

Effets de l'exposition au mercure sur le développement de l'enfant

Le mercure, en particulier sous sa forme organique, le méthylmercure (MeHg), est un neurotoxique puissant pour le fœtus : des anomalies du développement psychomoteur de l'enfant ont été associées à l'exposition au mercure de la mère pendant la grossesse sans que celle-ci présente des symptômes d'intoxication. Le niveau minimal de mercure auquel de tels effets peuvent être observés chez l'enfant fait encore l'objet de discussions, de même que la contribution spécifique de l'exposition pendant l'enfance. Les résultats obtenus chez les populations consommatrices de poisson (principal apport de MeHg) sont parfois contradictoires, même en tenant compte des comportements individuels (alcool) ; des interactions avec une exposition à d'autres neurotoxiques ou avec d'autres apports alimentaires liés à la consommation de poisson peuvent être responsables de ces divergences. Des effets autres que neurotoxiques (rénaux, cardio-vasculaires) ont également été associés à l'exposition au mercure.

Ces différents aspects seront décrits, en s'attachant particulièrement aux circonstances d'exposition et aux effets observés dans la région amazonienne.

1. Etat des connaissances sur les effets de l'exposition au mercure chez l'enfant

1.1 Effets de l'exposition au méthylmercure sur le développement psychomoteur de l'enfant

La catastrophe de Minamata au Japon, dans les années cinquante, a mis en évidence la neurotoxicité du méthylmercure chez l'homme (IPCS, 1990). Plusieurs centaines de personnes ont été atteintes de désordres neurologiques graves, souvent irréversibles, en raison d'une consommation régulière de poisson contaminé par du méthylmercure provenant de rejets industriels de mercure dans la baie. Des enfants présentant de sévères atteintes neurologiques (paralysie cérébrale) sont nés de mères ne montrant pratiquement aucun symptôme.

Un épisode de contamination alimentaire par la consommation de semences traitées avec du méthylmercure a touché plusieurs milliers de personnes en Irak pendant l'hiver 1971-1972. Les nombreuses recherches entreprises à la suite de ce drame ont permis de proposer des relations dose-réponse entre le niveau d'exposition prénatale au méthylmercure et les atteintes neurologiques observées chez les enfants (paralysie cérébrale), altérations du tonus musculaire ou des réflexes ostéotendineux, retards à la marche ou au langage) (Marsh *et al.*, 1987 ; Cox *et al.*, 1989), ces relations continuant de servir de référence pour l'OMS. La dose hebdomadaire tolérable (DHTP) a ainsi été fixée à 200 µg de méthylmercure pour les adultes. On admet aussi que des concentrations supérieures à 10 µg/g dans le cheveu de la mère pendant sa grossesse sont susceptibles d'accroître le risque d'atteinte cérébrale de l'enfant, entraînant des perturbations du développement moteur, telles qu'un retard d'apprentissage de la marche.

Les études ultérieures (**tabl. 1**) n'ont pas confirmé les effets observés en Irak sur les stades majeurs de l'apprentissage (marche, langage) à des niveaux d'exposition comparables. Différentes batteries de tests neuropsychologiques (*Mac Carthy Scales of Children's Abilities, Preschool Language Scale, Bender Gestalt Test, Weschler Intelligence Scale for children...*), de tests de dépistage (*Denver Developmental Screening Test*) ou de tests neurophysiologiques ont été utilisés dans ces études et parfois de façon prospective (Nouvelle-Zélande, Seychelles, îles Féroé). Elles ont permis des évaluations plus fines et standardisées du développement de l'enfant ainsi qu'une estimation précise de l'exposition prénatale, par la mesure des concentrations de mercure dans le cheveu maternel pendant la grossesse ou dans le sang du cordon ombilical.

Tableau 1. Etudes sur les conséquences de l'exposition prénatale au méthylmercure sur le développement de l'enfant.

Région	Période d'étude	Niveau d'exposition moyen des mères (µg/g de cheveu) intervalle	Sources d'exposition principales	Domaines étudiés		
				Neurologique	Neuro-psychologique	Neuro-physiologique
Minamata (Akagi <i>et al.</i> , 1998)	1956	41 (Hg)	Poissons de mer	+		
Irak (Marsh <i>et al.</i> , 1987)	1971-1972	[0-148] (Hg)	Farine contaminée	+	-	
Canada (McKeown-Eyssen et Ruedy, 1983)	1980	6 (Hg)	Poissons de lac	+	-	
Nouvelle-Zélande (Kjellström <i>et al.</i> , 1989)	1980	8,3 (Hg)	Poissons de mer	-	+	
Pérou (Marsh <i>et al.</i> , 1995)	1980	7,1 (MeHg)	Poissons de mer	-		
Madère (Murata <i>et al.</i> , 1999a)	1995	9,6 (Hg)	Poissons de mer		-	+
Seychelles (Davidson <i>et al.</i> , 1998)	1998	6,8 (Hg)	Poissons de mer	-	-	
Féroé (Grandjean <i>et al.</i> , 1997 : Murata <i>et al.</i> , 1999b)	1997	4,3 (Hg)	Poissons de mer + mammifères marins	-	+	+

Hg : mercure total ; MeHg : méthylmercure,0

+ : étudié, association positive avec l'exposition au mercure.

- : étudié, pas d'association avec l'exposition au mercure.

La diversité des tests utilisés rend la synthèse des résultats de ces études difficile, les deux études les plus complètes (Seychelles et Féroé) donnant des résultats contradictoires. Au nombre des explications possibles, la différence entre les sources d'exposition a été évoquée (principalement les mammifères marins aux Féroé, exclusivement les poissons de mer aux Seychelles), entraînant des contaminations potentielles par d'autres neurotoxiques (PCB, pesticides...) dans certaines populations et pas dans d'autres. Parmi les autres facteurs évoqués, à travers le monde, les maladies parasitaires ou la malnutrition pourraient aggraver les effets du mercure et, à l'inverse, les apports alimentaires en sélénium, en particulier par la consommation de poisson, pourraient les atténuer.

Le passage transplacentaire du méthylmercure a été démontré et la concentration de mercure dans le sang fœtal est le plus souvent supérieure à la concentration dans le sang maternel. Le passage du méthylmercure dans le lait maternel est en revanche relativement faible, beaucoup moins important que celui du mercure inorganique. Ainsi, lors de l'allaitement, l'exposition du nouveau-né se fera principalement par la forme inorganique. Le sevrage entraînera le retour des apports alimentaires en méthylmercure. Les études épidémiologiques aux Féroé et aux Seychelles ont plutôt mis en évidence de meilleures performances chez les enfants ayant un niveau d'exposition postnatale plus élevé (mesuré par la concentration de mercure dans le cheveu de l'enfant) (Grandjean *et al.*, 1995 ; Davidson *et al.*, 1998). Selon les auteurs, ces résultats peuvent être expliqués par l'effet bénéfique global de l'allaitement maternel sur le développement de l'enfant.

1.2 Autres effets de l'exposition au méthylmercure

Dans l'étude qui s'est déroulée aux îles Féroé, une relation a été mise en évidence entre le niveau d'exposition prénatale au mercure et une augmentation de la pression artérielle à l'âge de 7 ans, indiquant un impact possible de l'exposition au mercure sur le risque d'hypertension artérielle, y compris à l'âge adulte (Sorensen *et al.*, 1999).

1.3 Effets de l'exposition de la mère ou de l'enfant au mercure inorganique

L'exposition de la mère au mercure inorganique, en particulier aux vapeurs de mercure, est le plus souvent d'origine professionnelle, médicale (amalgames dentaires) ou domestique. D'après les études portant sur des animaux, et quelques observations faites chez l'homme, le mercure, sous sa forme métallique, traverse facilement la barrière placentaire et s'accumule dans les tissus fœtaux après oxydation. La méthylation d'une faible fraction de ce mercure peut théoriquement avoir lieu, mais n'a jamais été quantifiée (IPCS, 1991). Les études épidémiologiques menées auprès de certains groupes professionnels exposés, comme les dentistes, ont rapporté un nombre anormalement élevé d'avortements spontanés et parfois de malformations congénitales, mais les résultats restent contradictoires. Aucune étude, à notre connaissance, ne s'est intéressée à l'impact de ces expositions sur le développement psychomoteur de l'enfant.

Après la naissance, l'exposition de l'enfant au mercure inorganique peut provenir de l'allaitement maternel ou d'expositions accidentelles (thermomètres au mercure...). Les effets sont ceux observés classiquement lors d'une exposition accidentelle ou chronique aux vapeurs de mercure (troubles respiratoires, encéphalopathie).

2. Etudes sur les effets de l'exposition au mercure chez l'enfant en Amazonie

2.1 Effets sur le développement psychomoteur

Les études épidémiologiques sur le développement de l'enfant conduites en Amazonie sont peu nombreuses et récentes (**tabl. 2**). Au Brésil et en Guyane, les niveaux d'exposition sont nettement supérieurs à ceux observés chez les populations exposées chroniquement ailleurs dans le monde et ayant fait l'objet de recherches chez l'enfant. Les tests neuropsychologiques, en particulier lorsqu'il s'agit de populations amérindiennes, sont différents de ceux des autres études réalisées auparavant. Ils font peu appel au langage et ne sont pas liés au contexte éducatif ou culturel. Ils cherchent à mesurer les performances motrices (*Finger Tapping, Mac Carthy Leg Coordination Test*), les capacités de mémoire et d'attention (*Stanford-Binet Bead Memory, Digit Span Tests*) ou d'organisation visuospatiale (*Stanford-Binet Copying Test*). En Guyane, un examen neurologique détaillé a également été organisé ; en Equateur, c'est la fonction auditive qui a été spécifiquement évaluée.

Les études réalisées au Brésil sur le Rio Tapajos (Grandjean *et al.*, 1999) et en Guyane française (Cordier et Garel, 1998), selon des protocoles très semblables et avec des niveaux d'exposition comparables, donnent des résultats concordants : un léger déficit pour les scores des tests mesurant en particulier l'organisation visuospatiale et la motricité, qui augmente avec le niveau d'exposition au mercure.

Tableau 2. Etudes sur les conséquences de l'exposition au mercure sur le développement de l'enfant en Amazonie.

Région	Population étudiée	Niveau d'exposition moyen des mères (µg/g de cheveu, mercure total)	Sources d'exposition principales	Domaines étudiés		
				Neurologique	Neuro-psychologique	Neuro-physiologique
Equateur (Counter <i>et al.</i>, 1998)	36 enfants (3-15 ans) + 15 enfants peu exposés	17,5 (µg/l de sang) ≈ 4,4	Orpillage, poissons de rivière	-		±
Brésil, Tapajós (Grandjean <i>et al.</i>, 1999)	246 enfants (7-12 ans) + 105 enfants peu exposés	11,9-25,4	Poissons de rivière		+	
Guyane française (Cordier <i>et al.</i>, 1998)	156 enfants (9 mois-12 ans) + 222 enfants moins exposés	12,7	Poissons de rivière	-	+	

+ : étudié, association positive avec l'exposition au mercure.

- : étudié, pas d'association avec l'exposition au mercure.

2.2 Modes d'exposition de l'enfant

Les modes d'exposition principaux chez ces populations sont consécutifs aux activités d'orpillage, mais il n'y a qu'en Equateur que la population étudiée vivait directement sur un site d'orpillage (Nambija). L'exposition *in utero* résulte du passage transplacentaire du mercure provenant de l'alimentation maternelle (MeHg surtout) ou de l'exposition aux vapeurs de mercure. Counter *et al.* (1998) trouvent des concentrations de mercure dans le sang du même ordre de grandeur chez les hommes, les femmes et les enfants et suggèrent que la source d'exposition des adultes est principalement alimentaire.

L'allaitement maternel dure très longtemps dans cette région. Barbosa et Dorea (1998) rapportent une durée moyenne d'allaitement d'un an et demi à Porto Velho, le long de la rivière Madeira, au Brésil, cette moyenne étant de deux ans dans le Haut-Maroni, en Guyane (Cordier et Garel, 1998). Dans l'étude de Barbosa et Dorea, la concentration de mercure dans le cheveu de l'enfant allaité est corrélée à la concentration dans le cheveu maternel, mais pas à la concentration dans le lait maternel, ce qui laisse supposer que la voie d'exposition principale est la voie placentaire, y compris lors d'un allaitement prolongé.

2.3 Autres facteurs de risque en Amazonie

L'existence en Amazonie de divers autres facteurs pouvant interagir avec l'exposition au mercure peut masquer les associations cliniques trouvées avec le mercure, les expliquer en partie ou totalement, ou encore les potentialiser.

Les produits organochlorés (PCB, dioxines, DDT...) ont la propriété de s'accumuler dans les graisses animales et ont également été associés à des anomalies du développement de l'enfant lors d'une exposition *in utero* (Jacobson et Jacobson, 1994). Ils sont de source industrielle ou agricole. Dans l'étude qui s'est déroulée aux îles Féroé, les niveaux de PCB étaient élevés ; ils n'ont pas été détectés dans 48 sérums prélevés chez des enfants des Seychelles, ce qui était un résultat attendu dans cette région très faiblement industrialisée.

Nous n'avons pas d'informations sur la présence de ces produits dans l'alimentation en Amazonie, en particulier les poissons. La présence de PCB est peu probable. En revanche, il n'en est peut-être pas de même pour le DDT, qui dans cette région a pu être utilisé dans la lutte contre le paludisme.

L'antagonisme entre mercure et sélénium a été démontré expérimentalement et il est possible que, dans certaines régions du monde, les apports alimentaires en sélénium inhibent les effets toxiques du mercure (Chapman et Man Chan, 2000). Les acides gras polyinsaturés comme les oméga-3 sont présents dans les poissons gras et favorisent le développement du cerveau et la vision. L'étude des îles Féroé a montré une corrélation entre niveau de mercure et niveau de sélénium dans le sang du cordon. Nous ne disposons pas d'informations sur les niveaux de sélénium dans l'environnement amazonien ou sur les teneurs en acides gras polyinsaturés des poissons consommés.

Bien que cela n'ait jamais été formellement étudié dans les travaux publiés, il est possible que les populations amazoniennes soient particulièrement vulnérables à la toxicité du mercure, compte tenu d'un état de santé déficient dû à la malnutrition ou au parasitisme. Une enquête nutritionnelle réalisée dans le Haut-Maroni, parallèlement à l'évaluation des effets neurotoxiques, confirme le rôle essentiel de la consommation de poisson dans la charge corporelle en mercure et ne met pas en évidence de signes de malnutrition, même si adultes et enfants wayana présentent des tailles très inférieures aux courbes de référence (Fréry *et al.*, 1999).

Dans le Rio Tapajós, l'examen de sang n'a pas mis en évidence d'infection palustre (Grandjean *et al.*, 1999). En Guyane, aucun examen biologique n'a été effectué, mais les mères ont rapporté des épisodes de fièvre fréquents (environ 25 % d'entre elles en ont mentionné au moins un) pendant la grossesse ou chez l'enfant, mais cela ne peut être considéré comme un indicateur de la prévalence du paludisme dans cette région. D'après les statistiques de l'OMS, l'incidence du paludisme en 1991 était de 35 cas pour 1 000 habitants en Guyane française et de 31 cas pour 1 000 en Amazonie brésilienne (OMS, 1993).

Conclusion

Les niveaux d'exposition chronique auxquels sont soumises les populations amazoniennes sont parmi les plus élevés au monde et les évaluations faites sur les conséquences neurologiques pour les enfants sont en accord avec les effets attendus à ces niveaux, apportant des arguments supplémentaires dans l'évaluation des relations dose-réponse et des interactions avec d'autres facteurs de risque.

A l'heure actuelle, les recherches (publiées) sont peu nombreuses, compte tenu des difficultés d'accès à la plupart de ces populations, et les effets potentiels autres que neurotoxiques (rénaux, cardio-vasculaires) n'ont pas été étudiés.

Les circonstances d'exposition au mercure dans les zones touchées de près ou de loin par l'orpaillage sont diverses dans leurs sources (alimentation, inhalation) et dans les périodes à risque (*in utero*, allaitement, enfance). Il semble que l'exposition *in utero* par voie alimentaire soit celle qui contribue le plus au risque d'anomalies du développement psychomoteur de l'enfant.

Dans les études disponibles, il n'a pas été observé de déficit neurologique grave, mais plutôt des baisses de performance dans certains tests neuropsychologiques, liées au niveau d'exposition au mercure. Seuls certains domaines du développement ont été explorés compte tenu du contexte socioculturel différent de ceux pour lesquels ces tests avaient été conçus. Il est donc possible que d'autres sphères du développement soient également touchées. Les effets observés sont peut-être réversibles, mais, comme le soulignent Grandjean *et al.* (1999), dans de telles communautés amazoniennes, les conditions de vie varient peu. La pauvreté est une constante. Cette étude montre que beaucoup d'entre elles souffrent d'une exposition au mercure, ce qui représente un élément supplémentaire détériorant leur qualité de vie.

Références bibliographiques

Akagi H., Grandjean P., Takizawa Y., Weihe P., 1998. Methylmercury dose estimation from umbilical cord concentrations in patients with Minamata Disease. *Environmental Research* 77 : 98-103.

Barbosa A.C., Dorea J.G., 1998. Indices of mercury contamination during breast feeding in the Amazon Basin. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 6 : 71-79.

Chapman L., Man Chan H., 2000. The influence of nutrition on methylmercury intoxication. *Environmental Health Perspectives* 108 : 29-56.

Counter S.A., Buchanan L.H., Laurell G., Ortega F., 1998) Blood mercury and auditory neuro-sensory responses in children and adults in the Nambija gold mining area of Ecuador. *Neurotoxicology* 19 (2) : 185-196.

Cordier S., Garel M., 1998. Risques neurotoxiques chez l'enfant liés à l'exposition au méthylmercure en Guyane française. Rapport au Réseau national de santé publique.

Cox C., Clarkson T.W., Marsh D.O., Amin-Zaki L., Al-Tikriti S., Myers, G.J., 1989. Dose-response analysis of infants prenatally exposed to methyl mercury: An application of a single compartment model to single-strand hair analysis. *Environmental Research* 49 : 318-332.

Davidson P.W., Myers G.J., Cox C., Axtell C., Shamlaye C., Sloane-Reeves J., Cernichiari E., Needham L., Choi A., Wang Y., Berlin M., Clarkson T.W., 1998. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment. *J. Amer. Med. Assoc.* 280 (8) : 701-707.

Fréry N., Maillot E., Dehaeger M., Boudou A., Maury-Brachet R., 1999. Exposition au mercure de la population amérindienne Wayana de Guyane : enquête alimentaire. Institut de veille sanitaire.

Grandjean P., Weihe P., White R.F., 1995. Milestone development in infants exposed to methylmercury from human milk. *Neurotoxicology*; 16: 27-34.

Grandjean P., Weihe P., White R.F., Debes F., Araki S., Yokoyama K., & Murata K., Sorensen N., Dahl R., Jorgensen P.J., 1997. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to mercury. *Neurotoxicology and Teratology* 19: 417-428.

Grandjean P., White R., Nielsen A., Cleary D., de Oliveira-Santos E., 1999. Methylmercury neurotoxicity in Amazonian children downstream from gold mining. *Environmental Health Perspectives* 107 : 587-591.

International Programme on Chemical Safety (IPCS), Environmental Health Criteria 101, Methylmercury, Geneva, WHO, 1990.

IPCS, Environmental Health Criteria 118, Inorganic mercury, Geneva, WHO, 1991.

Jacobson J.L., Jacobson S.W. The effects of perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants. In Prenatal exposure to toxicants. Developmental consequences, eds H.L. Needleman, D. Bellinger, The Johns Hopkins University Press, London, 1994.

Kjellström T., Kennedy P., Wallis S., Stewart A., Friberg L., Lind B., Wutherspoon T., Mantell C., 1989. Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish. *National Swedish Environmental Protection Board Report No. 3642*.

Marsh D.O., Clarkson T.W., Cox C., Myers G.J., Amin-Zaki L., Al-Tikriti S., 1987. Fetal methylmercury poisoning: Relationship between concentration in single strands of maternal hair and child effects. *Archives of Neurology*; 44 : 1017-1022.

Marsh D.O., Turner M.D., Smith J.C., Perez V.M.H., Allen P., Richdale N., 1995. Fetal MeHg study in a Peruvian fish eating population. *Neurotoxicol* 16 : 717-726.

Marsh D.O., Clarkson T.W., Cox C., Myers G.J., Amin-Zaki L., Al-Tikriti S., 1987. Fetal methylmercury poisoning. Comparison of mercury levels in maternal blood, fetal cord blood, and placental tissues. *Arch. Neurol.* 44 : 1017-1022.

McKeown-Eyssen G., Ruedy J., Neims A., 1983. Methyl mercury exposure in northern Quebec. II. Neurologic findings in children. *American Journal of Epidemiology.* 118 : 470-479.

Murata K., Weihe P., Renzoni A., Debes F., Vasconcelos R., Zino F., Araki S., Jorgensen P., White R., Grandjean P., 1999 a. Delayed evoked potentials in children exposed to methylmercury from seafood. *Neurotoxicology and Teratology* 21 : 343-348.

Murata K., Weihe P., Araki S., Budtz-Jorgensen E., Grandjean P., 1999 b. Evoked potentials in Faroese children prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicology and Teratology* 21 : 471-472.

Organisation mondiale de la santé, 1993. La situation du paludisme dans le monde en 1991. *Relevé épidémiologique hebdomadaire* 68 : 245-252.

Sorensen, N., Murata, K., Budtz-Jorgensen, E., Weihe, P., & Grandjean, P., 1999. Prenatal methylmercury exposure as a cardiovascular risk factor at seven years of age. *Epidemiology*, 10 : 370-375.