsychologiques utilisés ont été adaptés au contexte culturel de ces populations et ont cherché à mesurer les performances motrices, les capacités de mémoire, d'attention et d'organisation visuo-spatiale. Un examen neurologique détaillé a également été réalisé. Ces études ont mis en évidence des résultats semblables à ceux observés dans les études réalisées aux îles Féroé. Dans la première étude, une relation dose-réponse a été observée entre la concentration de mercure mesurée dans les cheveux maternels et une augmentation des réflexes ostéo-tendineux chez des enfants âgés de 9 mois à 6 ans, ainsi qu'une altération de la coordination des membres inférieurs, et une diminution des performances dans les tests analysant l'organisation visuo-spatiale chez des enfants âgés de 5 à 12 ans ; ce pour des concentrations moyennes de mercure capillaire comprises entre 10 et 20 µg/g (77,78). Chevrier *et al.*

(2009) ont conduit une étude transversale de la performance visuo-spatiale chez 395 enfants amazoniens âgés de 7 à 12 ans résidant dans trois villages du Brésil (N = 263) et de deux villages de Guyane Française (N = 172) (79). L'analyse de l'ensemble des données du Brésil et de la Guyane a conclu que les concentrations de mercure dans les cheveux des enfants et des mères étaient associées négativement aux performances visuo-spatiales : une augmentation de 10 µg/g de la concentration capillaire chez les enfants étant associé à un retard de développement d'environ 2 ans. Cependant, les relations entre l'exposition au mercure et les scores des différentes composantes du test variaient selon le site d'étude, indiquant que d'autres facteurs devaient être considérés dans l'évaluation des performances cognitives.

3.3. Nouvelles observations de la toxicité humaine du méthylmercure depuis le dernier avis de l'EFSA en 2012

3.3.1. Iles Féroé

La réévaluation des données (à l'âge de 7 ans) par Choi *et al.* (2014) indiquait que les effets bénéfiques de la consommation de poisson pourraient conduire à sous-estimer les risques du MeHg et que la concentration d'AGPI oméga-3 devrait donc être incluse dans les analyses des études à venir (80). Par contre, l'ajustement sur les concentrations sanguines de PCB suggérait que l'exposition concomitante n'expliquait pas les altérations observées, et qu'il n'y avait pas d'effet additif entre ces deux contaminants environnementaux.

La réévaluation des performances cognitives à l'âge de 22 ans a montré la persistance d'une association négative avec la concentration de mercure dans le sang du cordon et/ou dans les cheveux de la mère à la naissance, après ajustement sur les facteurs de confusion possibles. Les altérations observées étaient semblables à celles observées antérieurement (à 7 et 14 ans) chez les mêmes individus, mais de moindre amplitude (81).

Dans une autre cohorte de 182 nouveau-nés exposés au MeHg pendant la grossesse, et issue des Iles Féroé, Yorifuji *et al.* ont étudié l'impact de cette exposition sur les potentiels évoqués visuels réalisés 90 mois après la naissance ; les concentrations de mercure dans le sang du cordon et dans les cheveux de la mère étaient, en moyenne et respectivement, de 22,8 µg/L (13,7 à 41,2) et de 4,6 µg/g (2,7 à 8,2) (82). Après ajustement sur les facteurs de confusion (acides gras polyinsaturés dans le sang du cordon et durée de l'allaitement), les auteurs ont montré que l'augmentation de la concentration de mercure dans les cheveux maternels était associée à un retard des potentiels évoqués visuels (2,22 ms à chaque fois que la concentration dans les cheveux de la mère double). Néanmoins, sans les ajustements (notamment sur la durée de l'allaitement, ces anomalies n'étaient pas constatées : l'effet bénéfique de

l'allaitement maternel semble compenser au moins partiellement les effets délétères du MeHg.

Tableau 4. Etudes publiées depuis 2012 évaluant les effets neuro-comportementaux de l'exposition prénatale au MeHg dans les îles Féroé.

Auteur, Année, Référence, Pays	Type d'étude	Objectif	Population	Critères de jugement	Résultats et Commentaires
Choi <i>et al.</i> , 2014 (80) Iles Féroé Niveau de preuve = 2	Etude de cohorte	Etudier l'impact potentiel des AGPI oméga 3 sur les effets du MeHg sur les performances neurocomportementales.	Cohorte de 176 enfants âgés de 7 ans	<p><u>Concentration de mercure dans</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - les cheveux maternels à la naissance - le sang du cordon <p><u>Concentration de PCB</u> dans le sang maternel à la 34ème semaine de grossesse</p> <p><u>Concentration de nutriments :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - AGPI dans le sang du cordon - sélénium dans le sang du cordon <p><u>Evaluation des performances neuropsychologiques :</u> attention, langage, fonctions verbale et de mémoire, fonctions motrices et performance visuo-spatiale</p> <p><u>Variables d'ajustement :</u> sexe, âge, parité, environnement familial, expérience de l'ordinateur, score de Raven maternelle (développement maternel), statut tabagique durant la grossesse, emploi paternel, formation professionnelle des parents</p>	<p>[Hg] moyenne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mères : 4,10 (0,32-16,3) µg/g - enfants: 21,4 (1,90-101,8) µg/l <p>[PCB] moyenne: 1,13 (0,04-18,4) µg/g de lipides</p> <p>Un court retard dans l'apprentissage verbal et la mémorisation était associé à un doublement de la [Hg] dans le sang du cordon. L'association avec le retard de l'apprentissage verbal était renforcée après ajustement sur les AGPI.</p> <p>Aucune association entre l'exposition au MeHg et les autres critères n'a été trouvée.</p> <p>[PCB] n'a pas montré d'association significative avec les différentes variables dc n'a pas été incluse comme facteur de confusion dans les modèles. Idem pour le sélénium.</p>

<p>Debes <i>et al.</i>, 2016 (81) Iles Féroé</p> <p>Niveau de preuve = 2</p>	<p>Etudes de cohorte</p>	<p>Tests cognitifs à l'âge de 22 ans chez des individus inclus à la naissance en 1986-1987</p>	<p>Cohorte de 1022 enfants initialement 847 re-testés à l'âge de 22 ans</p>	<p><u>Concentration de mercure</u> - capillaire chez la mère à la naissance, - dans le sang du cordon - dans le sang total à 22 ans - dans les cheveux à 22 ans</p> <p><u>Evaluation des performances neuro-psychologiques</u> (raisonnement, compréhension, organisation visuospatiale, mémoire à court et à long terme, temps de réaction)</p> <p><u>Variables d'ajustement</u> : sexe, âge, consommation maternelle de poisson pendant la grossesse, parité, , score de Raven maternel, emploi des parents quand l'enfant avait 14 ans, niveau solaire à l'âge de 14 ans, exposition au PCB, période d'administration des tests (matin ou après-midi)</p>	<p>Faible corrélation entre les concentrations sanguines de mercure à la naissance et à 22 ans (rapport de presque 10 :1).</p> <p>Associations négatives entre la concentration de mercure dans le sang du cordon et/ou la concentration capillaire de la mère et les performances aux tests de compréhension verbale à l'âge de 22 ans. Associations négatives aussi pour la plupart des autres tests mais statistiquement non significatives. La modélisation indique une perte de 2,2 points de QI à 22 ans, quand l'exposition prénatale au MeHg est multipliée par 10.</p>
<p>Yorifuji <i>et al.</i>, 2013 (82) Iles Féroé</p> <p>Niveau de preuve = 2</p>	<p>Etudes de cohorte</p>	<p>Etudier l'impact de l'exposition prénatale au MeHg sur les potentiels évoqués visuels en ajustant sur les facteurs nutritionnels (AGPI oméga 3 et durée de l'allaitement)</p>	<p>Cohorte de 192 enfants âgés de 7 ans</p>	<p><u>Concentration de mercure dans</u> - les cheveux maternels à la naissance - le sang du cordon</p> <p><u>Evaluation des latences des potentiels évoqués visuels</u></p> <p><u>Evaluation des facteurs nutritionnels</u>: - AGPI dans le sang du cordon - durée de l'allaitement maternel</p> <p><u>Variables d'ajustement</u> : sexe, âge, consommation maternelle de tabac, alcool, parité</p>	<p>[Hg] moyenne: - mères : 4,6 (2,7-8,2) µg/g - enfants: 22,8 (13,7-41,2) µg/l</p> <p>Corrélation entre les concentrations de Hg et les concentrations d'AGPI.</p> <p>Après ajustement sur les facteurs de confusion, association positive entre la concentration de mercure dans les cheveux maternels et un retard des potentiels évoqués visuels à l'âge de 7 ans.</p>

3.3.2. Seychelles

L'étude de la cohorte SCDNS ne montrait aucune association statistiquement significative entre l'exposition prénatale au mercure et les paramètres de développement à l'âge de 20 mois. Toutefois, une association positive entre le niveau prénatal d'AGPI oméga-3 maternel, en particulier le acide docosahexaénoïque (DHA), et le développement psychomoteur était rapportée (83). L'étude de la cohorte SCDS par Van Wijngaarden *et al.* (2013) n'a pas non plus mis en évidence d'effets négatifs de l'exposition prénatale au MeHg sur le développement neurocomportemental à l'âge de 19 ans (84). L'étude de cette même cohorte ne montrait pas d'association entre l'exposition prénatale au MeHg et les fonctions auditives (85) ou la survenue de troubles autistiques (86).

Tableau 5. Etudes publiées depuis 2012 évaluant les effets neuro-comportementaux de l'exposition prénatale au MeHg dans la République des Seychelles.

Auteur, Année, Référence, Pays	Type d'étude	Objectif	Population	Critères de jugement	Résultats et Commentaires
Strain <i>et al.</i> , 2015 (83) Seychelles Niveau de preuve = 2	Etude de cohorte	Etudier l'association entre l'exposition prénatale au MeHg et le statut maternel en AGPI avec le développement de l'enfant à l'âge de 20 mois.	Cohorte SCDNS 2 : 1 265 paires mère-enfant	<u>Concentration de mercure</u> dans les cheveux maternels à l'accouchement <u>Concentration d'AGPI</u> dans le sang maternel à 28 semaines de grossesse <u>Evaluation du développement mental et psychomoteur</u> à l'âge de 20 mois <u>Variables d'ajustement</u> : âge maternel, âge de l'enfant, sexe, statut socio-économique, statut familial, score Kaufman Brief intelligence test, milieu familial	[Hg] moyenne (SD): 3,92 (3,46) µg/g Aucune association directe n'a été observée entre l'exposition prénatale au MeHg et le développement neurologique. L'augmentation de MeHg était associée à un plus faible développement psychomoteur mais seulement chez les enfants dont les mères avaient un rapport oméga-6/oméga-3 élevé. L'augmentation de MeHg était associée à une amélioration du développement psychomoteur chez les enfants dont les mères avaient des oméga-3 élevés. Un statut élevé en DHA était positivement associé avec le développement du langage mais négativement avec le développement mental.

<p>Van Wijngaarden <i>et al.</i>, 2013 (84) Seychelles</p> <p>Niveau de preuve = 2</p>	<p>Etude de cohorte</p>	<p>Examiner la relation entre l'exposition prénatale au MeHg, l'exposition récente aux AGPI et le développement neurologique et comportementale à l'âge de 19 ans.</p>	<p>Cohorte SCDS : 533 paires mère-enfant</p>	<p><u>Concentration de mercure</u> dans les cheveux maternels pendant la grossesse (prénatal) et les cheveux des enfants à 19 ans (postnatal)</p> <p><u>Concentration d'AGPI</u> dans le sang à l'âge de 19 ans</p> <p><u>Evaluation des performances neuropsychologiques</u> : attention, langage, fonction cognitive, humeur, intelligence verbale et non verbale, fonctions motrice et performance visuo-spatiale</p> <p><u>Variables d'ajustement</u> : sexe, stress familial, statut socio-économique, QI maternel, utilisation d'ordinateur, exposition postnatale récente au MeHg</p>	<p>Exposition : - prénatale [Hg] moyenne 6,9 µg/g - postnatale [Hg] moyenne 10,3 µg/g</p> <p>Faible corrélation entre concentrations d'AGPI et expositions au MeHg (pré et post natale).</p> <p>L'exposition prénatale au MeHg n'était associée à aucun des critères d'évaluation avec ou sans ajustement sur les AGPI.</p>
<p>Orlando <i>et al.</i>, 2014 (85) Seychelles</p> <p>Niveau de preuve = 2</p>	<p>Etude de cohorte</p>	<p>Etudier l'association entre l'exposition prénatale ou postnatale récente au MeHg et les déficits auditifs chez les jeunes adultes.</p>	<p>Cohorte SCDS principale de 534 jeunes adultes de 19 ans</p>	<p><u>Concentration de mercure</u> dans les cheveux maternels pendant la grossesse (prénatal) et les cheveux des enfants à 19 ans (postnatal)</p> <p><u>Tests auditifs</u></p> <p><u>Variables d'ajustement</u> : sexe, exposition postnatale récente au MeHg, surdité</p>	<p>Exposition : - prénatale [Hg] moyenne 6,89 µg/g - postnatale [Hg] moyenne filles 7,07 µg/g et garçon 6,68 µg/g</p> <p>Une perte auditive bilatérale était présente dans 1,1% des sujets et n'était pas associée à une exposition prénatale ou postnatale récente au MeHg.</p> <p>Quelques associations avec des latences du potentiel évoqué du tronc cérébral et des amplitudes de l'oto-émission acoustique ont été trouvées avec l'augmentation de l'exposition postnatale récente au MeHg. La direction de ces associations était incohérente, car certains montraient une amélioration de la performance à mesure que les niveaux de MeHg augmentaient, tandis que d'autres montraient des performances plus faibles.</p>

<p>Van Wijngaarden <i>et al.</i>, 2013 (86) Seychelles</p> <p>Niveau de preuve = 2</p>	<p>Etude de cohorte</p>	<p>Evaluer l'association entre l'exposition prénatale au MeHg et les troubles autistiques chez les enfants et adolescents</p>	<p>Cohorte combinée de 1 784 enfants, adolescents et jeunes adultes issus des 4 cohortes SCDS</p> <p>Cohorte SCDS principale de 537 enfants âgés de 10 ans</p>	<p><u>Concentration de mercure</u> dans les cheveux maternels à la naissance</p> <p><u>Evaluation des troubles autistiques</u> (Questionnaires)</p> <p><u>Variables d'ajustement</u> : sexe et différence d'âge au moment du recrutement pour la cohorte combinée ; sexe et âges maternel et paternel à la naissance pour la cohorte principale</p>	<p>[Hg] moyenne (SD) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cohorte combinée : 8,40 µg/g (5,7) - cohorte principale : 6,70 µg/g (4,4) <p>L'exposition prénatale au MeHg n'était pas associée aux troubles autistiques dans cette cohorte de forts consommateurs de poissons</p>
---	-------------------------	---	--	---	---

3.3.3. Autres régions

Boucher *et al.* (2012) ont évalué 279 enfants inuits du nord du Canada (Nunavik) et ont trouvé des déficits d'attention plus importants et un risque sensiblement accru de symptômes compatibles avec un Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) chez ceux qui avaient une exposition au mercure plus importante (87). L'association avec un comportement de type TDAH était observée à des concentrations de mercure dans le sang du cordon > 11,4 µg/L. De même, les résultats de l'étude de Sagiv *et al.* suggéraient que l'exposition prénatale au mercure était associée à un risque plus élevé de comportements de type TDAH à l'âge de 8 ans (Sagiv *et al.*, 2012 in (1)). Cependant, les résultats montraient également une association protectrice de la consommation de poisson (> 2 portions/semaine) pendant la grossesse. Ces résultats soulignent les difficultés de concilier les avantages de la consommation de poisson avec les effets néfastes des faibles expositions au Mercure dans l'élaboration de recommandations alimentaires pendant la grossesse. A l'inverse, l'étude d'Ethier *et al.* (2015) n'a mis en évidence aucune relation entre l'exposition au MeHg et l'attention visuo-spatiale mais il s'agit d'une étude de petit effectif (n=27) (88). La plus récente des études des effets de l'exposition prénatale au MeHg sur les performances cognitives des enfants inuits a évalué le quotient intellectuel (QI) de 282 enfants d'âge scolaire (8-14 ans) pour lesquels les résultats de mesurages des concentrations de mercure et de PCB étaient disponibles dans le sang du cordon. Elle a montré qu'après ajustement sur les possibles facteurs de confusion (concentration sanguine de PCB, de plomb, de sélénium, à la naissance et/ou au moment des tests ; sexe, âge au moment de l'évaluation, environnement social, tabagisme de la mère pendant la grossesse), il existait une association négative entre la concentration de mercure dans le sang du cordon et le QI mesuré ; l'introduction dans le modèle de la concentration de DHA dans le sang du cordon augmentait la force de l'association (ce qui confirme les effets opposés du MeHg et des acides gras polyinsaturés). La

probabilité d'avoir un QI inférieur à 80 était 4 fois plus élevée chez les enfants dont la concentration de mercure dans le sang du cordon était au moins égale à 7,5 µg/L (89).

Dans une étude conduite en Chine auprès de 418 femmes enceintes, Wu *et al.* (2014) ont montré l'existence d'une association significative entre l'exposition prénatale au MeHg, évaluée par la concentration de mercure dans le sang du cordon (7,92 µg/L en moyenne) et le développement neurocomportemental des nouveau-nés âgés de 3 jours (58).

Une étude transversale de 72 garçons âgés de 4 ans menée en Espagne (1,81 µg/g en moyenne) a constaté, après ajustement sur la consommation de poisson et un certain nombre de facteurs de confusion potentiels, des diminutions des capacités cognitives (cognitive générale, mémoire et scores verbaux) chez les garçons présentant des niveaux de mercure dans les cheveux > 1 µg/g (Freire *et al.*, 2010 in (1)). Deux ans plus tard, les résultats de l'étude menée par Llop *et al.* (2012) n'indiquaient aucune association significative entre l'exposition prénatale au mercure (8,4 µg/L de sang du cordon en moyenne) et le développement mental et psychomoteur chez les enfants âgés de 2 ans (90).

En Italie, Deroma *et al.* (2013) ont rapporté une perte, non significative, de 4 à 5 points de score de QI chez les enfants âgés de 7 à 9 ans nés de mères qui avaient des niveaux de mercure capillaire > 2 µg/g pendant la grossesse par rapport aux enfants nés de mères qui avaient des niveaux inférieurs (N = 242) (91). Valent *et al.* (2013) n'ont, quant à eux, pas observé d'association entre le développement neurologique à 18 mois et l'exposition prénatale au mercure (1,061 µg/g de cheveux maternels en moyenne)(N = 606) (18).

Les effets bénéfiques de l'allaitement doivent également être pris en compte : dans une étude conduite chez 690 enfants issus de familles vivant sur les rives du Rio Madeira, dans la partie brésilienne et occidentale du bassin amazonien, la poursuite de l'allaitement maternel (de 6 à 24 mois) n'altérait pas les performances cognitives et psychomotrices des enfants, mesurées à 24 mois (92).

Tableau 6. Etudes publiées depuis 2012 évaluant les effets neurocomportementaux de l'exposition prénatale au MeHg dans les autres régions du monde.

Auteur, Année, Référence, Pays	Type d'étude	Objectif	Population	Critères de jugement	Résultats et Commentaires
Boucher <i>et al.</i> , 2012 (87) Nunavik, Canada Niveau de preuve = 2	Etude de cohorte	Etudier la relation entre l'exposition <i>in utero</i> au MeHg, PCB et Pb et les problèmes comportementaux à l'âge scolaire chez des enfants inuit exposés par leur alimentation traditionnelle.	Cohorte de 279 enfants Inuits âgés de 11 ans	<p><u>Concentrations de Hg, PCB, Pb, AGPI, et sélénium</u> dans le sang du cordon et dans le sang à 11 ans</p> <p><u>Evaluation du comportement</u> rapporté par l'enseignant</p> <p><u>Variables d'ajustement</u> : âge, sexe, poids de naissance, durée de gestation, adoption, allaitement, âge de la mère, parité, éducation maternelle, statut marital, statut socio-économique, score de Raven maternel intelligence maternel (développement intellectuel), nb d'habitant dans le logement, manque de nourriture, consommation maternelle de tabac, alcool, drogue</p>	<p>[Hg] moyenne (SD): - sang du cordon : 21,6 (17,5) µg/l - à 11 ans: 4,6 (4,7) µg/l</p> <p>[PCB] moyenne (SD): - sang du cordon : 123,1 (100,5) µg/kg lip - à 11 ans: 73,7 (83,2) µg/l de lipides</p> <p>[Pb] moyenne (SD): - sang du cordon : 4,7 (3,3) µg/l - à 11 ans: 2,7 (2,2) µg/l</p> <p>Après ajustement, association entre l'exposition prénatale au MeHg et un TDAH dans l'enfance.</p> <p>L'ajustement par les [PCB] n'a pas modifié les résultats.</p>
Ethier <i>et al.</i> , 2015 (88) Nunavik, Canada Niveau de preuve = 2	Etude de cohorte	Etudier la relation entre l'exposition au MeHg, PCB et Pb et l'attention visuospatiale chez des enfants inuit exposés par leur alimentation traditionnelle.	Cohorte de 27 enfants Inuits âgés de 11 ans	<p><u>Concentrations de Hg, PCB, Pb, AGPI, et sélénium</u> dans le sang du cordon et dans le sang à 11 ans</p> <p><u>Evaluation de l'attention visuo-spatiale</u> (Paradigme de Posner modifié)</p> <p><u>Variables d'ajustement</u> : âge, sexe, statut socio-économique, poids de naissance, consommation maternelle de tabac, alcool, drogue, durée de l'allaitement</p>	<p>[Hg] moyenne (SD): - sang du cordon : 2,1 (1,1) µg/dl - à 11 ans: 0,6 (0,4) µg/dl</p> <p>Après ajustement, aucun effet n'a été trouvé pour les expositions au Hg.</p>

<p>Wu <i>et al.</i>, 2014 (58) Chine</p> <p>Niveau de preuve = 2</p>	<p>Etude de cohorte</p>	<p>Evaluation des effets de l'exposition prénatale à de faibles niveaux de mercure sur le développement neurocomportemental du nouveau-né.</p>	<p>Cohorte de 418 couples mère-nouveau-nés</p>	<p><u>Concentration de Hg total :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dans l'urine, les cheveux et le sang maternel - dans le sang du cordon <p><u>Evaluation développement neurologique des nouveau-nés à 3 jours de vie (Neonatal Behavioral Neurological Assessment : score NBNA)</u></p> <p><u>Variables d'ajustement :</u></p> <p>données démographiques, éducation maternelle, antécédent d'avortement, utilisation de crème cosmétique éclaircissante, amalgame dentaire, exposition professionnelle, revenu mensuel, informations paternelles</p>	<p>[Hg] moyenne (SD) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cheveux : 1,20 µg/g (0,68) - Urine : 2,75 µg/l (3,24) - Sang maternel : 5,68 µg/l (4,04) - Sang du cordon: 7,92 µg/l (4,69) <p>55,02 % des [Hg] capillaires étaient >1 µg/g</p> <p>56,34 % des [Hg] dans le sang du cordon étaient > 5,8 µg/l</p> <p>[Hg] significativement plus élevé dans le sang du cordon que dans le sang maternel</p> <p>Forte corrélation entre [Hg] dans le sang maternel et le sang du cordon ($r = 0.7431$; $P < 0.0001$).</p> <p>Les fréquences d'apport de poisson pendant la grossesse étaient corrélées aux 4 biomarqueurs.</p> <p>Les [Hg] dans le sang du cordon (filles et garçons) étaient significativement différentes entre les groupes de fréquence de consommation de poisson ($p < 0,0001$).</p> <p>Après ajustement, association significative entre la [Hg] dans le sang du cordon et :</p> <ul style="list-style-type: none"> - score NBNA total ($\beta = 0,03$; $p = 0,0409$) - score de tonus musculaire passif (OR = 1,07; IC 95% = 1,12 à 1,13; $p = 0,0071$) - score de tonus musculaire actif (OR = 1,06; IC 95% = 1,1 à 1,11; $p = 0,0170$)
---	-------------------------	--	--	--	--

<p>Llop <i>et al.</i>, 2012 (90) Espagne</p> <p>Niveau de preuve = 2</p>	<p>Etude de cohorte prospective</p>	<p>Evaluation de l'association entre la concentration de mercure dans le sang du cordon et le développement mental et psychomoteur dans des régions moyennement et fortement consommatrice de poisson.</p>	<p>Cohorte de naissance de 1 683 mère-enfant (Projet INMA)</p>	<p><u>Concentration de Hg</u> dans le sang du cordon</p> <p><u>Evaluation développement neurologique des enfants</u> à l'âge de 14 mois (Score Bayley Scale of Infant Development BSID)</p> <p><u>Recueil des données socio-démographiques, alimentaires et sur le mode de vie</u> durant la grossesse (Questionnaire)</p> <p><u>Variables d'ajustement</u> : âge, sexe, allaitement, concentration de plomb et PCB dans le sang du cordon, consommation maternelle de fruits et légumes, supplémentation en sélénium, concentration sérique de vitamine D et tabagisme maternel.</p>	<p>[Hg] moy 8,4 µg/l (IC 95% : 8,1 ; 8,7)</p> <p>En analyse multivariée, - pas d'association entre un doublement des [Hg] et un retard de développement mental ($\beta = 0,1$, IC à 95%: -0,68, 0,88) ou psychomoteur ($\beta = -0,05$, IC à 95%: -0,79, 0,68). - association négative non significative entre l'exposition prénatale au mercure total et le développement psychomoteur chez les nourrissons de sexe féminin ($\beta = -1,09$, IC à 95%: -2,21, 0,03).</p>
<p>Valent <i>et al.</i>, 2013 (18) Italie</p> <p>Niveau de preuve = 2</p>	<p>Etude de cohorte prospective</p>	<p>Etude de l'association entre l'exposition prénatale au mercure par consommation maternelle de poisson et le développement neurologique des enfants.</p>	<p>Cohorte de 606 enfants et leurs mères</p>	<p><u>Concentration de Hg</u> : - dans les cheveux et le sang maternel pendant la grossesse - dans le sang du cordon - dans le lait maternel</p> <p><u>Concentration d'acides gras polyinsaturés</u> dans le sérum maternel</p> <p><u>Evaluation des apports maternels et infantiles de poisson</u> (Questionnaire)</p> <p><u>Evaluation du développement neurologique des enfants</u> (Bayley Scales of Infant Development III : score BSID-III)</p>	<p>Consommation moyenne de poisson par semaine pendant la grossesse < à 2 portions.</p> <p>[Hg] dans des échantillons biologiques : - faibles (moy =1 061 ng/g dans les cheveux) - modérément corrélées avec la consommation de poisson</p> <p>[AGPI] maternel faiblement corrélées avec les apports en poisson.</p> <p>QI maternel et consommation de poisson des enfants significativement associés aux scores de neuro-développement.</p> <p>En analyse multivariée (après ajustement sur les variables de confusion potentielles), le niveau d'exposition au mercure n'est pas associé à la performance du développement neurologique à 18 mois.</p>

Deroma et al., 2013 (91) Italie Niveau de preuve = 2	Etude de cohorte	Mesure du QI chez des enfants d'âge scolaire qui résident dans une zone déclarée comme un site national contaminé en raison de la pollution au mercure.	Cohorte de 242 enfants (119 vivants dans le lagon et 123 dans les terres)	<p><u>Concentration de Hg total et MeHg</u> dans les cheveux et le lait maternel et dans les cheveux des enfants à 2 mois et 7-9 ans</p> <p><u>Tests neuropsychologiques</u> (QI verbal, performance et total) à l'âge de 7-9 ans</p> <p><u>Evaluation de la consommation de poissons</u> : pendant la grossesse, chez les enfants</p> <p><u>Variables d'ajustement</u> : sexe, poids de naissance, statut tabagique pendant la grossesse, taille, lieu du logement</p>	<p>[Hgtot] et [MeHg] capillaires chez la mère et l'enfant au suivi étaient significativement plus élevées chez les enfants vivant dans le lagon, mais pas dans les cheveux de l'enfant à 2 mois</p> <p>Corrélation entre la [Hgtot] dans les cheveux de l'enfant à 7 ans avec</p> <ul style="list-style-type: none"> - la [Hgtot] dans les cheveux maternels à l'accouchement ($r_s = 0,35$; $p < 0,0001$) - la consommation de fruits de mer de l'enfant ($r_s = 0,50$, $p < 0,0001$). <p>Les enfants nés de mères ayant des [Hgtot] capillaires $> 2\mu\text{g/g}$ avaient 4-5 points de moins sur les scores de QI (verbal, performance, total) que les enfants nés de femmes ayant des [Hgtot] inférieures mais ces différences n'étaient pas statistiquement significatives.</p> <p>La consommation de poissons frais était associée positivement au QI performance et total. La consommation de poissons en boîte était négativement associée à l'ensemble des tests de QI.</p>
--	------------------	---	---	---	---

► Synthèse

Les effets critiques du MeHg (ceux qui surviennent aux plus faibles doses et qui sont les plus préoccupants pour la santé) sont des effets neurotoxiques sur la descendance, en cas d'exposition *in utero*. Ils sont bien documentés par des études expérimentales et épidémiologiques. Ces dernières ont été conduites dans plusieurs régions du monde. Il s'agit en particulier d'études de cohorte dans les îles Seychelles et les îles Féroé. Elles ont fait l'objet de plusieurs revues systématiques récentes (1,3,30), dont les conclusions sont convergentes, comme celles des quelques suivis d'études ou nouvelles études épidémiologiques publiées depuis (Cf. Tableau 6.). L'exposition *in utero* au MeHg est responsable d'altérations des fonctions cognitives : ralentissement psychomoteur, diminution des performances visuo-spatiales, ainsi que des capacités d'attention et de traitement de l'information. La consommation de poissons est par ailleurs une source importante d'acides gras polyinsaturés dont les effets positifs contrebalancent partiellement les effets adverses du mercure organique (niveau 1).

Les données épidémiologiques disponibles permettent une bonne caractérisation des relations dose-effet et dose-réponse :

- En 2004, le JECFA a identifié une NOEL de $15,3 \mu\text{g/g}$ de cheveux maternels, pour l'exposition prénatale au MeHg, à partir des données de la grande cohorte des Seychelles et une BMDL₀₅ de $12 \mu\text{g/g}$ de cheveux maternels pour le risque de troubles du développement neurologique chez les enfants âgés de 7 ans, dans les études conduites dans les îles Féroé (niveau 2) ;

- Dans son évaluation publiée en 2012, l'EFSA a considéré que les études conduites ultérieurement aux Seychelles indiquent que lorsque la co-exposition aux acides gras insaturés est prise en compte, la NOEL est de 11 µg/g pour la concentration capillaire maternelle de MeHg. En revanche, selon l'EFSA, les études issues des îles Féroé publiées entre 2004 et 2012 ne justifient pas de modifier la BMDL₀₅ de 12 µg/g de cheveux maternels. Ces concentrations capillaires de mercure correspondent à une consommation hebdomadaire de MeHg égale à 1,3 µg/kg (1) (niveau 2) ;

- Les publications postérieures à l'évaluation de l'EFSA n'apportent pas d'informations susceptibles de motiver une modification des valeurs de références retenues en 2012.

Chez l'enfant, en cas d'exposition *in utero*, des altérations des performances dans les tests psychométriques, corrélées à la concentration de mercure dans le sang total ou les cheveux, sont détectables dans des cohortes exposées au MeHg au-delà de respectivement 40 µg/L et 10 µg/g. En-deçà de ces seuils, certaines études épidémiologiques mettent en évidence de discrètes altérations cognitives dont la fréquence et/ou l'intensité augmente avec la concentration de mercure dans le sang ou les cheveux (93), mais d'autres études, aussi nombreuses ne montrent pas d'effet nocif ou sont même en faveur d'une amélioration des performances cognitives avec la dose interne de mercure. Ces contradictions apparentes sont explicables par des facteurs de confusion mal contrôlés (fenêtres d'exposition variables, précision de l'évaluation de l'exposition, âge au moment de l'évaluation neurologique, type de test utilisé, prise en compte des autres facteurs nutritionnels, modélisation des relations dose-réponse...). Au niveau individuel, les épidémies japonaise et irakienne ont montré que des effets neurotoxiques ne sont généralement évidents qu'au-delà de 100 µg/L (25 µg/g) et le plus souvent à partir de 200 µg/L (50 µg/g).

► Recommandations

A	8 – Il est recommandé de retenir comme effet critique du MeHg l'altération des fonctions cognitives résultant d'une exposition prénatale au MeHg.
B	9 – Il est recommandé de retenir 11 µg/g comme valeur de la concentration capillaire de mercure maternelle, à partir de laquelle cet effet critique est susceptible de survenir chez l'enfant.

4. Quels sont les niveaux d'exposition au mercure organique ? Peut-on identifier une ou des population(s) sur le(s)quelle(s) devrait porter prioritairement la surveillance de l'exposition au MeHg⁵ ?

► Données de la littérature

L'évaluation du niveau d'exposition d'une population au méthylmercure (MeHg) peut être abordée selon deux approches :

- une approche indirecte basée sur un calcul de l'exposition au MeHg via la consommation alimentaire ;
- une approche directe basée sur la mesure de la concentration de MeHg dans différentes matrices biologiques (biomarqueurs d'exposition).

Dans les deux approches, afin de caractériser le risque sanitaire, les niveaux d'exposition sont comparés à des valeurs de référence dont la terminologie est propre à chacune des approches (voir ci-après). Celles-ci sont établies à partir des liens observés entre des estimations de doses ingérées et/ou de mesures de concentrations de mercure dans les cheveux et/ou le sang et l'occurrence d'effets toxiques.

4.1. Approche indirecte

4.1.1. Valeurs Toxicologiques de Référence

Le MeHg a fait l'objet de nombreux travaux visant à établir des valeurs de références. Les plus récentes sont décrites dans le tableau 6.

Les différents organismes internationaux ont élaboré leur propre Valeur Toxicologique de Référence⁶ (VTR) à partir des données provenant des cas d'intoxication collective au Japon ou en Irak ou des données épidémiologiques (Nouvelle Zélande, Îles Féroé, Seychelles). Le choix des effets critiques et des facteurs d'incertitude pouvant être différents (plus ou moins protecteurs), les VTR (qui sont appelées reference dose [RfD] par l'US EPA, Minimum risk level [MRL] par l'ATSDR, etc.) varient selon les

⁵ On entend ici par surveillance de l'exposition au MeHg, la surveillance de l'exposition au MeHg à l'échelle populationnelle, basée sur une approche épidémiologique.

⁶ Valeur définie, pour les polluants qui ont des effets chroniques à seuil de dose (comme le MeHg), comme étant l'estimation de la quantité de produit à laquelle un individu peut théoriquement être exposé vie entière sans constat d'effet nuisible pour santé. Pour une exposition par voie orale, les VTR sont exprimées en masse de substance par kilogramme de poids corporel et par jour (mg/kg p.c./j).

organismes, ce qui peut conduire à des conclusions différentes en termes d'analyse de risque.

Tableau 7. Valeurs Toxicologiques de Référence du MeHg (exprimées en mercure).

Organisme Année	NOAEL µg Hg/g (cheveux)	BMD µg Hg/g (cheveux) ou µg/L (sang)	Facteur d'incertitude	VTR jour* µg/kg de p.c.	VTR semaine* µg/kg de p.c.
ITER-PR (ICF Kaiser) 1998 (94)		21 µg/g (BMDL ₁₀)	3	RfD : 0,3 à 1	2,1 à 7
ATSDR (29,32) 1999/2001	15,3		4,5	MRL : 0,3	2,1
NRC (34) 2000		12 µg/g (BMDL ₀₅)	10	RfD : 0,1	0,7
RiVM (95) 2001	15,3		10	TDI : 0,1	0,7
US EPA (96) 2001		49 – 79 µg/L (BMDL ₀₅)	10	RfD : 0,1	0,7
NSF International 2001 (94)		-	-	RfD : 0,1	0,7
JECFA (37,65) 2003/2006	14 µg/g (composite BMD /NOAEL)	14 µg/g (composite BMD /NOAEL)	6,4	0,23	DHTP : 1,6
Santé Canada (97) 1997/2007	10		5	DJAP : 0,2	1,4
EFSA (1) 2012	11,5 (composite BMD /NOAEL)	11,5 (composite BMD /NOAEL)	6,4	0,19	DHTP : 1,3

* En italique : dose calculée pour permettre les comparaisons

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level ; BMD : Benchmark Dose ; RfD : Reference Dose ; MRL : Minimum Risk Level ; TDI : Tolerable Daily Intake ; DJAP : Dose journalière admissible provisoire ; DHTP : Dose hebdomadaire tolérable provisoire

En 1998, à partir des études réalisées aux Seychelles, l'ICF Kaiser International a déterminé une dose de référence (RfD) de 0,3 à 1 µg/kg/j. Pour cela, une BMDL₁₀ correspondant à la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la concentration de MeHg dans les cheveux maternels associée à une augmentation de 10 % de l'incidence des déficits neurologiques chez les nourrissons a été estimée à 21 µg/g. Cette BMDL a ensuite été convertie en quantité journalière ingérée en recourant à un modèle PBPK (modèle pharmacocinétique à base physiologique). Puis une distribution de cette quantité a été estimée par analyse de Monte Carlo pour une population de femmes américaines en âge de procréer permettant d'évaluer l'impact de la variabilité interindividuelle sur la toxicocinétique. Enfin, un facteur d'incertitude de 3 a été appliqué pour prendre en compte la possibilité de séquelles chroniques. Cette RfD a ensuite été approuvée par un comité d'experts indépendants (94).

En 1999, l'ATSDR a établi une MRL de 0,3 µg/kg/j à partir des données issues des cohortes menées aux Seychelles, en retenant un NOAEL de 15,3 µg/g de cheveux (correspondant à la concentration médiane de mercure dans les cheveux maternels dans le groupe exposé aux doses les plus élevées). L'apport quotidien de MeHg correspondant à cette concentration capillaire a été estimé à 1,3 µg/kg/j. Un facteur d'incertitude de 4,5 lui a été appliqué (3 pour tenir compte de la variabilité interindividuelle de la toxicocinétique et de la toxicodynamie et 1,5 pour intégrer la possibilité que les tests utilisés dans les îles Féroé et qui ont permis de détecter des effets neurologiques très subtils n'ont pas été utilisés dans l'étude des Seychelles). L'application de ces facteurs d'incertitude a conduit à la valeur de 0,3 µg/kg/j de la MRL (29,32).

En 2000, le NRC s'est basé sur les effets neurocomportementaux (Boston Naming Test) du MeHg observés dans l'étude des îles Féroé. Ces données ont été modélisées et ont permis d'estimer une BMDL₀₅ de 58 µg/L de mercure dans le sang du cordon (correspondant à une BMDL₀₅ de 12 µg/g de mercure dans les cheveux et à un apport quotidien de 1 µg/kg). Pour tenir compte de la variabilité toxicocinétique interindividuelle et des insuffisances de la base de données, un facteur d'incertitude de 10 a été appliqué pour dériver une RfD de 0,1 µg/kg/j.

En 2001, le RiVM a produit une dose journalière tolérable (DJT) de 0,1 µg/kg/j en se basant sur la même étude et le même NOAEL que l'ATSDR, mais en utilisant un facteur d'incertitude de 10 pour prendre en compte la variabilité interindividuelle chez l'homme (95).

En 2001, l'US-EPA a proposé une RfD de 0,1 µg/kg/j basée sur les effets neurocomportementaux du MeHg chez les enfants âgés de 7 ans des îles Féroé. Plutôt que de choisir un seul test pour l'effet critique comme le NRC, l'EPA s'est basée sur les scores de plusieurs tests. Les BMDL₀₅, servant de point de départ pour dériver la RfD, étaient toutes situées pour ces scores dans une fourchette relativement étroite (46 – 79 µg/L). Elles ont ensuite été converties en utilisant un modèle mono-compartmental, en une dose ingérée de MeHg (0,857 à 1,472 µg/kg de MeHg) et un facteur d'incertitude de 10 a été appliqué pour tenir compte de la variabilité interindividuelle de la toxicocinétique et de la toxicodynamie du MeHg chez l'homme. Les RfD calculées convergent au même point : 0,1 µg/kg/j (96).

En 2001, le NSF International a adopté la RfD de 0,1 µg/kg/j de l'US-EPA (94).

En 2003, le JECFA a procédé à une réévaluation de la Dose Hebdomadaire Tolérable Provisoire (DHTP) de 3,3 µg/kg/sem qu'il avait fixée en 1972 pour la population générale, en s'appuyant sur les résultats des études des îles Féroé et des Seychelles. La concentration capillaire critique retenue de 14 µg/g correspond à une BMD/NOAEL

composite calculée à partir de la BMDL₀₅ de l'étude des îles Féroé (12 µg/g) et de la NOEL de l'étude des Seychelles (15,3 µg/g) ; la concentration sanguine et l'ingestion quotidienne correspondant à cette concentration capillaire critique étaient respectivement de 56 µg/L et de 1,5 µg/kg/j. L'application d'un facteur d'incertitude de 6,4 (2 pour la variabilité interindividuelle du ratio sang/cheveux et 3,2 pour la variabilité interindividuelle du ratio apport alimentaire/concentration sanguine) a conduit à une nouvelle DHTP de 1,6 µg/kg/sem (37,65).

En 2007, Santé Canada a retenu une Dose Journalière Admissible Provisoire (DJAP) de 0,2 µg/kg/j. Cette valeur a été établie à partir du seuil observé pour les dysfonctions neuropsychologiques de 10 µg/g de MeHg dans les cheveux qui a été convertie en une concentration de MeHg dans le sang, puis en une quantité journalière ingérée en MeHg au moyen de l'équation déjà utilisée par l'US-EPA, à laquelle un facteur d'incertitude de 5 a été appliqué (97).

En 2012, pour établir une dose hebdomadaire tolérable (DHT), le comité scientifique de l'EFSA a utilisé comme base la valeur de 11,5 µg/g de cheveux maternels (soit 46 µg/L de sang maternel) résultant de la moyenne du NOEL de la cohorte de nutrition des Seychelles (11 µg/g) et de la BMDL₀₅ de la Cohorte 1 des îles Féroé (12 µg/g). L'utilisation d'un modèle toxicocinétique mono-compartimental a permis de convertir ensuite la valeur de 46 µg/L de sang maternel en un apport alimentaire quotidien de mercure de 1,2 µg/kg de p.c. Un facteur d'incertitude de 2 (variation du ratio cheveux/sang) et un facteur standard de 3,2 (variation toxicocinétique interindividuelle), résultant en un facteur d'incertitude total de 6,4, ont permis d'établir une DHT pour le MeHg de 1,3 µg/kg de p.c. exprimée en mercure.

In fine, suite à l'actualisation faite par les organismes nationaux et internationaux de leur évaluation de risque sur la base de tous les résultats issus des études de cohorte menées dans les îles Féroé et aux Seychelles, les VTR journalières proposées sont comprises entre 0,1 et 0,3 µg/kg de p.c. (soit 0,7 et 2,1 µg/kg de p.c par semaine).

4.1.2. Estimation de l'exposition des populations

Des enquêtes alimentaires sont régulièrement réalisées pour caractériser l'alimentation de la population générale et de sous-populations particulières, comme celle des enfants ; ceci afin de pouvoir estimer les apports alimentaires de métaux lourds, de pesticides ou autres polluants.

L'estimation des apports alimentaires est obtenue en croisant les données de consommations alimentaires individuelles et les données de concentrations moyennes (données de contamination) de MeHg mesurées dans les aliments. Ainsi, la quantité

ingérée de mercure dépend non seulement de la concentration de mercure dans le poisson, mais aussi de la quantité de poisson consommé.

> En Europe

Le comité scientifique de l'EFSA a estimé l'exposition au MeHg via l'alimentation, à partir des données de consommation individuelle et de la teneur en mercure total des aliments à laquelle un facteur de conversion a été appliqué selon le type d'aliments : chair de poisson, abats de poissons et fruits de mer (facteur 1,0) ; crustacés, mollusques, amphibiens, reptiles, escargots et insectes (facteur 0,8) ; autres catégories que le groupe « Poisson et autres fruits de mer » (facteur 0,0).

Le tableau 7 présente le minimum, la médiane et le maximum de l'exposition alimentaire moyenne⁷ au MeHg et 95^{ème} percentile pour tous les groupes d'âge. L'exposition alimentaire au MeHg moyenne variait entre 0,06 µg/kg de p.c. par semaine chez les personnes des 3^{ème} et 4^{ème} âges et 1,57 µg/kg de p.c. par semaine chez les petits enfants. Le 95^{ème} percentile variait entre 0,14 µg/kg de p.c. par semaine chez les personnes du 4^{ème} âge et 5,05 µg/kg de p.c. par semaine chez les adolescents.

Tableau 8. Données statistiques de l'exposition au MeHg par voie alimentaire (µg Hg/kg de p.c. par semaine) par classe d'âge.

Groupe d'âges	N	Moyenne			P95		
		Min	Med	Max	Min	Med	Max
Petit enfant (≥ 1 à < 3 ans)	1 597	0,09	0,27	1,57	0,68	1,59	2,72
Enfant (≥ 3 à < 10 ans)	8 468	0,14	0,32	1,49	0,75	1,60	4,96
Adolescent (≥ 10 à < 18 ans)	6 329	0,08	0,31	1,09	0,42	1,38	5,05
Adultes (≥ 18 à < 65 ans)	30 788	0,07	0,24	1,08	0,51	1,13	3,04
Personnes du 3ème âge (≥ 65 à < 75 ans)	4 056	0,06	0,26	0,63	0,34	1,24	2,49
Personnes du 4ème âge (> 75 ans)	1 614	0,06	0,25	0,38	0,14	1,17	1,42

P95 : 95ème percentile ; N : nombre de participants ; Min : minimum ; Med : médiane ; Max : maximum

Pour toutes les classes d'âge, la chair de poisson était le principal contributeur de l'exposition au MeHg (entre 59 et 100 %) ; en particulier celles du thon, de l'espadon, de la morue (ou cabillaud), du merlan et celle du brochet pour la population adulte ; et ces mêmes espèces, plus le merlu, chez l'enfant. Les abats de poissons, ainsi que les amphibiens, les reptiles, les escargots et les insectes contribuaient chacun à moins de 2 % de l'exposition au MeHg.

⁷ Estimée dans chacun des 17 pays européens ayant contribué à l'étude

Les apports alimentaires de MeHg variaient de 0,09 à 0,62 µg/kg de p.c. par semaine pour les nourrissons âgés de moins de 6 mois ayant une consommation modérée de lait maternel (800 mL/j), et de 0,14 à 0,94 µg/kg de p.c. par semaine pour les nourrissons âgés de moins de 6 mois ayant une forte consommation de lait maternel (1200 mL/j) (1).

L'exposition alimentaire des femmes en âge de procréer (15 – 45 ans) n'était pas différente de celle des adultes en général.

Les estimations de l'exposition via la voie alimentaire chez les forts consommateurs de chair de poissons étaient en moyenne deux fois plus élevées que celles de la consommation de la population totale (de 1 à 7 fois) et variaient de 0,54 µg/kg de p.c. par semaine chez les personnes de 3^{ème} âge à 7,48 µg/kg de p.c. par semaine chez les enfants âgés de 3 à 10 ans. Ceci s'explique par une consommation alimentaire plus élevée chez l'enfant comparativement à son poids corporel.

> En France métropolitaine

Plusieurs enquêtes alimentaires ont été réalisées en France métropolitaine. Les apports alimentaires moyens sont exprimés en dose journalière ou hebdomadaire, en dose totale pour un individu ou par kilogramme de poids corporel.

En 2004, l'apport moyen journalier de mercure pour la population française a été estimé par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) et l'Institut national de la recherche agronomique (INRA), lors de l'Etude de l'Alimentation Totale française 1 (étude EAT1) : 9,7 µg chez les adultes âgés de 15 ans et plus et 7,9 µg pour les enfants âgés de 3 à 14 ans, avec cependant de grandes variations interindividuelles essentiellement dues à l'importance de la consommation de poisson et aux espèces de poisson ingérées (17).

En 2006, l'étude française CALIPSO (Etude des Consommations ALimentaires de Produits de la mer et imprégnation aux éléments traces, polluants et Oméga 3) a montré que chez les forts consommateurs de produits de la mer (au moins 2 repas par semaine), l'apport moyen hebdomadaire de MeHg était de $1,51 \pm 1,17$ µg/kg de p.c. Les produits les plus forts contributeurs à l'exposition au MeHg étaient le thon (19,2 %), le cabillaud (7 %), la julienne, la sole et le colin (environ 5 %). De manière générale, les poissons contribuaient pour 86 % aux apports de MeHg ; les mollusques et crustacés pour 13% (98,99).

En 2006, la deuxième Etude de l'Alimentation Totale française (EAT2) a mis en évidence une stabilité des expositions au mercure par rapport à l'EAT1 et aux autres

évaluations de l'AFSSA (100). L'exposition moyenne de la population française au MeHg par la seule consommation de poisson et d'autres produits de la mer, a été estimée à 0,12 µg/kg p.c. par semaine. Chez les enfants, l'exposition moyenne a été estimée à 0,16 µg/kg p.c. par semaine. Au 95^{ème} percentile, l'exposition était de 0,43 µg/kg p.c. par semaine chez les adultes et 0,68 µg/kg p.c. par semaine chez les enfants. Chez les femmes en âge de procréer, l'exposition moyenne représentait 0,13 µg/kg p.c. par semaine. Au 95^{ème} percentile, l'exposition a été estimée à 0,47 µg/kg p.c. par semaine (101).

En 2009, l'enquête INCA 2 a évalué la consommation alimentaire de 4 000 personnes âgées de plus de 3 ans (102). Elle montrait que la proportion de femmes qui consommait du poisson était plus élevée que celle des hommes (82 % vs 77 %). La consommation moyenne de poissons (\pm écart-type) était de l'ordre de $26,6 \pm 27,8$ g/j pour les hommes et de $26,5 \pm 22,4$ g/j pour les femmes; soit un peu moins de 2 portions/semaine. Le niveau de consommation augmentait avec le niveau d'éducation du consommateur. Chez les enfants, les niveaux de consommation moyens étaient de $19,3 \pm 19$ g/j chez les garçons et de $17,2 \pm 16,2$ g/j chez les filles, soit un peu moins de 2 portions/semaine et la consommation se faisait également préférentiellement à domicile. De manière globale il existait une stagnation des consommations de poissons par rapport à 1998.

> En Guyane

En 1997, une enquête alimentaire a été conduite par Fréry *et al.* (1999, 2001) auprès de la population Wayana afin de quantifier l'apport alimentaire en mercure et d'identifier les espèces de poissons contribuant le plus à l'exposition (23,26). En se fondant sur la teneur en mercure des poissons et la consommation quotidienne moyenne de poisson, l'apport quotidien de mercure total a été estimé à 0,70 µg/kg/j pour les enfants âgés de 1 à 3 ans, à environ 0,98 µg/kg/j pour ceux âgés de 3 à 6 ans, et entre 1,10 à 1,13 µg/kg/j pour ceux âgés de 7 à 15 ans. Les adultes ingéraient quant à eux 0,46 à 1,45 µg/kg/j (23,26). Les nourrissons âgés de moins de 1 an ingéraient environ 1,20 µg/j (soit 0,15 µg/kg/j) sans prendre en compte l'allaitement maternel et 3 µg/j (soit 0,37 µg/kg/j) en tenant compte de l'allaitement maternel.

Aucune autre évaluation des apports alimentaires de MeHg n'a été réalisée à ce jour en Guyane.

De même, on ne dispose d'aucune évaluation des expositions au MeHg lié à l'allaitement maternel, en Guyane. Si on fait l'hypothèse que les concentrations de MeHg dans le lait des femmes riveraines des bourgs isolés de Guyane sont du même niveau que celles mesurées dans les populations amérindiennes de l'Amazonie brésilienne, elles étaient en moyenne de quelques µg/L et inférieures à 25 µg/L dans

les années 1990 et 2000 (20) ; selon la seule étude multicentrique conduite dans les années 2010, elles pourraient être aujourd'hui de plusieurs dizaines de µg/L, voire dépasser 100 µg/L (21). Le ratio MeHg/mercure total dans le lait des femmes ayant de fortes consommations de poisson est supérieur à 50 % ; les données disponibles ne permettent pas de le fixer précisément, mais plusieurs études conduites par des équipes différentes indiquent qu'elle pourrait être voisine de 60 %. Selon l'OMS, la consommation des enfants bénéficiant d'un allaitement maternel exclusif est en moyenne de 150 mL/kg/j. Si l'on considère que la concentration de mercure dans le lait des femmes amazoniennes était de 5 µg/L jusqu'à la fin des années 2000, et qu'elle pourrait être de 50 µg/L dans les années 2010 : l'exposition au MeHg d'un enfant peut être évaluée à :

- $5 \times 0,15 \times 7 = 5,25$ µg/kg/semaine jusqu'à la fin des années 2000 ;
- $50 \times 0,15 \times 7 = 52,5$ µg/kg/semaine dans les années 2010.

Même dans le cas de figure le plus favorable, les VTR présentées dans le tableau 7 (comprises entre 0,7 et 2,1 µg/kg/semaine) sont toutes dépassées.

Cette constatation doit être modulée par l'observation, déjà signalée, de l'habituelle diminution, avec la durée de la lactation de la concentration de mercure dans le lait, ainsi que de celle du mercure sanguin de l'enfant allaité, ce qui conduit à conclure à une moindre exposition pendant l'allaitement que pendant la vie fœtale (1,19,92).

4.1.3. Caractérisation du risque

> En Europe

Dans le rapport de l'EFSA, les médianes des expositions alimentaires moyennes au MeHg (variant de 0,24 à 0,32 µg/kg p.c. par semaine) sont bien inférieures à la DHTP de 1,3 µg/kg p.c. En revanche, l'exposition alimentaire moyenne atteint un maximum de 1,57 µg/kg p.c. par semaine chez les enfants âgés de moins de 10 ans et indique qu'une certaine proportion d'enfants peut dépasser la DHTP. Les médianes du 95^{ème} percentile des expositions alimentaires (variant de 1,13 à 1,6 µg/kg p.c. par semaine) sont, pour tous les groupes d'âge, proches ou légèrement supérieures à la DHTP. Le maximum du 95^{ème} percentile des expositions alimentaires (allant de 1,42 à 5,05 µg/kg p.c. par semaine) dépasse la DHTP dans tous les groupes d'âge (1).

Parmi les forts consommateurs de chair de poissons (*vide supra*), l'exposition alimentaire la plus élevée est de 7,48 µg/kg p.c. par semaine (enfants âgés de 3 à 10 ans), soit six fois supérieure à la DHTP. Dans la population adulte, l'exposition alimentaire maximum est 4,7 fois supérieure à la DHTP (6,17 µg/kg p.c. par semaine). Les apports alimentaires hebdomadaires moyens de MeHg via l'allaitement sont en dessous de la DHTP. Toutefois, le comité scientifique de l'EFSA considère que la

possibilité d'une plus forte exposition alimentaire au MeHg à partir du lait maternel en Europe ne peut pas être exclue.

> En France métropolitaine

Dans l'étude EAT1, la proportion d'individus dont l'apport théorique dépasse la DHTP établie par le JECFA pour le MeHg (1,6 µg/kg p.c par semaine) est estimée à 0 % pour les individus âgés de 15 ans et plus, et à 1 % pour les enfants âgés de 3 à 14 ans (17).

Dans l'étude EAT2 (2006), on retrouve des résultats similaires deux ans plus tard. La valeur guide de 1,6 µg/kg p.c. par semaine fixée par le JECFA était dépassée par 0,84 % des adultes, 1,11 % des enfants et 0,72 % des femmes en âge de procréer. Dans la plupart des cas, les sujets dépassant la valeur guide étaient de grands consommateurs de thon frais (100 à 500 g/semaine) (101).

Dans l'étude française CALIPSO (2006), plus d'un tiers des sujets (35 %) – résidant dans des zones côtières – avait un apport dépassant la DHTP fixée par le JECFA ; ceux-ci résidant sur des zones côtières. Parmi eux, un tiers (32 %) était des femmes en âge de procréer.

> En Guyane

Les résultats de l'enquête alimentaire conduite en 1997 (23,26) ont montré que, pour toutes les classes d'âge, les apports hebdomadaires de mercure étaient bien supérieurs à l'apport tolérable défini à l'époque par l'OMS (1989), de 300 µg de mercure total dont un maximum de 200 µg de MeHg (soit 5 µg/kg de poids corporel (p.c.) pour le mercure total et 3,3 µg/kg de p.c. pour le MeHg) (28).

Comme développé ci-dessus (voir 4.1.1.2), les apports de MeHg par l'allaitement maternel dépassent très probablement les seuils proposés par les différents organismes internationaux. Il serait néanmoins utile de le confirmer et de préciser les apports réels par une étude spécifique. Par ailleurs, dans le cas de l'allaitement maternel, les inconvénients de ce dépassement doivent être mis en balance avec les bénéfices établis de l'allaitement, le fait démontré d'une moindre exposition pendant l'allaitement que pendant la vie fœtale, la disponibilité et le coût des alternatives alimentaires, les apports de MeHg par l'alimentation habituelle des autres individus de la même communauté.

4.2. Approche directe

4.2.1. Valeurs seuils

Dans le sang : la Commission allemande de biosurveillance a proposé des valeurs seuils, dénommées HBM-I et HBM-II (Human Biomonitoring Values) pour le mercure sanguin. La valeur HBM-I représente la concentration d'un biomarqueur d'exposition en dessous de laquelle il n'existe aucun risque de survenue d'effets défavorables à la santé et, par conséquent, ne nécessitant aucun besoin d'action. La valeur HBM-II représente la concentration d'un biomarqueur d'exposition au-dessus de laquelle, il existe un risque accru d'effets défavorables à la santé chez les individus sensibles de la population générale et, nécessitant par conséquent la mise en place de mesures de réduction d'exposition et/ou le recours à des soins ou conseils sanitaires.

Ces deux valeurs ont été calculées pour le mercure chez les femmes en âge de procréer, mais elles sont recommandées pour tous les groupes de population. Pour le mercure sanguin, le HBM-I est de 5 µg/L et le HBM-II est de 15 µg/L (103). Le HBM-II a été extrapolé à partir de la concentration capillaire de 5 µg/g chez les femmes enceintes, valeur en-deçà de laquelle aucun effet sur la santé n'était attendu chez les enfants à naître selon les experts allemands, en appliquant un facteur de conversion de 300 (rapport concentration capillaire/concentration sanguine) ; la valeur obtenue de 16,7 µg/L a été arrondie à 15. Le HBM-I a été déduit du HBM-II en appliquant un facteur de sécurité de 3 (104).

Dans les cheveux : à partir des données irakiennes, l'OMS a estimé à 10 µg/g la concentration capillaire chez l'enfant au-delà de laquelle il peut exister un risque d'atteinte neurologique (75,76).

La dose de référence de 0,1 µg/kg/j établie par l'US-EPA correspond à une concentration sanguine de 5,3 µg/L de mercure, soit une concentration dans les cheveux d'environ 1,3 µg/g (arrondis à 1 µg/g) cheveux pour les enfants et les femmes en âge de procréer (34).

De nombreux auteurs ont calculé, sur la base de la BMD composite (14 µg/g de cheveux) retenue par le JECFA pour le calcul de la DHTP, une valeur guide de 2,5 µg/g de mercure dans les cheveux. Cette valeur est obtenue en appliquant les facteurs d'incertitude proposé par le JECFA (2 pour la variabilité interindividuelle du ratio sang/cheveu et 3,2 pour la variabilité interindividuelle du ratio apport alimentaire/concentration sanguine) à la BMD composite ($14/(2 \times 3,2) = 2,2$; arrondis par certains à 2,5).

En 2004, l'AFSSE est également partie de la BMD composite de 14 µg/g de cheveux, à laquelle seul le facteur de sécurité de 3,2 a été appliqué aboutissant à une valeur de 4,4 µg/g de cheveux (66) ; le facteur de sécurité de 2 lié à la variabilité interindividuelle du ratio sang/cheveu n'ayant plus lieu d'être puisque la concentration sanguine n'a plus besoin d'être extrapolée dans cette approche.

> Valeurs de « Biomonitoring Equivalent »

Le concept de biomonitoring equivalent (BE) permet l'interprétation de données biologiques en termes d'évaluation des risques sanitaires. La valeur de BE est définie comme la concentration d'un biomarqueur dans une matrice biologique (e.g. sang, urine) correspondant à la valeur toxicologique de référence (VTR) de la substance obtenue à partir de modèles pharmacocinétiques (67). En d'autres termes, le BE équivaut à une «VTR interne».

Les BE permettent l'interprétation des données de la bio-surveillance populationnelle. Elles ne sont pas des outils diagnostiques et ne doivent en aucun cas être utilisées pour fournir une interprétation clinique individuelle d'un dosage de bio-marqueur (68).

Cette méthode a été développée pour quelques substances chimiques (acrylamide, acide 2,4-dichloro-phénoxyacétique (2,4-D), toluène, trihalométhanes, cadmium), mais aucune valeur de BE n'est actuellement disponible pour le mercure.

4.2.2. Estimation de l'exposition des populations

Le niveau d'exposition de la population générale peut varier énormément, principalement en fonction du type et de la fréquence de la consommation de poisson, et que les valeurs moyennes peuvent donc masquer une grande hétérogénéité de l'exposition au sein d'une même population, en particulier dans les pays culturellement diversifiés.

Les valeurs statistiques habituellement utilisées pour exprimer les résultats relatifs aux biomarqueurs sont : les valeurs minimales et maximales, le pourcentage de sujets ayant une valeur au-dessus de la LOQ ou de la LOD, la moyenne géométrique (GM) ainsi que les percentiles de la distribution. Les pourcentages de valeurs supérieures à des niveaux de référence peuvent également être calculés.

> Au niveau mondial

L'évaluation de l'exposition des populations a fait l'objet de plusieurs études dans le monde. Ainsi, un rapport déjà ancien de l'International Programme on Chemical Safety (IPCS 1990) mettait en évidence de grandes disparités dans les concentrations

capillaires mesurées dans différents pays : de 1 à 150 µg/g au Canada, de 20 à 325 µg/g au Japon, de 0 à 13 µg/g aux Pays Bas, de 0,4 à 3 µg/g en Yougoslavie (28). En 1990, l'OMS a estimé à 2 µg/g de cheveux, la concentration moyenne de mercure total observée au sein d'une population non exposée à une source spécifique (28).

L'enquête National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) relative aux habitudes alimentaires de 5 000 sujets américains suivis annuellement, a débuté en 1976 et fait office de référence internationale (69). Sur la période 2013-2014, la moyenne géométrique des concentrations sanguines de mercure de la population générale était de 0,683 µg/L (95^{ème} percentile : 4,36 µg/L) ; celles-ci augmentant avec l'âge : les moyennes géométriques étaient :

- en dessous de la LOD (95^{ème} percentile : 1,21 µg/L) chez les enfants âgés de 1 à 5 ans ;
- en dessous de la LOD (95^{ème} percentile : 1,62 µg/L) chez les enfants âgés de 6 à 11 ans ;
- de 0,412 µg/L (95^{ème} percentile : 1,87 µg/L) chez les enfants âgés de 12 à 19 ans ;
- de 0,814 µg/L (95^{ème} percentile : 4,88 µg/L) chez les adultes âgés de 20 ans et plus.

Sur la période 2011-2012, les moyennes géométriques des concentrations sanguines de MeHg les plus élevées étaient observées parmi les femmes asiatiques en âge de procréer (1,17 µg/L) et celles âgées de 50 ans et plus (2,49 µg/L). Plus de 23 % des femmes asiatiques en âge de procréer avaient des niveaux $\geq 3,5$ µg/L et 25 % des femmes asiatiques âgées de plus de 50 ans avaient des niveaux $\geq 5,8$ µg/L (105). La fréquence de consommation de poisson expliquait 21 à 23 % de la variation des concentrations de MeHg. Vingt-cinq pour cent des femmes qui consommaient du poisson plus de deux fois par semaine avaient des concentrations de MeHg supérieures à 3,5 µg/L.

> En Europe

Dans son dernier rapport, l'EFSA présente un résumé détaillé des données sur les concentrations de mercure mesurées dans des échantillons biologiques (sang, sang du cordon, cheveux, ongles et urine) de la population européenne depuis 2000 (1). Dans la population européenne (hormis les îles Féroé), les concentrations moyennes de mercure total différaient considérablement entre les pays. Elles variaient :

- de 0,86 à 13,9 µg/L dans le sang du cordon ;
- de 0,2 à 4,85 µg/L dans le sang des adultes et des personnes âgées ;
- de 0,14 à 1,99 µg/g dans les cheveux des enfants ;
- de 0,17 à 1,45 µg/g dans les cheveux d'adultes et de personnes âgées.

Aux îles Féroé, les concentrations moyennes de mercure variaient de 1,90 à 120 µg/L dans le sang du cordon, de 0,34 à 18,4 µg/g dans les cheveux des enfants et de 0,36 à 16,3 µg/g dans les cheveux des mères (1).

Grandjean *et al.* ont évalué la contamination via l'allaitement d'une cohorte de 583 nouveau-nés des îles Féroé en mesurant les concentrations de mercure dans les cheveux des mères et des enfants (106). Les concentrations capillaires augmentaient chez l'enfant au cours de l'allaitement ; les valeurs les plus élevées étant retrouvées chez les enfants allaités jusqu'à un an (moyenne géométrique 1,8 µg/g). En comparant avec les valeurs retrouvées chez des enfants non allaités, la concentration capillaire doublait chez les enfants allaités durant 6 mois, et triplait lors d'un allaitement d'un an.

En 2014, le projet pilote européen DEMOCOPHES (DEMONstration of a study to COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale) auquel 1799 paires mères-enfants de 17 pays ont participé, rapporte que les niveaux de mercure mesurés dans les cheveux des participants (paires mère-enfant) variaient d'un facteur 50 entre les plus faibles (Hongrie, moyenne géométrique 0,02 µg/g cheveux) et le plus élevé (Portugal, moyenne géométrique 1,03 µg/g de cheveux) avec une moyenne géométrique globale chez les enfants de 0,14 µg/g (107,108). Les mères présentaient des niveaux de mercure plus élevés que leurs enfants: 95% des mères qui consommaient du poisson marin seulement une fois par semaine (sans autres produits marins) avaient des concentrations capillaires de mercure inférieures à 0,55 µg/g, et 50% des mères consommant du poisson marin plusieurs fois par semaine avaient des valeurs de mercure capillaire inférieures à 0,81 µg/g.

> En France métropolitaine

En France, dans le cadre du plan santé environnement, Santé Publique France (anciennement InVS) a mesuré, lors de l'étude Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS), les concentrations de plusieurs polluants dans la population résidant en France métropolitaine pendant la période 2006-2007 (103,109). La concentration moyenne de mercure total dans les cheveux des Français était de 0,37 µg/g de cheveux (95^{ème} percentile : 1,2 µg/g) pour les enfants âgés de 3 à 17 ans et de 0,59 µg/g de cheveux pour les adultes de 18 à 74 ans (95^{ème} percentile : 1,8 µg/g). La moyenne chez les femmes en âge de procréer (18-45 ans) était de 0,53 µg/g (95^{ème} percentile : 1,72 µg/g).

A partir de ces données, des niveaux de référence de concentration de mercure total dans les cheveux ont été établis (limite supérieure de l'intervalle de confiance du 95^{ème} percentile de la distribution dans la population considérée) pour la population française métropolitaine :

- pour les enfants, ce niveau est de 1,5 µg/g de cheveux ;

- pour les adultes âgés de 18 à 60 ans, le niveau de référence pour le mercure capillaire est de 2,5 µg/g de cheveux ; il s'applique également aux femmes en âge de procréer (18 à 45 ans) ;
- pour les adultes âgés de 60 ans et plus, le niveau de référence pour le mercure capillaire est de 3,5 µg/g de cheveux.

Il n'existe actuellement aucun niveau de référence pour le lait maternel.

Dans la cohorte dédiée à l'Etude des Déterminants pré et post natals du développement et de la santé de l'Enfant (EDEN), débutée en 2003 et portant sur 2002 femmes enceintes suivies pendant 5 ans, les contaminations de mercure mesurées étaient faibles : la concentration capillaire médiane de mercure total était de 0,52 µg/g (écart interquartile : 0,30 – 0,82) chez les mères et de 0,38 µg/g (écart interquartile : 0,30 – 0,43) chez les nouveau-nés (110).

Santé Publique France (anciennement InVS) a présenté, à l'occasion de deux conférences internationales sur l'environnement et la santé, les premiers résultats du volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en place dans le cadre du deuxième Plan National Santé Environnement (PNSE2). Près de 98% des mères (n = 1799) présentaient à l'accouchement des concentrations détectables de mercure capillaire, avec une moyenne géométrique de 0,40 µg/g et un 95^{ème} percentile de 1,39 µg/g (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance – étude ELFE) (111).

> En Guyane

L'exposition au mercure de la population guyanaise a fait l'objet de plusieurs études présentées dans l'Annexe 4.

La première enquête épidémiologique a été menée en 1994 auprès de 500 personnes réparties sur l'ensemble de la Guyane pour caractériser l'imprégnation mercurielle dans la population guyanaise (106,107). Les résultats ont montré que dans la plupart des communautés de Guyane, les niveaux de concentration de mercure dans les cheveux étaient faibles, à l'exception des populations amérindiennes Wayana du Haut Maroni. Globalement la moyenne de concentration capillaire de mercure était de 3,4 µg/g chez les adultes, 2,5 µg/g chez les enfants et 1,6 µg/g chez les femmes enceintes. Les niveaux de contamination étaient dans les villes et villages :

- proches du littoral (Cayenne, Sinnamary, Cacao, Régina, St Laurent du Maroni) de l'ordre de 2 µg/g ;
- situés en amont des fleuves Maroni et Oyapock de l'ordre de 4 µg/g ;
- de Camopi et Antecume-Pata respectivement de 6,7 µg/g et 11,7 µg/g.

En 1997, une étude a été réalisée dans le Haut-Maroni auprès de 235 personnes (114 enfants de 15 ans ou moins et 121 personnes de plus de 15 ans) (23,26). La moyenne géométrique des concentrations capillaires de mercure au sein de cette population était de 10,6 µg/g (moyenne arithmétique de 11,4 µg/g, 90^{ème} percentile : 17 µg/g, minimum : 1,9 µg/g, maximum 27,2 µg/g).

A Sinnamary, en 2001, la moyenne géométrique des concentrations mesurées dans les cheveux de la population étudiée était de 1,8 µg/g. Chez les adultes, cette moyenne était égale à 2,1 µg/g de cheveux; chez les enfants, elle était égale à 1,3 µg/g de cheveux (114).

Parmi les populations du fleuve Maroni, en 2002, la concentration moyenne était inférieure à 2 µg/g dans les bourgs de Maripasoula et Apatou et de 3,6 µg/g en amont d'Apatou. Dans les villages amérindiens du Haut Maroni, la concentration moyenne de mercure est passée de 10,6 µg/g en 1997 à 12,2 µg/g en 2005 (24).

Parmi les populations du fleuve Oyapock, celles résidant dans des lieux plus isolés (Camopi, Trois Sauts) présentaient, en 2004, des concentrations plus élevées (entre 3,4 et 7,2 µg/g) que celles résidant à Trois Palétuviers (environ 2,4 µg/g) (24).

La dernière étude publiée à ce jour a été menée par Fujimura *et al.* (2011) entre 2004 et 2009 auprès de 387 amérindiens du Haut Maroni (27). La concentration moyenne (moyenne géométrique) était égale à 9,9 µg/g de cheveux chez les femmes et à 9,4 µg/g de cheveux chez les hommes, avec un maximum à 26,6 µg/g.

Dans le cadre du 2^{ème} Plan Régional Santé Environnement de Guyane (PRSE 2) adopté en juin 2012, l'ARS s'est engagée avec les différents services de l'Etat de Guyane dans un programme visant à prévenir les risques sanitaires de l'imprégnation mercurielle des groupes à risque. Ce programme de prévention consiste en un suivi systématique de l'imprégnation mercurielle des parturientes et des femmes ayant un projet de grossesse, résidant sur le Haut-Maroni ou sur le Haut Oyapock, associé à des recommandations alimentaires (consommer au moins un fruit par semaine, limiter à deux fois par mois la consommation de poissons fortement contaminés). Depuis mai 2012, un peu plus de 270 femmes enceintes ont bénéficié de ce programme de santé (Haut Maroni N = 228 ; Haut Oyapock N = 42). Lors du premier prélèvement réalisé, selon les femmes, pendant la période pré-conceptionnelle ou la grossesse (maximum 30 semaines d'aménorrhée) : la concentration capillaire de mercure était inférieure à 5 µg/g de cheveux chez 44,4% d'entre elles, comprise entre 5 µg/g et 10 µg/g de chez 27,1%, comprise entre 10 et 20 µg/g chez 20,7% et comprise entre 20 et 50 µg/g chez 7,8%. Le respect des recommandations alimentaires a permis une diminution de l'imprégnation mercurielle pouvant aller jusqu'à 50% entre le premier et le second prélèvement (seuls les seconds prélèvements en lien avec un premier prélèvement ≥

5 µg/g ont été pris en compte pour l'analyse, N = 82) (115,116). La répartition des diminutions était la suivante :

- Baisse de plus de 50 % : 11 femmes
- Baisse de 25 à 50 % : 24 femmes
- Baisse de 10 à 25 % : 29 femmes
- Variation comprise entre - 10 et + 10 % : 12 femmes
- Hausse de 10 à 25 % : 5 femmes
- Hausse de 25 à 50 % : 1 femme.

Le délai entre les deux prélèvements, et donc la durée théorique des mesures correctives, s'étendait de 0,137 à 1,26 année.

> En Amazonie

En Amazonie, l'exposition de la population peut également être importante. Barbieri *et al.* (2009), dans une revue systématique des études réalisées sur les populations amazoniennes (Bolivie, Brésil, Equateur, Guyane) indiquaient des concentrations capillaires très variables de 1,1 à 34,2 µg/g (117) ; les valeurs les plus élevées ayant été mesurées parmi les populations de la rivière Tapajos au Brésil. Grandjean *et al.*, en 1999, ont rapporté, dans une population d'enfants âgés de 7 à 12 ans vivant le long de cette rivière, située en aval d'un gros site d'orpaillage, une concentration capillaire moyenne de 11 µg/g (médiane 12,8 µg/g) et une concentration maternelle de 11,6 µg/g (médiane 14 µg/g) (118). Plus de 80 % des enfants avaient une concentration capillaire supérieure à 10 µg/g.

Marques *et al.* (2013), comparant l'exposition de quatre populations distinctes (riverains, ruraux, urbains, colons des mines d'étain) vivant dans le bassin du fleuve Madeira, ont mis en évidence des différences significatives entre les médianes des concentrations capillaires des différents groupes (riverains 12,1 µg/g, ruraux 7,82 µg/g, urbains 5,4 µg/g, mineurs 4,5 µg/g), ainsi qu'une corrélation significative entre les concentrations capillaires des mères et des nouveau-nés (riverains $r=0,8952$, ruraux $r=0,8416$, urbains $r=0,6744$) mais pas dans le groupe des mineurs d'étain ($r=0,0638$ $p=0,2752$) (119).

Fillion *et al.* (2011) ont analysé les résultats de plusieurs campagnes de prélèvement conduites en 1995, 2000 et 2006 auprès de populations de la rivière Tapajos (au total 31 personnes ont participé aux trois études) et mis en évidence malgré les faibles effectifs que le changement de style de vie (urbanisation, alimentation) pouvait influencer sur la contamination et les effets sur la santé (120). Pendant la période d'étude, les concentrations capillaires de mercure ont diminué de 54 % (16,9 µg/g vs 7,8 µg/g).

Des études récentes ont montré des contaminations au sein de populations vivant dans diverses parties du bassin amazonien. Une étude conduite dans deux communautés habitant sur les rives de la rivière Tapajos, entre 2007 et 2009 chez les enfants âgés de moins de 12 ans, a mesuré des concentrations capillaires de mercure respectivement comprises entre 0,43 et 27,82 µg/g et entre 1,08 et 28,17 µg/g avec des moyennes de respectivement 5,20 et 10,30 µg/g (59).

Faila et al (2015) ont conduit une étude semblable chez 141 volontaires de tous âges, issus des communautés habitant les rives de la rivière Tapajos ; la période pendant laquelle les prélèvements ont été réalisés n'est pas précisée, mais la publication date de 2015). Les concentrations capillaires de mercure étaient comprises entre 2,07 et 27,02 µg/g avec une moyenne de 13,99 µg/g ; 84,4 % des concentrations mesurées étaient supérieures à 6 µg/g (121).

Chez 46 femmes appartenant à des communautés indiennes des rives du Rio Madeira au Brésil, une étude conduite en 2010-2011 a mesuré des concentrations capillaires de mercure comprises entre 0,72 et 20,08 µg/g (médiane : 8,24 µg/g) (122).

Faial et al. Olivero-Verbel et al. (2016), dans une étude conduite en novembre 2014, ont mesuré la concentration capillaire de mercure de 200 personnes habitant sur les rives de la Caqueta, une rivière de l'Amazonie colombienne ; les valeurs étaient comprises entre 1,2 et 47 µg/g avec une moyenne de $17,29 \pm 0,61$ µg/g (123). Quatre-vingt-quatorze pour cent (94 %) des échantillons de cheveux prélevés contenaient plus de 5 µg/g de mercure et 70 % plus de 10 µg/g.

Globalement, dans les études conduites récemment en Amazonie, les niveaux de contamination observés dans les populations amérindiennes vivant au bord des fleuves sont élevés et assez voisins dans les différentes régions du bassin amazonien étudiées, y compris en Guyane française (*vide supra*).

4.2.3. Caractérisation du risque

> En Europe

Dans le rapport de l'EFSA (2012), les concentrations capillaires moyennes de mercure total sont inférieures à 10 µg/g pour tous les groupes d'âge (1).

> En France métropolitaine

Dans l'étude ENNS, aucune des concentrations de mercure ne dépassait la valeur de 10 µg/g de cheveux ; 95% des concentrations mesurées étaient inférieures à 2 µg/g. En prenant comme seuil la concentration dans les cheveux équivalente aux

recommandations alimentaires du JECFA (2,5 µg/g), les auteurs notent que 0,4% des enfants, 2,7 % des adultes et 0,61 % des femmes en âge de procréer dépassaient ce seuil.

> En Guyane

Dans la première enquête épidémiologique menée en 1994 (N=500), au total 12% des adultes et des enfants et 5% des femmes enceintes présentaient des niveaux d'exposition supérieurs à ceux recommandés par l'OMS mais dans certaines communautés amérindiennes, jusqu'à 79% des enfants avaient des niveaux supérieurs à 10 µg/g (106,107).

A Sinnamary, en 2001, globalement 5% de la population étudiée (191 adultes et 94 enfants) présentait une concentration de mercure supérieure ou égale à 10 µg/g de cheveux (maximum = 22,4 µg/g). Chez les adultes, ce pourcentage était égal à 6 % alors qu'il était de 2% chez les enfants (tous de sexe masculin). Toutes les femmes en âge de procréer avaient une concentration inférieure à 10 µg/g de cheveux (114).

En 2002, parmi les populations du fleuve Maroni, en aval de Maripasoula, 2,2% des femmes en âge de procréer dépassaient la valeur de 10 µg/g dans les bourgs ainsi que 1,7% des enfants âgés de moins de 7 ans. Dans les villages amérindiens du Haut Maroni, la proportion de personnes dépassant la valeur recommandée par l'OMS est passé de 64 % en 1997 à 84% en 2005 chez les adultes (24).

Parmi les populations du fleuve Oyapock, la proportion de personnes qui dépassaient le seuil de 10 µg/g était de 7,6 % dans le bourg de Camopi et de 18,2% à Trois Sauts. Aucune femme en âge de procréer ne dépassait le seuil de 10 µg/g dans le bourg de Camopi mais 21,7% le dépassaient à Trois Sauts (24).

Dans l'étude de Fujimura *et al.* (2011), les auteurs indiquent que 30% des sujets avaient des concentrations capillaires de mercure au-dessus de la valeur recommandée par l'OMS de 10 µg/g (27).

> Autres populations exposées

Dans une revue systématique des publications de 1991 à 2013, Sheehan *et al.* (2014) ont examiné les concentrations sanguines et capillaires retrouvées chez des femmes et des enfants de populations consommatrices de poissons de 43 pays, en rapportant la concentration sanguine à la concentration capillaire (124).

- Dans les populations vivant à proximité de sites d'orpillage (Guyane, Brésil, Colombie), la concentration moyenne retrouvée dans les cheveux était de 5,4 µg/g (maximum 23,1 µg/g) ; elle était plus élevée chez les ruraux vivant près

des rivières (moyenne 8,2 µg/g, maximum 27,5 µg/g) que chez les urbains (moyenne 1,4 µg/g, maximum 11,8 µg/g).

- Dans les populations des régions arctiques (Canada, îles Féroé, Norvège), la concentration moyenne était de 2,1 µg/g (maximum 9,8 µg/g) avec des valeurs plus élevées dans les sous-populations consommant des mammifères marins (moyenne 3,6 µg/g, maximum 24,3 µg/g) que chez celles moins traditionnellement attachées à ces ressources (0,4 µg/g, 1,4 µg/g).
- Dans des populations pratiquant la pêche à proximité d'industries émettrices de mercure (Chine, Mexique, Corée), la concentration capillaire moyenne était de 0,8 µg/g (maximum 4,6 µg/g).
- Dans les sous-populations consommant périodiquement du poisson de sites non contaminés, la valeur moyenne était de 0,4 µg/g (maximum 2,8 µg/g).
- Dans les sous-populations côtières consommatrices de poissons commercialisés, la valeur moyenne était de 0,8 µg/g (maximum 6,8). Dans les sous populations vivant le long des côtes, les valeurs étaient les suivantes : Atlantique (moyenne 0,4 ; maximum 2,9), Méditerranée (moyenne 0,7 ; maximum 8,5), Asie (moyenne 1,3 ; maximum 6,0).
- Dans les populations non côtières (France, Croatie, Etas Unis), les valeurs retrouvées étaient en moyenne de 0,4 µg/g (maximum 2,9).

Au total, dans cette revue, la médiane de la distribution des concentrations retrouvées dans les populations riveraines des sites d'orpaillage était 4 fois plus élevée que la concentration capillaire de mercure équivalente à la DHTP de la FAO/OMS (approximativement 2,2 µg/g).

En conclusion, les populations tropicales vivant à proximité des sites d'orpaillage ainsi que les populations arctiques traditionnellement consommatrices de mammifères marins étaient à risque d'exposition élevée et consommaient une quantité de produits de la mer supérieure aux recommandations de l'OMS.

► Synthèse

L'exposition individuelle au MeHg peut être estimée à partir d'enquêtes alimentaires ou bien par la mesure de biomarqueurs. Le recueil de la consommation alimentaire qui permet une approche indirecte de l'exposition au MeHg, peut se heurter à des difficultés concernant l'estimation de la taille des portions et le recueil des aliments consommés occasionnellement (biais de déclaration). En outre, les estimations de l'exposition dépendent de la connaissance précise des concentrations de mercure dans les poissons. Pour ces raisons, l'utilisation de questionnaires alimentaires pour estimer l'exposition individuelle n'est pas jugée suffisante par de nombreux auteurs qui préconisent l'utilisation d'outils objectifs, comme les biomarqueurs afin de caractériser et fournir une estimation individuelle plus fiable des niveaux d'imprégnation mercurielle.

Les biomarqueurs d'exposition généralement utilisés pour la surveillance biologique du MeHg sont les concentrations de mercure total dans le sang et les cheveux.

Dans l'approche indirecte, les VTR élaborées par les différents organismes varient entre 0,7 et 7 µg/kg p.c./sem ; la majorité d'entre elles se situant entre 0,7 et 2,1 µg/kg p.c./sem. Les études menées dans différents pays indiquent une exposition moyenne au MeHg via la voie alimentaire très variable : en moyenne de 0,24 à 0,32 µg/kg p.c./sem, selon la tranche d'âge en Europe (de 0,54 à 7,48 µg/kg p.c./sem chez les forts consommateurs de poissons). Elle est en moyenne de 0,12 µg/kg p.c./sem (0,16 µg/kg p.c./sem chez les enfants ; 0,13 µg/kg p.c./sem chez les femmes en âge de procréer) dans l'étude française EAT2 menée dans les années 2000. On ne dispose pas de données récentes en Guyane, où une étude conduite en 1997 a montré des apports alimentaires de mercure total de 2,6 µg/kg p.c./sem chez les nourrissons, 4,9 µg/kg p.c./sem chez les enfants de 1 à 3 ans et 3,2 à 10,15 µg/kg p.c./sem chez les adultes.

Dans l'approche directe, les valeurs de référence varient de 1 (US-EPA) à 10 (OMS) µg/g de cheveux. De grandes disparités dans les concentrations capillaires moyennes sont mises en évidence : de 0,14 à 1,99 µg/g en Europe, 0,34 à 18,4 µg/g dans les îles Féroé, de 0,37 à 0,59 µg/g en France (95^{ème} percentile : 1,2 µg/g pour les 3-17 ans ; 1,7 µg/g pour les femmes en âge de procréer et 1,8 µg/g pour l'ensemble des individus de 18 à 74 ans), de 1,3 à 12,2 µg/g en Guyane.

Les populations les plus fortement consommatrices de poissons et d'autres animaux aquatiques sont les plus exposées. La contamination, la quantité ainsi que la place dans la chaîne alimentaire des animaux contaminés (poissons prédateurs, cétacés) sont des éléments déterminants. La problématique est identique en ce qui concerne les poissons d'eau douce vivant dans des lacs ou fleuves fortement contaminés. Les données de bio-surveillance des concentrations sanguines et capillaires indiquent que dans la population générale européenne, l'exposition au MeHg est généralement inférieure à la DHTP. Cependant, des niveaux plus élevés dans le sang et les cheveux sont également observés, confirmant l'exposition alimentaire plus élevée dans certains groupes de population. Des concentrations très élevées sont rapportées dans les populations amazoniennes consommatrices de poisson, en particulier dans la population amérindienne de Guyane française chez laquelle des concentrations capillaires comprises entre 10 à 50 µg/g ont été mesurées dans près de 30 % des prélèvements effectués chez des femmes enceintes au début des années 2010.

Quand la dose interne de MeHg de la mère est du niveau de ceux récemment rapportés dans les populations amérindiennes du bassin amazonien, les apports de l'enfant en MeHg par l'allaitement maternel dépassent très probablement les seuils proposés par les différents organismes internationaux. Il serait donc utile de le

confirmer et de préciser les apports réels par une étude spécifique. Par ailleurs, dans le cas de l'allaitement maternel, les inconvénients de ce dépassement doivent être mis en balance avec les bénéfices établis de l'allaitement, le fait démontré d'une moindre exposition pendant l'allaitement que pendant la vie fœtale, la disponibilité et le coût des alternatives alimentaires, les apports de MeHg par l'alimentation habituelle des autres individus de la même communauté.

En Guyane, l'hétérogénéité de la population se traduit par une consommation très variable de poissons. Il existe des différences dans la quantité ingérée (période d'abondance, basses eaux) et la qualité des poissons (raréfaction des herbivores à certaines saisons). La consommation de poissons est plus importante parmi les groupes sociaux moins favorisés (amérindiens, migrants) ayant des ressources alimentaires limitées. Les concentrations capillaires de mercure sont très fortement liées à la fréquence de consommation de poissons, notamment de poissons de fleuve. L'imprégnation est généralement plus élevée chez les hommes ainsi que chez les Amérindiens ; elle augmente avec l'âge. Pour les populations du Haut Maroni et Haut Oyapock, les concentrations sont comparables à celles décrites dans les populations fortement consommatrices de poissons ou de cétacés (Seychelles, Féroé), voire plus élevées et du même niveau que celles observées simultanément dans les populations amérindiennes d'autres pays du bassin amazonien.

► Recommandations

AE	<p>10 – Sur le territoire national, il est recommandé que la surveillance populationnelle des expositions au MeHg (<i>i.e.</i> bio-surveillance) porte en priorité sur les populations des femmes en âge de procréer et de leurs enfants âgés de moins de 7ans en sur-échantillonnant les zones à risque élevé d'exposition au MeHg du fait des habitudes alimentaires locales (forte consommation de poissons).</p> <p>Cette recommandation s'adresse aux pouvoirs publics.</p>
AE	<p>11 – En Guyane, il est recommandé que la surveillance populationnelle des expositions au MeHg (<i>i.e.</i> bio-surveillance) porte en priorité sur les populations des femmes en âge de procréer et de leurs enfants âgés de moins de 7 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dans les bourgs isolés ; - ou appartenant aux catégories socio-culturelles pour lesquelles les apports protéiques reposent principalement sur la consommation de poisson (circuits courts). <p>Cette recommandation s'adresse aux pouvoirs publics.</p>

5. Un dépistage systématique d'une surexposition au mercure organique est-il à recommander ? Si oui, quelles sont les populations cibles et quelles en sont les modalités ?

► Données de la littérature

5.1. Populations sensibles

Les enfants peuvent être particulièrement vulnérables aux effets sur la santé de l'exposition au mercure, en raison de leur croissance et leur développement rapides. Comparés aux adultes, on note notamment des différences dans le métabolisme, les régimes alimentaires, le comportement, la croissance et des changements au niveau des organes et de leurs fonctions. Tous ces facteurs peuvent influencer sur la façon dont les enfants peuvent être exposés ou dont leur organisme réagit au mercure. En outre, ces facteurs changent tout au long des étapes de l'enfance - la vie prénatale, la petite enfance, l'enfance et l'adolescence (39,125).

Le mercure est un neurotoxique responsable d'effets durables sur le cerveau en développement du fœtus et du jeune enfant. La fragilité du système nerveux central tient aussi bien à son immaturité qu'au fait que son développement soit en cours. Au stade embryonnaire, la croissance rapide des cellules est particulièrement sensible aux atteintes des toxiques. Parce que chaque étape du développement intervient selon un ordre temporel strict, il existe des « fenêtres de susceptibilité » aux toxiques, c'est-à-dire des périodes particulièrement sensibles à l'impact des substances chimiques. La figure 12 montre que les périodes les plus critiques pour les effets neurotoxiques fonctionnels sont les 2 derniers trimestres de la grossesse. L'exposition aux contaminants de l'environnement au cours de ces périodes critiques peut avoir des conséquences substantielles sur les systèmes en développement.

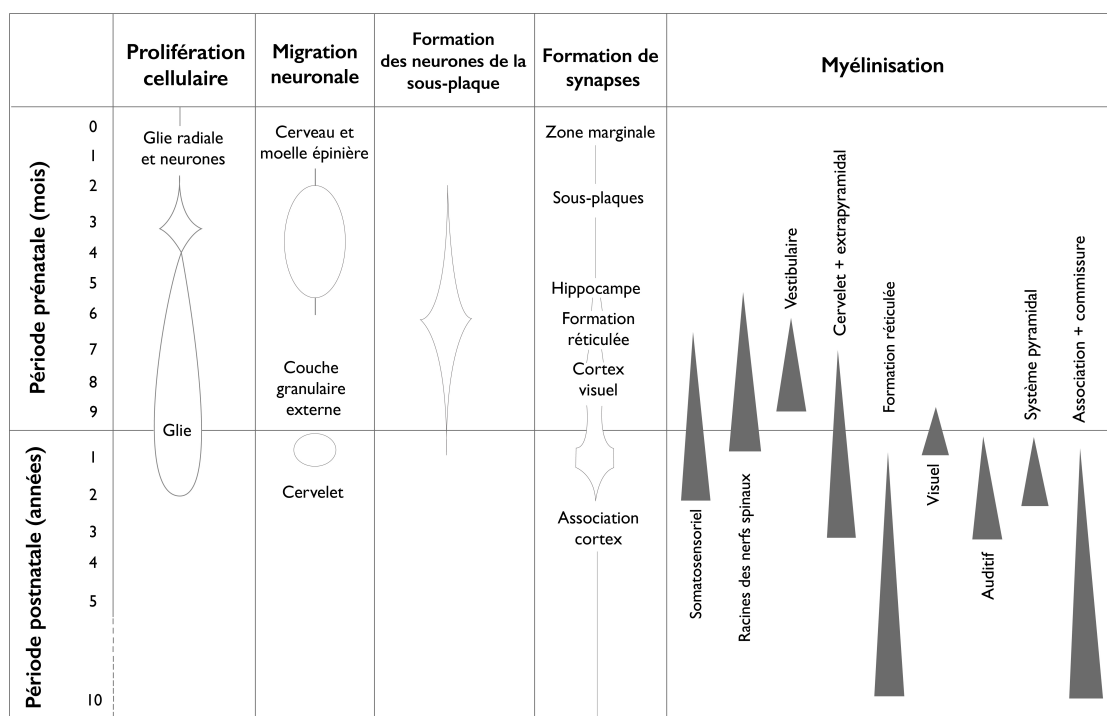


Figure 12. Fenêtres de Susceptibilité et Neuro-développement (adapté de Rice et Barone, 2000 ((126))).

Les expositions de l'enfant au mercure commencent au moment même de la conception en raison du transfert immédiat de mercure de la mère à l'embryon, puis au fœtus. Dès lors que les expositions des femmes enceintes conduisent à une exposition du fœtus, les sources d'exposition au mercure pour les adultes sont également une source d'exposition du fœtus. La seule source d'exposition au MeHg est la consommation alimentaire de poisson et éventuellement d'autres animaux (crustacés, coquillages...) aquatiques. Les nourrissons quant à eux peuvent être exposés à des composés du mercure via l'allaitement maternel et les enfants peuvent être exposés au MeHg alimentaire de telle sorte que leur exposition peut être supérieure à celles de la plupart des adultes. Par exemple, les enfants, sur une base de poids corporel, consomment relativement de plus grandes quantités d'aliments, y compris les poissons. En outre, les enfants peuvent ne pas avoir pleinement développé les voies métaboliques et/ou excrétrices au moment de l'exposition, ce qui peut induire une moindre efficacité des processus de détoxification et d'élimination physiologique des contaminants. Il est possible que les périodes critiques d'exposition puissent encore avoir un impact pour les enfants qui entrent dans l'adolescence, en particulier par l'immaturité continue des systèmes immunitaires, neurologiques et gastro-intestinaux.

5.2. Dépistage de la surexposition au méthylmercure

5.2.1. Principes du dépistage

En règle générale, la décision de mettre en place un programme de dépistage (vis-à-vis d'une maladie) s'appuie sur les critères suivants :

- la maladie dont on recherche les cas constitue une menace grave pour la santé publique ;
- un traitement d'efficacité démontrée peut être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée ;
- les moyens appropriés de diagnostic et de traitement sont disponibles ;
- la maladie est décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique ;
- une épreuve ou un examen de dépistage efficace existe ;
- l'épreuve utilisée est acceptable pour la population ;
- l'histoire naturelle de la maladie est connue, notamment son évolution de la phase de latence à la phase symptomatique ;
- le choix des sujets qui recevront un traitement est opéré selon des critères préétablis ;
- le coût de la recherche des cas (y compris les frais de diagnostic et de traitement des sujets reconnus malades) n'est pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux ;
- la recherche des cas est continue et elle n'est pas considérée comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».

Les effets neurologiques chez l'enfant, liés à une exposition maternelle au méthylmercure (MeHg) avant ou pendant la grossesse, constituent effectivement un problème de santé publique. Comme indiqué précédemment (cf. Question 2), la mesure de la concentration capillaire de mercure est l'examen le plus adapté pour estimer l'exposition au mercure au cours de cette période. L'exposition au MeHg étant néfaste pour le fœtus surtout aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, il est légitime de proposer un dépistage chez les femmes en âge de procréer et chez les femmes enceintes, quand leur type d'alimentation ou leur lieu de résidence indique une probable surexposition au MeHg. Le système nerveux central des jeunes enfants particulièrement vulnérable, ceux-ci doivent aussi bénéficier d'un dépistage, si leur alimentation implique un probable apport excessif de MeHg.

Le but de ce dépistage est d'identifier les individus dont la dose interne de mercure doit conduire à la mise en place d'actions limitant l'exposition, voire à proposer des interventions thérapeutiques. Contrairement aux conseils préventifs abstraits et généralisés, les résultats du dépistage capillaire de mercure constituent des éléments factuels et tangibles qui peuvent aider à faire adhérer une femme en âge de procréer

ou les parents d'un jeune enfant à un programme d'identification et de réduction de l'exposition au MeHg. Les inconvénients potentiels du dépistage comprennent les faux-positifs, l'anxiété induite, les dérangements occasionnés, l'absentéisme scolaire ou professionnel, et les coûts financiers associés à des tests répétés. Dans le cas du dépistage de la surexposition au MeHg, l'outil du dépistage étant généralement un prélèvement capillaire (l'alternative est un prélèvement de sang), les risques correspondants sont faibles et acceptables.

5.2.2. Dépistage des niveaux de mercure élevés dans la population générale et les populations à risque

5.2.2.1. Populations cibles du dépistage

En France métropolitaine,

- les valeurs de référence de l'exposition au MeHg en population générale (correspondant à la limite supérieure de l'intervalle de confiance du 95ème percentile) sont, pour les concentrations capillaires de mercure, respectivement de 2,5 µg/g chez les adultes de moins de 60 ans et de 1,5 µg/g chez les enfants (correspondant à des concentrations dans le sang total de respectivement 10 et 6 µg/L) (cf. question 4) ;
- le risque de survenue d'altérations des fonctions cognitives chez l'enfant est avéré à partir du seuil de 11 µg/g de cheveux chez la mère au 3ème trimestre de grossesse (soit 45 µg/L dans le sang total) (cf. question 3) ;
- les concentrations mesurées dans la chair de poisson sont inférieures à 0,5 mg/kg (cf. question 1).

En conséquence, le dépistage systématique de toutes les femmes en âge de procréer ne se justifie pas. Cependant, le dépistage individuel basé sur des facteurs de risque individuels peut être justifié. Il convient de porter une attention particulière aux femmes enceintes ou ayant un désir de grossesse fortes consommatrices de poissons à savoir, celles consommant du poisson plus de deux fois par semaine.

En Guyane française, les poissons prédateurs piscivores sont très contaminés par le MeHg. La consommation de poisson par les populations riveraines des cours d'eau est généralement très supérieure à deux portions par semaine et les jeunes enfants sont très souvent allaités par des femmes dont la dose interne de mercure est élevée. Pour ces raisons, l'ensemble de la population des femmes en âge de procréer et des enfants de moins de 7 ans constitue la population qui doit bénéficier du dépistage.

5.2.2.2. Outils du dépistage

Le dépistage de la surexposition au MeHg repose sur le dosage de la concentration capillaire du mercure (à défaut, celui de sa concentration dans le sang total (cf. question 2). La large distribution des valeurs normales des performances aux divers tests neuro-psychométriques disponibles (notamment ceux utilisés dans les études épidémiologiques) rend inapproprié leur utilisation pour ce dépistage.

5.2.2.3. Calendrier du dépistage

Le dépistage de la surexposition au mercure des femmes en âge de procréer doit être aussi précoce que possible, dans le but de permettre une réduction des risques avant le début de la première grossesse. Dans l'ensemble du territoire national, un dépistage est indiqué à l'occasion de la visite préconceptionnelle, de la première visite prénatale ou de l'entretien prénatal précoce, chez les femmes enceintes quand elles résident dans une zone à risque⁸ ou qu'elles consomment plus de 2 portions de poissons par semaine. En Guyane française, chez les jeunes filles résidant dans une zone à risque, il est recommandé de l'entreprendre à l'occasion du passage de l'école élémentaire au collège (vers l'âge de 11 ans). De même, un dépistage de la surexposition au mercure est recommandé chez les enfants au 6^{ème} mois (avant le 6^{ème} mois, la concentration capillaire est difficilement interprétable et les prélèvements sanguins sont agressifs) quand ils appartiennent à une communauté à risque et/ou quand ils sont allaités par une femme dont la dose interne de mercure est augmentée ou qui consomme plus de deux portions de poissons par semaine.

5.3. Suivi médical de l'exposition au méthylmercure

5.3.1. Populations cibles pour le suivi médical

Les populations cibles pour la surveillance de leur exposition au MeHg sont :

- tous les individus dont la concentration capillaire est au moins égale à 2,5 µg/g quand ce sont des adultes et 1,5 µg/g quand ce sont des enfants (ou dont la concentration du mercure dans le sang total est au moins égale à respectivement 10 ou 6 µg/L)

⁸ Zones à risque : bourgs isolés ou zones géographiques où la consommation de poissons est habituellement supérieure à 2 portions par semaine.

- tous les individus dont la concentration capillaire ou sanguine du mercure est inférieure aux seuils indiqués ci-dessus, mais qui appartiennent à une population à risque :
 - femme en âge de procréer, habitant dans une zone à risque (pour la France, résidant au bord d'un cours d'eau de la forêt guyanaise) ou consommant plus de deux portions de poissons (ou d'autres animaux aquatiques) par semaine ;
 - enfant habitant une zone à risque ou allaité par une femme consommant plus de deux portions de poissons par semaine.

5.3.2. Outils du suivi médical

L'outil de la surveillance de l'exposition est la concentration capillaire du mercure, à défaut, sa concentration dans le sang total.

Une surveillance de l'éventuelle survenue des effets précoces doit être couplée à celle de l'exposition, quand cette dernière indique une dose interne élevée de MeHg. En pratique, chez le jeune enfant, une surveillance du développement neurologique doit être couplée à la surveillance bioméтроlogique, si la concentration capillaire du mercure de l'intéressé ou celle de sa mère pendant la grossesse est ou a été au moins égale à 11 µg/g (ou alternativement, si la concentration sanguine est ou a été au moins égale à 45 µg/L).

Les femmes enceintes pour lesquelles la concentration de mercure capillaire est comprise entre 2,5 et 10 µg/g et les enfants pour lesquels la concentration de mercure capillaire est comprise entre 1,5 et 10 µg/g doivent bénéficier d'une surveillance biologique de l'exposition : leur concentration de mercure capillaire est supérieure à celle de la population générale et inférieure au seuil à partir duquel les risques pour la santé sont avérés.

5.3.3. Rythmicité de la surveillance

La rythmicité du contrôle bioméтроlogique (mesurage de la concentration capillaire ou de la concentration sanguine de mercure) dépend de l'état clinique de la personne concernée et des résultats du précédent contrôle. Elle est donc individuelle et laissée à l'appréciation du médecin qui suit le patient.

5.3.3.1. Suivi des femmes enceintes

Chez les femmes enceintes appartenant à une population à risque (consommant plus de deux portions de poissons par semaine ou habitant dans une zone à risque (*vide supra*), un premier dosage de mercure (dans les cheveux ou dans le sang total) doit

impérativement être réalisé à l'occasion du premier examen médical prénatal. Les résultats de ce premier dosage décident de la suite du suivi pendant la grossesse. Les recommandations du groupe d'experts sont présentées dans le tableau 9.

Tableau 9. Fréquence de la surveillance biologique selon les niveaux de mercure dans les cheveux ou le sang maternels pendant la grossesse.

Niveau de mercure (µg/g de cheveux)	Niveau de mercure (µg/L de sang)	Moment du prélèvement
< 2,5	< 10	Fin du 3 ^{ème} trimestre si appartient à une population à risque
2,5 à < 11	10 à < 45	Trimestriel *
≥ 11	≥ 45	Mensuel *

* la prescription du contrôle doit s'accompagner de recommandations diététiques propres à diminuer l'exposition et l'efficacité de celles-ci sera vérifiée sur le prélèvement de contrôle. Quand ce dernier est capillaire, il est nécessaire de fractionner la mèche de cheveu prélevée pour comparer les concentrations depuis le précédent prélèvement et avant celui-ci ; idéalement, la période entre les deux derniers prélèvements est fractionnée en tronçons de 1 cm représentant chacun, environ un mois d'exposition.

Lorsque la dose interne de mercure de la femme enceinte ne diminue pas après trois prélèvements mensuels successifs, les différents déterminants de cette dernière (durée et importance de l'exposition, modifications du régime alimentaire pour l'adapter aux recommandations, interventions médicales) devraient être réexaminés. Les causes potentielles de l'augmentation de la dose interne ou de la persistance de concentrations capillaires et/ou sanguine élevées, chez la femme enceinte comprennent l'incapacité à limiter les apports alimentaires en poissons et/ou produits de la mer, une mauvaise gestion des ressources alimentaires, ou le manque d'adhésion au programme d'information sur les aliments à éviter. Une augmentation continue de la concentration de mercure mesurée au cours de la période de suivi indique la nécessité d'une enquête plus approfondie de l'environnement et de l'alimentation de la femme. Le suivi des concentrations capillaires ou sanguines est la principale méthode pour déterminer la nécessité d'une intervention urgente supplémentaire et de vérifier, une fois les interventions effectuées, la diminution effective des concentrations.

5.3.3.2. Suivi des enfants allaités et/ou nés d'une mère dont la surveillance biologique de l'exposition de MeHg a été élevée au cours du dernier semestre de la grossesse.

Quand la dose interne de MeHg de la mère est très élevée (par exemple du niveau constaté dans les plus récentes études conduites chez les populations amérindiennes du bassin amazonien), les apports de MeHg à l'enfant par l'allaitement maternel dépassent très probablement les seuils proposés par les différents organismes

internationaux. Cependant, les inconvénients de ce dépassement doivent être mis en balance avec les bénéfices établis de l'allaitement maternel et avec les faits démontrés de : a) l'habituelle diminution, avec la durée de la lactation de la concentration de mercure dans le lait et aussi de celle du mercure sanguin de l'enfant allaité (ce qui indique une moindre exposition pendant l'allaitement que pendant la vie fœtale), b) les apports de MeHg par l'alimentation habituelle des autres individus de la même communauté, c) la disponibilité, l'acceptabilité par la mère, et le coût des alternatives alimentaires. D'ailleurs, dans une étude de cohorte conduite aux îles Féroé, l'allaitement maternel était associé à un développement moteur des enfants plus rapide, malgré des concentrations capillaires de mercure plus élevées (1).

Globalement, les données disponibles considérées dans leur ensemble n'incitent pas à recommander une suppression ou une restriction de l'allaitement maternel, même quand la dose interne de MeHg de la mère est élevée, mais il est souhaitable de limiter l'exposition de la mère au MeHg pendant l'allaitement (comme pendant la grossesse : cf. question 6).

Les enfants nés de ou allaités par une femme dont la dose interne de MeHg est élevée ont été ou sont exposés au mercure organique et doivent en conséquence, bénéficier d'une surveillance biométriologique. En pratique, si un prélèvement chez la mère pendant le dernier trimestre de la grossesse indiquait une concentration capillaire d'au moins 2,5 µg/g ou une concentration dans le sang total au moins égale à 10 µg/L ou en l'absence de prélèvement chez la mère au cours du dernier trimestre, il est recommandé de faire réaliser un dosage dans le sang du cordon. Comme l'indique le tableau 10, ce sont les résultats de ce dosage néonatal qui vont déterminer la suite du suivi.

En raison du caractère invasif des prélèvements sanguins et des difficultés d'interprétation des dosages capillaires avant l'âge de 6 mois, il n'est pas recommandé de commencer la surveillance biologique de l'exposition post-natale avant ce terme, si la concentration capillaire chez la mère, en fin de grossesse est inférieure à 25 µg/g ou si la concentration sanguine (maternelle en fin de grossesse ou sur le sang du cordon) est inférieure à 100 µg/L⁹. Les indications du contrôle de la concentration sanguine ou capillaire de mercure au 6^{ème} mois de vie sont précisées dans le tableau 10. Le suivi à réaliser en fonction des résultats du 1^{er} contrôle est précisé dans le tableau 11.

⁹ Ceci ne s'applique pas pour un nouveau-né dont la mère n'aurait pas été suivie ou perdue de vue au cours de la grossesse pour l'exposition au MeHg.

Un suivi neurologique, ciblé sur la détection d'un retard de développement cognitif est recommandé pour tous les enfants quand la concentration capillaire de mercure, chez l'intéressé ou sa mère, a atteint le seuil de 11 µg/g (ou leur concentration sanguine celui de 45 µg/L). Ce suivi pourra être assuré par le réseau de suivi des nouveau-nés vulnérables ou les CAMSP (Centre d'Action Médico-Sociale Précoce) qui évalueront le développement et mettront en place les prises en charge éventuellement nécessaires. Il conviendra d'évaluer le développement moteur et cognitif en suivant le calendrier de suivi des nouveau-nés vulnérables. Les visites de suivi pourraient être réalisées, par exemple : au 3^{ème}-4^{ème} mois, au 9^{ème} mois, puis tous les ans, au moins jusqu'à 7 ans, un suivi plus rapproché pouvant être rendu nécessaire en cas d'apparition d'anomalies du développement. Les interventions éventuellement à mettre en place seront proposées par les pédiatres.

Tableau 10. Indications d'un contrôle de la concentration sanguine ou capillaire au 6^{ème} mois de vie.

Niveau de mercure dans le sang du cordon	Niveau de mercure au dernier trimestre dans les cheveux maternels (ou le sang)	Dosage au 6 ^{ème} mois
< 11 µg/L	< 2,5 µg/g (< 10 µg/L)	Non
11 à < 50 µg/L	2,5 à < 11µg/g (10 à < 44 µg/L)	Oui *
≥ 50 µg/L	≥ 11µg/g (≥ 44 µg/L)	Oui * †
Inconnu	Inconnu	Oui si appartient à une population à risque *

* la prescription du contrôle doit s'accompagner de recommandations diététiques propres à diminuer l'exposition et l'efficacité de celles-ci sera vérifiée sur le prélèvement de contrôle. Quand ce dernier est capillaire, il est nécessaire de fractionner la mèche de cheveu prélevée pour comparer les concentrations depuis le précédent prélèvement et avant celui-ci ; idéalement, la période entre les deux derniers prélèvements est fractionnée en tronçons de 1 cm représentant chacun, environ un mois d'exposition.

† au-delà de 25 µg/g de cheveux ou de 100 µg/L, des examens à visée diagnostique, l'indication d'un traitement chélateur et une surveillance rapprochée, éventuellement initiée avant l'âge de 6 mois, sont à discuter avec des experts référents (cf. question 6)

Tableau 11. Suivi en fonction des résultats au 6^{ème} mois de vie.

Niveau de mercure (µg/g de cheveux)	Niveau de mercure (µg/L de sang)	Suivi biologique
< 1,5	< 6	Aucun
1,5 à < 11	6 à < 45	Semestriel *
≥ 11	≥ 45	Trimestriel * †

* la prescription du contrôle doit s'accompagner de recommandations diététiques propres à diminuer l'exposition et l'efficacité de celles-ci sera vérifiée sur le prélèvement de contrôle.

Quand ce dernier est capillaire, il est nécessaire de fractionner la mèche de cheveu prélevée pour comparer les concentrations depuis le précédent prélèvement et avant celui-ci ; idéalement, la période entre les deux derniers prélèvements est fractionnée en tronçons de 1 cm représentant chacun, environ un mois d'exposition

† au-delà de 25 µg/g de cheveux ou de 100 µg/L, des examens à visée diagnostique, l'indication d'un traitement chélateur et une surveillance rapprochée, éventuellement initiée avant l'âge de 6 mois, sont à discuter avec des experts référents (cf. question 6)

5.4. Transmission et conservation des résultats du dépistage et de la surveillance biologique de l'exposition

Les résultats des dosages de mercure de la mère et de l'enfant doivent être restitués aux intéressées et aux parents de l'enfant, en leur en expliquant la signification en terme de risque pour la santé et en comparant les concentrations mesurées aux valeurs de référence et dans le cas de la surveillance avec leurs résultats antérieurs. Toutes ces données de suivi doivent être reportées dans le carnet de santé de la mère et/ou de l'enfant. Si les adultes concernés (personnes exposées ou parents d'enfants exposés) le souhaitent et à leur demande, les résultats des dosages peuvent être transmis au médecin traitant, au pédiatre ou à tout autre praticien désigné par la famille. Cette possibilité de transmission des résultats des dosages doit leur être systématiquement proposée.

La conservation des résultats des examens de dépistage et de suivi dans un dossier médical individuel tenu par l'équipe d'un centre médical local est à encourager quand elle est possible, car c'est une mesure propre à assurer la traçabilité des expositions. Dans cette optique, pour le département de la Guyane, la constitution d'une base de données permettrait de garantir aux familles et aux professionnels de santé concernés, cette traçabilité individuelle, tout en autorisant des analyses périodiques permettant de guider les actions de dépistage et de prévention, puis d'évaluer l'efficacité de ces dernières.

En outre, le dépistage étant une action de santé publique visant à réduire les risques pour chacune des personnes dépistées, il est légitime que les données utiles soient partagées entre les parties prenantes (PMI, pédiatres, personnels de santé) impliquées dans la prise en charge des mères, des nourrissons et des jeunes enfants. Cette collaboration pourrait se faire dans le cadre d'un plan de prévention des risques individualisé sous la responsabilité d'un coordonnateur médical. A cet égard, le maître d'ouvrage du dépistage (ARS) se doit de mettre en œuvre un dispositif de pilotage et d'évaluation qui passe entre autre par l'analyse et la mise en place d'indicateurs d'activité, de suivi et de performance.

► Synthèse

Ce chapitre fournit des informations pour les organismes de santé publique et les communautés concernées destinées à guider le dépistage initial et le suivi des concentrations de mercure chez les femmes enceintes et les enfants en bas âge exposés au MeHg et présentant des niveaux sanguins ou capillaires supérieurs aux niveaux acceptables mesurés en population générale résultant essentiellement de la contamination à partir de l'ingestion de poissons fortement contaminés par le mercure.

Le maître d'ouvrage d'un programme de dépistage doit disposer d'un outil de pilotage et d'évaluation du programme qui passe, entre autres, par la collecte systématique et l'analyse de données, ainsi que par le suivi d'indicateurs d'activité et de performance.

La stratégie décrite dans ce chapitre pour la prévention des effets sur la santé du MeHg via l'identification des femmes enceintes exposées au mercure est axée sur la réalisation de tests individuels. Cette stratégie ne peut être efficace vis-à-vis de la réduction de l'exposition du fœtus et du nourrisson que si elle permet d'orienter l'éducation sanitaire et les activités de sensibilisation dans les communautés à haut risque. Par conséquent, il est recommandé que le dosage de mercure dans les cheveux des femmes à risque accru ait lieu lors du 1^{er} contact avec la patiente, idéalement avant la conception ou à la première visite prénatale. Comme indiqué plus haut, contrairement aux conseils préventifs communautaires généraux, les résultats des tests de dépistage sont des données factuelles et personnelles qui peuvent et doivent aider à convaincre la femme enceinte de la nécessité de réduire son exposition au MeHg.

L'étude des fenêtres critiques de toxicité au cours du développement prénatal et postnatal montre la susceptibilité particulière du fœtus à l'exposition *in utero* au mercure. De nombreuses études expérimentales et épidémiologiques ont établi que les effets critiques du MeHg sont ceux qui résultent de sa neurotoxicité en cas d'exposition *in utero*, en particulier pendant les deux derniers trimestres de grossesse. En conséquence le fœtus et le nouveau-né constituent les deux principales populations à risque. Les apports de MeHg via l'allaitement maternel sont également toxicologiquement significatifs quand le niveau d'imprégnation en MeHg de la femme qui allaite est élevé. Le nourrisson nourri au lait maternel constitue donc une autre population à risque.

En Guyane française, le niveau moyen d'imprégnation en MeHg étant élevé dans une fraction importante de la population des femmes enceintes vivant dans les bourgs isolés ou consommant fréquemment du poisson, c'est l'ensemble de cette population qui devrait être considéré dès lors que la question d'un dépistage est posée. Plus largement, ce sont les femmes en âge de procréer qui devraient être la cible prioritaire

d'un dépistage de la contamination par le MeHg ; si à proprement parler, elles ne constituent pas un groupe à risque de développer des effets délétères liés MeHg, la détection d'un niveau élevé d'imprégnation en MeHg avant le début de la grossesse peut permettre la mise en œuvre de mesures correctrices propres à assurer une exposition minimale de l'enfant.

Concernant les nouveau-nés, les nourrissons et les jeunes enfants encore allaités, ceux qui devraient faire l'objet d'une surveillance biologique de leur exposition sont ceux dont la mère présente une concentration de mercure capillaire supérieure à 2,5 µg/g (valeur de référence dans la population adulte française) et/ou une concentration sanguine supérieure à 10 µg/L et surtout, celles dont les concentrations capillaire et/ou sanguine sont au moins égales à 11 µg/g ou 45 µg/L respectivement. Chez l'adulte, les concentrations capillaires de 2,5 µg/g et 11 µg/g sont respectivement les seuils au-delà desquels on peut conclure à :

- la surexposition au mercure organique, selon les résultats d'une étude conduite dans un échantillon représentatif de la population adulte française (109) (niveau 2) ;
- un risque sanitaire notable, selon les conclusions des évaluations de diverses agences sanitaires nationales et internationales (cf. Question 3) (niveau 1).

► Recommandations

AE	12 – Lorsque cela est indiqué, le dépistage devrait avoir lieu lors du premier contact avec la patiente, idéalement avant la conception, à défaut lors la première visite prénatale ou lors de l'entretien prénatal précoce par un dosage du mercure dans les cheveux.
AE	13 – La population prioritaire pour le dépistage est celle des femmes en âge de procréer, ainsi que les enfants âgés de moins de 7 ans, résidant dans les bourgs isolés de Guyane ou consommant plus de 2 portions de poissons par semaine, tout particulièrement les femmes enceintes et leurs enfants allaités.
AE	14 – Il est recommandé de constituer une base de données départementale Guyanaise qui permettrait de garantir aux familles et aux professionnels de santé concernés, la traçabilité individuelle des expositions au MeHg dans ce département. Elle autoriserait des analyses périodiques permettant de guider les actions de dépistage et de prévention, puis d'évaluer l'efficacité de ces dernières. Cette recommandation s'adresse aux pouvoirs publics.
B	15 – Un suivi médical est recommandé pour les femmes enceintes ayant une concentration capillaire de mercure supérieure à 2,5 µg/g de cheveux ainsi que pour leurs nouveau-nés.
AE	16 – Dans l'ensemble du territoire national, il est recommandé de mettre en œuvre une surveillance biologique prolongée de l'exposition des enfants dont les mères avaient une concentration capillaire de mercure supérieure à 2,5 µg/g (ou une

	concentration sanguine supérieure ou égale à 11 µg/L) au 3 ^{ème} trimestre de la grossesse, qu'ils bénéficient ou non d'un allaitement maternel. Si la concentration capillaire chez la mère et/ou l'enfant a dépassé 11 µg/g (ou si la concentration sanguine a dépassé 45 µg/L), l'enfant doit bénéficier d'un suivi neuro-développemental de type nouveau-nés vulnérables.
AE	17 – Les résultats des dosages de mercure maternel et infantile, ainsi que les informations environnementales et alimentaires pertinentes, devraient être intégrés, à la fois dans le dossier médical de la mère et celui de l'enfant ; ces données sont nécessaires pour un suivi médical approprié.

6. En cas de surexposition au mercure organique, quelle devrait être la conduite à tenir, en fonction du niveau d'exposition ? Quel est le seuil de mercure capillaire chez la mère à considérer pour envisager l'utilisation de chélateurs du mercure et dans ces cas selon quelles modalités ? Quel est le seuil de mercure capillaire chez la mère à partir duquel il convient de discuter d'une interruption médicale de grossesse ?

► **Données de la littérature**

La prise en charge des femmes enceintes surexposées au méthylmercure (MeHg) comporte deux points : la gestion de l'environnement et la prise en charge clinique, ces 2 points devant être traités simultanément.

Les interventions recommandées dans ce rapport concernent la prévention secondaire des effets néfastes sur la santé de l'exposition au MeHg, qui vise à empêcher toute exposition supplémentaire au MeHg et à réduire les niveaux capillaires de mercure chez les femmes enceintes qui ont été identifiées comme étant exposées au MeHg. Cependant, l'objectif à atteindre en termes de santé publique est celui de la prévention primaire qui passe par le contrôle de toute surexposition au MeHg du fœtus ou du nouveau-né. Cette prévention primaire s'adresse aux femmes en âge de procréer qui peuvent devenir enceintes, et pas seulement à celles qui sont déjà enceintes.

6.1. Réduction de l'exposition au MeHg

Comme indiqué précédemment, l'élément essentiel dans la prévention de l'exposition au MeHg est la limitation ou le contrôle des sources de MeHg. La réduction de l'exposition au MeHg peut être un défi complexe, qui ne permet pas toujours de mettre en place des actions simples et immédiates. L'exposition au MeHg se fait essentiellement via l'alimentation, il est donc essentiel d'identifier les sources spécifiques de MeHg pour un individu afin de réduire son exposition, en particulier quand il s'agit d'une femme enceinte. Les sources d'exposition et la prévalence des niveaux capillaires de mercure au-dessus des niveaux mesurés en population générale chez les femmes enceintes et allaitantes et les nouveau-nés varient selon la situation géographique et les facteurs de risque spécifiques à la communauté et peuvent ne pas être facilement identifiables. Chacune des stratégies suivantes devra pouvoir être appliquée selon le lieu de résidence et le mode de vie de la femme enceinte. Cette section décrit les mesures essentielles recommandées pour les professionnels de santé afin d'évaluer les expositions au MeHg et conseiller sur les mesures de réduction.

6.1.1. Identification de la source

L'identification de la source doit être effectuée en collaboration avec les ARS. Au cours de ce processus, les structures de santé territoriales, régionales ou nationales doivent collecter des échantillons permettant d'identifier les sources d'exposition au mercure organique et de mieux comprendre les facteurs de risque d'exposition élevée. À cette fin, il est recommandé qu'une enquête alimentaire soit effectuée, pour tous les individus dont les concentrations capillaire et/ou sanguine dépassent les valeurs de référence en France, soit respectivement, 2,5 µg/g de cheveux ou 10 µg/L de sang pour les adultes et 1,5 µg/g de cheveux ou 6 µg/L de sang pour un enfant (103), en particulier s'il s'agit de femmes en âge de procréer ou de nouveau-nés. Quand la concentration capillaire atteint 11 µg/g ou la concentration sanguine 45 µg/L, l'enquête alimentaire doit être effectuée dans les meilleurs délais afin d'identifier les sources potentielles de MeHg et de pouvoir mettre en œuvre des mesures appropriées pour réduire ou prévenir une exposition au MeHg supplémentaire. Cette enquête et les mesures de contrôle ultérieures devraient être effectuées sous la responsabilité des ARS.

L'enquête alimentaire doit utiliser des questionnaires standardisés, facilitant son exécution et permettant secondairement une agrégation et des analyses des données agrégées. Ces questionnaires devront être développés régionalement pour tenir compte des spécificités locales de l'alimentation et de la communication avec les populations exposées.

Les résultats de l'enquête alimentaire doivent être partagés avec les professionnels de santé en charge aussi bien du suivi de la mère que de celui des nouveau-nés. Les professionnels de santé pourraient judicieusement participer à l'enquête en apportant des informations aux structures de santé sur les sources présumées qui sont identifiées au cours de la prise en charge du patient.

6.1.2. Emission d'avis appropriés

6.1.2.1. Recommandations alimentaires

La contamination étant principalement alimentaire, une évaluation quantitative et qualitative des aliments ingérés permettra de donner des conseils de substitution ou de limitation.

> Consommation de poissons

Considérant les VTR, et prenant en compte les bienfaits de la consommation de poissons (acides gras essentiels, protéines, vitamines, minéraux et oligo-éléments), le

PNNS (Programme National Nutrition Santé) recommande à l'ensemble de la population française, dans le cadre d'une alimentation diversifiée, la consommation de poissons au moins deux fois par semaine, dont une à forte teneur en acides gras essentiels oméga-3 (saumon, sardine, maquereau, hareng, ...) (127).

En octobre 2002, l'AFSSA a estimé les risques sanitaires liés à l'exposition au MeHg en se fondant sur la DHTP de 3,3 µg de MeHg/kg p.c./semaine et préconisait aux femmes enceintes et allaitantes et aux jeunes enfants de varier les espèces de poissons consommés en évitant, à titre de précaution, de consommer les poissons les plus contaminés en mercure (requins, lamproies, espadons, marlins) (70).

En mars 2004, suite à la diminution de la DHTP proposée par le JECFA, désormais fixée à 1,6 µg/kg p.c./sem, l'AFSSA (71) a reconsidéré son évaluation de l'exposition de la population métropolitaine au MeHg, la conduisant à recommander :

- pour les enfants en bas âge (1-30 mois), de veiller à ce qu'ils ne consomment pas plus de 60 grammes de poissons prédateurs sauvages par semaine, en plus de leur consommation habituelle de poissons non prédateurs ;
- pour les femmes enceintes et allaitantes, de limiter la consommation à 150 g/semaine de poissons prédateurs sauvages, en plus de leur consommation habituelle de poissons non prédateurs. Cette recommandation est limitée aux femmes enceintes et allaitantes, et non à toute la catégorie des femmes en âge de procréer.

Enfin dans un avis rendu en 2010 relatif aux bénéfices/risques liés à la consommation de poissons, l'AFSSA recommandait à l'ensemble de la population dans le cadre d'une alimentation diversifiée, la consommation de 2 portions de poissons par semaine, dont une à forte teneur en acide eicosapentaénoïque (EPA) et en acide docosahexaénoïque (DHA)¹⁰, en variant les espèces et les lieux d'approvisionnement (sauvage, élevage, lieux de pêche etc...) (128). Cette recommandation permet une couverture optimale des besoins en nutriments tout en limitant le risque de surexposition aux contaminants chimiques. Pour ce qui concerne les femmes enceintes ou allaitantes et les enfants âgés de moins de 3 ans, il convient, de limiter la consommation de poissons prédateurs sauvages et d'éviter, à titre de précaution, celle d'espadon, marlin, siki, requin et lamproie en raison du risque lié au MeHg.

¹⁰ EPA et DHA sont deux acides gras polyinsaturés de la série Oméga3

Ces évaluations ne remettent pas en cause les recommandations de consommation de poisson préconisées dans le cadre du PNNS (*vide supra*).

Cette consommation hebdomadaire de poisson est également celle recommandée par Santé Canada pour la population générale ainsi que pour les populations à risque (97).

En 2014, la Food and Drug Administration (FDA) a diffusé des recommandations visant à limiter la consommation de poisson par la femme enceinte ou désireuse de l'être et la femme allaitante (72). Celles-ci préconisent d'éviter la consommation des 4 espèces de poisson dont les concentrations de MeHg atteignent ou dépassent 1 µg/g (requin, maquereau, espadon et bar) et de limiter la consommation à 340 g/semaine (2 ou 3 repas) pour les autres espèces faiblement contaminées. Ces recommandations sont étendues aux jeunes enfants mais avec des quantités proportionnellement plus petites.

> Lait maternel

Comme développé précédemment (cf. question 4), les apports de MeHg par l'allaitement maternel dépassent les seuils proposés par les autorités de santé internationales, lorsque la mère a elle-même une dose interne élevée de MeHg. Les inconvénients de ce dépassement doivent être mis en balance avec les bénéfices établis de l'allaitement, le fait démontré d'une moindre exposition pendant l'allaitement que pendant la vie fœtale, la disponibilité et le coût des alternatives alimentaires, les apports de MeHg impliqués par ces dernières. En cas de très forte contamination de la femme qui allaite (correspondant à une concentration capillaire d'au moins 25 µg/g ou à une concentration sanguine d'au moins 100 µg/L), la réduction des apports de lait maternel pourrait éventuellement être discutée après dosage du mercure dans le lait et en concertation avec des médecins référents ayant une expertise en pédiatrie et en toxicologie et connaissant bien la population concernée.

6.1.2.2. Education et information des consommateurs

Dans tous les cas, l'éducation et l'information des consommateurs est essentielle pour éviter une exposition élevée.

L'éducation des populations possiblement surexposées au MeHg devrait porter sur les sources d'exposition au MeHg, sur ses effets délétères sur la santé et sur les mesures à prendre pour s'en protéger, en particulier le respect des recommandations diététiques et l'utilité de la surveillance biologique répétée de l'exposition. Les modalités possibles de cette éducation à la santé sont nombreuses, diverses et doivent être adaptées aux habitudes culturelles de la population visée. Dans tous les cas, néanmoins, sur le territoire français où la scolarisation est partout obligatoire, l'école est certainement un des lieux à privilégier pour l'éducation des jeunes à la prévention

des risques associés à l'exposition au MeHg : les acquis scolaires sont parmi les plus durables et parce que les enfants sont souvent prescripteurs dans leur famille.

Cette éducation et cette information doivent s'inscrire dans une approche globale de promotion de la santé visant à conférer aux femmes enceintes et en âge de procréer, tout particulièrement dans les zones à risque, les moyens d'un plus grand contrôle de leur santé et de celle de leurs enfants.

Cas particulier de la Guyane

A partir des données de contamination des poissons des deux principales zones d'exposition des populations des fleuves de Guyane où le risque sanitaire est avéré, (Haut Maroni et Haut Oyapock), il a été constaté que le retrait de l'alimentation de 5 poissons carnassiers (Huluwi, Aïmala-aïmara, Mitala, Pene-grand Piraïe, Haïkané) permettrait de réduire de 72 % la dose de mercure ingérée (24). Le retrait de la consommation des espèces de poissons détritviores (Agonosu et le Hoké) permettrait d'atteindre une réduction de 87% de la dose de mercure ingérée. Les calculs de dose ingérée en appliquant ces adaptations de régime alimentaire montrent que la suppression des 5 poissons carnassiers ne suffirait pas (sauf pour les sujets les plus âgés) à assurer le respect de la DHTP de MeHg fixée par le JECFA en 2004, soit 1,6 µg/kg de poids corporel. Pour respecter cette valeur, il faudrait également retirer de la consommation les Agonosu et Hoké. La DHTP serait ainsi respectée, sauf pour les enfants âgés de 3 à 10 ans qui resteraient à des niveaux d'exposition légèrement supérieurs. Pour ces classes d'âge, qui constituent au même titre que les femmes enceintes et allaitantes des catégories de population à protéger en priorité, la suppression d'autres poissons est néanmoins envisageable, à partir des données contributives de chaque espèce. Après retrait des 7 espèces précitées, le retrait des espèces Coumarou ou Watau en Wayana et Kulumata, ou Koumata permettrait respectivement une réduction de 13% et 8% de la dose de MeHg ingérée.

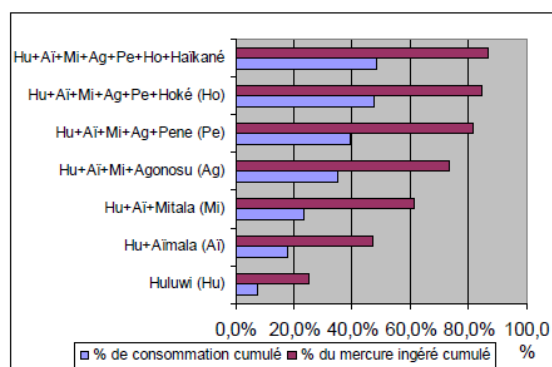


Figure 13. Pourcentages de consommation et de mercure ingérés pour les espèces les plus contributives dans BASAG 2007, p12. Cire Antilles Guyane, 2007 (24). Image libre de droit.

Néanmoins, la surconsommation d'autres espèces pourrait contribuer à réduire l'efficacité des adaptations proposées, à moins de compenser par des apports protéiques autres que la consommation de poisson.

Divers obstacles cependant rendent difficile la mise en œuvre de la recommandation visant à réduire la consommation de certains poissons. Lorsque les ressources protéiques alimentaires deviennent moins abondantes, comme à l'amont des fleuves Oyapock et Maroni, la réduction de la consommation des poissons prédateurs est impossible à appliquer par les communautés isolées sans envisager des apports alimentaires extérieurs. Ces apports extérieurs rompant avec un équilibre traditionnel risquent aussi d'avoir des conséquences préjudiciables à la santé. Il faut en effet prendre en compte les bénéfices apportés par la consommation régulière de poisson (apport d'acides gras essentiels omega 3 et 6 et de vitamines) pour le développement du système nerveux de l'enfant et la prévention des maladies cardiovasculaires et les mettre en balance avec les risques pour la santé humaine d'une exposition au MeHg.

L'ARS Guyane a édité en juin 2013 des affiches destinées à la population guyanaise afin de leur permettre, en fonction de leur lieu de vie, d'identifier les poissons riches en MeHg à éviter et les poissons contenant peu de MeHg et pouvant être consommés sans risque (Annexe 5.). Les espèces conseillées figurant sur les affiches ont une imprégnation faible de sorte que leur consommation n'entraîne pas de dépassement de la VTR, même pour un fort consommateur de poissons. Les poissons riches en mercure doivent être consommés très occasionnellement : pas plus de deux fois par mois pour la femme enceinte, pas plus d'une fois par mois pour l'enfant. Ces recommandations alimentaires figurent sur le livret maternité actuellement distribué aux femmes enceintes.

Les apports de MeHg par l'allaitement maternel, l'évolution de la dose interne de mercure et le développement neurologique des enfants nourris au sein n'ont fait l'objet que de très peu d'études et aucune dans la population guyanaise à risque. Les résultats d'une telle étude permettraient d'affiner l'évaluation des risques pour la santé de l'exposition au MeHg des nourrissons et des jeunes enfants dans ce département et de déterminer si une action sur les modalités et/ou la durée de l'allaitement des jeunes guyanais est utile. En l'absence de ces informations, il n'est pas souhaitable de modifier les modalités de l'alimentation lactée des nourrissons et des jeunes enfants : a) parce que indépendamment des apports de MeHg qui lui sont associés, les bénéfices de l'allaitement maternel pour la préservation de la santé et le développement des enfants sont documentés ; b) parce que des études conduites dans les îles Féroé ont établi que même si les enfants nourris au sein avaient une concentration capillaire de mercure plus élevée que ceux dont l'allaitement était artificiel, leur développement psychomoteur était plus rapide (1,92), c) parce qu'enfin,

plusieurs études ont montré une diminution progressive des concentrations de mercure dans le lait et dans les cheveux des enfants quand l'allaitement est prolongé.

6.2. Traitement des femmes enceintes, fœtus et nouveau-nés par chélation

Le recours à la chélation peut être un des éléments de la prise en charge des femmes enceintes et des nouveau-nés. Cependant, les preuves scientifiques de son utilité sont limitées et la chélation durant la grossesse et la période précoce du post-partum ne devrait être initiée qu'après avis d'un spécialiste du traitement des intoxications par le MeHg.

6.2.1. Principe de la chélation

Les chélateurs sont susceptibles d'augmenter l'élimination des métaux en formant avec eux des chélates excrétables, généralement par voie urinaire. Un chélate est un complexe formé par la liaison non covalente d'un ion métallique avec deux ou plusieurs groupes polaires d'une molécule unique, le chélateur. Cette définition ne préjuge pas du devenir du chélate. Il peut ne pas diffuser hors des tissus où il se forme ou au contraire être redistribué. Idéalement, il est excrétable et excrété plus rapidement que ne l'est, spontanément, l'élément chélaté. Pour être thérapeutiquement recommandable, le chélateur doit, en outre, être bien toléré (et en particulier, ne pas entraîner de redistributions dangereuses ou chélater dangereusement des éléments essentiels) ; il faut aussi qu'il soit d'un coût abordable.

6.2.2. Chélateurs du mercure disponibles en France

Les chélateurs potentiels du mercure organique sont le dimercaprol (BAL), le dimercaptopropane sulfonate (DMPS) et l'acide dimercaptosuccinique (DMSA) ou succimer.

Le dimercaprol est un chélateur mal toléré mais efficace du mercure inorganique (129). Il est contre-indiqué dans les intoxications par le mercure organique (130), parce qu'expérimentalement, il entraîne une redistribution et une augmentation des concentrations intracérébrales de mercure chez le rat (131–133).

Le DMPS est un chélateur efficace du MeHg, mais il n'est pas commercialisé en France, en raison du risque d'accident thérapeutique immuno-allergique grave associé à son utilisation (134) et de la disponibilité du DMSA qui, du point de vue de l'efficacité, est une alternative acceptable (135).

In fine, le seul chélateur utilisable en France est le DMSA.

6.2.2.1. Efficacité du DMSA pour le traitement des intoxications par le MeHg

Il y a des preuves expérimentales suffisantes de l'efficacité du DMSA pour la chélation du MeHg :

- in vitro, l'addition de DMSA au milieu de culture a prévenu les effets toxiques du MeHg sur des astrocytes humains (136), mais dans une autre étude, elle n'a pas diminué sa toxicité pour des cellules corticales de souris en culture (137). Le DMSA a antagonisé l'effet inhibiteur du MeHg sur la choline acétyltransférase cérébrale de rat (138). Il a extrait le MeHg de suspensions d'érythrocytes humains, plus efficacement que le DMPS (139,140) ;
- l'administration intrapéritonéale de DMSA a diminué les concentrations de mercure dans le cerveau, le foie et les reins de cobayes, de rats et de souris intoxiqués par le MeHg, plus efficacement que le DMPS ou la D-pénicillamine (141–143). Des résultats semblables ont été obtenus après administration orale de DMSA (144) ;
- chez des rats intoxiqués par le MeHg, son administration a prévenu l'extension des lésions cérébrales et a même été suivie d'une amélioration modérée des déficits neurologiques (142,145) ;
- chez des chiens intoxiqués par le MeHg, l'administration de DMSA a augmenté la fraction plasmatique du mercure, son élimination urinaire et l'efficacité de son hémodialyse (146,147) ;
- l'administration de MeHg à des souris au 10^{ème} jour de gestation a augmenté fortement le nombre de résorptions, de morts *in utero* et de malformations. L'administration de DMSA (160 ou 320 mg/kg), 24, 48 et 72 heures plus tard a significativement diminué l'embryoléthalité aux deux doses et le risque de malformation à la plus forte (148) ;
- l'administration de DMSA à des rattes, 24 heures après celle de MeHg au 10^{ème} ou 17^{ème} jour de gestation, a significativement diminué la concentration de mercure dans le placenta, ainsi que dans les tissus cérébral et hépatique (mais pas dans les reins) des fœtus (149).

Des données humaines limitées indiquent également que le DMSA est un chélateur efficace dans les intoxications aux composés organiques du mercure :

- en utilisant des échantillons de sang collectés lors de l'essai clinique randomisé TLC chez 767 enfants (1-3 ans) exposés au plomb, Cao *et al.* (150), ont mesuré la concentration sanguine de MeHg avant et une semaine après le début du traitement (DMSA ou placebo) ; ils ont répété ces mesures dans un échantillon aléatoire de 20% des enfants qui ont reçu 3 cycles de traitement (N = 67). Par rapport au groupe placebo, la concentration de MeHg moyenne ajustée dans le groupe DMSA a chuté de 17% après trois cycles de traitement (p de tendance = 0,048). Les auteurs concluent que le DMSA peut modestement diminuer les

concentrations sanguines de mercure par rapport aux concentrations initiales d'environ 0,5 µg/L et pourrait ralentir ou empêcher l'accumulation.

6.2.2.2. Tolérance du DMSA

Le DMSA a été assez largement utilisé pour le traitement des intoxications par le plomb, en particulier celles des enfants. Aux posologies usuelles, il est généralement bien toléré. Les effets indésirables observés lors des essais cliniques et dans les cas publiés sont rares, bénins et transitoires (151). Ce sont :

- des **éruptions cutanéomuqueuses** : l'incidence des rashes cutanés en cours de traitement a été évaluée à 4 % (2,6 % chez les enfants et 11,2 % chez les adultes), sans préjuger du lien causal entre le traitement et l'éruption. Les cas avec une imputabilité probable ou possible sont rares (151,152) ;
- une odeur sulfureuse désagréable des excréta (principalement des selles et de l'urine, mais aussi, parfois, de la sueur et/ou de l'haleine (151) ;
- des **troubles digestifs bénins** (anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée) : ils sont assez fréquemment rapportés (incidences estimées à 12 % chez les enfants et 21 % chez les adultes) (151) ; l'odeur désagréable du médicament joue généralement un rôle majeur dans leur genèse ;
- des **élévations modérées et transitoires de l'activité des enzymes hépatiques** : leur incidence est de 4 à 10 % (151) ; elles sont toujours spontanément résolutives en quelques jours à quelques semaines à l'arrêt du traitement ; il n'y a pas de cas connu d'hépatite sévère imputable au DMSA ;
- des **effets hématologiques** :
 - une étude dont seulement un résumé est disponible rapporte une diminution modérée (environ 1 g/dL) du taux d'hémoglobine chez des adultes et des enfants traités par le DMSA (153) ; cette observation n'a jamais été confirmée par d'autres travaux cliniques ou expérimentaux.
 - un cas d'épisode hémolytique est rapporté chez un adulte atteint de déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) et traité par DMSA pour une intoxication saturnine (154), mais une autre publication rapporte qu'il n'a pas été observé de signe d'hémolyse chez deux enfants atteints de déficit en G6PD et également traités par DMSA pour une intoxication par le plomb (155).

Il n'est pas rapporté d'effets indésirables rénaux du DMSA. Ni cliniquement ni expérimentalement, l'administration de DMSA (contrairement à celle d'autres chélateurs) n'a pas induit d'augmentation significative de l'excrétion urinaire des minéraux essentiels (fer, calcium et magnésium). Il n'a induit qu'une augmentation minime de celles du zinc et du cuivre (156–160).

6.2.2.3. Utilisation du DMSA pendant la grossesse

Ni le passage trans-placentaire ni l'excrétion du DMSA ou des chélates de mercure dans le lait n'ont été évalués.

Il n'y a pas d'essai thérapeutique contrôlé de l'utilisation du DMSA pendant la grossesse.

Seules deux publications rapportent l'utilisation de DMSA pour le traitement, pendant le 3^{ème} trimestre de la grossesse, d'un total de 6 cas d'intoxication (par le plomb) (161,162). Aucune de ces observations ne rapporte d'effet indésirable du traitement sur le développement.

Expérimentalement, l'administration sous-cutanée de 410, 820 ou 1640 mg/kg de DMSA à des souris, du 6^{ème} au 15^{ème} jour de la gestation, a eu des effets toxiques chez les mères (diminution de la prise de poids) à la plus forte dose. A la même dose, des effets embryotoxiques (augmentation du nombre de résorptions et diminution du nombre de souriceaux vivants par portée) ont été notés. Une diminution du poids et de la taille des nouveau-nés, ainsi qu'une augmentation significative des malformations ont été observées dès 840 mg/kg. Une augmentation des variants squelettiques était observable dès 410 mg/kg (163). Les effets embryotoxiques notés sont difficilement interprétables, du fait de la toxicité maternelle simultanément induite. Les auteurs observent que les effets tératogènes induits par le DMSA dans cette étude sont semblables à ceux résultant d'une carence en zinc. Ils font l'hypothèse (qui n'est cependant pas documentée dans leur travail) qu'aux fortes doses utilisées (la posologie habituelle chez l'homme est de 30 mg/kg/j et par voie orale), le DMSA a induit une déplétion en zinc (et possiblement en cuivre) à l'origine des effets observés. Il est possible que le risque ne soit pas augmenté aux posologies usuelles, pour lesquelles il est établi que le risque de déplétion en zinc est négligeable (*vide supra*).

Dans une seconde étude de la même équipe, des souris ont reçu 200, 400 ou 800 mg/kg/j de DMSA, par gavage, du 14^{ème} de la gestation au 21^{ème} jour de l'allaitement. Le traitement n'a pas modifié la durée de la gestation, le poids des nouveau-nés à la naissance, ou le sex-ratio dans les portées ou la taille de ces dernières. En revanche, la prise de poids des souriceaux était significativement diminuée au 14^{ème} et au 21^{ème} jour de vie, mais seulement dans le groupe traité par 800 mg/kg/j (164). Ces observations confortent l'hypothèse des auteurs d'effets sur le développement observables seulement à des doses élevées, très supérieures à celles utilisées habituellement, chez l'homme.

La même équipe a également conduit des études des effets du DMSA sur le développement, chez le rat. Après administration de 100, 300 ou 1000 mg/kg/j de

DMSA par gavage du 6^{ème} au 15^{ème} jour de la gestation, des effets toxiques chez les mères, se traduisant par une diminution de la prise de poids, ont été observés à toutes les doses. Une augmentation des résorptions précoces et des pertes post-implantation, ainsi qu'une diminution de la prise de poids des fœtus ont également été constatées à toutes les doses. En revanche, il n'a pas été noté d'augmentation significative des malformations à aucune des trois doses testées (165). Il n'est pas certain que les effets embryotoxiques et foetotoxiques observés soient directement dus au DMSA, en raison de la présence simultanée d'effets toxiques chez les mères. Dans une publication complémentaire de la précédente, les auteurs ont présenté les résultats des mesures des concentrations de calcium, de magnésium, de zinc, de cuivre et de fer dans divers organes des rattes traitées par le DMSA et de leurs ratons. Ils ont constaté des altérations complexes des concentrations tissulaires de calcium, de zinc, de cuivre et de fer, dont ils font l'hypothèse qu'elles sous-tendraient les effets observés sur le développement (166).

6.2.2.4. Prescription et coût du traitement

En France, le DMSA est commercialisé sous le nom de Succicaptal® en gélules de 100 ou 200 mg. Un conditionnement de 15 gélules coûte 109,32 euros (quel que soit le dosage). Le remboursement Sécurité sociale est de 65 % et la première prescription du médicament est, règlementairement, nécessairement hospitalière.

La posologie est de 10 mg/kg toutes les 8 heures (30 mg/kg/j), sans dépasser 1,8 gramme par jour. La durée du traitement est dépendante de son efficacité. Il doit être poursuivi au moins 5 jours et tant que la concentration de mercure dans le sang total (le lendemain de la dernière prise) est supérieure au seuil retenu pour l'indication du traitement chélateur.

6.2.3. Indication de la chélation chez la femme enceinte et les nouveau-nés exposés au MeHg

Chez l'enfant, en cas d'exposition *in utero* (*vide supra*) et chez l'adulte, des altérations des performances dans divers tests psychométriques, corrélées à la concentration de mercure dans le sang total ou les cheveux, sont détectables dans des cohortes exposées au MeHg, dès respectivement 40 µg/L et 10 µg/g (84). Cependant, les épidémies japonaise et irakienne ont montré que des effets neurotoxiques ne sont généralement détectables au niveau individuel qu'au-delà de 100 µg/L (25 µg/g) et même souvent, seulement à partir de 200 µg/L (50 µg/g) (34,167). Dans l'épidémie irakienne d'intoxications par le MeHg, beaucoup d'enfants dont les mères avaient des concentrations capillaires de mercure supérieures à 100 µg/g (équivalentes à 400 µg/L dans le sang total) n'avaient pas de troubles neurologiques détectables (84).

L'indication d'un traitement chélateur du mercure pendant la grossesse doit mettre en balance les bénéfices attendus et les risques encourus :

- du côté des premiers, l'absence de données cliniques est partiellement compensée par des preuves expérimentales suffisantes. En outre, il existe des preuves cliniques et anatomopathologiques, bien que limitées, de l'efficacité chélatrice du DMSA ;
- du côté des seconds, le DMSA est bien toléré par les personnes traitées ; il est expérimentalement toxique pour le développement, mais à des doses plus de 3 à 30 fois supérieures aux posologies recommandées et le mécanisme probable de ces effets sur la reproduction, rend improbable leur survenue aux doses usuelles.

Si un traitement chélateur par le DMSA d'une intoxication par le MeHg est envisagé pendant la grossesse, il doit être mis en œuvre au 3^{ème} trimestre car :

- chez l'homme, les effets attendus du MeHg sur le développement sont essentiellement neurotoxiques et foetotoxiques, déterminés par l'exposition pendant les deux derniers trimestres de grossesse et en particulier, pendant le dernier ;
- l'utilisation du chélateur après la fin de l'organogenèse exclut les risques embryotoxiques et tératogènes.

La gravité potentielle des effets neurotoxiques du MeHg justifie d'envisager une chélation :

- chez les enfants (y compris les nouveau-nés et les nourrissons) et chez les adultes exposés au MeHg (en particulier chez les femmes en âge de procréer), quand la concentration de mercure est au moins égale à 100 µg/L dans le sang total ou à 25 µg/g dans les cheveux ;
- chez les femmes enceintes, la chélation doit être discutée si au 3^{ème} trimestre de la grossesse les concentrations de mercure dans le sang et les cheveux sont respectivement d'au moins 200 µg/L et 50 µg/g ; elle peut, dans certains cas (par exemple, quand les apports de MeHg ne peuvent être maîtrisés), être envisagée dès les seuils de 100 µg/L et 25 µg/g.

L'indication de la chélation doit nécessairement être une décision prise en concertation avec des médecins référents ayant une expertise de la toxicologie du MeHg pour les uns et des grossesses à risque pour les autres.

Dans tous les cas, la chélation n'est qu'un complément des mesures hygiéno-diététiques visant à réduire les apports de MeHg.

6.3. Interruption médicale de grossesse

Comme exposé au chapitre 4, les effets critiques pour l'enfant d'une exposition *in utero* au MeHg sont neurotoxiques. La survenue de ces effets est possible à partir de 11 µg/g de cheveux de la mère, selon que celle-ci a ou non une alimentation riche en acides gras polyinsaturés. Cependant, les épidémies du Japon et d'Irak ont montré que des effets neurotoxiques ne sont généralement évidents au niveau individuel qu'au-delà de 25µg/g de cheveux (100 µg/L dans le sang) et même souvent, seulement à partir de 50 µg/g (200 µg/L) (34,167). Dans l'épidémie iraquienne beaucoup des enfants dont les mères avaient des concentrations capillaires de mercure supérieures à 100 µg/g (équivalentes à 400 µg/L dans le sang total) n'avaient pas de troubles neurologiques évidents (84).

Harada (1978) a noté que chez les enfants de la maladie de Minamata congénitale les signes dégénératifs et les malformations étaient rares, mais qu'une microcéphalie était observée dans 60 % des cas (74). Plus tard (1995), il émet deux hypothèses qui pourraient expliquer pourquoi ces effets n'ont pas été décrits cliniquement (73):

- au stade embryonnaire, les malformations congénitales aboutissent à des cas de fausses couches ou de mort fœtale ;
- les enfants atteints de malformations congénitales étaient tout simplement exclus du diagnostic de maladie de Minamata congénitale.

L'auteur indique que cela peut avoir conduit à la croyance générale, mais peut-être erronée, que l'intoxication au MeHg ne causait que des fœtopathies. Il faut cependant souligner que les malformations observées expérimentalement ne sont pas spécifiques, et qu'elles ont été interprétées en utilisant le nombre total de fœtus comme dénominateur, sachant qu'il est préférable de raisonner en termes de nombre de portées atteintes (168,169). Les malformations pourraient être le résultat d'une toxicité maternelle plutôt que d'un effet tératogène. Les séries cliniques étudiées ne sont pas non plus en faveur d'un effet tératogène.

Deux études sont citées en 1995 dans l'article de Harada (59) :

- L'une menée en 1977, qui analyse les réponses de 89 mères vivant dans les zones les plus contaminées. Ces mères ont déclaré avoir eu 272 grossesses dont les issues sont les suivantes : 32 fausses-couches, 9 morts fœtales, 4 décès dans la semaine suivant la naissance et 4 enfants officiellement diagnostiqués comme présentant une maladie congénitale de Minamata. Les fausses couches et les morts fœtales représentaient 15,0% de toutes les grossesses.
- Une autre enquête menée sur un village de pêcheurs de la côte contaminée a montré qu'avant la fin de la seconde guerre mondiale, les fausses couches et

les morts fœtales représentaient 4,2% des grossesses et atteignaient un point culminant à 42,9% en 1963.

Face à l'inquiétude suscitée par les niveaux d'imprégnation rencontrés en Guyane et le retentissement possible sur la santé des enfants, la Cellule Inter Régionale d'Epidémiologie (CIRE) de l'Institut de veille sanitaire (actuelle Santé publique France) a mené une enquête visant à déterminer s'il existait un excès de malformations congénitales chez les enfants amérindiens du Haut-Maroni. Toutes les naissances vivantes et les mort-nés ont été dénombrés entre juin 1993 et juin 2005. Sur la période d'étude de 12 ans, parmi les 243 enfants nés vivants et les 10 morts fœtales *in utero* recensés, 8 cas de malformations ont été dénombrés. Ni la prévalence à la naissance des malformations congénitales observée chez ces enfants (3,2%, ne différant pas statistiquement de la prévalence retrouvée dans les registres européen et canadien), ni l'hétérogénéité des types de malformations observées ne sont en faveur d'un lien entre les malformations à la naissance et le mercure (24).

En conséquence, aucun effet détectable par les techniques d'imagerie fœtale actuelles, qui permettent aujourd'hui une très bonne visualisation, ne permet d'apporter des éléments susceptibles d'orienter la décision de la mère concernant une possible interruption de la grossesse.

L'exposition au MeHg est de pronostic incertain en ce qui concerne l'altération des fonctions cognitives de l'enfant : si le taux dans les cheveux de la mère est supérieur à 11 µg/g, voire supérieur à 25 ou 50 µg/g, des atteintes neurologiques sévères sont respectivement possibles et non-exceptionnelles chez l'enfant. Il est alors nécessaire d'informer la femme/le couple sur les risques encourus, et de l'adresser à un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN). Ces centres ont pour mission de délivrer des avis et conseils aux cliniciens et biologistes en cas de suspicion d'affection d'un embryon ou d'un fœtus. En cas d'affection grave et incurable, l'équipe de CPDPN informe les couples de cette situation, et le CPDPN est seul compétent pour délivrer le cas échéant une attestation de gravité qui rend licite une interruption médicale de grossesse (IMG). La femme/le couple prend ensuite la décision de poursuivre ou non la grossesse.

Dans la mesure où les atteintes neurologiques sont difficiles voire impossibles à diagnostiquer en prénatal (même avec les IRM cérébrales) il est fortement conseillé de surveiller et prévenir les surexpositions au MeHg chez les femmes enceintes ou en âge de procréer. La stricte nécessité en cas de découverte d'un taux élevé de MeHg dans les cheveux de la mère est d'expliquer aussi clairement que possible la nature et les raisons de l'incertitude, et de s'assurer en reformulant éventuellement plusieurs fois le message que les enjeux ont été bien compris.

Dans ce contexte, il faut tenir compte des expositions à d'autres toxiques (plomb, alcool, substances psychoactives, monoxyde de carbone, tabac, médicaments) que ce soit pour la femme enceinte ou pour les enfants, ainsi que les autres facteurs connus pour influencer le développement de l'enfant (maladies infectieuses et parasitaires, faible niveau socio-culturel...)

L'information des parents inclura par ailleurs le fait que pour l'enfant, une nutrition correcte, des soins attentifs et un apprentissage soigneux avec stimulations régulières sont susceptibles d'améliorer considérablement le développement d'enfants exposés à des neurotoxiques *in utero* (170,171). A la naissance, l'expression de certains gènes devient sensible aux variations du monde extérieur. La majorité des milliards de connexions neuronales se construisent à partir du moment où l'enfant est en interaction avec son environnement. La plasticité neuronale dans l'enfance permet par exemple de compenser partiellement des fonctions perdues ou de maximiser les fonctions restantes. Les soins parentaux et les interactions sociales sont de toute première importance pour que les fonctions cognitives se développent.

La bonne coordination des différents spécialistes concernés, sans exclure le médecin de proximité, est de toute première importance face à des couples bouleversés par l'annonce d'une anomalie même incertaine.

► Synthèse

Des mesures de réduction de l'exposition au MeHg doivent être envisagées:

- pour les femmes en âge de procréer et particulièrement aux femmes enceintes, lorsque leur concentration capillaire de mercure est au moins égale à 2,5 µg/g (ou leur concentration sanguine au moins égale à 10 µg/L) ;
- pour les enfants dont la concentration capillaire de mercure est au moins égale à 1,5 µg/g (ou la concentration sanguine au moins égale à 6 µg/L).

Ces seuils de concentration capillaire de 2,5 µg/g et de 1,5 µg/g sont ceux qui définissent la surexposition au mercure organique respectivement pour les adultes et les enfants résidant en France, au terme d'une étude conduite dans un échantillon représentatif de la population générale (109) (niveau 2). Les seuils proposés pour les concentrations sanguines sont déduits de ces seuils capillaires en appliquant le facteur de conversion de 250, généralement retenu (cf. Question 2.).

La mise en place de ces mesures de réduction des expositions est urgente quand la concentration capillaire de mercure est au moins égale à 11 µg/g (ou la concentration sanguine au moins égale à 45 µg/L). Ces seuils sont ceux au-delà desquels il est admis que les risques d'effets délétères sur la santé sont avérés (cf. Questions 3 et 5) (niveau 1).

Le préalable à la réduction des expositions est leur caractérisation par une enquête alimentaire diligentée par l'ARS ou sa délégation territoriale. Dans le cas de l'exposition au MeHg, il s'agit de caractériser précisément, tant qualitativement que quantitativement, les espèces aquatiques habituellement consommées. Ces enquêtes nécessitent le développement de questionnaires de recueil spécifiques des habitudes culturelles et alimentaires de la population concernée, dans le triple but de faciliter l'enquête, d'assurer sa complétude et d'harmoniser le recueil des données pour autoriser leur agrégation et leur analyse.

L'ANSES recommande de limiter, pendant la grossesse et l'allaitement, ainsi que chez les enfants de moins de 3 ans, la consommation de poisson à 2 portions par semaine, dont une d'un poisson à forte teneur en acides gras polyinsaturés de la série oméga-3 et d'éviter la consommation de poissons prédateurs sauvages. Cette recommandation permet une couverture optimale des besoins en nutriments et prévient une surexposition au MeHg. Ces recommandations résultent d'une analyse exhaustive des études publiées indiquant qu'au-delà de 2 portions hebdomadaires, les effets délétères de la consommation de poisson dépassent ses effets bénéfiques (niveau 1).

Elle peut se révéler difficile à appliquer dans certaines populations et c'est probablement le cas chez les habitants de la forêt guyanaise. Il est souhaitable que le régime alimentaire des femmes enceintes ou allaitantes et celui des jeunes enfants, dans ce département, s'y rapproche autant que possible des recommandations de l'ANSES et en particulier, que la consommation des poissons prédateurs les plus contaminés soit évitée. Idéalement, ces recommandations diététiques devraient aussi s'appliquer à toutes les femmes en âge de procréer et en tout cas, être mises en œuvre plusieurs mois avant le début des grossesses (pour prendre en compte la cinétique d'élimination du MeHg).

Les données disponibles ne justifient pas de recommander une restriction de l'allaitement maternel des nourrissons et des jeunes enfants, bien que ce soit une source d'exposition notable au MeHg : les données disponibles montrent que ce mode d'alimentation comporte plus d'avantages que d'inconvénients ; cependant, elles restent limitées et une étude biométriologique et neurologique de l'exposition au MeHg et de ses effets chez les enfants allaités est recommandée.

La mise en œuvre et le respect des recommandations diététiques impliquent une éducation et une information régulière de la population cible. Les modalités possibles de cette éducation à la santé sont nombreuses, diverses et doivent être adaptées aux habitudes culturelles de la population visée. Sur le territoire français où la scolarisation est partout obligatoire, l'école est certainement un des lieux à privilégier pour l'éducation à la prévention des risques associés à l'exposition au MeHg : les acquis scolaires sont parmi les plus durables et parce que les enfants sont souvent

prescripteurs dans leur famille. Cette éducation et cette information doivent s'inscrire dans une approche globale de promotion de la santé visant à conférer aux femmes enceintes et en âge de procréer, tout particulièrement dans les zones à risque, les moyens d'un plus grand contrôle de leur santé et de celle de leurs enfants.

Les femmes enceintes dont la concentration capillaire de mercure est au moins égale à 11 µg/g ou la concentration sanguine supérieure à 45 µg/L (surtout si elles dépassent respectivement 25 µg/g, voire 50 µg/g ou 100 µg/L voire 200 µg/L), ainsi que leur compagnon doivent être informés des risques pour la santé de leur enfant résultant de cette exposition. L'information des parents inclura par ailleurs le fait que pour l'enfant, une nutrition correcte, des soins attentifs et un apprentissage soigneux avec stimulations régulières sont susceptibles d'améliorer considérablement le développement d'enfants exposés à des neurotoxiques *in utero*.

Dans tous les cas, la chélation n'est qu'un complément des mesures hygiéno-diététiques visant à réduire les apports de MeHg. L'indication d'un traitement chélateur du mercure pendant la grossesse doit mettre en balance les bénéfices attendus et les risques encourus. Elle est nécessairement une décision prise en concertation avec des médecins référents ayant une expertise de la toxicologie du MeHg pour les uns et des grossesses à risque pour les autres. Si un traitement chélateur d'une intoxication par le MeHg est envisagé pendant la grossesse, c'est au 3^{ème} trimestre de celle-ci qu'il doit être mis en œuvre car : a) chez l'homme, les effets attendus du MeHg sur le développement sont essentiellement neurotoxiques et foetotoxiques, déterminés par l'exposition pendant les deux derniers trimestres de grossesse et en particulier, pendant le dernier ; b) l'utilisation du chélateur en fin de grossesse élimine les risques tératogènes.

La gravité potentielle des effets neurotoxiques du MeHg justifie d'envisager une chélation : a) chez les enfants (y compris les nouveau-nés et les nourrissons) et chez les adultes exposés au MeHg (en particulier chez les femmes en âge de procréer), quand la concentration de mercure est au moins égale à 25 µg/g dans les cheveux ou à 100 µg/L dans le sang total ; b) chez les femmes enceintes, la chélation doit être discutée si au 3^{ème} trimestre de la grossesse les concentrations de mercure dans cheveux et dans le sang sont respectivement d'au moins 50 µg/g et 200 µg/L; elle peut, dans certains cas (par exemple, quand les apports de MeHg ne peuvent être maîtrisés), être envisagée dès les seuils de 25 µg/g et 100 µg/L.

En France, le seul chélateur utilisable est le DMSA. Globalement, il n'y a pas de données cliniques permettant l'évaluation de l'efficacité de la chélation du MeHg par le DMSA. En revanche, expérimentalement, il y a des preuves toxicocinétiques suffisantes et des preuves cliniques et anatomopathologiques limitées de l'efficacité de ce traitement, y compris pendant la gestation. Le DMSA est bien toléré. Son principal

inconvenient est son odeur nauséabonde. Il y a, expérimentalement, des preuves suffisantes d'effets sur le développement (embryotoxiques, foetotoxiques et tératogènes) de l'exposition au DMSA pendant la gestation. Toutefois ces effets ont été observés pour des doses quotidiennes très supérieures à celles habituellement utilisées en thérapeutique. Il est possible et même plausible qu'ils résultent de la modification de la distribution tissulaire de minéraux essentiels par le DMSA aux fortes doses testées, alors qu'il y a des preuves suffisantes de l'absence de chélation importante d'éléments essentiels aux posologies usuelles.

Quand la concentration de mercure capillaire ou sanguine chez la mère correspond à un niveau auquel des atteintes neurologiques sévères et incurables sont possibles, un accompagnement de la femme ou du couple est nécessaire quelle que soit leur décision quant à la poursuite de la grossesse ou au recours à une interruption volontaire de grossesse d'indication médicale. Pour les aider dans le processus de prise de décision, on proposera aux futurs parents les coordonnées du CPDPN agréé le plus proche du domicile. Le CPDPN tiendra compte du niveau d'exposition maternelle au MeHg. La bonne coordination des différents spécialistes concernés, sans exclure le médecin de proximité, est de toute première importance face à des couples bouleversés par l'annonce d'une anomalie même incertaine.

► Recommandations

B	<p>18 – Il est recommandé d'envisager des mesures de réduction des expositions au MeHg au plus bas niveau possible, et particulièrement :</p> <ul style="list-style-type: none"> – pour les femmes en âge de procréer et particulièrement pour les femmes enceintes, lorsque leur concentration capillaire de mercure est au moins égale à 2,5 µg/g (ou leur concentration sanguine au moins égale à 10 µg/L) ; – pour les enfants dont la concentration capillaire de mercure est au moins égale à 1,5 µg/g (ou la concentration sanguine au moins égale à 6 µg/L). <p>La mise en place de ces mesures de réduction des expositions est urgente quand la concentration capillaire de mercure est au moins égale à 11 µg/g (ou la concentration sanguine au moins égale à 45 µg/L). Il est de plus nécessaire d'informer les parents sur les risques neurologiques potentiels chez l'enfant à naître.</p>
AE	<p>19 – Le préalable à la réduction des expositions est leur caractérisation par une enquête alimentaire diligentée par l'ARS ou sa délégation territoriale.</p> <p>Cette recommandation s'adresse aux pouvoirs publics.</p>
A	<p>20 – Il est rappelé que le régime alimentaire des femmes enceintes ou allaitantes et celui des jeunes enfants (ainsi idéalement que celui des femmes en âge de procréer, au moins plusieurs mois avant une grossesse) doit se rapprocher, autant que possible, des recommandations de l'ANSES.</p>

AE	21 – En l'état actuel des connaissances, il est recommandé de ne pas restreindre le recours à l'allaitement maternel tant que la concentration capillaire de mercure de la mère allaitante est inférieure à 25 µg/g (ou la concentration sanguine à 100 µg/L). Au-delà de ces seuils, une éventuelle réduction de l'allaitement maternel doit être discutée après dosage de mercure dans le lait et en concertation avec des médecins référents ayant une expertise en pédiatrie et en toxicologie et connaissant bien la population concernée.
AE	22 – Il est recommandé d'organiser un suivi biométriologique et clinique des conséquences de l'allaitement sur la santé de l'enfant lorsque la dose interne de mercure organique est élevée chez sa mère.
AE	23 – Il est recommandé que l'information et l'éducation des populations à risque de forte exposition au mercure organique vis-à-vis des sources d'exposition, des effets sur la santé et des mesures à prendre pour les prévenir, soient conduites dans le cadre d'une démarche de promotion de la santé. Cette recommandation s'adresse aux pouvoirs publics.
AE	24 – Il est recommandé d'informer les femmes enceintes dont la concentration capillaire de mercure est au moins égale à 11 µg/g ou la concentration sanguine supérieure à 45 µg/L (surtout si elles dépassent respectivement 25 µg/g, voire 50 µg/g ou 100 µg/L voire 200 µg/L), ainsi que leur compagnon, sur les risques pour la santé de leur enfant à naître résultant de cette exposition.
AE	25 – Il est recommandé que l'information des parents indique aussi qu'une nutrition correcte, des soins attentifs et un bon apprentissage sont susceptibles d'améliorer considérablement le développement des enfants exposés à des neurotoxiques <i>in utero</i> .
AE	26 – La chélation du mercure n'est qu'un complément de la réduction des apports de mercure organique. Il est recommandé que l'indication d'un traitement chélateur soit toujours posée en concertation avec des médecins référents ayant une expertise de la toxicologie du mercure organique pour les uns et des grossesses à risque pour les autres
AE	27 – Il est recommandé de ne discuter l'indication de la chélation que dans les cas où des effets neurotoxiques sévères sont possibles : a) chez les enfants (y compris les nouveau-nés et les nourrissons) et chez les adultes exposés au MeHg (en particulier chez les femmes en âge de procréer), quand la concentration de mercure est au moins égale à 25 µg/g dans les cheveux ou à 100 µg/L dans le sang total; b) chez les femmes enceintes, si au 3 ^{ème} trimestre de la grossesse, les concentrations de mercure dans le sang et les cheveux sont respectivement d'au moins 200 µg/L et 50 µg/g ; elle peut, dans certains cas (par exemple, quand les apports de MeHg ne peuvent être maîtrisés), être envisagée dès les seuils de 100 µg/L et 25 µg/g.
AE	28 – Quand la concentration de mercure capillaire ou sanguine chez la mère est supérieure à 50 µg/g ou 200 µg/L, c'est-à-dire à un niveau auquel des atteintes

	neurologiques sévères et incurables sont possibles, un accompagnement de la femme ou du couple est nécessaire quelle que soit leur décision quant à la poursuite de la grossesse ou au recours à une interruption volontaire de grossesse d'indication médicale. Il est recommandé, pour les aider dans le processus de prise de décision, de les orienter vers le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) agréé le plus proche du domicile.
--	---

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Authority European Food Safety (EFSA). Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food. EFSA J. 2012;10(12).
2. Durocher A, Pazart L, Dosquet P, Moquet MJ, Perez-Niddam K, Cordier H. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. ANAES; 2000.
3. United Nations Environment Programme (UNEP). Global Mercury Assessment 2013: Sources, Emissions, Releases and Environmental Transport. Geneva, Switzerland: NEP Chemicals Branch; 2013.
4. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), United Nations Environment Programme (UNEP). Technical Background Report for the Global Mercury Assessment 2013. 2013. 263 p.
5. Prévention du risque chimique - Mercure, cycle et toxicité [Internet]. [cité 17 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.prc.cnrs-gif.fr/spip.php?rubrique42>
6. Laperche V, Maury-Brachet R, Blanchard F, Dominique Y, Durrieu G, Massabuau JC, et al. Répartition régionale du mercure dans les sédiments et les poissons de six fleuves de Guyane. BRGM; 2007 sept p. 201. Report No.: Rapport BRGM/RP-55965-FR.
7. Gamby RL, Hammerschmidt CR, Costello DM, Lamborg CH, Runkle JR. Deforestation and cultivation mobilize mercury from topsoil. Sci Total Environ. 1 nov 2015;532:467-73.
8. Munthe J, Bodaly RAD, Branfireun BA, Driscoll CT, Gilmour CC, Harris R, et al. Recovery of mercury-contaminated fisheries. Ambio. févr 2007;36(1):33-44.
9. European Commission, Health and Consumer Protection Directorate-General. Opinion of the Scientific Committee on Animal Nutrition on Undesirable substance in feed. 2003.
10. Vincent JM, Houeix N, Diderich R, Magaud H. Mercure et ses dérivés. INERIS; 2010. 120 p.
11. Boudou A, Maury-Brachet R, Durrieu G, Coquery M, Dauta C. Chercheurs d'or et contamination par le mercure des systèmes aquatiques continentaux de Guyane – Risques à l'égard des populations humaines. Hydroécologie Appliquée. 2006;15:1-18.
12. Roulet M, Grimaldi C. Annexe 2. Le mercure dans les sols d'Amazonie : Origine et comportement du mercure dans les couvertures ferrollitiques du bassin amazonien et des Guyanes. In: Carmouze J-P, Lucotte M, Boudou A, éditeurs. Le mercure en Amazonie : Rôle de l'homme et de l'environnement, risques sanitaires. Montpellier: IRD Éditions; 2001. p. 121-65.
13. Bertin C, Blum A, Joseph B. Contrôle de surveillance de l'état physicochimique des masses d'eau de surface de Guyane. Bilan 2013. Rapport BRGM. 2014 Mai.
14. Boudou A, Dominique Y, Cordier S, Frery N. Les chercheurs d'or et la pollution par le mercure en Guyane française : conséquences environnementales et sanitaires. Environnement, Risques & Santé. 1 mai 2006;5(3):167-79.

15. Laperche V, Harris-Hellal J, Moisan M, Joseph B, Bossy C, Dutruch L, et al. Bilan des flux de mercure sur un bassin versant minier guyanais: de la rivière Boulanger au fleuve Oyapock. 2013 p. 69.
16. Chekri R, Reninger J-C, Guérin T, Noël L. Surveillance des éléments traces métalliques dans les denrées alimentaires d'origine animale - focus sur le plan exploratoire de la recherche du méthylmercure dans les poissons [Internet]. 2016 Décembre. (Bulletin épidémiologique Santé animale - alimentation). Disponible sur: <http://be.mag.anses.fr/sites/default/files/SSA05.pdf>
17. Leblanc JC, Verger P, Guérin T, Volatier JL. Etude de l'alimentation totale française (EAT) - Mycotoxines, minéraux et éléments traces. AFSSA-INRA; 2004. 72 p.
18. Valent F, Mariuz M, Bin M, Little D, Mazej D, Tognin V, et al. Associations of prenatal mercury exposure from maternal fish consumption and polyunsaturated fatty acids with child neurodevelopment: a prospective cohort study in Italy. *J Epidemiol*. 5 sept 2013;23(5):360-70.
19. Sakamoto M, Chan HM, Domingo JL, Kubota M, Murata K. Changes in body burden of mercury, lead, arsenic, cadmium and selenium in infants during early lactation in comparison with placental transfer. *Ecotoxicol Environ Saf*. oct 2012;84:179-84.
20. Rebelo FM, Caldas ED. Arsenic, lead, mercury and cadmium: Toxicity, levels in breast milk and the risks for breastfed infants. *Environmental Research*. nov 2016;151:671-88.
21. dos Santos FA, Cavecci B, Vieira JCS, Franzini VP, Santos A, de Lima Leite A, et al. A Metalloproteomics Study on the Association of Mercury With Breast Milk in Samples From Lactating Women in the Amazon Region of Brazil. *Arch Environ Contam Toxicol*. août 2015;69(2):223-9.
22. Programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUE/UNEP). Evaluation mondiale du mercure. Genève: PNUE - Substances chimiques; 2005. 292 p.
23. Fréry N, Maury-Brachet R, Maillot E, Deheeger M, de Mérona B, Boudou A. Gold-mining activities and mercury contamination of native amerindian communities in French Guiana: key role of fish in dietary uptake. *Environ Health Perspect*. mai 2001;109(5):449-56.
24. Quénel P. Le mercure en Guyane, risques sanitaires et enjeux de santé publique. *Bulletin d'Alerte et de Surveillance Antilles Guyane*. juill 2007;
25. Cordier S, Grasmick C. Etude de l'imprégnation par le mercure dans la population guyanaise. Rapport. Réseau National de Santé Publique; 1994. 29 p.
26. Fréry N, Maillot E, Deheeger M, Boudou A, Maury-Brachet R. Exposition au mercure de la population amérindienne Wayana de Guyane. Enquête alimentaire. Saint-Maurice: InVS; 1999.
27. Fujimura M, Matsuyama A, Harvard J-P, Bourdineaud J-P, Nakamura K. Mercury contamination in humans in Upper Maroni, French Guiana between 2004 and 2009. *Bull Environ Contam Toxicol*. févr 2012;88(2):135-9.

28. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Environmental Health Criteria 101. Methylmercury. Geneva: World Health Organization; 1990. 144 p. (Environmental Health Criteria).
29. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Addendum to the toxicological profile for mercury (alkyl and dialkyl compounds). U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2013.
30. International Agency for Research on Cancer (IARC), éditeur. Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry: ... views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 9 - 16 February 1993. Lyon; 1993. 444 p. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans).
31. Hassett-Sipple B, Schoeny R, Swartout J. Mercury Study Report to Congress - Volume V: Health Effects of Mercury and Mercury Compounds. U.S. Environmental Protection Agency; 1997.
32. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for mercury. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 1999.
33. Borum D, Manibusan MK, Schoeny R, Winchester EL. Water quality criterion for the protection of human health: methylmercury. U.S. Environmental Protection Agency; 2001.
34. National Research Council (US) Committee (NRC). Toxicological Effects of Methylmercury. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.
35. Vincent JM, Houeix N, Diderich R, Magaud H. Mercure et ses dérivés. INERIS; 2010.
36. Berlin M, Zalups RK, Fowler BA. Chapter 46 - Mercury A2 - Nordberg GF, Flower BA, Nordberg B. In: Handbook on the Toxicology of Metals (Fourth Edition). San Diego: Academic Press; 2015. p. 1013-75.
37. Joint FAO WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), éditeur. Evaluation of certain food additives and contaminants: sixty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva: WHO; 2004. 176 p. (WHO technical report series).
38. Yaginuma-Sakurai K, Murata K, Iwai-Shimada M, Nakai K, Kurokawa N, Tatsuta N, et al. Hair-to-blood ratio and biological half-life of mercury: experimental study of methylmercury exposure through fish consumption in humans. J Toxicol Sci. févr 2012;37(1):123-30.
39. Organization WH, others. Children's exposure to mercury compounds. 2010 [cité 8 févr 2016]; Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44445>
40. Baruthio F. Assurance de Qualité de l'Analyse des Eléments Trace en Biologie—Contaminations-Pollutions. Baruthio F. coordinator, edited by Tec & Doc (Paris: Lavoisier) 1997. Lavoisier. 1997;4:216.
41. Kintz P, éditeur. Analytical and practical aspects of drug testing in hair. Boca Raton, FL: CRC/Taylor & Francis; 2007. 382 p. (Forensic science series).

42. Jiménez-Guerrero JA, Castaño A. SOP Mercury in Hair - COPHES D3.6 [Internet]. [cité 1 sept 2017]. Disponible sur: http://www.eu-hbm.info/cophes/copy_of_Annex4.1SOPMercuryinhair.pdf
43. Labat L. La préparation des matrices biologiques pour l'analyse des métaux. *Annales de Toxicologie Analytique*. 2010;22(2):81-8.
44. Ryabukhin YS. Activation analysis of hair as an indicator of contamination of man by environmental trace element pollutants [Internet]. International Atomic Energy Agency; 1976 [cité 13 janv 2017]. Disponible sur: https://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:35066075
45. Duca R-C, Hardy E, Salquère G, Appenzeller BMR. Hair decontamination procedure prior to multi-class pesticide analysis. *Drug Test Anal*. juin 2014;6 Suppl 1:55-66.
46. Appenzeller BMR, Tsatsakis AM. Hair analysis for biomonitoring of environmental and occupational exposure to organic pollutants: state of the art, critical review and future needs. *Toxicol Lett*. 25 avr 2012;210(2):119-40.
47. Kempson IM, Skinner WM. A comparison of washing methods for hair mineral analysis: internal versus external effects. *Biological Trace Element Research*. déc 2012;150(1-3):10-4.
48. Westermarck T, Ljunggren K. Mercury contamination in man and his environment. IAEA, Vienna. 1972;99.
49. NF EN ISO 12846 - Qualité de l'eau - Dosage de mercure - Méthode par spectrométrie d'absorption atomique (SAA) avec et sans enrichissement.
50. Moesch C. Utilisation de l'ICP-MS en biologie clinique. *Annales de Toxicologie Analytique*. 2007;19(1):11-21.
51. Nelms S. Inductively coupled plasma mass spectrometry handbook. Wiley-Blackwell, Boca Raton. 2009;485.
52. Dressler VL, Antes FG, Moreira CM, Pozebon D, Duarte FA. As, Hg, I, Sb, Se and Sn speciation in body fluids and biological tissues using hyphenated-ICP-MS techniques: A review. *International Journal of Mass Spectrometry*. oct 2011;307(1-3):149-62.
53. Zhao Y, Zheng J, Fang L, Lin Q, Wu Y, Xue Z, et al. Speciation analysis of mercury in natural water and fish samples by using capillary electrophoresis-inductively coupled plasma mass spectrometry. *Talanta*. janv 2012;89:280-5.
54. Döker S, Boşgelmez İİ. Rapid extraction and reverse phase-liquid chromatographic separation of mercury(II) and methylmercury in fish samples with inductively coupled plasma mass spectrometric detection applying oxygen addition into plasma. *Food Chemistry*. 1 oct 2015;184:147-53.
55. León-Pérez DE, Muñoz-Jiménez AM, Jiménez-Cartagena C. Determination of mercury species in fish and seafood by gas chromatography-mass spectrometry: validation study. *Food Anal Methods*. 25 févr 2015;8(9):2383-91.

56. Kim B-M, Choi AL, Ha E-H, Pedersen L, Nielsen F, Weihe P, et al. Effect of hemoglobin adjustment on the precision of mercury concentrations in maternal and cord blood. *Environmental Research*. juillet 2014;132:407-12.
57. Tsuchiya A, Duff R, Stern AH, White JW, Krogstad F, Burbacher TM, et al. Single blood-Hg samples can result in exposure misclassification: temporal monitoring within the Japanese community (United States). *Environ Health*. 2012;11:37.
58. Wu J, Ying T, Shen Z, Wang H. Effect of Low-Level Prenatal Mercury Exposure on Neonate Neurobehavioral Development in China. *Pediatric Neurology*. juillet 2014;51(1):93-9.
59. Marinho JS, Lima MO, de Oliveira Santos EC, de Jesus IM, da Conceição N Pinheiro M, Alves CN, et al. Mercury speciation in hair of children in three communities of the Amazon, Brazil. *Biomed Res Int*. 2014;2014:945963.
60. Hsi H-C, Jiang C-B, Yang T-H, Chien L-C. The neurological effects of prenatal and postnatal mercury/methylmercury exposure on three-year-old children in Taiwan. *Chemosphere*. avr 2014;100:71-6.
61. Iwai-Shimada M, Satoh H, Nakai K, Tatsuta N, Murata K, Akagi H. Methylmercury in the breast milk of Japanese mothers and lactational exposure of their infants. *Chemosphere*. mai 2015;126:67-72.
62. Dórea JG. Methylmercury in colostrum and milk of Japanese mothers. *Chemosphere*. oct 2015;137:221.
63. Ask K, Akesson A, Berglund M, Vahter M. Inorganic mercury and methylmercury in placentas of Swedish women. *Environmental Health Perspectives*. 2002;110(5):523-6.
64. Björnberg KA, Vahter M, Petersson-Grawé K, Glynn A, Cnattingius S, Darnerud PO, et al. Methyl mercury and inorganic mercury in Swedish pregnant women and in cord blood: influence of fish consumption. *Environ Health Perspect*. avr 2003;111(4):637-41.
65. Joint FAO WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), éditeur. Safety evaluation of certain food additives and contaminants: sixty-seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva: World Health Organization (WHO); 2007. 471 p. (WHO food additives series).
66. Saviuc P, Fouilhé Sam-Lai N. Effets du méthylmercure sur la santé. Agence française de sécurité sanitaire environnementale (AFSSE); 2004 mars.
67. Hays SM. Development and application of biomonitoring equivalents for interpreting biomonitoring data in a human health risk context. 2009; Disponible sur: <http://dspace.library.uu.nl/handle/1874/35837>
68. LaKind JS, Aylward LL, Brunk C, DiZio S, Dourson M, Goldstein DA, et al. Guidelines for the communication of Biomonitoring Equivalents: Report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. août 2008;51(3):S16-26.

69. Nhanes IV. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, Volume One. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention Atlanta, Georgia [Internet]. janv 2017; Disponible sur: https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Volume1_Jan2017.pdf
70. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) AFSSA. Avis relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition au mercure des femmes enceintes et allaitantes et des jeunes enfants. Maisons-Alfort: AFSSA, saisine n° 2002-SA-0014; 2002 oct.
71. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). Avis relatif à la réévaluation des risques sanitaires du méthylmercure liés à la consommation des produits de la pêche au regard de la nouvelle dose hebdomadaire tolérable provisoire (DHTP). Maisons-Alfort: AFSSA, saisine n° 2003-SA-0380; 2004 mars.
72. US Food and Drug Administration. New advice: Some women and young children should eat more fish. [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCM400469.pdf>
73. Harada M. Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. Crit Rev Toxicol. 1995;25(1):1-24.
74. Harada M. Congenital Minamata disease: intrauterine methylmercury poisoning. Teratology. oct 1978;18(2):285-8.
75. Cox C, Clarkson TW, Marsh DO, Amin-Zaki L, Tikriti S, Myers GG. Dose-response analysis of infants prenatally exposed to methyl mercury: an application of a single compartment model to single-strand hair analysis. Environ Res. août 1989;49(2):318-32.
76. Cox C, Marsh D, Myers G, Clarkson T. Analysis of data on delayed development from the 1971-72 outbreak of methylmercury poisoning in Iraq: assessment of influential points. Neurotoxicology. 1995;16(4):727-30.
77. Cordier S, Garel S. Risques neurotoxiques chez l'enfant liés à l'exposition au méthylmercure en Guyane Française. Rapport. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 1999.
78. Cordier S, Garel M, Mandereau L, Morcel H, Doineau P, Gosme-Seguret S, et al. Neurodevelopmental investigations among methylmercury-exposed children in French Guiana. Environ Res. mai 2002;89(1):1-11.
79. Chevrier C, Sullivan K, White RF, Comtois C, Cordier S, Grandjean P. Qualitative assessment of visuospatial errors in mercury-exposed Amazonian children. Neurotoxicology. janv 2009;30(1):37-46.
80. Choi AL, Mogensen UB, Bjerve KS, Debes F, Weihe P, Grandjean P, et al. Negative Confounding by Essential Fatty Acids in Methylmercury Neurotoxicity Associations. Neurotoxicol Teratol. 2014;42:85-92.

81. Debes F, Weihe P, Grandjean P. Cognitive deficits at age 22 years associated with prenatal exposure to methylmercury. *Cortex*. janv 2016;74:358-69.
82. Yorifuji T, Murata K, Bjerve KS, Choi AL, Weihe P, Grandjean P. Visual evoked potentials in children prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicology*. juill 2013;37:15-8.
83. Strain JJ, Yeates AJ, Wijngaarden E van, Thurston SW, Mulhern MS, McSorley EM, et al. Prenatal exposure to methyl mercury from fish consumption and polyunsaturated fatty acids: associations with child development at 20 mo of age in an observational study in the Republic of Seychelles. *Am J Clin Nutr*. 3 janv 2015;101(3):530-7.
84. van Wijngaarden E, Thurston SW, Myers GJ, Strain JJ, Weiss B, Zarccone T, et al. Prenatal methyl mercury exposure in relation to neurodevelopment and behavior at 19 years of age in the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicol Teratol*. oct 2013;39:19-25.
85. Orlando MS, Dziorny AC, Harrington D, Love T, Shamlaye CF, Watson GE, et al. Associations between prenatal and recent postnatal methylmercury exposure and auditory function at age 19 years in the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicol Teratol*. déc 2014;46:68-76.
86. van Wijngaarden E, Davidson PW, Smith TH, Evans K, Yost K, Love T, et al. Autism Spectrum Disorder Phenotypes and Prenatal Exposure to Methylmercury: *Epidemiology*. sept 2013;24(5):651-9.
87. Boucher O, Jacobson SW, Plusquellec P, Dewailly E, Ayotte P, Forget-Dubois N, et al. Prenatal methylmercury, postnatal lead exposure, and evidence of attention deficit/hyperactivity disorder among Inuit children in Arctic Québec. *Environ Health Perspect*. oct 2012;120(10):1456-61.
88. Ethier A-A, Muckle G, Jacobson SW, Ayotte P, Jacobson JL, Saint-Amour D. Assessing new dimensions of attentional functions in children prenatally exposed to environmental contaminants using an adapted Posner paradigm. *Neurotoxicol Teratol*. oct 2015;51:27-34.
89. Jacobson JL, Muckle G, Ayotte P, Dewailly É, Jacobson SW. Relation of Prenatal Methylmercury Exposure from Environmental Sources to Childhood IQ. *Environ Health Perspect*. 10 mars 2015;
90. Llop S, Guxens M, Murcia M, Lertxundi A, Ramon R, Riaño I, et al. Prenatal Exposure to Mercury and Infant Neurodevelopment in a Multicenter Cohort in Spain: Study of Potential Modifiers. *Am J Epidemiol*. 3 janv 2012;175(5):451-65.
91. Deroma L, Parpinel M, Tognin V, Channoufi L, Tratnik J, Horvat M, et al. Neuropsychological assessment at school-age and prenatal low-level exposure to mercury through fish consumption in an Italian birth cohort living near a contaminated site. *Int J Hyg Environ Health*. juill 2013;216(4):486-93.

92. Marques RC, Abreu L, Bernardi JVE, Dórea JG. Traditional living in the Amazon: Extended breastfeeding, fish consumption, mercury exposure and neurodevelopment. *Ann Hum Biol.* juill 2016;43(4):360-70.
93. Karagas MR, Choi AL, Oken E, Horvat M, Schoeny R, Kamai E, et al. Evidence on the human health effects of low-level methylmercury exposure. *Environ Health Perspect.* juin 2012;120(6):799-806.
94. International Toxicity Estimates for Risk (ITER). Report on Methylmercury - Noncancer oral risk values.
95. Baars AJ, Theelen RMC, Janssen P, Hesse JM, Meijerink MCM, Verdam L, et al. Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. 2001;
96. U.S. Environmental Protection Agency (US EPA). Reference Dose for Chronic Oral Exposure (RfD) - Methylmercury.
97. Bureau d'innocuité des produits chimiques. Évaluation des risques pour la santé liés au mercure présent dans le poisson et bienfaits pour la santé associés à la consommation de poisson. Ottawa, Ont.: Santé Canada; 2007.
98. Leblanc JC, Sirot V, Volatier JL, Bemrah-Aouachria N. Etude des Consommations Alimentaires de Produits de la mer et Imprégnation aux éléments traces, Polluants et Omega-3 (CALIPSO). AFSSA-INRA; 2006. 160 p.
99. Sirot V, Guérin T, Mauras Y, Garraud H, Volatier J-L, Leblanc J-C. Methylmercury exposure assessment using dietary and biomarker data among frequent seafood consumers in France: CALIPSO study. *Environmental Research.* mai 2008;107(1):30-8.
100. Leblanc JC, Sirot V. Etude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) - Tome 1 Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes. 2011.
101. Arnich N, Sirot V, Rivière G, Jean J, Noël L, Guérin T, et al. Dietary exposure to trace elements and health risk assessment in the 2nd French Total Diet Study. *Food and Chemical Toxicology.* juillet 2012;50(7):2432-49.
102. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2) 2006-2007. 2009 sept.
103. Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 1 - Présentation générale de l'étude - Métaux et métalloïdes. Institut de Veille Sanitaire; 2011. 151 p.
104. Commission HB, others. Stoffmonographie Quecksilber-referenz-und human-biomonitoring-werte (HBM), Empfehlung des Instituts für Wasser-, Boden-und Lufthygiene des Umweltbundesamtes, Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheits-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz.* 1999;42(6):511-521.
105. Buchanan S, Anglen J, Turyk M. Methyl mercury exposure in populations at risk: Analysis of NHANES 2011-2012. *Environ Res.* juill 2015;140:56-64.

106. Grandjean P, Jørgensen P, Weihe P. Human Milk as a Source of Methylmercury Exposure in Infants. *Environ Health Perspect.* janv 1994;102(1):74-7.
107. Castaño A, Cutanda F, Esteban M, Pärt P, Navarro C, Gómez S, et al. Fish consumption patterns and hair mercury levels in children and their mothers in 17 EU countries. *Environ Res.* août 2015;141:58-68.
108. Den Hond E, Govarts E, Willems H, Smolders R, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, et al. First steps toward harmonized human biomonitoring in Europe: demonstration project to perform human biomonitoring on a European scale. *Environ Health Perspect.* mars 2015;123(3):255-63.
109. Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G, Guldner L. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement - Volet environnemental de l'Etude Nationale Nutrition Santé - Premiers résultats. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2010. 12 p.
110. Drouillet-Pinard P, Huel G, Slama R, Forhan A, Sahuquillo J, Goua V, et al. Prenatal mercury contamination: relationship with maternal seafood consumption during pregnancy and fetal growth in the « EDEN mother-child » cohort. *Br J Nutr.* oct 2010;104(8):1096-100.
111. Institut de Veille Sanitaire. Communiqué de presse « En France, l'exposition des femmes enceintes et de leurs enfants à naître à des polluants de l'environnement est en baisse ». 2014.
112. Cordier S, Grasmick C. Etude de l'imprégnation par le mercure dans la population guyanaise. Rapport. Réseau National de Santé Publique; 1994. 29 p.
113. Cordier S, Grasmick C, Pasquier-Passelaigue M, Mandereau L, Weber JP, Jouan M. Imprégnation de la population guyanaise par le mercure: niveaux et sources d'exposition. *BEH.* 1997;14:59-61.
114. Boudan V, Chaud P, Quénel P, Bateau A, Cardoso T, Champenois B. Étude de l'imprégnation par le mercure de la population de Sinnamary. Rapport. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2004. (Enquêtes-Etudes.).
115. Plan Régional Santé Environnement Guyane 2 (PRSE2) 2009 - 2013. Agence Régionale de Santé Guyane (ARS); 2011. 132 p.
116. Agence Régionale de Santé de Guyane (ARS). Communiqué de presse relatif à la prévention de l'imprégnation mercurielle des groupes à risques. 2015.
117. Barbieri FL, Gardon J. Hair mercury levels in Amazonian populations: spatial distribution and trends. *Int J Health Geogr.* 2009;8:71.
118. Grandjean P, White RF, Nielsen A, Cleary D, de Oliveira Santos EC. Methylmercury neurotoxicity in Amazonian children downstream from gold mining. *Environ Health Perspect.* juill 1999;107(7):587-91.
119. Marques RC, Bernardi JVE, Dórea JG, Brandão KG, Bueno L, Leão RS, et al. Fish consumption during pregnancy, mercury transfer, and birth weight along the Madeira River Basin in Amazonia. *Int J Environ Res Public Health.* juin 2013;10(6):2150-63.

120. Fillion M, Philibert A, Mertens F, Lemire M, Passos CJS, Frenette B, et al. Neurotoxic Sequelae of Mercury Exposure: An Intervention and Follow-up Study in the Brazilian Amazon. *EcoHealth*. 13 déc 2011;8(2):210-22.
121. Faial K, Deus R, Deus S, Neves R, Jesus I, Santos E, et al. Mercury levels assessment in hair of riverside inhabitants of the Tapajós River, Pará State, Amazon, Brazil: fish consumption as a possible route of exposure. *J Trace Elem Med Biol*. avr 2015;30:66-76.
122. Vieira SM, de Almeida R, Holanda IBB, Mussu MH, Galvão RCF, Crispim PTB, et al. Total and methyl-mercury in hair and milk of mothers living in the city of Porto Velho and in villages along the Rio Madeira, Amazon, Brazil. *Int J Hyg Environ Health*. nov 2013;216(6):682-9.
123. Olivero-Verbel J, Carranza-Lopez L, Caballero-Gallardo K, Ripoll-Arboleda A, Muñoz-Sosa D. Human exposure and risk assessment associated with mercury pollution in the Caqueta River, Colombian Amazon. *Environ Sci Pollut Res Int*. oct 2016;23(20):20761-71.
124. Sheehan MC, Burke TA, Navas-Acien A, Breysse PN, McGready J, Fox MA. Global methylmercury exposure from seafood consumption and risk of developmental neurotoxicity: a systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*. 1 avr 2014;92(4):254-269F.
125. Dunn AM, Burns C, Sattler B. Environmental health of children. *J Pediatr Health Care*. oct 2003;17(5):223-31.
126. Rice D, Barone Jr S. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environmental health perspectives*. 2000;108(Suppl 3):511.
127. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Avis de l'Anses relatif aux recommandations sur les bénéfices et les risques liés à la consommation de produits de la pêche dans le cadre de l'actualisation des repères nutritionnels du PNNS. Maisons-Alfort: ANSES, saisine n°2012-SA-0202; 2013 juin.
128. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). Avis relatif aux bénéfices / risques liés à la consommation de poissons. Maisons-Alfort: AFSSA, saisine n° 2008-SA-0123; 2010 juin.
129. Dimercaprol. Drugdex evaluations 2016 August, 12 2016.
130. Clarkson TW. Mercury--an element of mystery. *N Engl J Med*. 18 oct 1990;323(16):1137-9.
131. Berlin M, Jerksell LG, Nordberg G. Accelerated uptake of mercury by brain caused by 2,3-dimercaptopropanol (BAL) after injection into the mouse of a methylmercuric compound. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1965;23(4):312-20.
132. Zimmer L, Carter DE. Effects of complexing treatment administered with the onset of methyl mercury neurotoxic signs. *Toxicol Appl Pharmacol*. oct 1979;51(1):29-38.

133. Platonow N. Les effets comparés des agents chélateurs sur la distribution du mercure organique et inorganique chez les porcelets. *The Canadian Veterinary Journal*. 1968;9(6):142.
134. Unithiol. In: Micromedex, ed. *Drugdex evaluations*: Truven Health Analytics Inc.; 2016.
135. Aaseth J, Skaug MA, Cao Y, Andersen O. Chelation in metal intoxication--Principles and paradigms. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;31:260-6.
136. Choi BH, Lapham LW. Effects of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid on methylmercury-injured human fetal astrocytes in vitro. *Exp Mol Pathol*. févr 1981;34(1):25-33.
137. Rush T, Hjelmhaug J, Lobner D. Effects of chelators on mercury, iron, and lead neurotoxicity in cortical culture. *Neurotoxicology*. janv 2009;30(1):47-51.
138. Kobayashi H, Yuyama A, Tokonabe Y, Matsusaka N. Reversible effects of monothiol (D-penicillamine) and dithiol (dimercaptosuccinic acid) chelating compounds on methylmercury-inhibited choline acetyltransferase activity and high affinity choline uptake. *Jpn J Pharmacol*. août 1982;32(4):655-63.
139. Planas-Bohne F, Olinger H. The interaction of chelating agents with methylmercuric chloride bound to erythrocytes. *Biochemical pharmacology*. 1981;30(6):667-669.
140. Aaseth J, Alexander J, Deverill J. Evaluation of methyl mercury chelating agents using red blood cells and isolated hepatocytes. *Chem Biol Interact*. sept 1981;36(3):287-97.
141. Friedheim E, Corvi C. Meso-dimercaptosuccinic acid, a chelating agent for the treatment of mercury poisoning. *J Pharm Pharmacol*. août 1975;27(8):624-6.
142. Magos L. The effects of dimercaptosuccinic acid on the excretion and distribution of mercury in rats and mice treated with mercuric chloride and methylmercury chloride. *Br J Pharmacol*. avr 1976;56(4):479-84.
143. Aaseth J, Friedheim EAH. Treatment of Methyl Mercury Poisoning in Mice with 2,3-Dimercaptosuccinic Acid and other Complexing Thiols. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. avril 1978;42(4):248-52.
144. Planas-Bohne F. The influence of chelating agents on the distribution and biotransformation of methylmercuric chloride in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. mai 1981;217(2):500-4.
145. Magos L, Peristianis GC, Snowden RT. Postexposure preventive treatment of methylmercury intoxication in rats with dimercaptosuccinic acid. *Toxicol Appl Pharmacol*. août 1978;45(2):463-75.
146. Kostyniak PJ. Mobilization and removal of methylmercury in the dog during extracorporeal complexing hemodialysis with 2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA). *ResearchGate*. 1 mai 1982;221(1):63-8.
147. Kostyniak PJ. Methylmercury removal in the dog during infusion of 2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA). *J Toxicol Environ Health*. juin 1983;11(4-6):947-57.

148. Sanchez DJ, Gomez M, Llobet JM, Domingo JL. Effects of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) on methyl mercury-induced teratogenesis in mice. *Ecotoxicol Environ Saf.* août 1993;26(1):33-9.
149. Bridges CC, Joshee L, Zalups RK. Effect of DMPS and DMSA on the placental and fetal disposition of methylmercury. *Placenta.* sept 2009;30(9):800-5.
150. Cao Y, Chen A, Jones RL, Radcliffe J, Dietrich KN, Caldwell KL, et al. Efficacy of succimer chelation of mercury at background exposures in toddlers: a randomized trial. *J Pediatr.* mars 2011;158(3):480-485.e1.
151. Succimer. In: Micromedex, ed. *Drugdex evaluations*: Truven health Analytics inc.;
152. Grandjean P, Jacobsen IA, Jørgensen PJ. Chronic lead poisoning treated with dimercaptosuccinic acid. *Pharmacology & toxicology.* 1991;68(4):266–269.
153. Marcus S, Okose P, Jennis T, Honcharuk L. Untoward effects of oral dimercaptosuccinic acid in the treatment of lead poisoning. *Vet Hum Toxicol.* 1991;33(376):2427–2433.
154. Gerr F, Frumkin H, Hodgins P. Hemolytic anemia following succimer administration in a glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patient. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1994;32(5):569-75.
155. Graziano JH, Lolocono NJ, Moulton T, Mitchell ME, Slavkovich V, Zarate C. Controlled study of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid for the management of childhood lead intoxication. *J Pediatr.* janv 1992;120(1):133-9.
156. Graziano JH, Siris ES, Lolocono N, Silverberg SJ, Turgeon L. 2,3-Dimercaptosuccinic acid as an antidote for lead intoxication. *Clin Pharmacol Ther.* avr 1985;37(4):431-8.
157. Fournier L, Thomas G, Garnier R, Buisine A, Houze P, Pradier F, et al. 2,3-Dimercaptosuccinic acid treatment of heavy metal poisoning in humans. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* déc 1988;3(6):499-504.
158. Chisolm JJ. Safety and efficacy of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) in children with elevated blood lead concentrations. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38(4):365-75.
159. Bradberry S, Sheehan T, Vale A. Use of oral dimercaptosuccinic acid (succimer) in adult patients with inorganic lead poisoning. *QJM.* oct 2009;102(10):721-32.
160. Torres-Alanís O, Garza-Ocañas L, Piñeyro-López A. Effect of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid on urinary lead excretion in exposed men. *Hum Exp Toxicol.* nov 2002;21(11):573-7.
161. Horowitz BZ, Mirkin DB. Lead poisoning and chelation in a mother-neonate pair. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001;39(7):727-31.
162. Shannon M. Severe lead poisoning in pregnancy. *Ambul Pediatr.* févr 2003;3(1):37-9.

163. Domingo JL, Paternain JL, Llobet JM, Corbella J. Developmental toxicity of subcutaneously administered meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid in mice. *Fundamental and Applied Toxicology*. 1988;11(4):715–722.
164. Domingo JL, Bosque M, Corbella J. Effects of oral meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) administration on late gestation and postnatal development in the mouse. *Life sciences*. 1990;47(19):1745–1750.
165. Domingo JL, Ortega A, Paternain JL, Llobet JM, Corbella J. Oral meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid in pregnant sprague-dawley rats: Teratogenicity and alterations in mineral metabolism. I. Teratological evaluation. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues*. 1990;30(3):181–190.
166. Paternain JL, Ortega A, Domingo JL, Llobet JM, Corbella J. Oral meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid in pregnant sprague-dawley rats: Teratogenicity and alterations in mineral metabolism. II. Effect on mineral metabolism. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues*. 1990;30(3):191–197.
167. Methylmercury. In: Micromedex, ed. Teris: Truven Health Analytics Inc.; 2016.
168. Harris SB, Wilson JG, Printz RH. Embryotoxicity of methyl mercuric chloride in golden hamsters. *Teratology*. oct 1972;6(2):139-42.
169. Fuyuta M, Fujimoto T, Hirata S. Embryotoxic effects of methylmercuric chloride administered to mice and rats during organogenesis. *Teratology*. décembre 1978;18(3):353-65.
170. Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A, Gaffey MF, Walker N, Horton S, et al. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet*. 3 août 2013;382(9890):452-77.
171. Shonkoff JP, Garner AS, Health TC on PA of C and F, Childhood C on E, Adoption, Care AD, et al. The Lifelong Effects of Early Childhood Adversity and Toxic Stress. *Pediatrics*. 1 janv 2012;129(1):e232-46.
172. Boudan V, Chaud P, Bateau A, Cardoso T, Champenois B, Cottrelle B, et al. Étude de l'imprégnation mercurielle de la population de Sinnamary, Guyane, novembre 2001. *BEH*. 27 juill 2004;(35):169-70.
173. Chevrier C, Sullivan K, White RF, Comtois C, Cordier S, Grandjean P. Qualitative assessment of visuospatial errors in mercury-exposed Amazonian children. *Neurotoxicology*. janv 2009;30(1):37-46.
174. Fujimura M, Matsuyama A, Harvard J-P, Bourdineaud J-P, Nakamura K. Mercury contamination in humans in Upper Maroni, French Guiana between 2004 and 2009. *Bull Environ Contam Toxicol*. févr 2012;88(2):135-9.

Annexes

Annexe 1. Saisine de la DGS



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Direction générale de la Santé

S/O Prévention des risques liés à l'environnement et à l'alimentation
Bureau Environnement extérieur et produits chimiques (EA1)
☎ 01.40.56.62.73
philippe.breton@santé.gouv.fr

N 124

Paris, le 28 JUL. 2014

Monsieur le Président,

Dans le cadre des programmes de prévention du risque lié au mercure, l'Agence régionale de santé (ARS) de Guyane a mis en place un programme de suivi médical des femmes enceintes qui comporte l'analyse du mercure dans les cheveux en tant qu'indicateur de leur imprégnation par ce métal. Des taux élevés de mercure capillaire sont ainsi régulièrement mis en évidence du fait de la contamination alimentaire par le mercure, liée au fond géochimique et aux activités d'orpillage actuelles et passées.

Ces taux élevés amènent les autorités sanitaires locales à s'interroger sur les modalités de prise en charge et de suivi des femmes concernées et de leurs enfants. Par courrier du 27 décembre 2013 ci-joint, l'ARS m'a notamment adressé les questions suivantes :

- 1- à partir de quel taux de mercure capillaire de la mère est-il nécessaire de pratiquer un dosage de mercure sur le sang du cordon ombilical de l'enfant, et quelle serait la conduite à tenir chez l'enfant selon le taux de mercure au cordon ?
- 2- quelles sont les modalités de suivi des enfants nés de mères ayant une forte imprégnation mercurielle, selon le niveau de cette imprégnation ?
- 3- quel est le seuil de mercure capillaire chez la mère pour envisager l'usage de chélateurs du mercure, et selon quelles modalités ?
- 4- quel est le seuil de mercure capillaire chez la mère à partir duquel il convient de discuter l'indication d'une interruption de grossesse ?

Des contacts que vous avez eus avec mes services, il ressort que la Société de toxicologie clinique se propose pour être le promoteur de l'élaboration de recommandations de bonne pratique répondant à ces questions, en suivant la méthodologie définie par la Haute autorité de santé (HAS). Je vous en remercie vivement. La Direction générale de la santé pourra vous apporter une aide financière pour mener à bien ces travaux.

Monsieur le docteur Patrick NISSE
Président de la Société de toxicologie clinique
200, rue du faubourg Saint-Denis
75010 PARIS

Il m'apparaît souhaitable que la STC soit accompagnée par la HAS dans ce travail, dans le cadre de l'attribution du label de la HAS aux recommandations de bonne pratique.

L'ARS de Guyane est en attente de ces recommandations qu'il est nécessaire d'élaborer dans les meilleurs délais possibles. Je vous remercie de me faire parvenir d'ici à fin septembre la note de cadrage prévue par la HAS ainsi qu'un budget prévisionnel.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'assurance de ma considération distinguée.

Le Directeur Général de la Santé,

Professeur Benoît VALLET

P. J. :

- courrier du 27 décembre 2013 de l'ARS de Guyane
- document d'information de la HAS sur la réalisation des recommandations de bonne pratique
- fiche HAS : « Attribution du label de la HAS à des recommandations de bonne pratique »

Copie :

- Monsieur le Directeur général de l'Agence régionale de santé de Guyane
- Monsieur le Président du collège de la Haute autorité de santé

Annexe 2. Courrier de l'ARS Guyane

ars
Agence Régionale de Santé
Guyane

Service émetteur : Direction de la santé publique et
la veille et sécurité sanitaire

Affaire suivie par : JF. SCHEMANN
Courriel : jf.schemann@ars.guyane.fr

Téléphone : 05.94.25.72.43
Télécopie : 05.94.39.49.81

Réf :
PJ : DGIARS/2013/160
Date : 27 décembre 2013
Objet :
Suivi et prise en charge des femmes
enceintes présentant un taux de mercure
dans le cheveu anormal ainsi que les leurs
enfants

Le Directeur Général
de l'Agence Régionale de Santé

Monsieur le Directeur Général de la Santé
14 avenue Duquesne
75350 PARIS SP 07

Sous-direction de la prévention
des risques liés à l'environnement
et à l'alimentation

22 JAN. 2014
SECRÉTARIAT

BUREAU EA1
23 JAN. 2014
SECRÉTARIAT

EA1 est
lié avec copie
Mireille
+ 40
on orga
nise une
réunion
avec
Mireille
+ Copie
Mireille
Fontaine

L'ARS de Guyane sollicite auprès de la DGS des recommandations professionnelles de bonne pratique pour le suivi et la prise en charge des femmes enceintes présentant des taux de mercure capillaire anormaux ainsi que pour le suivi de leurs enfants.

En Guyane, la contamination environnementale par le mercure provient du fond géochimique, ainsi que des activités d'orpaillage actuelles et passées¹. L'utilisation du mercure a été interdite depuis le 1^{er} janvier 2006 pour l'exploitation aurifère en Guyane. En pratique, du mercure continue cependant à être utilisé par les orpailleurs illégaux et les activités d'orpaillage remobilisent le mercure déjà présent.

Plusieurs études réalisées principalement par l'InVS entre 1995 et 2005 ont permis de délimiter les zones de forte exposition au mercure et d'appréhender les facteurs associés à l'impregnation mercurielle de certaines populations de Guyane^{2,3}. C'est ainsi qu'en 1997 et en 2005, le taux moyen d'impregnation mercurielle des cheveux de plus de la moitié des habitants des villages enquêtés sur le Haut Maroni dépassait la recommandation de l'OMS de 10 µg/g de cheveux, seuil à partir duquel des altérations des fonctions visuelles et motrices pourraient être détectées chez certains sujets par des tests neurologiques et neurophysiologiques⁴.

¹ TAUBIRA DELANNOI C. L'or en Guyane, États et Justice, Rapport au Premier ministre, La documentation française, décembre 2009

² CORDIER S., BAREL M., MANDEREAU L., MORCEL N., DOINEAU F., GOSME-SECURET S., HENNE O., WHITE R., and MIELTISON C. Neurodevelopmental investigations among methylmercury-exposed children in French Guiana. *Environ. Res.* May 2002; 89 : 1-11.

³ CORDIER S., GRAYMICK C., PASQUER-PASSELAQUE M., MANDEREAU L., WEBER J.P., and JOUAN M. Impregnation de la population guyanaise par le mercure. *REH. Ant.* 1997; 14 : 53-61.

⁴ FREY R., MALRIBRACHET R., MAILLOT E., BERTIER M., DE M R., and BOUDOU A. Gold-mining activities and mercury contamination of native Amerindian communities in French Guiana: key role of fish in dietary intake. *Environ. Health Perspect.* May 2001; 109 : 449-56.

⁵ L'OMS et le Programme des Nations Unies pour l'environnement (PNUE) recommandent une concentration maximale de mercure de 10 µg/g chez les enfants et chez les femmes enceintes. L'ATSDR, l'EPA, Santé-Canada et le National research Council (National Academy of Sciences, USA) recommandent des concentrations de référence plus basse, respectivement 3, 4, 1, 1 et 3 µg/g.

66 rue Flamboyants - BP 696 - 97300 CAYENNE
Standard : 05.94.25.49.89

Ces niveaux d'impregnation mercurielle sont corrélés au niveau de contamination des poissons des fleuves, représentant une ressource alimentaire essentielle des populations riveraines, par bioaccumulation⁶.

Envers ces populations concernées qui cumulent des conditions sanitaires défavorables, l'AFSET (devenue ANSES) et l'InVS ont recommandé une action globale de santé publique intégrant des objectifs spécifiques de prévention et d'impregnation par le mercure.⁷

L'ARS a inscrit cette problématique dans le Programme Régional Santé Environnement arrêté en février 2012 et a décidé de mettre en place un suivi de l'impregnation mercurielle chez les femmes enceintes le plus tôt possible dans le déroulement de la grossesse, en s'appuyant sur le maillage de structures sanitaires pérennes en territoires isolés, et notamment sur les services des PMI.

Cette action s'inscrit dans le cadre d'un programme de prévention des risques liés au mercure chez les enfants à naître ou allaités qui a débuté sur le Haut Maroni depuis avril 2012 et devrait être étendu en 2014 au fleuve Oyapock.

Il comprend, en outre, une partie « recommandations alimentaires » avec des supports d'informations portant principalement sur le remplacement des poissons fortement contaminés en mercure par des espèces de poissons à faible impregnation mercurielle⁸. Ces conseils sont diffusés par la PMI de la commune de Maripasoula, via les affiches et les livrets de recommandations « annexe aux carnets de maternités » produits par l'ARS associée au Conseil Général de la Guyane.

Les recommandations alimentaires sont prodiguées aux femmes enceintes ou allaitantes et de manière plus ciblée, aux femmes identifiées à haut risque d'intoxication en début de grossesse et à l'accouchement (début de la phase d'allaitement). Les femmes suivies bénéficient d'une première vérification de leur niveau d'impregnation au mercure en début de grossesse et d'une seconde lors de l'accouchement de manière à vérifier l'efficacité des recommandations et d'évaluer le risque pour l'enfant.

Entre avril 2012 et fin septembre 2013, 163 parturientes ont ainsi bénéficié de ce suivi de leur impregnation mercurielle associé à des recommandations alimentaires pour la réduire. Les taux de mercure étaient particulièrement élevés pour les femmes des communautés amérindiennes vivant en amont de Maripasoula. Plus de la moitié des femmes du pays Wayana (34 sur 66) avaient un taux de mercure dans les cheveux excédant les 10 µg/g de cheveux et 13 % de ces femmes présentaient des niveaux supérieurs à 20 µg/g et 1 parturiente avait un taux de 50 µg/g. Par contre, dans le bourg de Maripasoula et en aval, aucune des parturientes suivies ne dépassait le seuil de recommandations OMS.

Les contrôles intermédiaires réalisés dans le cas de taux d'impregnation supérieurs à 10 µg/g ont montré une diminution de l'impregnation des femmes suivies entre le premier et le deuxième prélèvement ce qui tendrait à montrer l'efficacité de la prévention réalisée lors des consultations médicales.

6

TERRY N., MAURY-BRACHET R., MAILLOT E., DEHLEGER M., DE M.B., and SOUDOU A. Gold-mining activities and mercury contamination of native amerindian communities in French Guiana: key role of fish in dietary uptake. *Environ. Health Perspect.* May 2001; 109 : 449-56

7 Le CNRS de Bordeaux 2 a réalisé une étude synthétique de l'impregnation mercurielle des poissons de Guyane à partir des analyses de poissons réalisées dans la région ces dix dernières années. Les résultats ont permis l'actualisation des supports de communication pour la prévention des risques liés au mercure

L'ARS prévoit pour 2014 :

- de déployer ses nouveaux outils de communication et de prévention sur l'ensemble des fleuves à risques ;
- d'étendre le suivi médical aux femmes en âge de procréer au moment de l'arrêt de la contraception avec une extension géographique au bassin de l'Oyapock considéré comme à risque et une implication des centres délocalisés de prévention et de soins (CDPS) qui ont vocation à travailler en partenariat avec la PMI sur ce dossier.

Par ailleurs, une étude du CNRS avec l'IRD (programme RIMNES) est en cours pour identifier et distinguer l'origine du mercure dont les résultats sont annoncés pour 2015.

Afin d'assurer un suivi et une prise en charge optimaux aux femmes enceintes et aux enfants à risque d'intoxication mercurielle, l'ARS souhaiterait avoir des réponses aux quatre questions suivantes :

1. Faut-il doser le mercure dans le sang du cordon ombilical chez les enfants nés de mères ayant une forte imprégnation mercurielle ? Dans ce cas à partir de quel taux de mercure capillaire ? Quelle serait alors la conduite à tenir chez ces enfants en fonction de leur taux de mercure ?
2. Quelles sont les modalités de suivi des enfants nés de mères ayant une forte imprégnation mercurielle capillaire, et quel est alors le taux de seuil de mercure chez la mère à considérer en fonction de l'âge de la grossesse ?
3. Quel est le seuil de mercure capillaire chez la mère à considérer pour envisager l'usage de chélateurs du mercure et dans ces cas selon quelle modalités ?
4. Quel est le seuil de mercure capillaire chez la mère à partir duquel il convient de discuter l'indication d'une interruption de grossesse ?

Par ailleurs, l'ARS souhaitait connaître la position de la DGS sur les tranches d'âge à surveiller par des dosages mercuriels. Faut-il étendre la surveillance à toutes les femmes en âge de procréer et aux enfants de moins de 7 ans vivant dans les zones géographiques à risque comme l'avait proposé la CIRE Antilles6Guyanne en 2008 ?

Les réponses à ces interrogations sont indispensables pour mieux orienter les actions publiques de prévention. Les actions de dépistage et d'information alimentaire seront cependant poursuivies. Cette question mobilise, outre l'ARS, les services de l'Etat, du Département (PMI), les élus locaux, les hôpitaux. Un pôle interministériel devrait être relancé début 2014 et il est donc nécessaire de disposer des réponses attendues afin de répondre également aux inquiétudes de la population.

Je vous remercie par avance de ces recommandations et vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur Général de la Santé, l'assurance de mes sincères salutations.

Le Directeur Général de l'Agence Régionale de
Santé de Guyane

Christian MEURIN

Annexe 3. Tableau de recherche dans la base de données *Medline*.

Types d'étude/sujet	Termes utilisés (équation de recherche)	Période de recherche	Nombre de référence
Exposition au mercure organique - Sources d'exposition -			
Recommandations		2010/2017	0
ETAPE 1	(((Mercury[mh] OR mercury[ti] OR Methylmercury compounds[mh] OR methylmercury[ti]) NOT Dental Amalgam[mh]) NOT (animals[mh] NOT (Humans[mh] AND animals[mh])))		
ET			
ETAPE 2	("Fishes"[Mesh] OR fish*[ti]) AND ("Amazona"[Mesh] OR amazon*[ti] OR "French Guiana"[Mesh] OR guiana[ti])		
ET			
ETAPE 3	(recommendation*[TI] OR guideline*[TI] OR statement*[TI] OR consensus[TI] OR position paper[TI] OR health planning guidelines[MH] OR practice guideline[PT] OR guideline[PT] OR Consensus Development Conference[PT] OR Consensus Development Conference, NIH[PT])		
Méta-analyses et revues systématiques		2010/2017	0
ETAPE 1 et 2			
ET			
ETAPE 4	(metaanalys*[TI] OR meta-analys*[TI] OR meta analysis[TI] OR systematic review*[TI] OR systematic overview*[TI] OR systematic literature review*[TI] OR systematical review*[TI] OR systematical overview*[TI] OR systematical literature review*[TI] OR systematic literature search[TI] OR meta-analysis[PT] OR cochrane database syst rev[TI]) NOT (recommendation*[TI] OR guideline*[TI] OR statement*[TI] OR consensus[TI] OR position paper[TI] OR health planning guidelines[MH] OR practice guideline[PT] OR guideline[PT] OR Consensus Development Conference[PT] OR Consensus Development Conference, NIH[PT])		
Essais contrôlés		2010/2017	1
ETAPE 1 et 2			
ET			
ETAPE 5	(random*[TIAB] OR random allocation[MH] OR double-blind method[MH] OR single-blind method[MH] OR cross-over studies[MH] OR randomized controlled trial[PT] OR Controlled Clinical Trial[PT] OR multicenter study[PT]) NOT ((recommendation*[TI] OR guideline*[TI] OR statement*[TI] OR consensus[TI] OR position paper[TI] OR health planning guidelines[MH] OR practice guideline[PT] OR guideline[PT] OR Consensus Development Conference[PT] OR Consensus Development Conference, NIH[PT]) OR (metaanalys*[TI] OR meta-analys*[TI] OR meta analysis[TI] OR systematic review*[TI] OR systematic overview*[TI] OR systematic literature review*[TI] OR systematical review*[TI] OR systematical overview*[TI] OR systematical literature review*[TI] OR systematic literature search[TI] OR meta-analysis[PT] OR cochrane database syst rev[TI]))		
Etudes comparatives		2010/2017	2
ETAPE 1 et 2			
ET			

ETAPE 6	(clinical trial*[TI] OR comparative stud*[TI] OR versus[TI] OR Clinical Trial[Publication Type:noexp] OR Comparative Study[PT]) NOT ((recommendation*[TI] OR guideline*[TI] OR statement*[TI] OR consensus[TI] OR position paper[TI] OR health planning guidelines[MH] OR practice guideline[PT] OR guideline[PT] OR Consensus Development Conference[PT] OR Consensus Development Conference, NIH[PT]) OR (metaanalys*[TI] OR meta-analys*[TI] OR meta analysis[TI] OR systematic review*[TI] OR systematic overview*[TI] OR systematic literature review*[TI] OR systematical review*[TI] OR systematical overview*[TI] OR systematical literature review*[TI] OR systematic literature search[TI] OR meta-analysis[PT] OR cochrane database syst rev[TAB] OR (random*[TIAB] OR random allocation[MH] OR double-blind method[MH] OR single-blind method[MH] OR cross-over studies[MH] OR randomized controlled trial[PT] OR Controlled Clinical Trial[PT] OR multicenter study[PT]))		
Etudes observationnelles		2010/2017	2
ETAPE 1 et 2			
ET			
ETAPE 7	(cohort*[TI] OR longitudinal stud*[TI] OR follow-up stud*[TI] OR prospective stud*[TI] OR retrospective stud*[TI] OR cohort studies[MH] OR longitudinal studies[MH] OR follow-up studies[MH] OR prospective studies[MH] OR Retrospective Studies[MH]) NOT ((recommendation*[TI] OR guideline*[TI] OR statement*[TI] OR consensus[TI] OR position paper[TI] OR health planning guidelines[MH] OR practice guideline[PT] OR guideline[PT] OR Consensus Development Conference[PT] OR Consensus Development Conference, NIH[PT]) OR (metaanalys*[TI] OR meta-analys*[TI] OR meta analysis[TI] OR systematic review*[TI] OR systematic overview*[TI] OR systematic literature review*[TI] OR systematical review*[TI] OR systematical overview*[TI] OR systematical literature review*[TI] OR systematic literature search[TI] OR meta-analysis[PT] OR cochrane database syst rev[TAB] OR (random*[TIAB] OR random allocation[MH] OR double-blind method[MH] OR single-blind method[MH] OR cross-over studies[MH] OR randomized controlled trial[PT] OR Controlled Clinical Trial[PT] OR multicenter study[PT]) OR (clinical trial*[TI] OR comparative stud*[TI] OR versus[TI] OR Clinical Trial[Publication Type:noexp] OR Comparative Study[PT]))		
Reviews		2010/2017	1
ETAPE 1 et 2			
ET			
ETAPE 8	review[TI] OR review[PT]		
Etudes de cas		2010/2017	0
ETAPE 1 et 2			
ET			

ETAPE 9	(case stud*[TI] OR case report*[TI] OR case reports[PT]) NOT ((recommendation*[TI] OR guideline*[TI] OR statement*[TI] OR consensus[TI] OR position paper[TI] OR health planning guidelines[MH] OR practice guideline[PT] OR guideline[PT] OR Consensus Development Conference[PT] OR Consensus Development Conference, NIH[PT]) OR (metaanalys*[TI] OR meta-analys*[TI] OR meta analysis[TI] OR systematic review*[TI] OR systematic overview*[TI] OR systematic literature review*[TI] OR systematical review*[TI] OR systematical overview*[TI] OR systematical literature review*[TI] OR systematic literature search[TI] OR meta-analysis[PT] OR cochrane database syst rev[TI]) OR (random*[TIAB] OR random allocation[MH] OR double-blind method[MH] OR single-blind method[MH] OR cross-over studies[MH] OR randomized controlled trial[PT] OR Controlled Clinical Trial[PT] OR multicenter study[PT]) OR (clinical trial*[TI] OR comparative stud*[TI] OR versus[TI] OR Clinical Trial[Publication Type:noexp] OR Comparative Study[PT]) OR (cohort*[TI] OR longitudinal stud*[TI] OR follow-up stud*[TI] OR prospective stud*[TI] OR retrospective stud*[TI] OR cohort studies[MH] OR longitudinal studies[MH] OR follow-up studies[MH] OR prospective studies[MH] OR Retrospective Studies[MH]))		
Autres études		2010/2017	23
ETAPE 1 et 2			
ET			
ETAPE 10	NOT ((recommendation*[TI] OR guideline*[TI] OR statement*[TI] OR consensus[TI] OR position paper[TI] OR health planning guidelines[MH] OR practice guideline[PT] OR guideline[PT] OR Consensus Development Conference[PT] OR Consensus Development Conference, NIH[PT]) OR (metaanalys*[TI] OR meta-analys*[TI] OR meta analysis[TI] OR systematic review*[TI] OR systematic overview*[TI] OR systematic literature review*[TI] OR systematical review*[TI] OR systematical overview*[TI] OR systematical literature review*[TI] OR systematic literature search[TI] OR meta-analysis[PT] OR cochrane database syst rev[TI]) OR (random*[TIAB] OR random allocation[MH] OR double-blind method[MH] OR single-blind method[MH] OR cross-over studies[MH] OR randomized controlled trial[PT] OR Controlled Clinical Trial[PT] OR multicenter study[PT]) OR (clinical trial*[TI] OR comparative stud*[TI] OR versus[TI] OR Clinical Trial[Publication Type:noexp] OR Comparative Study[PT]) OR (cohort*[TI] OR longitudinal stud*[TI] OR follow-up stud*[TI] OR prospective stud*[TI] OR retrospective stud*[TI] OR cohort studies[MH] OR longitudinal studies[MH] OR follow-up studies[MH] OR prospective studies[MH] OR Retrospective Studies[MH]) OR (case stud*[TI] OR case report*[TI] OR case reports[PT]))		
Exposition au mercure organique - Mercure sanguin et capillaire -			
Recommandations		2010/2017	0
ETAPE 1			
ET			
ETAPE 11	(Mercury/blood[mh] OR Methylmercury Compounds/blood[mh] OR blood[ti] OR Hair mercury[ti] OR hair[mh])		
ET			
ETAPE 12	(Men[mh] OR women[mh] OR Adolescent[mh] OR Adult[mh] OR Child[mh] OR Infant[mh] OR Pregnant Women[mh] OR Fetus[mh])		
ET			
ETAPE 13	(Environmental Monitoring[mh] OR Environmental Exposure[majr])		
Méta-analyses et revues systématiques		2010/2017	1
ETAPE 1, 11, 12 et 13			
ET			
ETAPE 4			
Essais contrôlés		2010/2017	6

ETAPE 1, 11, 12 et 13		
ET		
ETAPE 5		
Etudes comparatives	2010/2017	4
ETAPE 1, 11, 12 et 13		
ET		
ETAPE 6		
Etudes observationnelles	2010/2017	35
ETAPE 1, 11, 12 et 13		
ET		
ETAPE 7		
Reviews	2010/2017	1
ETAPE 1, 11, 12 et 13		
ET		
ETAPE 8		
Etudes de cas	2010/2017	5
ETAPE 1, 11, 12 et 13		
ET		
ETAPE 9		
Autres études	2010/2017	198
ETAPE 1, 11, 12 et 13		
ET		
ETAPE 10		
Exposition au mercure organique - Mercure dans le lait maternel -		
Recommandations	2010/2017	0
ETAPE 1		
ET		
ETAPE 14	("Breast Feeding"[Mesh] OR "Milk, Human"[Mesh] OR breastfeeding[ti] OR milk[ti])	
Méta-analyses et revues systématiques	2010/2017	0
ETAPE 1 et 14		
ET		
ETAPE 4		
Essais contrôles	2010/2017	1
ETAPE 1 et 14		
ET		
ETAPE 5		
Etudes comparatives	2010/2017	2
ETAPE 1 et 14		
ET		
ETAPE 6		
Etudes observationnelles	2010/2017	5
ETAPE 1 et 14		
ET		
ETAPE 7		
Reviews	2010/2017	1
ETAPE 1 et 14		
ET		
ETAPE 8		
Etudes de cas	2010/2017	1
ETAPE 1 et 14		
ET		
ETAPE 9		
Autres études	2010/2017	40
ETAPE 1 et 14		
ET		

ETAPE 10

Exposition au mercure organique - Neurotoxicité -		
Recommandations	2012/2017	0
ETAPE 15	((((Mercury[mh] OR mercury[ti] OR Methylmercury compounds[mh] OR methylmercury[ti]) NOT Dental Amalgam[mh])) NOT (rat[ti] OR rats[ti] OR mice*[ti] OR mouse[ti] OR dog[ti] OR dogs*[ti] OR monkey*[ti] OR pig[ti] OR pigs[ti] OR sheep*[ti] OR horse*[ti] OR zoo*[ti] OR elephant*[ti] OR goat*[ti] OR canine[ti] OR bovine[ti] OR cattle[ti] OR foal[ti] OR cow*[ti] OR rodent*[ti] OR murine*[ti] OR rabbit*[ti] OR foal*[ti] OR drosoph*[ti] OR bear*[ti])) OR (((Mercury[mh] OR mercury[ti] OR Methylmercury compounds[mh] OR methylmercury[ti]) NOT Dental Amalgam[mh]))	
ET		
ETAPE 16	(Mercury Poisoning, Nervous System[mh] OR Neuropsychological Tests[Mesh] OR Nervous System[majr] OR Nervous System Diseases[majr] OR neurological[ti] OR neurotoxic*[ti])	
Méta-analyses et revues systématiques	2012/2017	3
ETAPE 15		
ET		
ETAPE 4		
Essais contrôles	2012/2017	3
ETAPE 15		
ET		
ETAPE 5		
Etudes comparatives	2012/2017	7
ETAPE 15		
ET		
ETAPE 6		
Etudes observationnelles	2012/2017	22
ETAPE 15		
ET		
ETAPE 7		
Reviews	2012/2017	27
ETAPE 15		
ET		
ETAPE 8		
Etudes de cas	2012/2017	16
ETAPE 15		
ET		
ETAPE 9		
Autres études	2012/2017	169
ETAPE 15		
ET		
ETAPE 10		
Exposition au mercure organique - Dépistage -		
Recommandations		0
ETAPE 1		
ET		
ETAPE 17	(("Mass Screening"[MeSH] OR "Neonatal Screening"[MeSH] OR screen*[TI] OR test[TI] OR tests[TI] OR testing[TI] OR detection*[TI])	
ET		
ETAPE 18	(Pregnancy[mh] OR pregnan*[ti] OR Breast Feeding[mh] OR breastfeeding[ti] OR newborn*[ti] OR Infant[mh] OR child*[ti] OR Child[mh] OR infant*[ti])	
Méta-analyses et revues systématiques		0
ETAPE 1, 17 et 18		

ET		
ETAPE 4		
Essais contrôles		4
ETAPE 1, 17 et 18		
ET		
ETAPE 5		
Etudes comparatives		6
ETAPE 1, 17 et 18		
ET		
ETAPE 6		
Etudes observationnelles		3
ETAPE 1, 17 et 18		
ET		
ETAPE 7		
Reviews		3
ETAPE 1, 17 et 18		
ET		
ETAPE 8		
Etudes de cas		2
ETAPE 1, 17 et 18		
ET		
ETAPE 9		
Autres études		25
ETAPE 1, 17 et 18		
ET		
ETAPE 10		
Exposition au mercure organique - Chélation -		
Recommandations	2010/2017	0
ETAPE 19	((Mercury[mh] OR mercury[tij] OR Methylmercury compounds[mh] OR methylmercury[tij] OR Mercury Poisoning[mh] OR Mercury Poisoning, Nervous System[mh] OR pregnancy[mh] OR pregnan*[tij]) NOT Dental Amalgam[mh])	
ET		
ETAPE 20	((dimercaptopropanesulfonic acid[tij] OR DMPS[tij] OR DMSA[tij] OR Succimer[mh] OR succimer[tij] OR Unithiol[Mesh] OR unithiol[tij] OR "1,2-dimercaptopropane"[Supplementary Concept] OR "dimercaptosuccinic acid monomethyl ester"[Supplementary Concept] OR "2,3-dimercaptosuccinic acid monocyclohexyl ester"[Supplementary Concept] OR dimercaptopropane[tij] OR dimercaptosuccinic[tij])	
Méta-analyses et revues systématiques	2010/2017	0
ETAPE 19 et 20		
ET		
ETAPE 4		
Essais contrôles	2010/2017	1
ETAPE 19 et 20		
ET		
ETAPE 5		
Etudes comparatives	2010/2017	0
ETAPE 19 et 20		
ET		
ETAPE 6		
Etudes observationnelles	2010/2017	1
ETAPE 19 et 20		
ET		
ETAPE 7		
Reviews	2010/2017	22

ETAPE 20		
ET		
ETAPE 8		
Etudes de cas	2010/2017	17
ETAPE 19 et 20		
ET		
ETAPE 9		
Autres études	2010/2017	16
ETAPE 19 et 20		
ET		
ETAPE 10		
Exposition au mercure organique - Interruption thérapeutique de grossesse -		
Recommandations		0
ETAPE 19		
ET		
ETAPE 21	(("Abortion, Induced"[Mesh] OR "Abortion, Legal"[Mesh] OR abortion[tiab] OR pregnancy interrupt*[tiab]) NOT ("Abortion, Spontaneous"[Mesh] OR spontaneous abortion*[tiab]))	
Méta-analyses et revues systématiques		0
ETAPE 1 et		
ET		
ETAPE 4		
Essais contrôles		0
ETAPE 1 et		
ET		
ETAPE 5		
Etudes comparatives		1
ETAPE 1 et		
ET		
ETAPE 6		
Etudes observationnelles		0
ETAPE 1 et		
ET		
ETAPE 7		
Reviews		1
ETAPE 1 et		
ET		
ETAPE 8		
Etudes de cas		0
ETAPE 1 et		
ET		
ETAPE 9		
Autres études		7
ETAPE 1 et		
ET		
ETAPE 10		

MH ou MESH : Descripteur ; * : troncature ; TI : *title* ; TIAB : *title/abstract* ; PT : *publication type* ; MAJR : *mesh major topic*

Annexe 4. Principaux résultats des études menées en Guyane.

Type d'étude Auteur Année	Imprégnation Cordier et al. 1994, 1997 (112,113)	Alimentaire Fréry et al. 1999, 2001 (23,26)	Risque neuro Cordier et al. 1999, 2002 (77,78)	Imprégnation Boudan et al. 2004 (114,172)	Imprégnation Quénéel et al. 2007 (24)	Imprégnation Quénéel et al. 2007 (24)	Risque neuro Chevrier et al. 2009 (173)	Imprégnation Fujimura et al. 2012 (174)
Lieu	Guyane	Haut Maroni (Amont de Maripasoula)	Maroni	Sinnamary	Maroni (Aval Maripasoula)	Oyapock	Haut Maroni, Awala	Haut Maroni (Amont de Maripasoula)
Date	1994	1997	1997-1998	2001	2002	2004	2005	2004 à 2009
Nombre d'inclusion	500	235	648	285	740	325	130	387
Homme	124	121	-	68	430	181	54	153
Femme	131	114	270	123	310	144	76	234
Enfant	136	-	378	94	-	-	-	-
Femme enceinte	109	-	-	-	-	-	-	-
Hg moyen en µg/g (P95)	3	10,6	-	1,8 (9,8)	1,7 à 3,6 *	1,5 à 7,2 *	12,2	7,2 à 12,8
Homme	3,9	10,5	-	2,8	-	-	-	9,4
Femme	2,4	10,9	6,1	1,4	-	-	3,5 à 12,9 *	9,9
Enfant	2,5	-	4,3	1,4 (4,8)	-	-	2,1 à 10,5 *	-
Femme enceinte	1,6	-	-	-	-	-	-	-
Femme en âge de procréer (15-45 ans)	-	-	-	1,2 (7,9)	-	-	-	-
Taux > 10 µg/g	10,4 %	57,4 %	-	4,9 %	2,4 %	0,7 à 18,2 %*	-	30 %
Adulte	12,2 %	64 %	34,5 %	6,3 %	-	-	84%	-
Enfant	11,8 %	50 %	27 %	2,1 %	1,6 %	10 à 41,7%*	54%	-
Femme enceinte	4,6 %	-	-	-	-	-	-	-
Femme en âge de procréer (15-45 ans)	-	-	-	0 %	2,2%	0,0 à 21,7 % *	-	-

En italique : moyenne arithmétique

* selon la localité

 **Mercure dans les poissons et grossesse,**
se protéger **FLEUVE APPROUAGUE**
en évitant les mauvais poissons

Sur l'Approuague, ces poissons* prédateurs contiennent du mercure.
Evitez les pendant la grossesse et l'allaitement et pour l'alimentation des jeunes enfants.

		
Petit dent chien ^c	Jammengouté ^c	Aïmara ^c
		
Torch tig ^c	Piraye de nuit ^c	Palika ^c

Photos poissons : P-Y. Le Bail, droits réservés | Lors du suivi de votre grossesse, demandez conseil à votre sage-femme ou à votre médecin

* Ces données (Approuague / juin 2013) seront régulièrement actualisées. C>Créole 

 **Mercure dans les poissons et grossesse,**
se protéger **FLEUVE APPROUAGUE**
avec les bons poissons

Ces poissons* non prédateurs pauvres en mercure **peuvent être consommés sans risque.**

				
Koumarou ^c	Pakoussine ^c	Banan, Parizien ^c	Karp jonn ^c	Karp rouge ^c
				
Goré so ^c	Goré rivier ^c	Goré Jonn ^c	Goré ^c	Yaya grojé ^c

Gorés toutes espèces

Photos poissons : P-Y. Le Bail, droits réservés | Lors du suivi de votre grossesse, demandez conseil à votre sage-femme ou à votre médecin

* Ces données (Approuague / juin 2013) seront régulièrement actualisées. C>Créole 



Mercure dans les poissons et grossesse, **se protéger**

FLEUVE COMTÉ

en évitant les mauvais poissons

Sur la Comté, ces poissons* prédateurs contiennent du mercure.

Évitez les pendant la grossesse et l'allaitement et pour l'alimentation des jeunes enfants.



Petit dent chien^c



Jammengouté^c



Aimara^c



Torch tig^c



Piraye de nuit^c



Acoupa rivière^c

Photos poissons : P-Y. Le Bail, droits réservés

* Ces données (Comté / juin 2013) seront régulièrement actualisées.

C>Créole

Lors du suivi de votre grossesse, demandez conseil à votre sage-femme ou à votre médecin



Mercure dans les poissons et grossesse, **se protéger**

FLEUVE COMTÉ

avec les bons poissons

Ces poissons* non prédateurs pauvres en mercure **peuvent être consommés sans risque.**



Koumarou^c



Pakoussine^c



Coullilata^c



Karp jonn^c



Goré so^c



Goré rivière^c



Goré Jonn^c



Goré^c

Gorés toutes espèces

Photos poissons : P-Y. Le Bail, droits réservés

* Ces données (Comté / juin 2013) seront régulièrement actualisées.

C>Créole

Lors du suivi de votre grossesse, demandez conseil à votre sage-femme ou à votre médecin





Mercure dans les poissons et grossesse, **se protéger** FLEUVE MANA en évitant les mauvais poissons

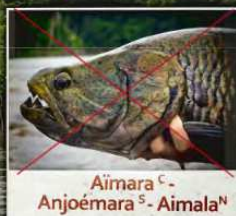
Sur la Mana, ces poissons* prédateurs contiennent du mercure.
Évitez les pendant la grossesse et l'allaitement et pour l'alimentation des jeunes enfants.



Bata wi^C - Deeman^N



Torch Tig^C -
Spigri kati^S - Wi, Lowi^N



Aimara^C -
Anjoémara^S - Aimala^N



Nez Cassé^C -
Stonweti^S - Asina siba^N



Jammengouté^C -
Paypay^N



Piraye de nuit^C -
Pireng^S



Zaran, Anchwa^C



Patagaye^C - Pataka^N

Photos poissons : P-Y. Le Bail, droits réservés

* Ces données (Mana / juin 2013) seront régulièrement actualisées.

C>Créole
S>Saramaka

Lors du suivi de votre grossesse, demandez conseil à votre sage-femme ou à votre médecin

N>Nengé



Mercure dans les poissons et grossesse, **se protéger** FLEUVE MANA avec les bons poissons

Ces poissons* non prédateurs pauvres en mercure peuvent être consommés sans risque.



Koumarou^C -
Weti koemaloe^N



Pakoussine^C -
Pakoesi^S - Mabé^N



Pakou^C



Banay, Parizien^C -
Djogoe^S - Apaolobi^N



Prapra soleil^C - Sanfisi^N



Goré so^C -
Pataede wawa^N



Goré john^C - Wawa^N



Coulilata^C - Koumata^N



Karp john^C - Warakoe^S -
Weti wakou^N



Parasi So^C -
Kwasimama^N

Cores toutes espèces

Photos poissons : P-Y. Le Bail, droits réservés

* Ces données (Mana / juin 2013) seront régulièrement actualisées.

C>Créole
S>Saramaka

Lors du suivi de votre grossesse, demandez conseil à votre sage-femme ou à votre médecin

N>Nengé





Mercure dans les poissons et grossesse, **se protéger** en évitant les mauvais poissons

FLEUVE MARONI

Sur le Maroni, ces poissons* prédateurs contiennent du mercure. **Évitez les pendant la grossesse et l'allaitement et pour l'alimentation des jeunes enfants.**

 Ékém ^W - Bata w ⁱ - Deeman ^N	 Huluw ^W - Wi, low ^N - Spigri kati ^S - Torch tig ^C	 Mitala ^W - Paypay ^N - Jammengouté ^C	 Mitala ^W - Paypay ^N - Jammengouté ^C
 Aimala ^W - Anjoémara ^S - Aimara ^C	 Patakasi ^W - Pataka ^N - Patagaye ^C	 Matawalé ^W - Toekoenali ^N	 Peone ^W - Pireng ^S - Piraye de nuit ^C
 Lik ^W - Kaweli ^N - Katvis ^S - Pakira ^C	 Halataway ^W - Zadoe ^N - dent chien ^C	 Lokamo ^W - Stonwet ^S - Asina Sila ^N - Nez Cassé ^C	 Haikané ^W - Saadenki ^N

Photos poissons : P-Y. Le Bail, droits réservés

* Ces données (Haut Maroni / juin 2013) seront régulièrement actualisées.

W>Wayana S>Saramaka N>Nengé C>Créole

Lors du suivi de votre grossesse, demandez conseil à votre sage-femme ou à votre médecin

ars



Mercure dans les poissons et grossesse, **se protéger** avec les bons poissons

FLEUVE MARONI

Ces poissons* non prédateurs pauvres en mercure **peuvent être consommés sans risque.**

 Watau Jaiké ^W - Pacou ^C	 Asitau ^W - Weti koemaloe ^N - Koumarou ^C	 Pasina ^W - Pakoesi ^S - Mabé ^N - Pacoussine ^C	 Laku ^W - Apinélé ^N - Stone fisi ^S - Pakousi ^C
 Kaounali ^W - Weti wakou ^N - Karp jonn ^C - Warakoe ^S	 Pelé ^W - Pataede wawa ^N - Goré so ^C	 Kawawa ^W - Wawa, koko ^N	 Walé walé ^W - Kwasimama ^N - Parasi So ^C
 Walak ^W - Lebi wakou ^N - Karp blé ^C	 Alumasi ^W - Koumata ^N - Coulilata ^C	 Kulumata ^W - Koumata ^N - Coulilata peni ^C	 Molokoime ^W - Maloko ^N - Moloko Blanc ^C
 Kulijasek ^W - Prapra soleil ^N - Sanfisi ^C			

Photos poissons : P-Y. Le Bail, droits réservés

* Ces données (Haut Maroni / juin 2013) seront régulièrement actualisées.

W>Wayana S>Saramaka N>Nengé C>Créole

Lors du suivi de votre grossesse, demandez conseil à votre sage-femme ou à votre médecin

ars



Mercure dans les poissons et grossesse, **se protéger** en évitant les mauvais poissons

FLEUVE OYAPOCK

Sur l'Oyapock, ces poissons* prédateurs contiennent du mercure. **Évitez les pendant la grossesse et l'allaitement et pour l'alimentation des jeunes enfants.**



Pilasikwaï^{Wi} - Nez cassé^C



Pilapuku^{Wi}



Aika^{Wi} - Grand dent chien^C



Talés^{Wi} - Patagai^C



Talét^{Wi} - Aïmara^C



Matupe^{Wi} - Jamegouté^C



Suluwi^{Wi} - Torch tig^C

Photos poissons : P-Y. Le Bail, droits réservés

* Ces données (Oyapock / juin 2013) seront régulièrement actualisées. C>Créole Wi>Wayampi

Lors du suivi de votre grossesse, demandez conseil à votre sage-femme ou à votre médecin



Mercure dans les poissons et grossesse, **se protéger** avec les bons poissons

FLEUVE OYAPOCK

Ces poissons* non prédateurs pauvres en mercure **peuvent être consommés sans risque.**



Koumalu^{Wi}
Koumarou^C



Paku^{Wi}
Pakou^C



Pakupitâ^{Wi}
Pakoussine^C



Pakusi^{Wi}
Pakoussine^C



Walakoupila^{Wi}
Karp rouj^C



Yalaki^{Wi}
Parasi So^C



Pikiteau^{Wi} - Yaya^C



Akalayulupoko^{Wi}



Walaku tawa^{Wi}
Karp Jonn^C



Yaniâ^{Wi}
Goré So^C



Wala wala^{Wi}
Goré rivier^C



Wala wala^{Wi}
Goré^C



Kulimata^{Wi}
Kouilata^C



Palassi^{Wi}
Poson banann^C

Photos poissons : P-Y. Le Bail, droits réservés

* Ces données (Oyapock / juin 2013) seront régulièrement actualisées. C>Créole Wi>Wayampi

Lors du suivi de votre grossesse, demandez conseil à votre sage-femme ou à votre médecin





Mercure dans les poissons et grossesse, **se protéger** en évitant les mauvais poissons

FLEUVE SINNAMARY
LAG PETIT SAUT

Sur le Sinnamary et le lac Petit Saut, ces poissons* prédateurs contiennent du mercure.

Évitez les pendant la grossesse et l'allaitement et pour l'alimentation des jeunes enfants.



Kouman kouman^c



Aimara^c



Grand dent chien^c



Palika^c



Petit dent chien^c

Photos poissons : P-Y. Le Bail, droits réservés

* Ces données (Sinnamary / juin 2013) seront régulièrement actualisées.

C>Créole

Lors du suivi de votre grossesse, demandez conseil à votre sage-femme ou à votre médecin

ars
Agence Régionale de Santé
Guyane