

# Effets sanitaires du méthylmercure

## Intoxications / Études épidémiologiques

Journée InVS-Afsse “Mercure en Guyane”  
10 décembre 2004

Nadine Fréry

# I- Épisodes d'intoxication massive

## A/ 1950s-60s, Japon : Minamata/ Niigata

Hg (catalyseur) déversé par Chisso dans baie (81 t entre 1932 et 68)  
→ Intoxication de la population par la consommation de poissons  
21000 plaintes, 3000 malades Minamata, 600 morts,  
22 cas documentés d'enfants exposés *in utero*



## B/ 1968-1972, 12 cas d'intoxication

en Russie (grains traités), Suède, Nouveau Mexique

## C/ Hiver 1971-72, Iraq

→ Consommation de pain (blé traité par fongicide au MeHg)  
50000 personnes exposées, 6530 hospitalisées, 459 morts  
81 paires mères-enfants bien documentées

# Maladie de Minamata

## Adultes : ***atteintes neurologiques localisées***

Paresthésies (1ères atteintes), tremblements, constriction champ visuel, troubles auditifs et du langage, troubles de la coordination (ataxie)

## Enfants : ***atteintes neurologiques diffuses***

Maladie de Minamata congénitale : sévères altérations du développement de l'enfant alors que la mère sans ou avec peu de symptômes pendant la grossesse

Effets + marqués chez les garçons

Paralysie cérébrale, convulsions, altération des réflexes, retard mental, perte d'audition, de vision > surdité, cécité microcéphalie, pas de malformations autres que neurologiques

## (suite) Minamata - Iraq

### Minamata :

- exposition chronique importante de longue durée (années)
  - données d'exposition incertaines, tardives
- Définition clinique de la maladie

### Iraq :

- exposition chronique importante de courte durée (sem, m)
  - données d'exposition disponibles (sang, cheveux)
  - ◆ Chute rapide dans le sang après arrêt de l'exposition
  - ◆ Dosage dans les cheveux récapitule l'exposition
- Relation dose-réponse (utilisée pour RfD) :
- ◆ [Hg] associées au retard de développement de l'enfant (âge 1ers pas, 1ers mots, score neuro)
    - > 10 ppm dans les cheveux de la mère
  - ◆ Effets (paresthésie) non observés chez l'adulte en dessous de 50 ppm dans les cheveux

## Effets néfastes avérés aux fortes doses de type neurologique chez l'adulte et l'enfant

- Qu'en est-il pour une exposition chronique moins importante au MeHg, telle que la consommation régulière de poissons ?
- Peut-on mesurer des effets neurologiques plus fins ?
  - Etudes avec relation quantitative dose-réponse sur les effets d'une exposition au mercure *in utero*

## II- Etudes épidémiologiques

### A- Généralités

- Etudes récentes (20 dernières années) dans des **populations consommatrices de poisson** :  
exposition à faibles doses, constante et débutant *in utero*
- **Etudes transversales** avec de petits effectifs  
Effets sévères trop rares pour être observés avec de si petits effectifs et pour de telles expositions  
→ donc études focalisées :
  - sur les atteintes précoces du système nerveux  
(effets plus subtils au niveau neurologique, QI)
  - et non sur la présence de signes de la maladie de Minamata
- **Cohortes** dont 2 avec de grands effectifs :  
les études des îles Seychelles et des Féroé
- Essentiellement 2 équipes : Rochester, Féroé

## Relation entre les concentrations de mercure et les tests de neuro-développement

<b>Equipe Rochester</b>		<b>Equipe Féroé</b>		<b>Autres</b>	
(Iraq)	+,RfD				
Pérou (n=131)	-	Madère (n=149)	+	Canada (n=234)	+
(Samoa (n=88))	(-)	Brésil (Amazonie, n=351)	+	Guyane française (n=378)	+
				Equateur (51)	±
				Nouvelle Zélande (n=237)	+
Seychelles (n=779)	-	Iles Féroé (914)	+	Philippines (n=78)	+

## B- Exposition

### Indicateurs d'exposition prénatale ou postnatale au mercure

- **les cheveux de la mère** (poussent environ 1 cm/ mois) :
    - longueur correspondant à toute la grossesse ou non
    - le + fréquemment utilisé
    - exprimé en ppm ( $\mu\text{g/g}$  de cheveux)
    - dans études : moyennes généralement  $< 10$  ppm, et plutôt  $< 15$  ppm en Amazonie où les conc. sont un peu plus élevées
  - **les cheveux du nouveau-né, de l'enfant**
  - **le sang du cordon** (environ dernier trimestre, en  $\mu\text{g/l}$ ) :  
le + prédictif selon l'équipe des Féroé
  - **le sang de la mère**
- Niveaux d'exposition bien inférieurs à ceux observés en Iraq ou à Minamata
- Importance de l'exposition prénatale



## Niveaux d'exposition par le mercure

Pays, (n)	Etude	Age	Niveaux d'exposition de la population, ppm chev. mère	Niveaux d'expo des poissons	S
Minamata	1950s	Ad-Enf	? > <b>700</b> ppm	M= <b>10</b> ppm > 40 ppm	
Iraq	1971-72	Ad-Enf	<b>0,4-640</b> ppm	-	+
Canada (n=234)	transv. 1978	Cree 12-30m	M= <b>6</b> > 24 ppm 6 % > 20 ppm	Poissons de lac	+
Pérou (n=131)	transv. 1980		M= <b>7</b> (0,9-28 ppm)	Poissons de mer	-
Equateur (n=51)	transv. 1996	3-15 ans	M= <b>4,4</b> (17,5 µg/l de sang)	Poissons de rivière	±
Madère (n=149)	transv. 1995	6-7,4ans	M= <b>9,6</b> > 54,4 ppm 52% > 10 ppm	Poissons de mer <b>0,7-1,8</b> ppm	+
Brésil (n=351) Amazonie	transv. 1997	7-12ans	M= <b>11,6</b> ; 80 % > 10 ppm (M= <b>11,0</b> ppm chev. enf.)	Poissons de rivière environ 12%>0,5 ppm	+
Guyane française (n=378)	transv. 1997	9 m-12a	exp : M= <b>12,7</b> ; 79% > 10ppm nexp : M= <b>2,8</b>	P. riv.: <b>0,03-1,63</b> ppm 14,5 % > 0,5 ppm	+
Philippines (n=78 (I); 134 (II))	cohorte 1997-99	0-2 ans	exp : M= <b>1,3</b> ppm chev. enf nexp : M= <b>0,7</b>	<b>0,01-0,44</b> ppm	+
Nouvelle Zélande (n=237 dont 61exp)	cohorte 1977-85	0-7 ans	Exp : M= <b>8,3</b> , ( <b>6-20</b> ppm (1val 86)) Non Exp : <b>0-3, 3-6</b>	M= <b>2,2</b> ppm : requin > 4 ppm	+
Iles Féroé (n=914)	cohorte 1986-	0-14 ans	M= <b>4,3</b> ; 15 %> 10 ppm (Mg=22,9 µg/l cd,Q1-3:13,4-41,3)	M= <b>1,6</b> ppm : baleine 1-3 ppm	+
Seychelles (n=779)	cohorte 1989-	0-9 ans	M= <b>6,9</b>	Poissons de mer M= <b>0,3</b> ppm, 0,25-0,75	-

## C- Effets sanitaires

- **Pas de retard neurologique sévère** ou d'altérations sévères du développement liés à la consommation de poissons
- **Identification d'effets subtils** sur le développement avec des batteries de tests et d'examens :
  - \* neurologiques,
  - \* neurophysiologiques (potentiels évoqués,...),
  - \* neuropsychologiques à des âges différents (Bayley, Mac Carthy, Wechsler, Stanford Binet,...),
  - \* test de dépistage (Denver developmental screening test : DDST, CAT/CLAMS)
- Quelques études transversales : **effets variables**
  - des changements des fonctions auditives et visuelles et du contrôle moteur fin
  - quelques troubles cognitifs (mémoire, langage,...)



Institut de  
Veille Sanitaire

# Effets chez les enfants

Pays, (n)	Etude	Age	[Hg] chev en ppm	Effets neurologiques	Effets neuropsychologi	Effets neurophysiologi.
Canada (n=234)	t- 1978	Cree 12-30m	M= 6	+ réflexes anormaux des tendons chez garçons (pas relation dose-rép)	(DDST)	
Pérou (n=131)	t- 1980		M= 7	- (cf. tests en Iraq)		
Equateur (n=51)	t- 1996	3-15 ans	M= 4,4	-		± fct auditive
Madère (n=149)	t- 1995	6-7,4ans	M= 9,6			+ déficit des fcts visuelles, auditives
Brésil, Amazonie (n=351)	t- 1997	7-12ans	M= 11,6		+ organ. visuo-spatiale attention, motricité	
Guyane française (n=378 ; 156 exp / 222)	t- 1997	9 m-12a	M= 12,7	- (augmentation réflexes tendons chez garçons ?)	+ coordination, organ. visuo-spatiale	
Philippines, Tagum (n=78 (I); 134 (II) 46 + 88)	cohorte 1997-99	0-2 ans	M= 1,3		+ cognition, langage (CAT/CLAMS)	
Nouvelle Zélande (n=237 dont 61exp)	cohorte 1977-85	0-7 ans	M= 8,3	-	+ QI, langage, scolaire visuo-spatial, motricité	
Iles Féroé (n=914)	cohorte 1986-	0-14 ans	M= 4,3	-	+ effets même <10ppm langage, attention, mémoire, visuo-spatial, motricité	+ fct auditive
Seychelles (n=779)	cohorte 1989-	0-9 ans	M= 6,9	-	(DDST-R)	

+ : effet étudié, association entre [Hg] et effet ; - : effet étudié, pas d'association

## Les 2 cohortes : SCDS et Féroé résultats contradictoires

- **N élevés, bon design, prise en compte de nb facteurs de confusion, populations fortes consommatrices de produits de la mer**
- **Exposition prénatale au MeHg un peu différente :**
  - 4 vs 6 ppm
  - [Hg] cheveux mère vs [Hg] cordon
  - SCDS : conso quotidienne (12 repas/sem), faible conc de Hg
  - Féroé : conso épisodique de baleine, forte conc de Hg, (PCB)
- **Examens plusieurs fois après la naissance :**
  - SCDS (5 x) : 6,6, 19, 29, 66, 107 mois ; 3 h de test
  - Féroé (2 x) : 7 ans et 14 ans ; 5 h de test

**Disposer de tests fins ( + fins que le DDST)**

**Moment des tests : préférable de les faire autour de 7ans**

## Conclusion des 2 études

- **Cf. US-EPA, ATSDR et NRC :**  
**Ces 2 études de qualité ont des conclusions valides au regard des populations étudiées**  
→ **Hyp :**
  - effet différent sur le SNC de pics de mercure sur courtes périodes vs faibles doses régulièrement
  - SCDS : effet protecteur de l'apport régulier d'oméga3, sélénium ?
- **Utilisation des effets observés de l'étude Féroé et Nle Zélande pour construire la nouvelle dose de référence**  
Féroé : doublement expo Hg → retard de 2 mois de plusieurs fonctions  
(InterQuartile: 2,6-7,7ppm)
- **Autres effets : cardiovasculaires ?**  
Dans l'étude Féroé, à 7 ans : relation entre [Hg] prénatales et rythme cardiaque, pression artérielle

# Effets chez l'adulte

- **Plusieurs études en Amazonie :**
    - [Hg] : Med entre 12 et 14 ppm > 38 ppm
    - relation dose-effet pour :
      - \* motricité (coordination et rapidité des mouvements fins)
      - \* perte de sensibilité aux contrastes visuels
      - \* mouvements désorganisés (test BAMT) pour chev > 20 ppm
- **Donc effets possibles en dessous des 50 ppm d'Irak**

# Effets chez l'adulte

Continuum de détérioration des fonctions du système nerveux associé à l'exposition au mercure (D. Mergler 2001)

<b>Altérations des fonctions visuelles, somatosensorielles et motrices</b>	<b>Mouvements désorganisés sur le test de coordination motrice (BAMT)</b>	<b>Paresthésie</b>	<b>Maladie de Minamata</b>
----------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------	--------------------	----------------------------

**Hg cheveux :**

app. 6 ppm    ⇒    20 ppm    ⇒    50 ppm    ⇒    > 100 ppm

## III- Conclusion

- **Rôle des scientifiques** : informer les autorités sanitaires des niveaux d'exposition de Hg pouvant conduire à des effets néfastes pour la santé afin de réduire le risque
  - **Pendant plusieurs années** : interprétations différentes entre US-EPA, ATSDR, FDA, OMS, RIVM → **confusion**
  - Pas de déficit neurologique grave
  - Mais baisse de performances de tests neuropsychologiques performances scolaires liée aux [Hg],
  - Réversibilité ? Effets d'une exposition prénatale encore visible à 14 ans
  - Seuil ? Effets observés en dessous de 10 ppm
- BMDL : Crump 1998 NZ: 7,4-10 ppm / Rice 2000 Iraq: 11 ppm / Murata 2002 F-M: 9,5
- Niveaux d'exposition dans populations Amazonie-Guyane parmi les + élevés



**Merci**  
**de votre attention**