

Recommandations de bonne pratique sur la prise en charge des femmes enceintes exposées au mercure organique et leurs enfants à naître. Recommandations de la Société de toxicologie clinique, associée à la Société française de toxicologie analytique, à la Société française de santé publique, à la Société francophone de santé environnement, à la Société française de pédiatrie, à la Société française de néonatalogie, au Collège national des gynécologues obstétriciens

C. Tournoud, L. Capaldo, R. Garnier, E. Gnansia, P.-H. Jarreau, C. Moesch, P. Nisse, Philippe Quénel, C. Yazbeck, M. Labadie

HAL Id: hal-02132709
https://univ-rennes.hal.science/hal-02132709

Submitted on 1 Jul 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

▶ **To cite this version:**

C. Tournoud, L. Capaldo, R. Garnier, E. Gnansia, P.-H. Jarreau, et al.. Recommandations de bonne pratique sur la prise en charge des femmes enceintes exposées au mercure organique et leurs enfants à naître. Recommandations de la Société de toxicologie clinique, associée à la Société française de toxicologie analytique, à la Société française de santé publique, à la Société francophone de santé environnement, à la Société française de pédiatrie, à la Société française de néonatalogie, au Collège national des gynécologues obstétriciens. Toxicologie Analytique et Clinique, 2019, 31 (2), pp.77-94. 10.1016/j.toxac.2019.02.004 . hal-02132709

Recommandations de bonne pratique sur la prise en charge des femmes enceintes exposées au mercure organique et leurs enfants à naître.

Recommandations de la Société de Toxicologie Clinique, associée à la Société française de Toxicologie Analytique, à la Société française de Santé Publique, à la Société Francophone de Santé Environnement, à la Société française de Pédiatrie, à la Société française de Néonatalogie, au Collège National des Gynécologues obstétriciens

C. Tournoud*[1,2], L. Capaldo[3,2], R. Garnier[4,2], E. Gnansia[5], P.H. Jarreau[6,7], C. Moesch [8,9], P. Nisse[10,2], P. Quénel[11,12], C. Yazbeck [13,14,15], M. Labadie'[,2,16]

[1] Centre antipoison Est, CHRU, Nancy, France
[2] Société de Toxicologie Clinique
[3] Urgences Adulte, hôpital Pellegrin, CHU, Bordeaux, France
[4] Centre antipoison, APHP, Paris, France
[5] Société Francophone de Santé Environnement
[6] Université Paris Descartes, Service de Médecine et Réanimation néonatales de Port-Royal, Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, France
[7] Société Française de Pédiatrie et Société Française de Néonatologie
[8] Laboratoire de pharmacologie et de toxicologie, CHU, Limoges, France
[9] Société Française de Toxicologie Analytique
[10] Centre antipoison, CHU, Lille, France
[11] Université de Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France,
[12] Société Française de Santé Publique
[13] Gynécologie Obstétrique et Médecine de la Reproduction. Hopital Foch, Suresnes, France
[14] Gynécologie Obstétrique et Médecine de la Reproduction. CMC Pierre Cherest, Hartmann, Neuilly Sur Seine, France
[15] Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français
[16]Centre antipoison, CHU, Bordeaux, France

Guidelines for pregnant women and their unborn children exposed to methylmercury.
Recommendations of the French Society of Clinical Toxicology associated with the French Society of Analytical Toxicology, the French Society of Public Health, the French Society of Environnmental Health, the French Society of Pediatrics, the French Society of Neonatalogy, the National College of Obstetrician Gynecologists

Auteur correspondant : c.tournoud@chru-nancy.fr

Liste des sigles et abréviations

AAS	Spectrométrie d'absorption atomique

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 (ATSDR)
BMDL	Benchmark Dose Level
BDSP	Banque de Données en Santé Publique
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CNGOF	Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
DGS	Direction Générale de la Santé
DHTP	Dose Hebdomadaire Tolérable Provisoire
DMSA	Acide dimercaptosuccinique
EFSA	European Food Safety Authority
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
Hg	Mercure
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
ICP-MS	Spectrométrie de masse couplée à un plasma induit par haute fréquence
INRS	Institut National de Recherche et de Sécurité
ITER-PR	International Toxicity Estimates for Risk Peer Review
MeHg	Méthylmercure
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NOEL	No Effect Level
NRC	National Research Council
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
p.c.	Poids corporel
PMI	Protection Maternelle et Infantile
RiVM	National Institute for Public Health and the Environment
SFN	Société Française de Néonatalogie
SFP	Société Française de Pédiatrie
SFSE	Société Francophone de Santé et Environnement
SFSP	Société Française de Santé Publique
SFTA	Société Française de Toxicologie Analytique
SPF	Santé Publique France
STC	Société de Toxicologie Clinique
US-EPA	United States Environmental Protection Agency
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

Mots Clefs
Méthylmercure, enfants, exposition, grossesse, recommandation de bonne pratique, intoxication, environnement

Keywords
Methylmercury, children, exposure, pregnancy, guidelines, poisoning, environmental

Introduction

Contexte, saisine et objectifs

Au cours des dernières décennies, l'utilisation du mercure élémentaire dans les activités d'orpaillage, en Guyane, a entrainé une contamination importante de l'environnement qui se poursuit via l'orpaillage clandestin. Celui-ci combiné à la remobilisation des stocks de mercure (Hg) existants à partir des sols et sédiments contaminés, contribue à une contamination des populations locales (1,2). En effet, le mercure inorganique qui pénètre dans les milieux aquatiques est converti en

méthylmercure (MeHg) par des processus microbiens naturels et s'accumule dans les réseaux trophiques aquatiques. L'homme est alors exposé au MeHg principalement par la consommation de poissons contaminés (3). La toxicité du MeHg est essentiellement neurologique, la contamination fœtale *in utero* étant la plus préoccupante (4). C'est dans ce contexte que la Direction Générale de la Santé (DGS) ainsi que l'Agence Régionale de Santé (ARS) de Guyane, ont sollicité la Société de Toxicologie Clinique (STC) pour produire des recommandations pour la pratique clinique concernant la prise en charge des femmes enceintes exposées au mercure organique et leurs enfants à naître avec pour objectifs : i) d'identifier les risques sanitaires spécifiques liés à l'exposition au mercure organique, ii) de définir les modalités de surveillance médicale des populations exposées et iii) de proposer des mesures de prévention adaptées à ces risques.

Patients concernés

Ces recommandations concernent le 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 Protection Maternelle et Infantile (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.

Liste des questions posées

Les questions auxquelles les recommandations visaient à répondre étaient les suivantes :
Q1. Quelles sont les sources d'exposition de la population générale au mercure organique ?
Q2. Quels sont les indicateurs biologiques utilisables pour l'évaluation de l'exposition humaine au mercure organique ?

Q3. 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 ?
Q4. Quels sont les niveaux d'exposition au mercure organique ? Peut-on identifier une ou des population(s) sur le(s)quelle(s) devrai(en)t être porter prioritairement la surveillance de l'exposition au mercure organique ?
Q5. 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 ?
Q6. 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 ?

Méthodologie

Ces recommandations sont le résultat du travail d'un groupe d'experts réunis par la Société de Toxicologie Clinique et appartenant à cette Société et/ou à des Sociétés dont les disciplines contribuent à la prise en charge des femmes enceintes et/ou de leurs enfants.
Ces sociétés sont le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF), la Société Française de Néonatalogie (SFN), la Société Française de Pédiatrie (SFP), la Société Francophone de Santé et Environnement (SFSE), la Société Française de Santé publique (SFSP), et la Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA). Le chef de projet appartenait à la Société de Toxicologie Clinique. Il a soumis la note de cadrage à la Haute Autorité de Santé (HAS) et à la Direction Générale de la santé (DGS) en janvier 2015 pour validation. Puis il a établi la liste de questions à traiter et désigné deux experts en charge de l'une d'elles. La rédaction de l'argumentaire scientifique a débuté en avril 2015 selon la méthodologie des recommandations pour la pratique clinique définie par la HAS. Cette méthodologie fait intervenir deux groupes de professionnels concernés par le thème de la recommandation (un groupe de travail et un groupe de lecture) et des représentants de patients ou d'usagers. Elle se déroule en quatre phases (revue systématique et synthèse de la littérature, rédaction de la version initiale des recommandations, lecture et finalisation)[1]. Ainsi 7 réunions plénières ont eu lieu en 2015 (22 avril et 2 juillet), en 2016 (16 juin et 27 octobre) et en 2017 (12 janvier, 9 mars et 14 juin). L'argumentaire scientifique a été soumis au groupe de lecture le 11 avril 2017. La synthèse des remarques a été réalisée entre le 15 mai et le 30 septembre 2017. La présentation au collège de la HAS a eu lieu le 17 octobre 2017 et la labellisation de la HAS a été obtenue en décembre 2017.

Concernant la recherche bibliographique, elle a été réalisée en avril 2015 puis actualisée jusqu'à la publication des recommandations en décembre 2017. Les

[1] Le détail de cette méthodologie est disponible sur le site de la HAS : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide_methodologique_recommandations_pour_la_pratique_clinique.pdf

bases de données documentaires utilisées ont été Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis) et la Banque de données en santé publique (BDSP, France). De plus, les sites Internet[2] des institutions gouvernementales, des agences d'évaluation nationales et internationales, des sociétés savantes nationales ou internationales ont été consultés car ils permettent d'obtenir des documents pertinents qui sont très rarement référencés dans les bases de données bibliographiques (recommandations de bonne pratique, rapports d'évaluation technologique, revues systématiques…) 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.
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 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.

A l'issue de cette recherche, les types de publications suivantes ont été inclus dans la revue systématique de la littérature : recommandations de bonne pratique, revues systématiques d'essais contrôlés, avec ou sans méta-analyse, essais contrôlés randomisés ou non, études de cohorte et études comparatives. 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.

Les types de publications suivants ont été exclus : études de cas, cas cliniques, lettres, éditoriaux, résumés et actes de colloques, études évaluant l'exposition au mercure inorganique, études traitant d'expositions professionnelles, tests in vitro et études expérimentales chez l'animal.

Une première sélection des articles a été réalisée par lecture du titre et du résumé puis classés 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. Un niveau de preuve (de 1 à 4) a été attribué aux études en fonction de leur qualité méthodologique selon la méthodologie HAS[3]. Au total 686 références ont été identifiées, 496 articles ont été analysés et 80 ont été retenus.

[2] Catalogue et Index des Sites Médicaux de langue française – Cismef, Santé Publique France (SPF anciennement Institut de Veille Sanitaire InVS), Institut National de Recherche et de Sécurité – INRS, Sites des sociétés savantes impliquées dans le projet, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), European Food Safety Authority (EFSA), 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)

[3] Le détail est disponible sur le lien (page 50) : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_434715/fr/guide-d-analyse-de-la-litterature-et-gradation-des-recommandations

En fonction des données fournies par la littérature et de l'avis des experts, un argumentaire scientifique ainsi que des recommandations ont alors été proposés et classés en grade A, B, C ou AE (accord d'experts), selon l'échelle établie par la HAS[4] (voir tableau 1) (5).

Tableau 1 : Gradation des recommandations (d'après le « Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations », HAS, janvier 2000

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.

Ces documents ont été soumis au groupe de lecture et revus en fonction des remarques, si celles-ci étaient documentées de manière pertinente et scientifique. En l'absence d'études disponibles, les recommandations n'ont pas été gradées et ont été élaborées sur un accord d'experts au sein du groupe de travail après consultation du groupe de lecture.

Q1. Quelles sont les sources d'exposition de la population générale au mercure organique ?

Les concentrations de mercure observées dans l'environnement résultent de sources d'émissions issues de processus naturels et des activités humaines.
Le mercure est naturellement présent dans l'écorce terrestre notamment sous forme élémentaire (Hg^0) ou complexé au soufre (HgS ou cinabre). La répartition de ce métal à l'échelle de l'écosphère est très hétérogène. Ainsi, les zones d'activité 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.
Les principales sources anthropiques de mercure 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

[4] Le détail est disponible sur le lien (page 49) : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_434715/fr/guide-d-analyse-de-la-litterature-et-gradation-des-recommandations

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 de mercure pour extraire l'or des roches, des sols et des sédiments.
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.

Les concentrations de mercure présentes dans les cours d'eau (99 % sous forme inorganique) sont généralement extrêmement faibles, très inférieures aux seuils de référence nationaux et internationaux pour l'eau destinée à la consommation humaine). Cependant, de nombreuses études expérimentales et de terrain ont établi que le mercure présent dans les milieux aquatiques est converti en MeHg par le biais de processus microbiens naturels et qu'il s'accumule ensuite dans les réseaux trophiques aquatiques (6–10)
De ce fait, 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 chaine alimentaire comme la baleine (3). D'assez nombreuses études de l'alimentation totale, conduites dans plusieurs pays et dont les résultats sont convergents, l'ont établi (3,11).
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* (12).
Les nouveau-nés peuvent aussi être exposés via le lait maternel. 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 pour la plupart des nourrissons nettement en deçà des recommandations du JECFA (soit respectivement 4 et 1,6 µg/kg/semaine) (13) et de celle, plus récente, de l'EFSA (1,3 µg de MeHg/kg/semaine) (3). La situation est bien différente si la concentration de mercure dans le lait est de plusieurs dizaines de µg/L, voire si elle dépasse 100 µg/L, comme semblent l'indiquer les plus récentes campagnes de mesurages conduites dans le bassin amazonien (14). En l'absence de données précises sur ce paramètre pour les populations riveraines de cours d'eau en Guyane française, il est légitime 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

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 chaine alimentaire. Cette recommandation s'adresse aux pouvoirs publics. (Niveau A)

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 chaine alimentaire :
- 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.
Ces recommandations s'adressent aux pouvoirs publics. (Niveau A)

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.
Cette recommandation s'adresse aux pouvoirs publics. (Accord d'experts)

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 les populations guyanaises résidant au bord des cours d'eaux.
Cette recommandation s'adresse aux pouvoirs publics. (Accord d'experts)

Q2. Quels sont les indicateurs biologiques utilisables pour l'évaluation de l'exposition humaine au mercure organique ?

Le MeHg est facilement absorbé par le tractus gastro-intestinal (15). 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) (3). Le MeHg peut traverser facilement les barrières biologiques grâce à la formation de complexes MeHg-cystéine (16). Il est faiblement métabolisé en mercure inorganique, éliminé par voie rénale (17). Il est également éliminé par voie biliaire, après conjugaison avec le glutathion, mais cette fraction est en grande partie réabsorbée dans le tube digestif (15). 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 (17).
Actuellement, 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 précédé d'une minéralisation de l'échantillon, pour les analyses de biologie médicale.
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 car ils sont fortement corrélés aux apports et ils sont prédictifs des effets sur la santé (niveau 1) (3).
Le choix du milieu biologique analysé pour la surveillance des expositions dépend de la période à évaluer, de l'individu ou du groupe concerné. En effet, la concentration du mercure dans le 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 sa mesure nécessite un prélèvement invasif (3). 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. La pousse des cheveux étant d'environ 1 cm par mois (18), le prélèvement à l'accouchement, 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 de mercure organique est en moyenne de 1/250 (19).
Le rapport entre les concentrations de MeHg dans le sang du cordon et le mercure total dans les cheveux de la mère est d'environ 1/220 (3,20).
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

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). (Niveau 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. (Niveau A)

7 - Pour le dosage du mercure dans les matrices biologiques il est recommandé de recourir à un laboratoire d'analyses accrédité. (Accord d'experts)

Q3. 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 ?

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 à la suite d'une exposition *in utero*. Ils sont bien documentés par des études expérimentales et épidémiologiques (3,21) 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 (4). Elles ont fait l'objet de plusieurs revues systématiques récentes dont les conclusions sont convergentes (3), y compris avec celles des quelques suivis d'études ou des nouvelles études épidémiologiques publiées depuis (22–26). 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 (niveau 1) (23,27,28). Par ailleurs, la consommation de poissons est une source importante d'acides gras polyinsaturés dont les effets positifs contrebalancent partiellement les effets adverses du mercure organique (23,29) (niveau 1).

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

- En 2004, à partir des données de la grande cohorte des Seychelles (30), le JECFA a identifié une dose maximale sans effet (NOAEL) de 15,3 µg/g de cheveux maternels (en tant qu'indicateur d'exposition prénatale au MeHg) (13), et, à partir des études conduites dans les îles Féroé, la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose 05 [5] ($BMDL_{05}$), soit 12 µg/g de cheveux maternels pour le risque de troubles du développement neurologique chez les enfants âgés de 7 ans (4). (niveau 2)

- 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 NOAEL est de 11 µg/g pour la concentration capillaire maternelle de MeHg (3). En revanche, selon l'EFSA, les résultats issus des études menées aux îles Féroé publiés entre 2004 et 2012 ne justifient pas de modifier la $BMDL_{05}$ de 12 µg/g de cheveux maternels (3,4) . Ces concentrations capillaires de mercure correspondent à une consommation hebdomadaire de MeHg égale à 1,3µg/kg (3,30) (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 (29,29,31).

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 augmentent avec la concentration de mercure dans le sang ou les cheveux (32), 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 (26). 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'à des concentrations de mercure dans le sang total au-delà de 100 µg/L (25 µg/g dans les cheveux) et le plus souvent à partir de 200 µg/L (50 µg/g dans les cheveux) (33).

[5] La benchmark dose 05 est la dose calculée entrainant l'apparition de l'effet critique étudié dans 5 % de la population exposée

Recommandations

8 - Il est recommandé de retenir comme effet critique du MeHg l'altération des fonctions cognitives résultant d'une exposition prénatale au MeHg. (Niveau A)

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. (Niveau B)

Q4. Quels sont les niveaux d'exposition au mercure organique ? Peut-on identifier une ou des population(s) sur la(s)quelle(s) devrai(en)t être portée prioritairement la surveillance de l'exposition au mercure organique ?

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 généralement pas jugée suffisante. Il est préconisé d'utiliser des 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.

Les valeurs toxicologiques de référence (VTR) élaborées par les différents organismes pour les apports quotidiens de MeHg varient entre 0,7 et 7 µg/kg de poids corporel/semaine (µg/kg p.c./sem) ; la majorité d'entre elles se situant entre 0,7 et 2,1 µg/kg p.c./sem comme le montre le tableau 2.

Tableau 2 : 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) (34) 1998		21 µg/g ($BMDL_{10}$)	3	RfD : 0,3 à 1	*2,1 à 7*
ATSDR (30,35) 1999/2001	15,3		4,5	MRL : 0,3	*2,1*
NRC (4) 2000		12 µg/g ($BMDL_{05}$)	10	RfD : 0,1	*0,7*
RiVM(36) 2001	15,3		10	TDI : 0,1	*0,7*

US EPA (37) 2001		49 – 79 µg/L ($BMDL_{05}$)	10	RfD : 0,1	*0,7*
JECFA 2003/2006 (13,38)	14 (composite BMD /NOAEL)	14 µg/g (composite BMD /NOAEL)	6,4	*0,23*	DHTP : 1,6
Santé Canada (39) 1997/2007	10		5	DJAP : 0,2	*1,4*
EFSA (3) 2012	11,5 (composite BMD /NOAEL)	11,5 µg/g (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

Les études conduites 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) (3). Elle était 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, dans les années 2000) (40). 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 âgés de 1 à 3 ans et 3,2 à 10,15 µg/kg p.c./sem chez les adultes (41).

Les valeurs de référence pour les concentrations capillaires de mercure varient de 1 µg/g (United States Environmental Protection Agency (US-EPA) (37) à 10 µg/g de cheveux (Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (42). De grandes disparités dans les concentrations capillaires moyennes mesurables en population générale sont mises en évidence : de 0,14 à 1,99 µg/g en Europe (3), 0,34 à 18,4 µg/g dans les îles Féroé (3), 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) (43), de 1,3 à 12,2 µg/g en Guyane (12).

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 de cette exposition. 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 sanguine et capillaire indiquent que dans la population générale européenne, l'exposition au MeHg est généralement inférieure à la Dose Hebdomadaire Tolérable Provisoire (DHTP) (3). 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 et 50 µg/g ont été mesurées dans près de 30 % des prélèvements effectués chez des femmes enceintes au début des années 2010 (44).

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. 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 (3,45,46), 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 (47). 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 (12,44,47,48)

Recommandations

10 - Sur le territoire national, il est recommandé que la surveillance populationnelle des expositions au MeHg (*i.e.* 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).
Cette recommandation s'adresse aux pouvoirs publics. (Accord d'experts)

11 - En Guyane, il est recommandé que la surveillance populationnelle des expositions au MeHg (*i.e.* bio-surveillance) porte en priorité sur les populations des femmes en âge de procréer et de leurs enfants âgés de moins de 7 ans :
- dans les bourgs isolés ;
- ou appartenant aux catégories socio-culturelles pour lesquelles les apports protéiques reposent principalement sur la consommation de poisson (circuits courts).
Cette recommandation s'adresse aux pouvoirs publics. (Accord d'experts)

Q5. 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 ?

Dépistage

Les effets neuro-développementaux chez l'enfant résultant d'une exposition maternelle au MeHg avant ou pendant la grossesse constituent un problème de santé publique. Le dépistage des individus dont la dose interne de mercure doit conduire à la mise en place d'actions limitant l'exposition et/ou à des interventions thérapeutiques est donc justifié. La mesure de la concentration capillaire du mercure est l'examen le mieux adapté à ce dépistage.

Femmes enceintes ou en âge de procréer

En France métropolitaine, la limite supérieure de l'intervalle de confiance du 95ème percentile de la distribution de la concentration capillaire de mercure dans la population générale adulte est de 2,5 µg/g (43), alors que le risque d'altérations cognitives chez l'enfant n'est avérée qu'à partir du seuil de 11 µg/g dans les cheveux de la mère au 3ème trimestre de la grossesse. En conséquence le dépistage chez toutes les femmes en âge de procréer n'est pas justifié.

En revanche, il est légitime de proposer un dépistage aux femmes enceintes et aux femmes en âge de procréer quand leur type d'alimentation lié à leur lieu de résidence indique une probable surexposition au MeHg. Il doit être ciblé sur celles qui consomment plus de poissons que ne le recommande l'Anses, soit plus de 2 portions par semaine (49). 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 au 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 réduction significative de l'exposition de l'enfant.

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 risque[6] 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).

Jeunes enfants

Le système nerveux central des jeunes enfants est particulièrement vulnérable. Ils doivent donc également bénéficier d'un dépistage précoce de leur contamination si leur alimentation implique un probable apport excessif de MeHg : en pratique, pour l'ensemble du territoire national, si leur consommation de poisson est supérieure à 2 portions par semaine. En Guyane française, c'est l'ensemble des enfants âgés de moins de 7 ans des populations riveraines des cours d'eau qui sont concernés, soit

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

parce qu'ils consomment plus de 2 portions de poisson par semaine, soit parce qu'ils sont allaités par des femmes dont la dose interne de mercure est élevée.
Le dépistage de la surexposition au mercure chez les enfants est recommandé au 6ème mois (avant le 6ème 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.

Surveillance des expositions

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) (43);
- 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.

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 biométrologique, 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 figures 1 et 2 présentent les modalités de la surveillance biologique des femmes enceintes et des enfants âgés de moins de 7 ans.

Transmission et conservation des résultats de la surveillance des expositions

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 termes 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.

Recommandations

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. (Accord d'experts)

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. (Accord d'experts)

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. (Accord d'experts)

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. (Niveau B)

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 3ème 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 11µg/g (ou si la concentration sanguine a dépassé 45 µg/L), l'enfant doit bénéficier d'un suivi neuro-développemental analogue à celui mis en place pour les nouveau-nés vulnérables. (Accord d'experts)

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. (Accord d'experts)

Q6. 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 ?

Réduction des expositions

L'ANSES recommande de limiter, pendant la grossesse et l'allaitement, ainsi que chez les enfants âgés 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, se 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 car elles montrent que ce mode d'alimentation comporte plus d'avantages que d'inconvénients (3,46).

Des mesures de réduction de l'exposition au MeHg doivent être envisagées :
- 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).
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 (niveau 2) (43). Les seuils proposés pour les concentrations sanguines sont déduits de ces seuils capillaires en appliquant le facteur de conversion de 250, généralement retenu (voir Question 2.).
La mise en place des 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 (voir Questions 3 et 5) (niveau 1).

Le préalable à la réduction des expositions d'une population donnée est leur caractérisation par une enquête alimentaire diligentée par l'Agence Régionale de Santé (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 spécifique 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.

Éducation et information de la population

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 la prise en charge précoce des troubles neuro-développementaux sont susceptibles d'améliorer le développement d'enfants exposés à des neurotoxiques *in utero*.
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 médicale de grossesse. Pour les aider dans le processus de prise de décision, on proposera aux futurs parents les coordonnées du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (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.

Chélation

Dans tous les cas, la chélation n'est qu'un complément éventuel 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 3ème 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 (3,8,37) ;
b) l'utilisation du chélateur en fin de grossesse réduit les risques tératogènes (50,51).
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 3ème trimestre de la grossesse les concentrations de mercure dans les 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 maitrisés), être envisagée dès les seuils de 25 µg/g et 100 µg/L.
En France, le seul chélateur utilisable est l'acide dimercaptosuccinique (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 (52–60). Le DMSA est bien toléré. Son principal inconvénient 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 (61). 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.

Les figures 1 et 2 résument ces propositions.

Recommandations

18 – Il est recommandé d'envisager des mesures de réduction des expositions au MeHg au plus bas niveau possible, et particulièrement :
- 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). 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. (Accord d'experts)

19 – Le préalable à la réduction des expositions d'une population donnée est leur caractérisation par une enquête alimentaire diligentée par l'ARS ou sa délégation territoriale.
Cette recommandation s'adresse aux pouvoirs publics. (Niveau A)

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. (Accord d'experts)

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. (Accord d'experts)

22 – Il est recommandé d'organiser un suivi biométrologique 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. (Accord d'experts)

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. (Accord d'experts)

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. (Accord d'experts)

25 – Il est recommandé que l'information des parents indique aussi qu'une nutrition correcte, des soins attentifs et la prise en charge précoce des troubles neuro-développementaux sont susceptibles d'améliorer le développement des enfants exposés à des neurotoxiques *in utero*. (Accord d'experts)

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. (Accord d'experts)

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 3ème 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 maitrisés), être envisagée dès les seuils de 100 µg/L et 25 µg/g. (Accord d'experts)

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 médicale de grossesse. 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. (Accord d'experts)

Remarque

L'intégralité de l'argumentaire scientifique est disponible sur le site de la Société de Toxicologie Clinique sur le lien http://www.toxicologie-clinique.org/

Figure 1 : Suivi des femmes enceintes exposées au méthylmercure

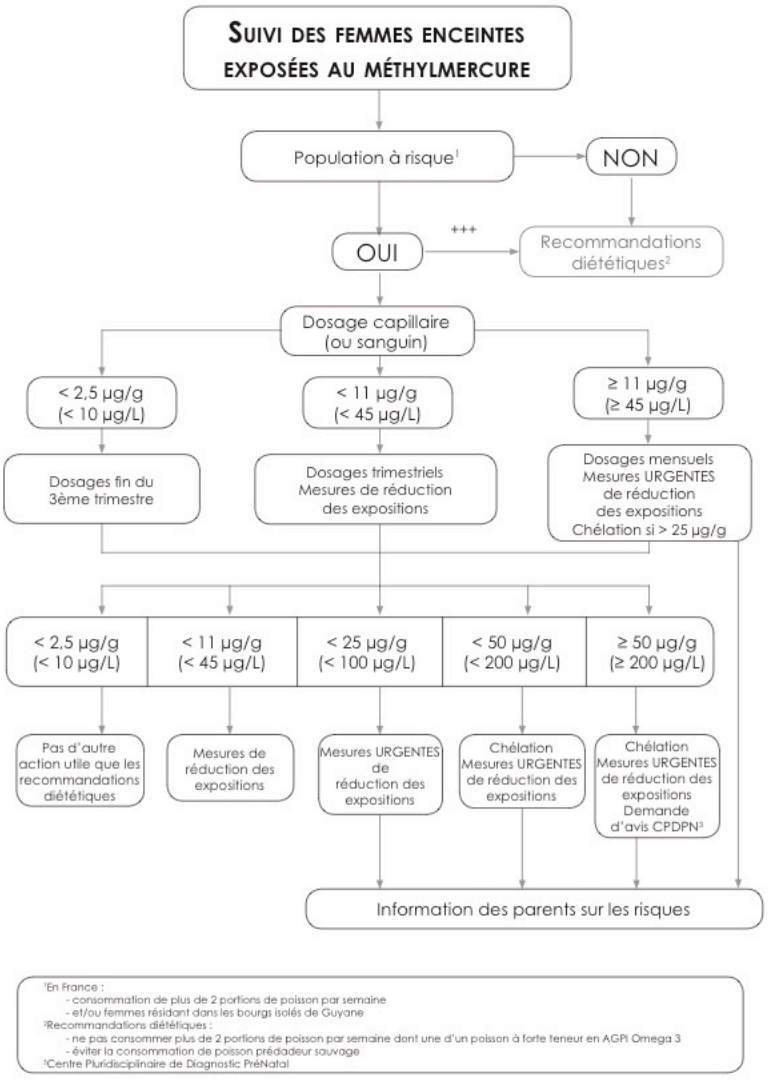
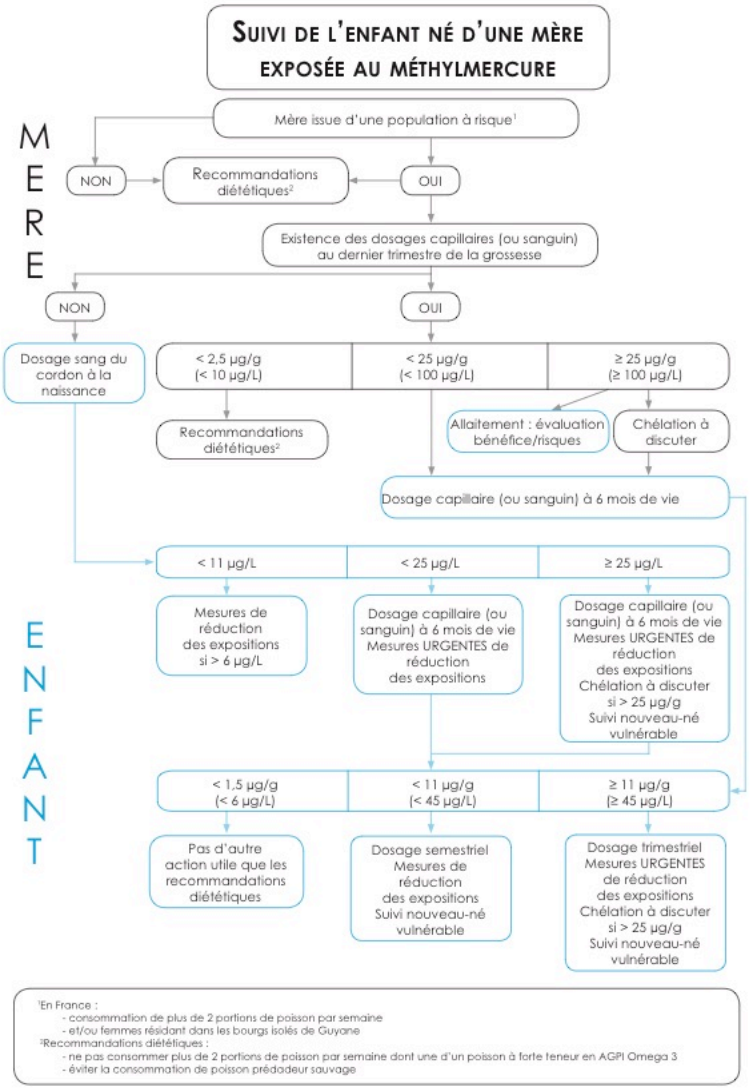


Figure 2 : Suivi de l'enfant né d'une mère exposée au méthylmercure



Déclaration de lien d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts.

Bibliographie

1. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), United Nations Environment Programme (UNEP). Technical Background Report for the Global Mercury Assessment 2013. 2013. 263 p.

2. 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.

3. 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):2985 [241 p.].

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Environmental Health Criteria 101. Methylmercury. Geneva: World Health Organization; 1990. 144 p. (Environmental Health Criteria).

8. 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. 168 p.

9. 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).

10. 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. 348 p.

11. 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 déc. (Bulletin épidémiologique Santé animale - alimentation). Disponible sur: http://be.mag.anses.fr/sites/default/files/SSA05.pdf

12. Godard E, Chaud P, Cardoso T, Ardillon V, Boyer S, Quenel P, et al. Le mercure en Guyane. Risques et enjeux de santé [Internet]. 2006. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=9990

13. 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).

14. 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.

15. Bensefa-Colas L, Andujar P, Descatha A. Intoxication par le mercure. Rev Médecine Interne. juill 2011;32(7):416-24.

16. Clarkson TW. The three modern faces of mercury. Environ Health Perspect. févr 2002;110 Suppl 1:11-23.

17. Baud F. Toxicologie clinique. 6ième Edition. Lavoisier; 2017. (Médecine Sciences).

18. Harkey MR. Anatomy and physiology of hair. Forensic Sci Int. déc 1993;63(1-3):9-18.

19. 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.

20. Wu J, Ying T, Shen Z, Wang H. Effect of Low-Level Prenatal Mercury Exposure on Neonate Neurobehavioral Development in China. Pediatr Neurol. juill 2014;51(1):93-9.

21. Harada M. Minamata Disease: Methylmercury Poisoning in Japan Caused by Environmental Pollution. Crit Rev Toxicol. janv 1995;25(1):1-24.

22. Debes F, Weihe P, Grandjean P. Cognitive deficits at age 22 years associated with prenatal exposure to methylmercury. Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav. 4 juin 2015;

23. 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.

24. 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.

25. van Wijngaarden E, Harrington D, Kobrosly R, Thurston SW, O'Hara T, McSorley EM, et al. Prenatal exposure to methylmercury and LCPUFA in relation to birth weight. Ann Epidemiol. avr 2014;24(4):273-8.

26. 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.

27. 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;

28. 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.

29. 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.

30. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for mercury. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 1999.

31. 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.

32. 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.

33. van Wijngaarden E, Thurston SW, Myers GJ, Strain JJ, Weiss B, Zarcone 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.

34. International Toxicity Estimates for Risk (ITER). Report on Methylmercury - Noncancer oral risk values.

35. 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.

36. Baars AJ, Theelen RMC, Janssen P, Hesse JM, Meijerink MCM, Verdam L, et al. Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. 2001;

37. U.S. Environmental Protection Agency (US EPA). Reference Dose for Chronic Oral Exposure (RfD) - Methylmercury [Internet]. [cité 10 juin 2016]. Disponible sur: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0073_summary.pdf

38. Joint FAO WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) Editor, 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).

39. Bureau d’innocuité des produits chimiques. Évaluation des risques pour la santé liés au mercure présent dans le poisson et bienfaits pour la santé associès à la consommation de poisson. Ottawa, Ont.: Santé Canada; 2007.

40. 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.

41. 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.

42. AO/WHO (2000). Methylmercury.WHO Food Additive Series 44. Available at: http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44jec13.htm.

43. 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 (InVs); 2010. 12 p.

44. 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.

45. 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.

46. 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.

47. Boudan V, Chaud P, Quénel P, Blateau 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.).

48. 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.

49. 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. Maison-Alfort: ANSES, saisine n°2012-SA-0202; 2013 juin.

50. Shannon M. Severe lead poisoning in pregnancy. Ambul Pediatr Off J Ambul Pediatr Assoc. févr 2003;3(1):37-9.

51. Horowitz BZ, Mirkin DB. Lead poisoning and chelation in a mother-neonate pair. J Toxicol Clin Toxicol. 2001;39(7):727-31.

52. 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.

53. 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.

54. Aaseth J, Friedheim EAH. Treatment of Methyl Mercury Poisoning in Mice with 2,3-Dimercaptosuccinic Acid and other Complexing Thiols. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1 avr 1978;42(4):248-52.

55. 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.

56. 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.

57. 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.

58. 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.

59. 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.

60. 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.

61. Domingo JL, Paternain JL, Llobet JM, Corbella J. Developmental toxicity of subcutaneously administered meso-2,3-dimercaptosuccinic acid in mice. Fundam Appl Toxicol Off J Soc Toxicol. nov 1988;11(4):715-22.

Financements

Cette expertise a reçu un soutien financier de la Direction Générale de la Santé, du Ministère de l'Outre-Mer et de l'Agence Régionale de Santé de Guyane

Soutien Méthodologique

Haute Autorité de la Santé

Annexe 1. Participants

PROMOTEUR

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

PARTENAIRES

Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF)
Société Française de Néonatalogie (SFN)
Société Française de Pédiatrie (SFP)
Société Francophone de Santé et Environnement (SFSE)
Société Française de Santé Publique (SFSP)
Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA)

CHEF DE PROJET

Dr Christine Tournoud, chef de service du centre antipoison de Strasbourg, CHU de Strasbourg, et depuis juillet 2018, centre antipoison de Nancy, CHRU de Nancy

CHARGE DE PROJET

Dr Lise Capaldo, Urgences Adultes, hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, France

GROUPE DE TRAVAIL

Dr Christine Tournoud, médecin urgentiste, toxicologue, Nancy – Présidente du groupe de travail
Dr Lise Capaldo, pharmacien, toxicologue, Bordeaux
Dr Muriel Dhénain, chef de projet HAS, Saint Denis
Dr Robert Garnier, médecin du travail, toxicologue, Paris
Dr Elisabeth Gnansia, docteur en génétique, Paris
Pr Pierre-Henri Jarreau, néonatalogiste, Paris
Dr Magali Labadie, médecin urgentiste, toxicologue, Bordeaux
Pr Christian Moesch, pharmacien 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