

Maisons-Alfort, le 21 octobre 2002

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition au mercure des femmes enceintes et allaitantes et des jeunes enfants

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments a été saisie le 22 janvier 2002 par la Direction générale de la santé d'une demande d'évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition au mercure des femmes enceintes et allaitantes et des jeunes enfants.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Résidus et contaminants chimiques et physiques", réuni les 19 juin et 30 septembre 2002, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant.

1 SOURCES DE MERCURE

Le mercure¹ est un élément naturellement présent dans le sol et les roches, ainsi que dans les lacs, les cours d'eau et les océans. L'écorce terrestre, qui rejette environ 2700 à 6000 tonnes de mercure par an dans l'atmosphère, représente la principale source de ce métal dans l'environnement. Au mercure provenant de ces sources naturelles s'ajoute le mercure rejeté dans l'environnement par les activités humaines, notamment la transformation des pâtes à papier, l'exploitation minière et la combustion des déchets et des combustibles fossiles.

2 DONNEES GENERALES SUR LE MERCURE ET LE METHYLMERCURE (MeHg)

Le mercure est un métal qui existe dans l'environnement sous différentes formes physico-chimiques et présente des propriétés diverses. Très volatil sous sa forme inorganique, il est en revanche très toxique et facilement bioaccumulable sous sa forme méthylée. Le méthylmercure (MeHg) est en effet facilement absorbé et difficilement excrété par les organismes vivants. Présent à de faibles concentrations dans l'eau ou les sédiments, il peut se concentrer très fortement dans les organismes aquatiques et plus particulièrement les poissons carnivores.

La bio-méthylation du mercure inorganique en MeHg est mise en évidence dans les sédiments ainsi que chez les organismes marins (poissons, coquillages...). La réaction de méthylation du mercure peut se dérouler dans le compartiment marin, plus particulièrement dans la zone anaérobie des sédiments. Le MeHg ainsi produit est ensuite concentré par le phytoplancton et le zooplancton puis bioaccumulé par les poissons.

La source d'exposition majeure au MeHg pour l'homme est la consommation de poissons chez lesquels le mercure est essentiellement sous forme de MeHg. La quantité de MeHg varie selon l'espèce, l'âge et la taille des poissons. Les teneurs peuvent varier selon la contamination de l'environnement de 1 ppm à 10 ppm.

Le MeHg est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal et dans une forte proportion (environ 95 %). Il passe dans le courant sanguin où 90 % sont fixés sur l'hémoglobine ou sur des protéines plasmatiques. Il franchit rapidement la barrière hémato-encéphalique du fait de sa liposolubilité et probablement aussi par formation de complexes MeHg-cystéine. Le MeHg passe également la barrière fœto-placentaire et gagne le cerveau du fœtus où il s'accumule (environ 10% du stock de MeHg).

L'organe cible de l'exposition au MeHg est le cerveau, tant chez l'adulte que chez le fœtus. Des effets portant sur le système cardio-vasculaire et immunitaire sont décrits, mais ont été moins étudiés que les effets neurotoxiques.

La demi-vie corporelle du MeHg a été estimée à 70-80 jours et la demi-vie sanguine, à 48-53 jours. Les indicateurs d'exposition au MeHg sont les concentrations sanguines et capillaires. Dans les conditions d'équilibre, le rapport entre la concentration capillaire et la concentration sanguine est estimé sensiblement égal à 250. Ainsi, la mesure du mercure organique sanguin, à défaut du mercure total sanguin, et celle du mercure capillaire constituent de bons indicateurs (en l'absence de contamination exogène) de l'imprégnation mercurielle de l'organisme.

Chez les sujets fortement exposés au MeHg, les pourcentages de mercure total retrouvé dans le sang total, le plasma, le lait maternel, le foie et les urines sont respectivement de 7 %, 22 %, 39 %, 16-40 %, 73 %. Des autopsies réalisées au Japon² ont permis d'estimer que la concentration en mercure total du foie et du rein est de l'ordre de centaines de nanogramme par gramme, et dans le système nerveux central de l'ordre de quelques dizaines de nanogramme par gramme. 80% du mercure total sont sous forme de MeHg dans ces organes.

3 DONNEES CLINIQUES

Les données cliniques et toxicologiques disponibles sont issues des observations effectuées à l'occasion des accidents de Minamata et Niigata au Japon dans les années 1960, et des intoxications massives survenues dans les années 1970 en Irak.

3.1 *Intoxications de Minamata et Niigata au Japon*

A Minamata, plus de 2 000 personnes ayant consommé du poisson contaminé seront reconnues, au fil des années, intoxiquées. Un groupe d'experts suédois a révisé les données de Minamata et de Niigata en détail et conclut que :

- les informations disponibles étaient limitées sur les niveaux d'exposition qui ont entraîné des intoxications ;
- plusieurs années se sont écoulées à Minamata entre l'identification des patients ayant des symptômes neurologiques et l'identification de l'agent causal ;
- les données d'exposition disponibles sont difficiles à interpréter car le temps de recueil des échantillons est souvent imprécis ;
- la méthode d'analyse et sa validité ne sont pas explicitées.

En conséquence, il n'a pas été possible d'associer niveau d'exposition et signes cliniques.

Cependant, 25 enfants exposés *in utero* au MeHg et ayant présenté des troubles du développement ont pu être identifiés. Treize des mères n'avaient aucun symptôme lié à l'exposition mercurielle durant la grossesse, 5 se plaignaient de paresthésies, 3 de fatigue et une de vomissements.

L'ensemble des enfants avait des troubles sévères avec un retard mental, des convulsions. Les niveaux d'exposition mesurés dans les cheveux durant une période de 1 à 6 ans après la naissance variaient de 6 à 100 ppm chez les enfants et de 2 à 191 ppm chez les mères.

Peu d'études ont été conduites après "l'épidémie" de Minamata sur les enfants présentant des troubles moins sévères. Aucune ne peut être interprétée facilement en raison de l'absence de niveau d'exposition individuelle et de précisions sur les modalités de suivi.

A Niigata, l'agent causal a été identifié plus tôt et il existe des données sur les teneurs de MeHg dans le sang et dans les cheveux. Le groupe d'experts a établi que les teneurs de mercure dans les cheveux, au début des troubles, étaient généralement supérieures à 200 ppm, même si le niveau relevé chez un patient était de seulement 50 ppm. Quarante sept femmes enceintes exposées au MeHg ont été identifiées dont 13 présentaient des teneurs dans les cheveux supérieures à 50 ppm ; un seul enfant a été identifié comme porteur de troubles en rapport avec l'exposition *in utero*. La teneur de mercure était de 293 ppm dans les cheveux de la mère contre 77 ppm dans les cheveux de l'enfant. Cet enfant avait été également nourri au sein pendant les deux premiers mois de la vie.

S'il est difficile d'établir une relation entre l'exposition et les effets à partir de ces données, elles indiquent clairement que des enfants présentant des troubles sévères peuvent naître de mères chez lesquelles n'étaient observés que des symptômes discrets ou pas de symptôme.

3.2 Intoxication en Irak

Pendant l'hiver 1971-1972, une intoxication collective au MeHg est survenue en Irak dont la source était le pain issu de graines traitées avec du MeHg utilisé alors comme fongicide. L'intoxication en Irak diffère de celle du Japon au moins sur 3 points importants :

- l'exposition a été limitée à une courte période de temps ;
- l'agent causal a été rapidement identifié ;
- le mercure a été mesuré par une technique d'absorption atomique.

Ces éléments expliquent l'intérêt porté à cette intoxication collective dans la détermination d'une relation dose/effet.

Baucoup d'enfants ont été soumis à une exposition prénatale ou postnatale. Les effets de l'exposition prénatale sur le développement cérébral ont été étudiés chez des enfants qui sont décédés.

Plus de 80 enfants exposés *in utero* ont été examinés et leur niveau d'exposition prénatale estimé. La présentation clinique était identique à celle rapportée au Japon. En se fondant sur le niveau maximal de mercure dans les cheveux de la mère pendant la grossesse et sur deux effets critiques, l'examen neurologique de l'enfant et l'âge de ses premiers pas, une relation effet-dose pour l'exposition prénatale a été déterminée rétrospectivement.

A partir de ces constatations, il a été estimé que l'exposition prénatale à des niveaux correspondant à une teneur dans les cheveux de la mère de 7 à 10 ppm, pouvait altérer le développement du système nerveux central.

L'extrapolation des relations établies à partir des données irakiennes aux populations exposées chroniquement au MeHg par la consommation de poissons doit cependant se faire avec prudence car ces relations ont été établies à partir de populations exposées au MeHg de manière massive et sur une courte durée.

4 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

De nombreuses populations dans le monde consommant de manière importante du poisson, des études épidémiologiques ont été entreprises pour évaluer si la consommation fréquente de poissons pouvait constituer un risque pour les enfants. Ces études se sont donc intéressées à l'exposition prénatale et son association avec le développement de l'enfant puisque le développement cérébral apparaît être le processus le plus sensible à la toxicité du MeHg. Trois grandes études peuvent être soulignées : Nouvelle-Zélande, Iles des Seychelles et Iles Féroé.

4.1 *Etude néo-zélandaise*

Afin d'évaluer l'impact du MeHg sur des enfants nés de mères ayant une forte consommation de poissons durant leur grossesse, les autorités néo-zélandaises ont recruté une cohorte de 74 couples mère-enfant.

L'exposition a été appréciée par la mesure du MeHg dans l'ensemble du cheveu maternel. L'impact sur le développement neuronal sur les enfants âgés de 4 ans a été évalué par le Denver Developmental Screening Test ainsi que par des tests de vision et de sensibilité. La prévalence des retards au développement était plus importante dans le groupe dont les mères avaient une exposition élevée (niveau supérieur à 6 ppm) comparée au groupe des enfants de mères ayant des teneurs capillaires plus basses. Les enfants (61 sur 74) ont été de nouveau examinés vers l'âge de 6-7 ans à l'aide de tests plus performants³ (recommandés par le groupe de l'OMS pour l'étude de la neurotoxicité liée à l'exposition au plomb).

En conclusion, après analyse des résultats, **les principales variables permettant d'expliquer les différences de scores aux tests entre les deux populations exposées ont été attribuées à l'origine ethnique, l'éducation, l'âge de la mère et le sexe de l'enfant. L'exposition de la mère au mercure n'a pas pu être retenue comme un facteur explicatif des retards comportementaux observés ultérieurement chez les enfants.**

4.2 *Etudes de la République des Seychelles*

Plus de 80 % de la population des Seychelles consomme du poisson, au moins une fois par jour ; le poisson est la principale source de protéines alors que les mammifères marins ne sont pas consommés. La République des Seychelles, située loin de tout continent et de grands centres de population, n'a pas de source industrielle locale pouvant engendrer une

contamination environnementale. Elle est aussi distante des autres sources de pollution. La population est généralement en bonne santé avec une faible incidence du tabagisme maternel, de l'usage de l'alcool (5 % contre 25 % dans les îles Féroé) ou de substances illicites. Deux études ont été conduites avec l'aide du gouvernement des Seychelles :

- une étude pilote en 1983, étude préalable à une large étude longitudinale. Cette étude pilote a été conduite pour identifier les variables de l'étude principale et pour déterminer le nombre d'enfants qui devra être évalué pour obtenir une puissance suffisante de l'étude ;
- une étude prospective longitudinale en double aveugle avec des évaluations à 6,5 mois, 19 mois, 29 mois, 66 mois et 96 mois.

Le mercure capillaire maternel a été utilisé comme indicateur biologique de l'exposition corporelle et donc comme un indicateur de l'exposition fœtale. La cohorte était constituée de 740 couples mère/enfant. Les informations disponibles étaient plus précises et les évaluations ont utilisé des mesures sophistiquées du développement de l'enfant à l'aide d'une batterie de tests psychologiques appropriés à l'âge des enfants. Le sexe, l'habitat, l'allaitement maternel, le poids de naissance ont été identifiés comme des facteurs influençant le développement de l'enfant. En revanche, les auteurs⁴, en dépit de tests intensifs et répétés sur les deux études, **n'ont pas mis en évidence de troubles significatifs du développement chez ces enfants en rapport avec la teneur de mercure capillaire maternel, indicateur de l'exposition fœtale.**

Récemment, répondant à deux suggestions de l'Académie des Sciences des Etats-Unis (National Academy of Sciences) dans son évaluation de la toxicité du MeHg, les auteurs⁵ ont ré-analysé leurs données et ont conclu à un effet bénéfique ; la consommation de poisson, bien qu'associée à l'augmentation des teneurs en mercure, pourrait refléter le bénéfice alimentaire de cette consommation. **Dans une population exposée au MeHg provenant de la consommation du poisson de l'océan, ils ne constatent aucun effet indésirable.**

4.3 Etude des Iles Féroé

La population des Iles Féroé est susceptible d'être exposée à des niveaux de mercure élevés. Dans ces îles localisées dans le Nord de l'Atlantique, entre l'Ecosse et l'Islande, on consomme de manière importante les mammifères marins et les poissons comme source de protéines.

Concernant cette population, 3 rapports ont été publiés : une étude pilote en 1992, une cohorte de nouveau-nés en 1995 et une étude chez des enfants de 7 ans en 1997⁶. Ces études ont été réalisées pour caractériser les niveaux d'exposition de la mère et des fœtus et déterminer s'il existe une association entre l'exposition au mercure *in utero* et des effets indésirables observés (troubles de l'attention, de l'apprentissage, de la mémoire, une diminution des activités motrices et visio-spatiales chez les enfants de 7 ans).

Le traitement statistique des données permet de mettre en relation une ou plusieurs anomalies à des tests révélant un moins bon développement neuro-comportemental et l'exposition prénatale mesurée par les teneurs de mercure dans le sang du cordon ombilical. Ces relations n'apparaissent cependant pas si l'exposition prénatale est estimée à partir du dosage du mercure dans les cheveux de la mère. De même, il n'y a pas de lien

entre l'exposition postnatale et les anomalies observées au cours d'évaluations neurologiques réalisées à 1 et 7 ans. L'implication d'une exposition concomitante aux PCB⁷ reste posée. La concentration élevée en PCB⁸, observée dans les échantillons de lait maternel, n'a, en effet, été déterminée que dans une fraction de la cohorte.

En conclusion, si cette étude évoque une relation entre l'exposition prénatale et un moins bon développement neuro-comportemental, il n'est pas possible de déterminer si les effets observés résultent de l'exposition au MeHg, aux PCB, à une combinaison des deux, ou de facteurs de confusion.

5 CONCLUSIONS DES ETUDES CLINIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES

L'ensemble des données des études cliniques, en exposition accidentelle, converge pour retenir l'atteinte neurologique, secondaire à une exposition *in utero* et éventuellement post-natale, comme l'effet critique à prendre en considération. L'atteinte neurologique se traduit essentiellement par une moindre performance dans différents tests explorant le développement neuro-comportemental. Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer le pic d'exposition qui, durant la gestation, pourrait se révéler délétère.

Les études épidémiologiques actuellement disponibles, réalisées dans le cadre d'expositions chroniques, n'apportent pas de preuves quant à l'existence de troubles du développement neuro-comportemental en lien avec une exposition au MeHg à travers la consommation de poissons.

6 VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

Différentes instances nationales et internationales ont tenté de déterminer des doses journalières admissibles. Pour la plupart, ces valeurs ont été établies à partir des données provenant des cas d'exposition humaine au Japon et en Iraq ou des données épidémiologiques (Nouvelle Zélande, Iles des Seychelles, Iles Féroé) et prenant en compte l'effet neurotoxique.

Ces études ont pris en compte la spécificité de la population la plus sensible (le couple mère-enfant), sur un espace de temps prolongé, incluant les sous-groupes avec une consommation modérée de poissons et de mammifères marins (et qui pourraient être considérés, dans notre pays, comme de forts consommateurs).

Ces études, malgré d'indéniables qualités, postulent que les effets résultant de l'exposition au MeHg sont associés à l'apport quotidien. Elles supposent que les concentrations en mercure des cheveux, et parfois les concentrations sanguines, reflètent cet apport quotidien. Si au plan de la mesure cette affirmation est correcte, ces teneurs ne reflètent pas les variations temporelles. Les mesures ne permettent d'estimer qu'une teneur moyenne d'exposition alors qu'il est vraisemblable que les effets sur le développement neuro-comportemental, liés au MeHg, sont en rapport avec l'importance d'un pic d'exposition du fait de la consommation de poissons à forte concentration en mercure, pendant une fenêtre critique de la période fœtale.

Enfin, aucune étude n'a précisé la fréquence de consommation des différentes espèces de poisson.

Un point important est de savoir si ces valeurs sont établies pour la population en général ou pour protéger une sous-population comme les femmes en âge de procréer ou les jeunes enfants dont la vulnérabilité aux neurotoxiques est connue.

L'US Food and Drug Administration (FDA) a proposé une dose acceptable par jour de **0,4 µg/kg p.c./j.** Prenant en considération la sensibilité du développement neuro-comportemental de l'enfant exposé *in utero*, la FDA a diffusé des recommandations visant à limiter chez la femme en âge de procréer la consommation d'espèces de poissons connus pour contenir un niveau élevé de MeHg.

L'US Environmental Protection Agency (EPA), a retenu en 1994 une approche de type "benchmark dose" sur les résultats des 81 couples mère-enfant identifiés au cours de l'épidémie d'intoxication en Iraq. L'effet critique choisi est une prévalence de 10 % d'effets neurologiques. Une teneur de 11 µg/g de mercure dans les cheveux maternels est retenue ainsi qu'un facteur de sécurité intraspécifique de 10. La valeur proposée^{9 10} est de **0,1 µg/kg p.c./j.**

L'OMS¹¹ a fixé une Dose Hebdomadaire Tolérable Provisoire (DHTP) de **3,3 µg de MeHg/kg p.c./sem** (soit 0,46 µg/kg p.c./j) et de **5 µg de Hg-T/kg p.c./sem**, fondée sur l'évaluation du JECFA de 1972, reprise en 1989 qui soulignait l'accroissement du risque pour les femmes enceintes et les mères allaitantes. L'OMS¹² a jugé cependant que les données épidémiologiques étaient insuffisantes pour établir une valeur de référence particulière pour ces groupes de populations. La DHTP n'a pas été réévaluée lors de la 59^{ème} réunion du JECFA (juin 2002) en l'absence de données suffisantes.

Le Canada¹³ applique la DHTP de l'OMS pour l'ensemble de la population mais, dans le but de protéger le fœtus et l'enfant, a fixé en 1998 une DHTP de **1,4 µg de MeHg/kg p.c./sem pour les femmes enceintes et allaitantes** (soit 0,2 µg/kg p.c./j).

En l'état actuel des connaissances, compte tenu que :

- aucune donnée n'est disponible pour évaluer le pic d'exposition qui pourrait se révéler délétère ;
- l'évaluation des apports quotidiens (ou hebdomadaires) résulte d'une corrélation incertaine entre une mesure biologique (teneur de mercure dans les cheveux, teneur de mercure dans le sang du cordon ou de la mère) et une quantité de MeHg probablement ingérée ;
- l'examen des données disponibles montre une certaine dispersion des valeurs proposées qui résulte notamment du choix de l'étude critique (en particulier si on retient l'étude des îles Seychelles) et de facteurs de sécurité ;
- les comportements alimentaires observés dans les principales études publiées ne sont pas superposables à ceux des populations françaises ;

il peut être retenu comme valeur de référence pour l'évaluation de l'exposition au MeHg de la population française incluant les sous-groupes sensibles **la Dose Hebdomadaire Tolérable Provisoire (DHTP) fixée par l'OMS de 3,3 µg de MeHg/kg p.c./sem et de 5 µg de Hg-T/kg p.c./sem.**

7 VALEURS REGLEMENTAIRES

La Commission européenne a fixé des teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires (Règlement (CE) N°221/2002 modifiant le règlement (CE) N°466/2001). Concernant les produits de la pêche, la teneur maximale en mercure total a été fixée à 0,5 mg/kg de poids frais, sauf pour certaines espèces pour lesquelles la valeur a été fixée à 1 mg/kg de poids frais. Ce règlement est applicable depuis le 5 avril 2002.

8 EVALUATION DE L'EXPOSITION AU MERCURE

Bien que le mercure (Hg) soit présent dans de nombreux aliments, c'est dans le poisson qu'il est abondant sous sa forme la plus toxique : le méthylmercure (MeHg). De ce fait, les autres sources alimentaires ont été considérées comme négligeables. Seul, le MeHg présente un danger pour la femme enceinte, non pour elle-même mais pour son fœtus par une exposition *in utero* et pour les enfants en bas âge (jusqu'à 2 ans, pendant la période du développement des fonctions cognitives) *via* l'allaitement puis l'alimentation diversifiée.

L'évaluation de l'exposition au MeHg ingéré avec les produits de la mer repose sur des données de contamination recueillies auprès de diverses sources françaises entre 1994 et 2000 pour les poissons et entre 1994 et 1998 pour les coquillages. L'échantillon de données (629 valeurs pour les poissons sauvages, 326 pour les poissons d'élevage et 1233 valeurs pour les coquillages) donne une image suffisamment représentative pour évaluer les niveaux d'exposition de la population française. Les données de consommation sont celles de l'enquête nationale de consommation alimentaire INCA 1999.

Les valeurs de contamination disponibles ne comportant que des teneurs exprimées en mercure total (Hg-T), le calcul d'exposition au MeHg est fondé sur une hypothèse simplificatrice qui considère que le pourcentage moyen de mercure présent sous forme méthylée dans la chair des poissons est égal à 84 % du mercure total ($\text{MeHg} = \text{Hg-T} \times 0,84$). Toutefois, on sait que le pourcentage de MeHg peut varier de 15 % autour de cette valeur entre les différentes espèces et, au sein de ces dernières, selon les zones de pêche.

La fraction du mercure total (Hg-T) sous forme méthylée (MeHg) dans la chair des mollusques bivalves - huître et moules - a pour valeur médiane 43 % de Hg-T, les pourcentages de mercure méthylé par rapport au mercure total variant de 11 à 88 % selon les zones littorales.

L'évaluation de l'exposition a utilisé deux approches complémentaires :

- 1) une approche classique basée sur le croisement des données de consommation des groupes de population avec les niveaux de contamination de Hg-T et MeHg. Cette approche permet de calculer une exposition moyenne, médiane ou extrême ;
- 2) une approche probabiliste des niveaux d'exposition à partir des distributions d'échantillonnage des consommations pondérales et des valeurs de contamination.

L'influence de la catégorie de poissons consommés sur le niveau d'exposition au MeHg a été étudiée. Compte tenu du pouvoir bioaccumulatif du MeHg dans des parties consommées (muscle), les poissons pélagiques, carnivores à vie longue et gras (daurades,

espadon, marlin, requin et thons) peuvent assez couramment présenter des teneurs en MeHg plus élevées que les autres poissons et dépasser la teneur maximale autorisée. L'estimation des niveaux d'exposition a été réalisée en prenant en compte une consommation pondérale moyenne et deux niveaux de contamination (médian et percentile 95) pour ces catégories.

Disposant d'un nombre important de données pour les poissons d'élevage, essentiellement truite et saumon, ces estimations ont également pu être faites pour ce type de poisson et comparées aux poissons sauvages.

Les paramètres statistiques de distribution des valeurs de contamination par le Hg-T, exprimées en mg/kg, des poissons sauvages, d'élevage et les mollusques bivalves, sur lesquels est fondée l'étude d'exposition au Hg-T et au MeHg sont rassemblés dans le tableau suivant.

Catégorie	Nombre d'échantillon	Concentration moyenne en mg/kg	Ecart-type	Concentration médiane en mg/kg	Concentration au percentile 95 en mg/kg	Concentration mini-maxi en mg/kg
Poisson de mer	629	0,266	0,290	0,179	0,856	0,003-2,166
Poisson d'élevage	326	0,054	0,072	0,035	0,136	0-0,136
Mollusques bivalves	1233	0,032	0,024	0,030	0,067	0,003-0,430

Les estimations ont été réalisées en prenant pour poids de référence les poids médians et les consommations pondérales moyennes¹⁴ par semaine suivants, pour les tranches d'âge de (1) à (5) :

	Tranches d'âge	Poids médian en kg	Consommation pondérale moyenne de produits de la mer en kg/sem
(1)	Enfants 3-8 ans	13	0,1504
(2)	Enfants 9-14 ans	36	0,1674
(3)	Adultes 15-24 ans	60	0,1947
(4)	Adultes 25-64 ans	60	0,2554
(5)	Adultes > 65 ans	60	0,3005

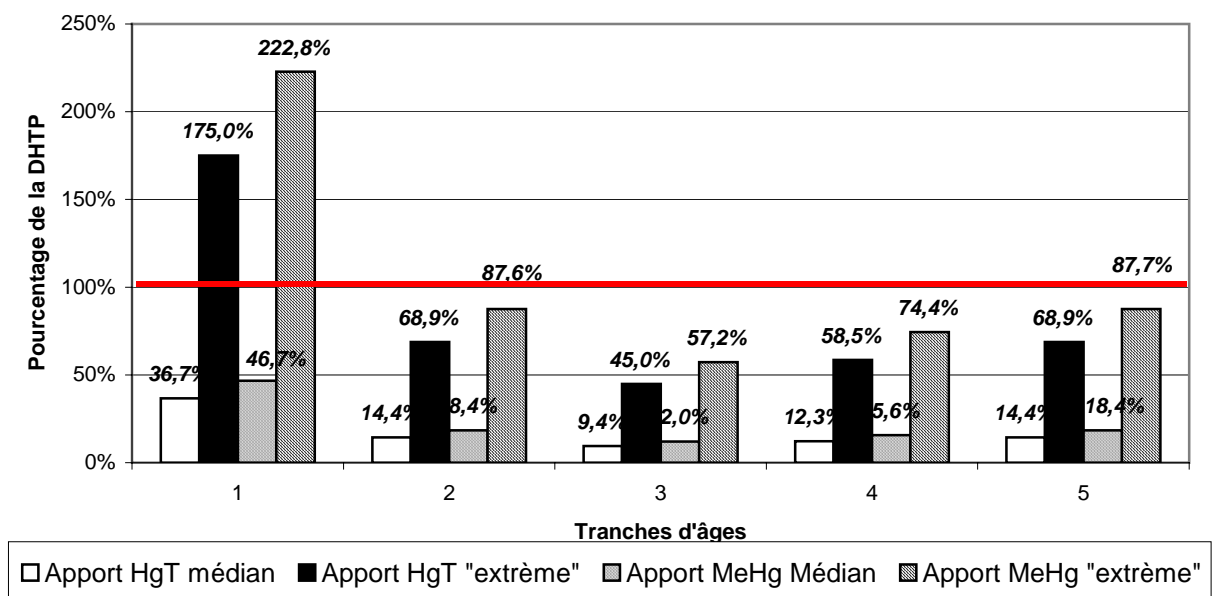
8.1 Evaluation de niveaux d'exposition selon l'approche classique

Les apports médians (correspondant à la consommation pondérale moyenne et à un niveau médian de contamination) et les apports "extrêmes" (correspondant à une consommation pondérale moyenne et à un niveau de contamination au percentile 95) ont été ramenés à l'unité de poids corporel pour chacune des 5 tranches d'âges et comparés à la DHTP.

Poissons sauvages

Pour l'ensemble des tranches d'âges, l'apport médian de HgT et MeHg est inférieur à la DHTP. Pour les enfant de 3-8 ans (1), l'apport médian est inférieur à 50 % de la DHTP, et dans le cas des tranches d'âge 15-24 ans (3) et 25-64 ans (4), dans lesquelles se placent les femmes enceintes et les femmes allaitantes, les niveaux d'apports médians se situent en deçà du cinquième de la DHTP. L'écart entre le niveau d'apport médian et la DHTP (marge de sécurité) est plus réduit pour la tranche d'âge des enfants de 3 à 8 ans.

Apport alimentaire de Hg et MeHg lié à la consommation de poissons sauvages



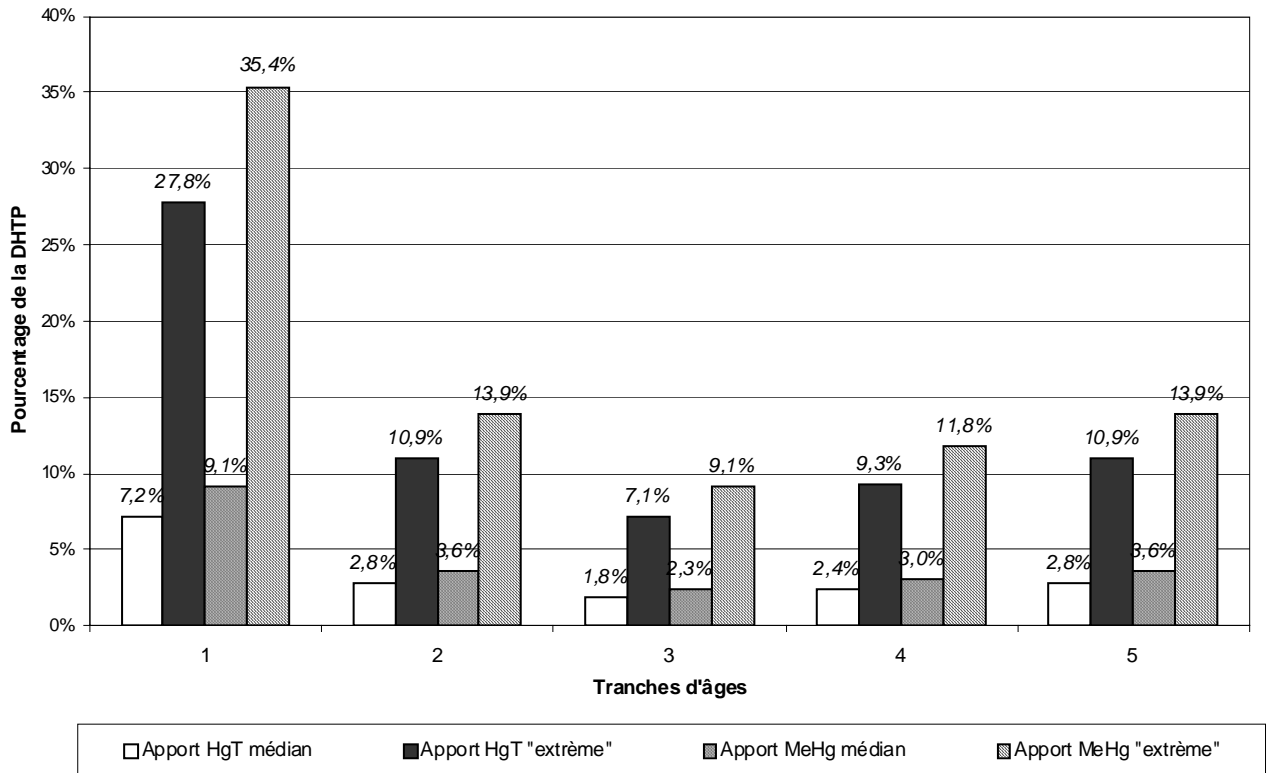
Une consommation moyenne de poissons fortement contaminés (percentile 95 de contamination) entraîne un dépassement de la DHTP pour les enfants de la tranche d'âge 3-8 ans (1). Ce dépassement est de l'ordre de 122 % pour MeHg. La marge de sécurité est

presque totalement annulée pour la tranche d'âge 9 - 14 ans (2). Pour les tranches d'âge 15 - 24 ans (3) et 25 - 64 ans (4), la DHTP n'est pas atteinte.

Poissons d'élevage

En revanche, une consommation pondérale identique de poissons d'élevage (de mer et de rivière) correspond à un niveau d'apport en Hg-T qui demeure inférieur, pour toutes les tranches d'âges, au cinquième de la DHTP pour le MeHg, même au niveau du percentile 95 de contamination sauf pour la tranche d'âge des enfants de 3 à 8 ans (1) pour lesquels les apports en Hg-T et MeHg atteignent respectivement 28 et 35 % de la DHTP au percentile 95 de contamination.

Apport alimentaire en Hg et MeHg lié à la consommation de poissons d'élevage



Influence de la catégorie de poissons consommés et des mollusques bivalves (huîtres et moules)

Les apports pondéraux moyens découlant d'une consommation systématique des poissons d'une des catégories n'entraînent pas de dépassement de la DHTP dans les trois tranches d'âges "critiques" (3-8 ans (1) , 15-24 ans (3) et 25-64 ans (4)) dans le cas où le niveau de contamination des poissons consommés est médian.

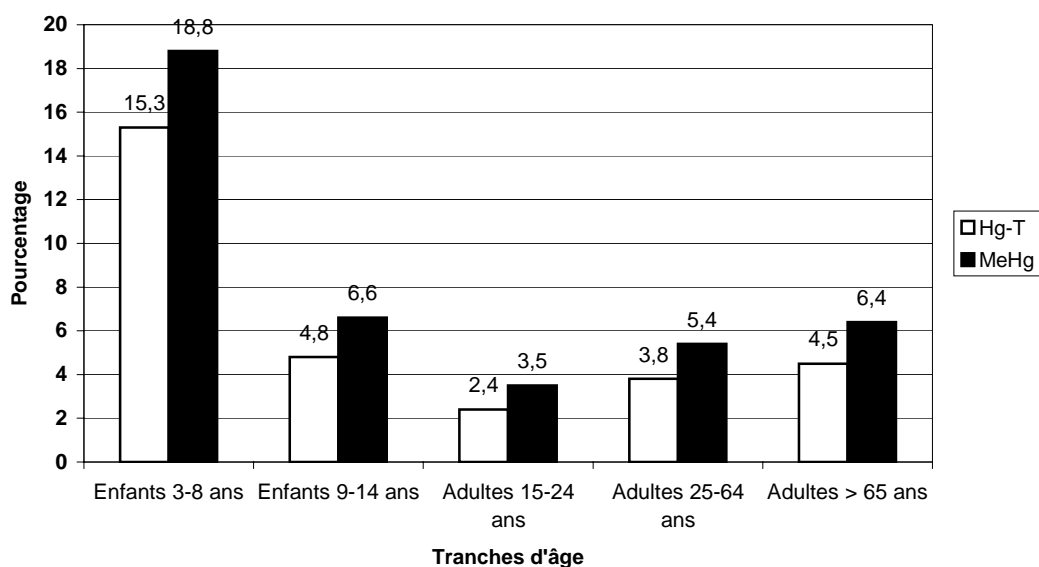
Des dépassements de la DHTP de plus de 20 % sont observés chez les enfants de 3 à 8 ans (1), plus accentués dans le cas de MeHg que du Hg-T, pour la catégorie des pélagiques, carnivores, à vie longue et gras (ex : daurade, espadon, marlin, requin, thon).

La consommation de mollusques bivalves, dont le niveau de contamination en Hg-T et MeHg est sensiblement inférieur à 0,1 mg/kg pour 95 % des échantillons, a une influence négligeable sur le niveau d'apport de Hg-T et MeHg *via* les produits de la mer.

8.2 Evaluation de niveaux d'exposition selon l'approche probabiliste

Si on considère l'apport total de Hg-T et MeHg, on constate que la DHTP pour le Hg-T est dépassée dans 2,4 à 4,5 % des cas pour la population adulte et pour le MeHg dans 3,5 à 6,4 % des cas. Le dépassement est beaucoup plus net pour les enfants de 3 à 8 ans (respectivement 15,3 % pour Hg-T et 18,8 % pour MeHg. Les apports liés aux mollusques bivalves sont faibles et ne génèrent pas en eux-mêmes de dépassement de la DHTP quel que soit le groupe de population considéré.

Estimation de la probabilité de dépassement de la DHTP pour le HgT et le MeHg, pour l'ensemble des produits de la mer



Si l'on considère les catégories de poissons, les fréquences de dépassement les plus élevées de la DHTP pour le MeHg se rencontrent au sein du groupe des poissons

pélagiques, carnivores, à vie longue et gras (ex : daurade, espadon, marlin, requin, thon) dans 4 à 8 % des cas pour les adultes, atteignant 30 % des cas pour la tranche d'âge 3-8 ans.

8.3 Conclusion

Lorsque le niveau de contamination des poissons consommés est médian, les apports en Hg-T et MeHg découlant d'une consommation hebdomadaire moyenne de poissons (selon les tranches d'âge) quelle que soit la catégorie, ou de la consommation systématique de poissons d'une seule catégorie comme les pélagiques, carnivores à longue vie et gras (ex : daurades, espadon, marlin, requin et thons) n'entraînent pas de dépassement de la DHTP dans les trois tranches d'âges "critiques" (enfants de 3 à 8 ans, adultes de 15 à 24 ans et de 24 à 65 ans).

En revanche, pour une consommation hebdomadaire moyenne de poissons fortement contaminés (percentile 95), les apports en Hg-T et en MeHg sont supérieurs à la DHTP respectivement de 75 % et 122 % pour la classe d'âge 3-8 ans. Pour les autres tranches d'âge, en particulier 15-24 et 25-64 ans, les apports en MeHg restent inférieurs à la DHTP. Si l'on considère les catégories de poissons, ce sont les poissons pélagiques, carnivores, à longue vie et gras (ex : daurades, espadon, marlin, requin et thons) qui contribuent le plus aux apports en MeHg.

La consommation de poissons d'élevage entraîne une exposition au MeHg très sensiblement inférieure à celle des poissons de mer et, dans tous les cas, notablement inférieure à la DHTP.

La consommation de mollusques bivalves, dont le niveau de contamination par le HgT et le MeHg est sensiblement inférieur à 0,1 mg/kg pour 95 % des échantillons, a une influence négligeable sur le niveau d'apport de MeHg *via* les produits de la mer quel que soit la tranche d'âge considérée.

L'étude statistique probabiliste confirme les résultats de l'approche classique. Les risques de dépassement de la DHTP sont plus élevés pour la tranche d'âge 3-8 ans avec un apport essentiellement constitué par les poissons pélagiques, carnivores, à longue vie et gras (ex : daurades, espadon, marlin, requin et thons).

9 CONSOMMATION DE POISSON, PREVENTION DES ACCIDENTS CARDIO-VASCULAIRES ET MEHG

Il y a presque 25 ans que des travaux de Bang *et al*¹⁵ ont suggéré que la plus faible mortalité par maladie coronarienne chez les esquimaux comparés aux danois pouvait être due à leur forte consommation de poissons. En 1985, l'étude prospective de cohorte menée par Kromhout *et al*¹⁶ établit qu'une consommation hebdomadaire d'un ou deux plats de poisson était associée à une réduction de mortalité par maladie coronarienne de 50 %.

Depuis cette date, de nombreuses études épidémiologiques^{17 18 19 20} ont été conduites visant à démontrer les bénéfices de la consommation de poisson sur les maladies cardiovasculaires (prévention des maladies coronariennes, de la mort subite de l'adulte ou de l'infarctus du myocarde) et à établir une relation dose-réponse satisfaisante. Les résultats de ces études sont contradictoires.

La consommation de poisson, à raison de 2 repas par semaine, serait bénéfique dans la prévention des maladies cardio-vasculaires, le bénéfice étant lié à la diminution de l'incidence du seul facteur mort subite de l'adulte.

Les bénéfices de l'ingestion d'acides gras oméga-3²¹, notamment présents dans les poissons²², que l'organisme humain ne peut fabriquer ont été soulignés récemment par la publication de Marchioli *et al*²³ relative à une étude réalisée en Italie sur 11323 patients qui venaient de souffrir d'un récent accident cardiaque. Le mécanisme par lequel cet acide gras exerce une action préventive n'est pas démontré. Il est suggéré l'hypothèse que l'apport d'acides gras oméga-3 aurait une action anti-arythmogène. Cependant, le gain reste limité et les données insuffisantes pour justifier en l'état l'administration systématique d'acides gras oméga-3 à la suite de pathologies cardiaques ischémiques.

Le poisson constituant la source majeure d'apport de MeHg, il convient de prendre en considération cet aspect dans l'évaluation de la balance bénéfice/risque liée à la consommation de poisson.

Un certain nombre de travaux tend à montrer que l'altération de la régulation de la pression sanguine chez le jeune enfant pourrait être corrélée à un certain niveau d'exposition au MeHg. Les hypertensions mêmes relativement peu élevées du jeune enfant sont un facteur prédictif d'une hypertension à l'âge adulte. Un effet pouvant résulter de l'exposition prénatale au MeHg sur le système cardiovasculaire a été étudié par Sorensen *et al*²⁴. L'examen de 1000 enfants de l'étude des îles Féroé retrouve (à l'âge de 7 ans) une augmentation de la pression artérielle de 13/9 à 14/6 mmHg en lien avec une augmentation de la teneur de mercure mesurée dans le cordon respectivement de 1 à 10 µg/l. Au dessus de cette valeur, aucune augmentation n'est mesurée. L'effet est plus net chez les enfants de petit poids à la naissance.

Récemment, Salonen *et al*²⁵ ont discuté les observations de leur étude Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. 2005 hommes âgés de 42 à 60 ans indemnes cliniquement d'une maladie cardio-vasculaire ont été divisés en 4 groupes selon leur teneur de mercure capillaire et suivis pendant une douzaine d'années. Les hommes dont la teneur capillaire de mercure se situe dans le quart supérieur ont une augmentation de risque de décès par maladie cardiaque (accident coronarien aigu, infarctus, autre cardiopathie) de 60 % comparé au groupe d'homme ayant les teneurs les plus basses en mercure. L'excès de risque pour la maladie coronarienne seule est de 70 %.

Ces données ne permettent pas de conclure à une relation de causalité. Elles appuient la nécessaire recherche sur l'action oxydante du MeHg sur les lipoprotéines de bas poids moléculaire dans les artères. Ces phénomènes oxydatifs sont de première importance dans la genèse de l'athérosclérose. Par ailleurs, certains travaux soulignent que le MeHg peut interférer avec l'action anti-oxydante du sélénium.

10 Recommandations

Considérant que le poisson est une source importante d'acides gras essentiels nécessaires au développement du système nerveux et à la mise en place des fonctions cognitives, de protéines, de vitamines et d'oligo-éléments (comme le sélénium) et que ces acides gras

présentent des propriétés anti-thrombotiques et anti-arythmiques, notamment les acides gras poly-insaturés oméga-3 ;

Considérant que la plupart des études relatives à l'impact de la consommation de poisson sur les maladies cardio-vasculaires ont été réalisées chez l'homme, rendant difficile la déduction de recommandations pour la femme ;

Considérant que la consommation de poisson, à raison de deux repas de poisson par semaine, peut avoir un effet de prévention de la mort subite de l'adulte, plutôt limité aux populations ayant déjà souffert d'un accident coronarien ;

Considérant que, même si les études disponibles ne permettent pas de démontrer sans conteste les effets bénéfiques d'une consommation systématique de poisson, il est cependant recommandé, dans le cadre des préconisations du Programme national nutrition-santé²⁶ de consommer du poisson au moins deux fois par semaine ;

Considérant que le système nerveux central constitue l'organe cible de l'effet toxique du méthylmercure, que la période la plus critique est celle de la gestation au cours de laquelle des lésions ou des altérations ont pu être observées chez le fœtus en l'absence de signes toxiques chez la mère dans le cas d'une contamination accidentelle ;

Considérant qu'aucune étude épidémiologique bien conduite n'apporte de preuves suffisantes quant à l'existence de troubles neurologiques en lien avec une exposition au méthylmercure par la consommation de poissons selon un scénario de consommation alimentaire adapté à notre pays ;

Considérant cependant que la consommation de poisson pourrait, par l'apport de méthylmercure qui lui est parfois associé, outre interférer avec le développement neuro-comportemental, altérer la régulation de la pression sanguine chez l'enfant entraînant une augmentation de la tension artérielle et modifier la capacité de réponse neurovégétative du cœur ;

Considérant que pour la population générale française, l'évaluation de l'exposition a montré qu'il n'y a pas de risque lié à l'absorption de méthylmercure *via* les produits de la mer et particulièrement les poissons ;

Considérant cependant que, pour une consommation hebdomadaire moyenne de poissons sauvages fortement contaminés (percentile 95), contamination essentiellement apportée par le groupe des poissons pélagiques carnivores, à vie longue et gras tels que daurade, espadon, marlin, requin, thon, les apports en Hg-T et en MeHg sont supérieurs à la Dose Hebdomadaire Tolérable Provisoire (respectivement de 5 µg/kg p.c./sem et de 3,3 µg/kg p.c./sem) pour la classe d'âge 3-8 ans ;

Il est estimé que, sur le fondement des données disponibles (toxicologiques et de contamination) et en tenant compte des habitudes alimentaires de la population française, aucun élément scientifiquement fondé justifie une remise en cause des recommandations de consommation de poisson préconisées dans le cadre du Programme national nutrition-santé : au moins deux fois par semaine sans oublier les poissons gras (maquereau, hareng, saumon,...).

Toutefois, compte tenu de la sensibilité particulière du système nerveux central à l'action toxique du méthylmercure durant le développement du fœtus, mise en évidence par des données expérimentales ou accidentelles lors d'expositions très élevées, il peut être recommandé aux femmes enceintes ou allaitantes et aux jeunes enfants de favoriser une consommation diversifiée des différentes espèces de poisson sans privilégier, à titre de précaution, la consommation de poissons susceptibles de présenter des niveaux plus élevés de méthylmercure tels que daurade, espadon, marlin, requin, thon.

Martin HIRSCH

BIBLIOGRAPHIE

-
- ¹ Global mercury assessment.
Draft report, 25 April 2002, UNEP chemicals, International Environment House, 11-13, chemin des Anémones, CH-1219 Châtelaine, Geneva
 - ² Mercury concentration in organs of contemporary Japanese.
Matsuo N, Susuki T, Akagi H. Arch Environ Health, 1989, 44, p. 298-303.
 - ³ Influence of prenatal mercury exposure upon scholastic and psychological test performance: benchmark analysis of a New Zealand cohort.
Crump KS, Kjellstrom T, Shipp AM, Silvers A, Stewart A. Risk Anal., 1998, 18, p. 701-13.
 - ⁴ Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: Outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study.
Davidson, P. W., Myers, G. J., Cox, C., Axtell, C., Shamlaye, C., Sloanereeves, J., Cernichiari, E., Needham, L., Choi, A., Wang, Y. N., Berlin, M., and Clarkson, T. W. JAMA, 1998, 280, p. 701-707.
 - ⁵ Association between prenatal exposure to methylmercury and cognitive functioning in seychellois children: A reanalysis of the McCarthy Scales of Children's Ability from the main cohort study.
Palumbo, D. R., Cox, C., Davidson, P. W., Myers, G. J., Choi, A., Shamlaye, C., Sloanereeves, J., Cernichiari, E., and Clarkson, T. W. Environ.Res., 2000, 84, p. 81-88.
 - ⁶ Cognitive performance of children prenatally exposed to "safe" levels of methylmercury.
Grandjean, P., Weihe, P., White, R. F., and Debes, F. Environ.Res., 1998, 77, p. 165-172.
 - ⁷ Relation of a seafood diet to mercury, selenium, arsenic, and polychlorinated biphenyl and other organochlorine concentrations in human milk.
Grandjean, P., Weihe, P., Needham, L. L., Burse, V. W., Patterson, D. G., Jr., Sampson, E. J., Jorgensen, P. J., and Vahter, M.. Environ.Res., 1995, 71, p. 29-38.
 - ⁸ Relation of a seafood diet to mercury, selenium, arsenic, and polychlorinated biphenyl and other organochlorine concentrations in human milk.
Grandjean, P., Weihe, P., Needham, L. L., Burse, V. W., Patterson, D. G., Jr., Sampson, E. J., Jorgensen, P. J., and Vahter, M.. Environ.Res., 1995, 71, p. 29-38.

-
- ⁹ Note for reference dose for methylmercury. US EPA. Federal register 65 n° 210, p. 64702-64703.
- ¹⁰ Derivation of US EPA's oral reference dose (RfD) for methylmercury.
Rice G., Swartout J., Mahaffey K. and Schoeny R. Drug and Chemical Toxicology, 2000, 23, p. 41-54.
- ¹¹ International Programme on Chemical Safety environmental health criteria 101 : Methylmercury.
WHO, Geneva, 1990.
- ¹² Safety evaluation of certain food additives and contaminants . WHO food additives series : 44,
Prepared by the fifty third if the joint FAO/WHO expert committee on food additives (JEFCA).
WHO, Geneva, 2000 IPCS.
- ¹³ Bureau of Chemical Safety in Food Directorate of Health Canada.
- ¹⁴ Données de l'enquête nationale de consommation alimentaire INCA 1999.
- ¹⁵ The composition of the Eskimo food in north western Greenland. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. Am J Clin Nutr. 1980, 33, p. 2657-2661.
- ¹⁶ The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease.
Kromhout D, Bosschieter EB and De Lezenne Coulander C. N Engl J Med., 1985, 312, p. 1205-1209.
- ¹⁷ Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men.
Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Willett WC. N Engl J Med., 1995, 332, p. 978-982.
- ¹⁸ Fish consumption and cardiovascular disease in the Physicians' Health Study: a prospective study.
Morris MC, Manson JE, Rosner B, Buring JE, Willett WC, Hennekens CH. Am J Epidemiol., 1995;142, p.166-175.
- ¹⁹ Fish consumption and risk of sudden cardiac death.
Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, *et al.* JAMA. 1998, 279, p. 23-28.
- ²⁰ Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest.
Siscovick DS, Raghunathan TE, King 1, *et al.* JAMA. 1995, 274, p. 1363-1367.
- ²¹ L'intérêt potentiel des acides gras poly-insaturés de type oméga 3 fait actuellement l'objet d'une réflexion au sein de l'Afssa.
- ²² Intérêt nutritionnel des acides gras insaturés de la sardine et du maquereau ; influence du mode de conservation. Rougeron A. et Person O. 1991, Méd. Et Nut. T.XXVII-N°6p 353-358.
- ²³ Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction : time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico (GISSI) Prevenzione.
Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R *et al.* Circulation 2002 105, p. 1897-1903.
- ²⁴ Prenatal methylmercury exposure as a cardiovascular risk factor at seven years of age.

Sorensen N, Murata K, Budtz-Jorgensen E, Weihe P, Granjean P. Epidemiology 1999 10, p. 370-375.

- ²⁵ Résultats présentés au colloque de l'American Heart Association en Avril 2002, non publiés, accessibles à l'adresse [<http://216.185.112.5/presenter.jhtml?identifier=3002342>].
- ²⁶ La santé vient en mangeant. Le guide alimentaire pour tous. Document élaboré dans le cadre du Programme National Nutrition-Santé. ISBN 2-908444-80-1. Septembre 2002.