

EFFETS NEUROTOXIQUES DU MERCURE : ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES RÉGIONALES

Marika Mariuz (a), Gabriella Trani (a), Paolo de Alti (b), Katia Crovatto (b), Anna Pino (c)

(a) Direction centrale de la santé, de la politique sociale et du handicap, Région autonome du Frioul-Vénétie Julienne, Trieste

(b) Direction centrale de la protection de l'environnement, de l'énergie et du développement durable, Région autonome Friuli Venezia Giulia, Trieste

(c) Département de l'environnement et de la santé, Istituto Superiore di Sanità, Rome

Le mercure (Hg) est un polluant extrêmement dangereux pour la santé humaine et sa toxicité diffère selon la forme chimique de l'absorption, bien que le système nerveux central et les reins restent les deux principaux organes cibles. Le mercure peut être présent dans l'environnement sous les formes chimiques du mercure élémentaire, inorganique et organique.

Le mercure élémentaire (Hg^0), liquide et très volatil à température ambiante, est émis dans l'atmosphère sous forme de vapeur par de nombreuses sources anthropiques et naturelles. Si l'on exclut les expositions professionnelles, la principale source d'exposition humaine est constituée par les vapeurs libérées par les amalgames dentaires.

Des études humaines ont montré que 70 à 80 % du Hg^0 inhalé est absorbé par les poumons et passe dans le courant circulatoire pour être distribué dans tout le corps. Très peu de Hg^0 est absorbé par le tractus gastro-intestinal (0,04 %), probablement en raison de son oxydation rapide dans le tractus gastrique en cation mercurique (Hg^{2+}) et de sa liaison ultérieure aux groupes sulphydryl (-SH) des protéines. L'absorption cutanée est également négligeable (2 % de l'absorption pulmonaire). Une fois dans les globules rouges, le $\text{Hg}^{(0)}$ est rapidement oxydé en $\text{Hg}^{(2+)}$ par l'enzyme catalase et s'accumule sous cette forme dans divers tissus, en premier lieu les reins. En raison de sa grande liposolubilité, le Hg^0 est capable de traverser la barrière placentaire, alors qu'il n'est excrété qu'en petites quantités dans le lait maternel. Après l'exposition, la demi-vie de la concentration de Hg^0 dans le sang varie de 3 à 18 jours.

Les formes inorganiques du mercure (IHg) peuvent avoir des états d'oxydation +1 et +2 et résultent de l'union du Hg avec des éléments non métalliques tels que le chlore (Cl), soufre (S) et l'oxygène (O). Les composés correspondant à l'état d'oxydation +2 (composés mercuriels) sont principalement de nature covalente, ont tendance à s'hydrolyser en solution aqueuse, se volatilisent à la chaleur et sont facilement réduits à l'état +1 (composés mercuriels) et à Hg^0 . Les composés correspondant à l'état d'oxydation +1 (composés mercuriels), dans lesquels deux atomes de Hg sont liés par une liaison covalente métal-métal pour former l'ion dimère $\text{Hg}_2^{(2+)}$, sont de nature ionique, se forment moins fréquemment et tendent facilement à disproportionner $\text{Hg}_2^{(2+)} \rightarrow \text{Hg} + \text{Hg}^{2+}$.

Les effets toxiques dus à l'exposition à l'IHg ont été associés principalement à des expositions professionnelles ; dans la population générale, la principale source d'exposition à l'IHg est la vapeur de Hg^0 libérée par les obturations dentaires. Moins de 10 % de l'apport alimentaire en IHg est absorbé par le tractus gastro-intestinal.

Au niveau sanguin, le $\text{Hg}^{(2+)}$ est transporté à plus de 50 % dans le plasma et a une demi-vie d'environ 28 jours. Le Hg^{2+} est incapable de traverser la barrière hémato-encéphalique et le placenta, mais il est excrété dans le lait maternel, lié à l'albumine sérique et à la caséine.

Il existe plusieurs composés organiques du mercure, dont le plus dangereux et le plus répandu est le monométhylmercure ou méthylmercure (MeHg). Le MeHg n'a pas d'applications industrielles mais il est

provient de la méthylation des cations $\text{Hg}^{(2+)}$ par certaines bactéries anaérobies vivant dans le sol et les sédiments marins, lacustres et fluviaux.

La plupart du MeHg présent dans l'environnement est un produit de la respiration des bactéries anaérobies réduisant le soufre. Dans la réaction de méthylation, un atome ou un groupe ionique d'un composé de Hg (état d'oxydation +2) est remplacé par un groupe méthyle ($-\text{CH}_3$), donnant naissance au cation monométhylmercurique (CH_3Hg^+). Le cation monométhylmercurique se combine rapidement avec des anions tels que l'ion chlorure (Cl^-), l'hydroxyde (OH^-), l'nitrate (NO_3^-) et d'autres groupes anioniques que l'on trouve généralement dans les acides humiques et fulviques des sols et des sédiments³.

La neurotoxicité du MeHg est surtout connue à la suite d'un certain nombre d'incidents d'empoisonnement collectif survenus au siècle dernier, le premier concernant la ville de Minamata au Japon dans les années 1950 et 1960, où la consommation de poissons contaminés par le Hg rejeté dans les eaux de la baie par un complexe industriel pour la production d'acétaldéhyde a affecté plus de 12 000 personnes avec de graves conséquences (Tsubaki & Irukayama, 1977). Les personnes intoxiquées ont présenté des troubles neurologiques caractérisés par une ataxie, une paresthésie, un affaiblissement du champ visuel, une perte d'audition, des difficultés à articuler les mots, des troubles mentaux et, dans les cas les plus graves, une parésie et la mort. Les enfants nés de femmes ayant consommé du poisson contaminé présentaient des anomalies neurologiques marquées, un retard mental et une paralysie cérébrale à la naissance, même en l'absence d'effets toxiques détectables chez leur mère. Les niveaux de Hg mesurés dans les cheveux des enfants se situaient entre 10 et 100 ppm, alors qu'aucune mesure n'était disponible dans les cheveux de la mère. Un autre épisode d'intoxication au MeHg s'est produit en Irak entre 1971 et 1972. Dans ce cas, l'exposition s'est produite par la consommation de pain préparé avec des graines traitées au MeHg comme fongicide. Là encore, les enfants exposés in utero au MeHg (en particulier au cours du troisième trimestre de la gestation) se sont montrés les plus sensibles, manifestant un retard mental sévère, une hypotonie musculaire et une ariflexie. Dans les deux cas d'intoxication, il y a eu période de latence (16-38 jours en Irak et plusieurs années au Japon) entre l'exposition au MeHg et l'apparition des symptômes neurotoxiques (Harada, 1995).

Les cerveaux des adultes et des fœtus sont extrêmement sensibles à la toxicité du MeHg, bien que le système nerveux en développement soit particulièrement réactif à l'action de ce toxique. Le MeHg peut facilement traverser la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire par l'intermédiaire de transporteurs d'acides aminés. Les nourrissons et les enfants peuvent également être exposés au MeHg par le biais du lait.

Chez l'homme, 95 % MeHg ingéré par le biais de la nourriture est absorbé dans le tractus gastro-intestinal, d'où il passe système circulatoire où il est transporté à 90 % dans les globules rouges par le biais de liaisons avec les groupes $-\text{SH}$ de l'hémoglobine et à 10 % dans le plasma. Dans l'organisme, la quasi-totalité du MeHg est liée à l'albumine, au glutathion (GSH) ou à la L-cystéine (L-Cys) et la formation de ces complexes semble être à l'origine de l'absorption plus ou moins importante du MeHg dans les différents organes. La formation de complexes avec la D-cystéine (D-Cys), par contre, entrave la pénétration du MeHg dans les cellules endothéliales des capillaires cérébraux, alors que la formation de complexes avec la L-méthionine (L-Met) l'abolit complètement. Dans les tissus de poisson, le MeHg se trouve principalement sous la forme de complexes MeHg-L-Cys, ce qui augmente le risque de contamination par la consommation de poisson. Une partie du MeHg qui pénètre dans le cerveau est rapidement déméthylée sous la forme inorganique Hg^{2+} ; Les mécanismes par lesquels le MeHg exerce sa neurotoxicité ne sont pas encore entièrement compris, mais semblent être liés à la capacité du cation Hg^{2+} à se lier aux groupes $-\text{SH}$ des enzymes, des canaux ioniques et des récepteurs membranaires, ce qui entraîne l'inhibition des systèmes antioxydants cellulaires plus importants tels que la N-acétyl-L-cystéine (NAC) acide alpha-lipoïque (ALA) et le GSH, ainsi que la production de radicaux libres. Dans le système nerveux central, le MeHg s'accumule dans les astrocytes avec une demi-vie extrêmement longue et provoque un dysfonctionnement neurologique intense.

L'excitotoxicité est un phénomène de toxicité neuronale résultant de l'exposition à des concentrations élevées de glutamate (Glu), le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central.

Les récepteurs Glu postsynaptiques ionotropes sont régulés par le N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et, une fois activés par leur propre ligand ou d'autres facteurs, ils permettent aux ions Na^+ et Ca^{2+} de circuler à l'intérieur du neurone et aux ions K^+ de circuler à l'extérieur. L'excitotoxicité est l'une des principales causes de la neurotoxicité du MeHg et il existe une très forte corrélation entre les zones du cerveau caractérisées par une incidence élevée de lésions neuronales induites par le MeHg et les zones présentant la plus forte densité de récepteurs NMDA. Par exemple, les cellules moléculaires du cervelet et les cellules de Purkinje, qui sont épargnées dans des conditions d'empoisonnement chronique au Hg, ont une très faible population de récepteurs NMDA. En revanche, les cellules granuleuses du cervelet, qui sont la cible principale de la neurodégénérescence induite par le Hg, expriment une forte densité de récepteurs NMDA. Une forte densité de récepteurs NMDA est également présente dans le cortex visuel primaire, un site particulièrement impliqué dans les dommages induits par le MeHg.

Le MeHg inhibe la pénétration du Glu dans les astrocytes, ce qui entraîne une concentration excessive d'acides aminés excitateurs dans le liquide extracellulaire, avec pour conséquence une hyperstimulation du neurone post-synaptique et la destruction de la dendrite ou du neurone entier par des processus de nécrose et d'apoptose.

En présence de MeHg, la capacité des astrocytes à absorber et à éliminer l'excès de Glu se détériore, ce qui entraîne une augmentation de l'excitotoxicité médiée par les récepteurs NMDA. En particulier, le système astrocytaire de neutralisation du Glu est très sensible au Hg^{2+} ; le cation Hg^{2+} interagit avec certains groupes -SH critiques situés sur des sites spécifiques de la membrane cellulaire de l'astrocyte, inactivant les systèmes cellulaires qui sous-tendent l'absorption et l'élimination de l'excès de Glu.

Le MeHg est également capable d'altérer l'homéostasie correcte des mitochondries en interagissant avec les groupes -SH de protéines spécifiques impliquées dans la production/détoxication des radicaux libres.

La liaison du MeHg aux résidus protéiques interfère avec l'activité enzymatique, ralentissant l'entrée du glucose dans la cellule et l'activité de l'ATP membranaire, réduisant les échanges sodium-potassium essentiels au bon fonctionnement du système nerveux. Les dommages détectables sont une atrophie du cerveau et du cervelet avec une réduction du nombre de neurones et une augmentation du tissu interstitiel dans le système nerveux central et des altérations de la gaine de myéline des nerfs dans le système nerveux périphérique.

L'exposition à de fortes doses de MeHg entraîne des troubles sensoriels, une constriction du champ visuel, une ataxie, des troubles cognitifs et la mort ; les zones du cerveau les plus touchées sont le cortex visuel primaire et le *cervelet*. L'exposition à de faibles doses est liée à l'hypoesthésie, l'ataxie, la dysarthrie, des troubles sensoriels et des troubles de l'audition et de la vision ; Plusieurs études ont également montré que l'exposition à de faibles concentrations de MeHg peut accroître le repliement anormal de la protéine α -synucléine, le principal composant des plaques fibrillaires qui caractérisent la maladie de Parkinson, et augmenter la sécrétion de la protéine β -amyloïde 1-40 et 1-42 impliquée dans l'étiopathogénie de la maladie d'Alzheimer.

L'inhibition des systèmes antioxydants cellulaires associée à la production de radicaux libres semble également être liée à un risque accru de maladies cardio et cérébro-vasculaires.

La demi-vie du MeHg dans le sang est de 70 jours chez les adultes, de 90 jours chez les enfants et de 46 jours chez les femmes qui allaitent. Le MeHg est excrété à 90 % par les fèces et, dans une faible mesure, par l'urine et la sueur ; l'excrétion du MeHg suit également le cycle entéro-hépatique après déméthylation dans l'intestin, ce ralentit le processus d'élimination.

Le MeHg ingéré par les femmes enceintes dans leur alimentation peut causer des dommages persistants au système nerveux central du fœtus, même en l'absence d'effets toxiques chez la mère, avec des dommages détectables à la fois pendant le développement embryonnaire et à l'âge scolaire, entraînant dans le cerveau fœtal en développement une différenciation, une division et une migration neuronales défectueuses en se liant aux groupes SH des tubulines, les principales protéines qui constituent les microtubules neuronaux. La sensibilité du cerveau du fœtus en développement est 2 à 5 fois supérieure à celle de l'adulte.

Si l'on exclut les expositions professionnelles, la principale source d'exposition humaine au MeHg est la consommation de poissons, de fruits de mer et de mammifères marins. Le méthylmercure est un composé hautement toxique et biodisponible qui, une fois absorbé par les producteurs primaires, tendance à se bioaccumuler tout au long de la chaîne alimentaire aquatique. Les grands poissons prédateurs qui se trouvent au sommet de la chaîne alimentaire aquatique semblent être la source la plus importante d'introduction du MeHg dans le corps humain.

Chez les poissons, le MeHg soluble dans l'eau pénètre à la fois par l'alimentation et par les branchies, et s'accumule dans les muscles axiaux. Les niveaux de Hg chez les poissons augmentent généralement avec l'âge, la taille et le poids ; l'accumulation varie considérablement entre les espèces et est supposée être liée à l'alimentation, étant plus élevée chez les poissons d'eau douce et d'eau salée de niveaux trophiques plus élevés (Miklavcic *et al.*, 2011). Au sein d'un même niveau trophique, la teneur en Hg peut varier considérablement d'un poisson à l'autre, et la concentration de Hg dans un poisson ne peut être estimée de manière fiable sur la base des concentrations déterminées dans d'autres matrices environnementales telles que l'eau et les sédiments. La demi-vie du MeHg, si les organismes aquatiques exposés sont déplacés vers des zones non contaminées, varie de 6 mois pour les moules (*Mytilus*) à 2 ans pour le brochet (*Esox lucius*) (Majori *et al.*, 1967).

L'exposition au MeHg par la consommation de poisson diffère considérablement de l'empoisonnement aigu au MeHg. En consommant du poisson, le corps humain est exposé à des concentrations extrêmement faibles de MeHg pendant des périodes extrêmement longues. Les avantages et les risques de la consommation de poisson pendant la grossesse sont débattus depuis de nombreuses années.

Le poisson fournit certains nutriments essentiels à la croissance et au développement du cerveau du fœtus, mais peut contenir des quantités variables de MeHg. L'ampleur réelle du risque éventuel pour la santé lié à la présence de MeHg dans le poisson n'a toutefois pas encore été élucidée. toxicité du MeHg ayant été démontrée même à de faibles concentrations, l'exposition à ce composé devrait être réduite au minimum, ce qui entraînerait une diminution drastique de la consommation de poisson. En termes de prévention, cependant, cette voie n'est pas totalement réalisable, car le poisson est un élément essentiel d'un régime alimentaire équilibré et fournit des nutriments importants.

Bien que les différentes études menées au niveau international (Grandjean *et al.*, 1998 ; Debes *et al.*, 2006 ; Hibbeln *et al.*, 2007 ; Davidson *et al.*, 2008a ; Davidson *et al.* ; 2008b ; Holmes *et al.*, 2009 ; Suzuki *et al.* 2010 ; Bose-O'Reilly *et al.*, 2010 ; Llop *et al.*, 2012 ; Strain *et al.*, 2015 ; Van Wijngaarden *et al.*, 2017 ; Vejrup *et al.*, 2018) n'ont pas abouti à des résultats univoques concernant les éventuels effets neurologiques causés par une exposition prolongée à de faibles doses de MeHg, l'Agence américaine pour la protection de l'environnement (EPA) a déterminé que

per il MeHg un valore di assunzione massimo quotidiano pari a 0,1 µg/kg di peso corporeo (EPA, 1997), le Comité mixte d'experts sur les additifs alimentaires (JEFCA) de la FAO/OMS (Organisation pour l'alimentation et l'agriculture/Organisation mondiale de la santé) a établi une valeur provisoire de dose hebdomadaire maximale (Provisional Tolerable Weekly Intake, PTWI) pari a 1,6 µg/kg di peso corporeo (corrispondente a 0,23 µg/kg par jour) pour la protection du fœtus contre les effets neurotoxiques (OMS, 2004), tandis que les experts de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) ont

indicato un valore di assunzione massimosettimanale (TWI) più basso, pari a 0,3 µg/kg. La

Les différences valeurs d'ingestion tolérable reflètent des hypothèses différentes dans l'évaluation des risques, ainsi que des méthodologies différentes dans l'analyse des données et les facteurs d'incertitude utilisés (NRC, 2000).

L'EPA a également calculé, à l'aide d'un modèle statistique et d'un facteur d'incertitude de 10, le *Benchmark Dose Level* (BMDL) qui définit le *seuil* entre l'innocuité présumée et la toxicité ; une concentration totale de mercure (THg) de $1,2 \mu\text{g/g}$ nei capelli materni et une concentration de THg de 5 ont été choisies comme valeurs seuils.

La valeur BMDL représente la limite inférieure de confiance à 95 % de la dose qui augmenterait la probabilité que 5 % de la population obtienne un score anormal au Boston Naming Test, un test neuropsychologique destiné aux enfants d'âge scolaire qui évalue la capacité à choisir le mot approprié pour exprimer un concept particulier. Les concentrations de THg mesurées dans les cheveux sont généralement utilisées comme *dose hebdomadaire tolérable provisoire* de l'exposition principale chez les individus pour lesquels une exposition professionnelle ou environnementale peut être exclue et pour lesquels la principale source d'exposition est l'apport alimentaire de MeHg. Chez les personnes consommant du poisson, environ 80 % du Hg présent dans les cheveux est sous forme de MeHg, et la mesure de la concentration de THg donne donc une bonne estimation de la quantité réelle de MeHg absorbée par le follicule pileux à partir du flux circulatoire.

La concentration de THg présente dans les échantillons de cheveux reflète la concentration de MeHg présente dans le sang au moment où les cheveux ont été formés. La demi-vie du Hg dans le sang correspondant à environ 50 jours, la concentration de THg dans le sang est une mesure de l'exposition récente, alors que la concentration de THg dans les cheveux permet de récapituler une exposition datant de plusieurs mois. La concentration de Hg mesurée dans le sang du cordon ombilical est en revanche un excellent *biomarqueur* pour exposition au MeHg chez le fœtus ; le MeHg est activement transporté à travers le placenta et le Hg présent dans le sang du cordon ombilical est presque entièrement sous la forme de MeHg. Étant donné que le cordon ombilical se développe principalement au cours des deuxième et troisième trimestres de la gestation, la concentration de MeHg dans le sang du cordon peut être considérée comme un indicateur de l'exposition moyenne du fœtus au Hg au cours du troisième trimestre.

Selon la valeur de la dose journalière tolérable établie par l'EPA, une femme de 70 kg potrebbe assumere al massimo circa $50 \mu\text{g}$ di MeHg a settimana; questo valore a été calculée sur la base de la limite inférieure de confiance de 95 % de la dose qui, en cas d'exposition prénatale, pourrait entraîner des résultats anormaux aux tests de développement neurologique, et multipliée par un facteur d'incertitude d'au moins dix fois.

Sachant que la concentration moyenne de MeHg dans les poissons de mer et d'eau douce est d'environ $0,2 \text{ mg/kg}$, une femme de 70 kg pourrait consommer environ 35 g de poisson par jour, soit environ une portion (150 g) de poisson par semaine.

La *Food and Drug Administration* (FDA) et l'EPA ont également publié une série de recommandations destinées à la fois aux femmes en âge de procréer, dans le but de limiter la consommation de poisson en évitant en particulier la consommation de poissons prédateurs situés au sommet de la chaîne alimentaire aquatique, et aux femmes enceintes, dans le but d'éviter des expositions potentiellement dangereuses pour le fœtus (US-FDA, 2001 ; HHS, 2004).

Bien que l'incertitude demeure quant au niveau minimum d'exposition prénatale au MeHg qui entraîne des effets toxiques détectables sur le système nerveux du fœtus, la littérature disponible fournit des preuves cohérentes de la neurotoxicité des expositions prénatales au MeHg correspondant à des concentrations de THg dans les cheveux de la mère comprises entre 10 et 20 ppm.

Le golfe de Trieste est l'une des zones les plus exposées à la pollution par le mercure dans toute la Méditerranée (Covelli *et al.*, 2011 ; Emili *et al.*, 2011). Les causes de cette contamination peuvent être attribuées à la présence de gisements miniers de cinabre dans la ville slovène voisine d'Idrija,

le minéral naturel de mercure, qui est chimiquement un sulfure de mercure (état d'oxydation

+2) dont la formule cristallochimique est HgS.

Pendant des années, les eaux du ruisseau Idrijca, qui traverse la ville Idrija, ont drainé les sols mercuriels du district minier, puis se sont écoulées dans la rivière Soča, qui a transporté les sédiments contaminés jusqu'à son embouchure dans le golfe de Trieste. La rivière Isonzo constitue la principale source d'approvisionnement en eau douce du golfe de Trieste, et le système Isonzo-Idrijca représente le lien entre la source de contamination et les sites d'accumulation partielle, c'est-à-dire zone centrale du golfe de Trieste, et d'accumulation finale, c'est-à-dire la lagune de Grado et Marano (Kotnik *et al.*, 2005).

L'exploitation de la deuxième plus grande mine de Hg au monde a duré environ 500 ans réduisant progressivement jusqu'à la fermeture en 1996. Au total, plus de 5 millions de tonnes de roches minéralisées en Hg ont été excavées, essentiellement HgS mais aussi Hg natif (Mlakar, 1974).

Bien que l'origine du Hg dans la région d'Idrija soit liée au gisement, la majeure partie du métal présent dans les sols, les sédiments de surface et le long des berges de la rivière Soča et de son affluent Idrijca est du Hg remobilisé par l'activité minière, libéré dans l'atmosphère par les conduits de ventilation de la mine, par les cheminées de l'usine de " grillage " des roches minéralisées, puis retourné dans le sol avec les précipitations. Les résidus de traitement du minerai ont été abandonnés à proximité des usines, le long des cours d'eau. On estime que 73 % seulement 144 000 tonnes de métal extrait ont été récupérées (Gosar *et al.*, 1997), le reste s'étant dissipé dans l'environnement. Les apports provenant de la zone de l'Isonzo, dispersés principalement vers l'ouest en raison du système de circulation des courants dans le sens inverse des aiguilles d'une montre qui caractérise le nord de l'Adriatique, ont contribué à une augmentation des concentrations de Hg non seulement dans les sédiments, mais aussi dans la composante biotique des lagunes adjacentes de Marano et de Grado (Brambati, 1997).

En outre, le déversement de Hg dans l'affluent Aussa de la lagune Marano, causé par l'usine de chlore et de soude du complexe industriel de Torviscosa (UD), a commencé en 1949 et a duré jusqu'en 1984, date à laquelle des méthodes de récupération et de purification appropriées ont été adoptées (Daris *et al.*, 1993). Pour ces raisons, l'environnement lagunaire semble avoir subi une double contamination, avec des méthodes et des périodes différentes en ce qui concerne les deux sources mentionnées, par rapport au golfe de Trieste.

Initialement, en raison de la présence généralisée de mercure dans les matrices environnementales, la lagune de Grado et Marano a été déclarée, par le décret ministériel 468 du 18 septembre 2001, "site d'assainissement d'intérêt national". Par la suite, suite aux résultats de la caractérisation des sédiments, par le Décret du Ministre de l'Environnement et de la Protection du Territoire et de la Mer 222 du 12 décembre 2012, le périmètre du site "Lagune de Marano et Grado" a été redéfini, en excluant tout le périmètre de la lagune du périmètre précédent.

En 1999, une petite étude de cohorte de nouveau-nés (North Adriatic Cohort) menée par l'université d'Udine a exploré la relation entre l'exposition prénatale au MeHg par la consommation de poisson pendant la grossesse et le développement neurologique des enfants nés entre 1999 et 2001 dans 17 régions du centre et du sud du Frioul-Vénétie Julienne (FVG).

243 paires mère-enfant ont été enrôlées, dont 203 provenaient de trois pays situés dans la lagune (Grado, Marano Lagunare et Carlino) caractérisés par économie basée sur la pêche, tandis que les paires restantes provenaient de 14 pays situés à l'intérieur des terres.

Les concentrations de THg et de MeHg ont été mesurées dans des échantillons de cheveux et de lait maternel prélevés deux mois après l'accouchement et dans les cheveux des enfants prélevés à 18 mois, tandis que des informations sur les antécédents médicaux et professionnels des femmes participant à l'étude, les caractéristiques sociodémographiques et le mode de vie familial, la grossesse, l'accouchement et l'état de santé du nouveau-né ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire structuré administré aux femmes participant à l'étude.

La consommation de poisson frais, en conserve ou congelé, local ou non, pendant la grossesse et l'allaitement, ainsi que la consommation de poisson par les enfants à l'âge de 18 mois ont été étudiées à l'aide d'un questionnaire semi-quantitatif, qui a révélé le type, la fréquence et l'origine du poisson frais consommé par les mères et les enfants pendant l'été et l'hiver. Le développement neuropsychologique de 52 enfants nés dans la cohorte a été évalué à l'âge de 18 mois par l'administration du *Denver Developmental Screening Test II* (DDST II).

Les concentrations de THg mesurées dans les échantillons de cheveux des mères étaient directement associées à la consommation de poisson local et atteignaient des niveaux proches ou supérieurs à 10 ppm ; en outre, après ajustement pour plusieurs facteurs de confusion potentiels, le score sur l'échelle d'évaluation du développement moteur adaptatif fin DDST II était inversement associé aux concentrations de THg mesurées dans les échantillons de cheveux maternels (Barbone *et al.*, 2004).

Déterminer la présence de déficits neurocomportementaux associés exposition pré- et postnatale au Hg, comme c'est également le cas pour d'autres contaminants chimiques environnementaux, est très complexe et nécessite des périodes d'observation extrêmement longues puisque les effets neurotoxiques peuvent également se produire à l'âge scolaire et/ou adolescent, comme l'ont montré deux grandes études de cohortes lancées dans les années 1980 dans les îles Féroé et les Seychelles (Grandjean *et al.*, 1998 ; Myers *et al.*, 2003).

C'est précisément pour cette raison que le développement neuropsychologique de 154 (63,3 %) enfants nés dans la cohorte du nord de l'Adriatique, inscrits à l'université d'Udine entre 1999 et 2001, a été réévalué à l'âge 7/9 ans, grâce à l'administration de l'échelle d'intelligence de Wechsler pour les enfants (WISC III) ; lors de l'évaluation neuropsychologique, un échantillon de cheveux a été prélevé sur chaque enfant, tandis que les informations sur le statut socio-économique de l'enfant, les antécédents médicaux et les habitudes alimentaires de la famille, l'état de santé et le régime alimentaire ont été mis à jour au moyen d'un questionnaire rempli par les mères elles-mêmes. Les concentrations de THg mesurées dans les échantillons de cheveux des enfants à l'âge de 7 ans étaient relativement corrélées avec les concentrations de THg mesurées dans les cheveux de la mère prélevés lors de l'accouchement (coefficient de corrélation de Spearman : $r_s = 0,35$; $p < 0,0001$) et fortement corrélées avec la consommation de poisson par les enfants ($r_s = 0,50$, $p < 0,0001$). Après ajustement pour plusieurs facteurs de confusion potentiels, les enfants nés de mères dont les concentrations de THg dans les cheveux étaient supérieures ou égales à 2000 ng/g présentaient des scores de quotient intellectuel (QI) totaux, verbaux et de performance inférieurs de 4 à 5 points à ceux des enfants nés de femmes dont les concentrations de THg étaient inférieures, mais ces différences n'étaient pas significatives d'un point de vue statistique. La consommation de poisson frais pendant la grossesse était positivement associée aux scores de QI total et de performance des enfants, mais pas aux scores de QI verbal. Les niveaux relativement faibles de Hg trouvés dans les échantillons biologiques des mères et des enfants participant à l'étude n'ont pas apporté la preuve d'une exposition élevée et étendue au Hg dans la population testée et n'ont pas permis d'élaborer des recommandations sur la consommation de poisson pendant la grossesse, mais ont indiqué qu'il pourrait être souhaitable de maintenir les niveaux de concentration de THg dans les cheveux. <2000 ng/g (Deroma *et al.*, 2013).

En 2006, l'université d'Udine, en collaboration avec des chercheurs de Slovénie, de Croatie et de Grèce, a lancé, dans le cadre du projet de recherche international PHIME (*Public health impact of long term low level mixed element exposure in susceptible population strata*), une étude de cohorte prospective visant à recruter et à suivre 2189 paires mère-enfant résidant dans des zones côtières méditerranéennes potentiellement exposées au MeHg en raison de leur consommation de poisson. Quatre cohortes différentes de nouveau-nés ont été recrutées : dans la ville de Trieste, la ville de Ljubljana en Slovénie, la ville de Rijeka en Croatie et quatre îles grecques de la mer Égée.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer relation entre l'exposition prénatale à de faibles doses de MeHg par le biais d'un régime alimentaire maternel riche en poisson et le développement neuropsychologique des enfants (Valent *et al.*, 2013a). Le recrutement de la cohorte italienne a commencé en avril 2007 à l'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Materno Infantile Burlo Garofolo à Trieste et s'est terminé en mars 2009.

Les sujets éligibles à l'étude ont été recrutés dans une population de femmes enceintes résidant au FVG depuis au moins cinq ans, majeures, ne présentant aucune pathologie susceptible d'affecter de quelque manière que ce soit le développement neurologique normal de leurs enfants, ayant une grossesse unique et une évolution physiologique. 900 femmes enceintes entre 20^a et 22^a semaines de gestation ont été enrôlées et 767 d'entre elles participaient encore à l'étude au moment de l'accouchement.

Les accouchements ont eu lieu entre juillet 2007 et août 2009. Le développement neurologique et psychologique des enfants nés dans les quatre cohortes a été évalué à l'âge de 18±2 mois par l'administration du *Bayley test Scales of Infant and toddler Development-third edition* (BSID III), l'outil d'évaluation de référence international concernant le développement cognitif, langagier, moteur, socio-émotionnel et comportemental des enfants de 1 à 42 mois. Les évaluations neuropsychologiques, qui ont porté sur le niveau de développement cognitif, langagier, moteur et socio-comportemental des enfants, ont été réalisées entre janvier 2009 et février 2011.

Après exclusion des enfants nés prématurément (< 37^a semaines de gestation), de ceux présentant des malformations congénitales ou des problèmes périnataux graves, et de ceux présentant des problèmes de santé graves susceptibles d'entraver leur développement neurologique, le BSID III a été administré à 632 enfants.

Dans cette étude, la concentration de THg et de MeHg a été mesurée dans les cheveux, le sang veineux et les échantillons d'urine des femmes enrôlées en ce qui concerne l'exposition prénatale, et la concentration de THg et de MeHg dans le sang du cordon ombilical et les échantillons de lait en ce qui concerne l'exposition postnatale. Outre le Hg, d'autres métaux lourds pouvant être ingérés dans l'alimentation (plomb, cadmium, arsenic, manganèse, cuivre, zinc et sélénium) ont également été pris en compte, ainsi que des facteurs nutritionnels considérés comme bénéfiques pour la croissance et le développement, tels que les acides gras *polyinsaturés* (AGPI), dont le poisson est riche. D'autres variables susceptibles d'influencer les fonctions neurocognitives des enfants, telles que l'environnement familial, le statut socio-économique de la famille et le quotient intellectuel (QI) de la mère, n'ont pas été négligées au cours de l'enquête (Valent *et al.*, 2013a).

Les scores composites obtenus par les enfants au test de développement neurologique ont été corrélés aux habitudes alimentaires et au mode de vie de la mère, à d'éventuelles expositions environnementales et/ou professionnelles et, surtout, aux concentrations de contaminants détectées dans les échantillons biologiques analysés. Les résultats de la cohorte italienne ont montré que pendant la grossesse, les femmes enrôlées avaient consommé en moyenne moins de deux portions de poisson par semaine. Les concentrations moyennes de Hg mesurées dans les échantillons biologiques étaient assez faibles (THg dans les cheveux de la mère : 1062 ng/g ; THg dans le sang du cordon : 5,6 ng/g ; THg dans le lait : 0,3 ng/g) et modérément corrélées avec la consommation de poisson déclarée par les femmes. La concentration d'AGPI oméga-3 mesurée dans le sang veineux maternel était faiblement corrélée à la consommation de poisson déclarée par les femmes. Après ajustement des facteurs de confusion potentiels, rien ne prouve que le Hg ait un effet négatif sur le développement neurologique des enfants, tandis que les scores composites des enfants sur les cinq échelles d'évaluation du BSID III étaient significativement corrélés aux facteurs socio-économiques et au mode de vie de la famille (Valent *et al.*, 2013b).

Une méta-analyse réalisée sur les quatre cohortes méditerranéennes a permis d'établir un lien entre les scores composites et scalaires obtenus par les enfants au BSID III et les concentrations de THg mesurées dans les échantillons biologiques. Les concentrations de THg mesurées dans les échantillons de cheveux maternels et de sang du cordon ombilical étaient inversement associées au niveau de développement.

Cependant, aucune association n'est apparue entre les concentrations de THg dans les différents échantillons biologiques considérés et les scores obtenus par les enfants sur l'échelle cognitive et de langage. Les concentrations moyennes de THg mesurées dans les cheveux, le sang du cordon ombilical et les échantillons de lait des femmes incluses dans les trois autres cohortes méditerranéennes étaient respectivement : 381 ng/g, 2,1 ng/g et 0,3 ng/g dans la cohorte slovène ; 968 ng/g, 5,1 ng/g et 0,3 ng/g dans la cohorte croate ; et 1408,5 ng/g, 7,7 ng/g et 1,7 ng/g dans la cohorte grecque (Barbone *et al.*, 2019).

Le développement neurologique de 470 des enfants nés dans la cohorte italienne a été réévalué à l'âge de 40 mois ; ici aussi, l'objectif était d'étudier les effets possibles de l'exposition à de faibles doses de Hg par le biais du régime alimentaire maternel, en particulier par la consommation de poisson, sur le développement cognitif des enfants. Dans ce cas, effets bénéfiques potentiels de la consommation de poisson ont également été pris en compte en tenant compte de l'exposition pré et postnatale au sélénium (Se) et du rôle joué par cet élément essentiel en tant qu'antagoniste des métaux lourds. Le score composite cognitif obtenu par les enfants au BSID III a été mis en relation concentrations de THg et de Se mesurées dans le sang du cordon ombilical, le sang veineux prélevé pendant la grossesse des femmes enrôlées et le lait maternel.

Après ajustement des facteurs de confusion potentiels, aucune association claire n'est apparue entre l'exposition prénatale et postnatale au Hg et le développement neurologique des enfants examinés, bien que certaines preuves soient apparues concernant le rôle antagoniste du Se par rapport à l'action neurotoxique exercée par le Hg. Les interactions possibles entre le Se et le Hg doivent faire l'objet d'une étude plus approfondie (Castrìotta *et al.*, 2020).

Jusqu'à présent, les études scientifiques qui ont examiné comment la génétique peut influencer la neurotoxicité associée à l'exposition au Hg ont été peu nombreuses (Llop *et al.*, 2015). Des études drosophile ont montré que l'expression ectopique du gène CYP6G1 confère une résistance à l'action neurotoxique exercée par le MeHg. Chez l'homme, la sous-famille du gène CYP3A, homologue humain du gène CYP6G1, est constituée de quatre gènes distincts (CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 et CYP3A43) situés sur le chromosome 7. Ces gènes, principalement exprimés dans les tissus du foie, des reins, de l'intestin et du placenta, sont responsables du métabolisme de divers xénobiotiques et sont essentiels à la synthèse des acides gras, molécules fondamentales pour le développement du système nerveux. L'expression des gènes CYP3A dans d'autres tissus et en particulier dans le cerveau est mal connue à ce jour, bien qu'il existe des preuves que les gènes de cette sous-famille, en particulier le gène CYP3A7, sont exprimés dans le cerveau fœtal en développement (Pavek & Dvorak, 2008). Étant donné que le processus de déméthylation du MeHg constitue le facteur le plus limitant de son élimination du corps humain, le rôle potentiel des gènes CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 et CYP3A43 dans le métabolisme de ce toxique a été étudié.

En 2017, Llop *et al.* ont analysé les données de 6 études judiciaires internationales différentes, y compris les cohortes italiennes et grecques PHIME Mediterranean décrites précédemment, afin d'étudier si et comment les variants polymorphes de la sous-famille du gène CYP3A sont capables d'influencer l'association entre l'exposition prénatale au MeHg et les scores des enfants dans les enquêtes neuropsychologiques. Les données de 2639 enfants, 573 enfants italiens, 281 enfants grecs, 1160 enfants appartenant à une cohorte des Seychelles (Strain *et al.*, 2015) et 625 enfants espagnols appartenant à la cohorte INMA (Guxens *et al.*, 2012) ont été analysées. Les données recueillies, d'abord analysées pour chaque pays puis combinées par l'approche de la méta-analyse, ont montré que l'association entre l'exposition prénatale au MeHg et le développement neuropsychologique pouvait être influencée, en particulier chez les enfants appartenant aux cohortes méditerranéennes, par des polymorphismes dans les gènes CYP3A5 et CYP3A7 (Llop *et al.*, 2017). D'autres études seront nécessaires pour étudier et mieux comprendre cette association.

Bibliographie

- Barbone F, Rosolen V, Mariuz M, Parpinel M, Casetta A, Sammartano F, Ronfani L, Vecchi Brumatti L, Bin M, Castriotta L, Valent F, Latesha Little D, Mazey D, Snoj Tratnik J, Miklavcic Visnjevec A, Kodric J, Sofianou K, Spiric Z, Kršnik M, Osredkar J, Neubauer D, Kodric J, Stropnik S, Prpic I, Petrovic O, Vlastic-Cicvaric I, Horvat M. Exposition prénatale au mercure et résultats du développement neurologique de l'enfant à 18 mois : résultats de la cohorte méditerranéenne PHIME. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2019;222:9-21.
- Barbone F, Valent F, Pisa F, Daris F, Fajon V, Gibicar D, Logar M, Horvat M. Prenatal low level methyl mercury exposure and child development in an Italian coastal area. *Seychelles Medical & Dental Journal* 2004;7:149-54.
- Bose-O'Reilly S, McCarty KM, Steckling N, Lettmeier B. Exposition au mercure et santé des enfants. *Current Problems in Paediatric and Adolescent Health Care* 2010;40:86-215.
- Brambati A. *Métaux lourds dans les lagunes de Marano et Grado. Piano di studi finalizzato all'ascertamento di sostanze persistenti nelle Lagune di Marano e Grado e al loro risanamento*. Trieste : Regione Friuli Venezia Giulia - Direzione Regionale dell'Ambiente, Servizio dell'Idraulica ; 1997. p.175.
- Castriotta L, Rosolen V, Biggeri A, Ronfani L, Catelan D, Mariuz M, Bin M, Vecchi Brumatti L, Horvat M, Barbone F. The role of mercury, selenium and the Se-Hg antagonism on cognitive neurodevelopment : A 40-month follow-up of the Italian mother-child PHIME cohort. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2020;230:113604.
- Covelli S, Emili A, Acquavita A, Koron N, Faganeli J. Benthic biogeochemical cycling of mercury in two contaminated northern adriatic coastal lagoons. *Continental Shelf Research* 2011;31:1777-89.
- Daris F, Piani C, Mattassi G, Brisotto R. Distribution of mercury in sediments and fish products from Grado and Marano Lagoons. In : Regione autonoma Friuli Venezia Giulia (Ed.). *Attes de la conférence : Mercury in Grado and Marano Lagoons. Aspetti Igienico-Sanitari*. Trieste : FVG ; 1993. p. 24-45.
- Davidson PW, Sloane-Reeves J, Myers GJ, Hansen ON, Huang LS, Georger LA, Cox C, Thurston SW, Shamlaye CF, Clarkson TW. Association entre l'exposition prénatale au méthylmercure et la capacité visuospatiale à 10,7 ans dans l'étude sur le développement de l'enfant aux Seychelles. *Neurotoxicology* 2008a;29:453-9.
- Davidson PW, Strain JJ, Myers GJ, Thurston SW, Bonham MP, Shamlaye CF, Stokes-Riner A, Wallace JM, Robson PJ, Duffy EM, Georger LA, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Canfield RL, Cox C, Huang LS, Janciusas J, Clarkson TW. Effets neurodéveloppementaux de l'état nutritionnel maternel et de l'exposition au méthylmercure provenant de la consommation de poisson pendant la grossesse. *Neurotoxicology* 2008b;29:767-75.
- Debes F, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, White RF, Grandjean P. Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicology and Teratology* 2006;28:536- 47.
- Deroma L, Parpinel M, Tognin V, Channoufi L, Tratnik J, Horvat M, Valent F, Barbone F. Évaluation neuropsychologique à l'âge scolaire et exposition prénatale de faible niveau au mercure par la consommation de poisson dans une cohorte de naissance italienne vivant près d'un site contaminé. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2013;216:486-93.
- Emili A, Koron N, Covelli S, Faganeli J, Acquavita A, Predonzani S, De Vittor C. Does anoxia affect mercury cycling at the sediment-water interface in the Gulf of Trieste (northern Adriatic Sea) ? Expériences d'incubation utilisant des chambres de flux benthiques. *Applied Geochemistry* 2011;26:194-204.
- EPA (Environmental Protection Agency). *Mercury study report to congress*. Vol. I : executive summary. Washington, DC : US EPA, office of air quality planning and standards, and office of research and development ; 1997. (EPA-452/R-97-003). Disponible à l'adresse : <https://www3.epa.gov/airtoxics/112nmerc/volume1.pdf> ; dernière consultation le 20 juin 2022.
- Gosar M, Pirc S, Bidovec M. Mercury in the Idrija River sediments as a reflection of mining and smelting activities of the Idrija mercury mine. *Journal of Geochemical Exploration* 1997;58:125-31.

- Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F. Cognitive performance of children prenatally exposed to "safe" levels of methylmercury. *Environmental Research* 1998;77:165-72.
- Guxens M, Ballester F, Espada M, Fernandez MF, Grimalt JO, Ibarluzea J, Olea N, Rebagliato M, Tardon A, Torrent M, Vioque J, Vrijheid M, Sunyer J. Profil de cohorte : le projet INMA-Infancia y Medio Ambiente (environnement et enfance). *International Journal of Epidemiology* 2012;41:930-40.
- Harada M. Maladie de Minamata : empoisonnement au méthylmercure au Japon causé par la pollution environnementale. *Critical Reviews in Toxicology* 1995;25:1-24.
- Henderson J, Myers GJ, Davidson PW. Prenatal exposure to methyl mercury from fish consumption and polyunsaturated fatty acids : associations with child development at 20 months of age in an observational study in the Republic of Seychelles. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2015;101:530-7.
- HHS (United States Department of Health and Human Services). *What you need to know about mercury in fish and shellfish (Ce que vous devez savoir sur le mercure dans les poissons et les crustacés)*. Washington, DC : EPA-FDA ; 2004 (document n° EPA-823-R-04-005).
- Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, Golding J. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study) : an observational cohort study. *Lancet* 2007;369:578-85.
- Holmes P, James KAF, Levy LS. L'exposition au mercure environnemental de faible niveau est-elle préoccupante pour la santé humaine ? *Science of the Total Environment* 2009;408:171-82.
- Kotnik J, Horvat M, Dizdarevic T. Current and past mercury distribution in air over the Idrija Hg mine region, Slovenia. *Atmospheric Environment* 2005;39:7570-79.
- Llop S, Ballester F, Broberg K. Effect of gene-mercury interaction on mercury toxicokinetics and neurotoxicity. *Early Life Environmental Health* 2015;2:179-94.
- Llop S, Guxens M, Murcia M, Lertxundi A, Ramon R, Riaño I, Rebagliato M, Ibarluzea J, Tardon A, Sunyer J, Ballester F, Projet INMA. Prenatal exposure to mercury and infant neurodevelopment in a multicenter cohort in Spain : study of potential modifiers (exposition prénatale au mercure et développement neurologique du nourrisson dans une cohorte multicentrique en Espagne : étude des modificateurs potentiels). *The American Journal of Epidemiology* 2012 ; 175:451-65.
- Llop S, Tran V, Ballester F, Barbone F, Sofianou-Katsoulis A, Sunyer J, Engstrom K, Alhamdow A, Love TM, Watson GE, Bustamante M, Murcia M, Iniguez C, Shamlaye CF, Rosolen V, Mariuz M, Horvat M, Tratnik JS, Mazej D, van Wijngaarden E, Davidson PW, Myers GJ, Rand MD. Les gènes CYP3A et l'association entre l'exposition prénatale au méthylmercure et le développement neurologique. *Environment International* 2017;105:34-42.
- Majori L, Nedoclan G, Modonutti GB. Mercury pollution in the Northern Adriatic Sea. *Water and Air* 1967;3:164-72.
- Miklavcic A, Stibilj V, Heath E, Polak T, Snoj Tratnik J, Klauz J. Mercure, sélénium, PCB et acides gras dans le poisson frais et en conserve disponible sur le marché slovène. *Food Chemistry* 2011;124:711-20.
- Mlakar I. Basic parameters of the production of the Idrija Mercury Mine through the centuries to today (en slovène). *Idrijski razdglei* 1974;19(3-4):1-40.
- NRC (National Research Council). *Effets toxicologiques du méthylmercure*. Washington, DC : National Academy Press ; 2000. DOI : 10.17226/9899.
- Pavek P, Dvorak Z. Régulation transcriptionnelle induite par les xénobiotiques des enzymes métabolisant les xénobiotiques de la superfamille du cytochrome P450 dans les tissus extrahépatiques humains. *Current Drug Metabolism* 2008;9:129-43.
- Strain JJ, Yeates AJ, van Wijngaarden E, Thurston SW, Mulhern MS, McSorley EM, Watson GE, Love TM, Smith TH, Yost K, Harrington D, Shamlaye CF, Henderson J, Myers GJ, Davidson PW. Prenatal exposure to methylmercury from fish consumption and polyunsaturated fatty acids : associations with child development at 20 months of age in an observational study in the Republic of Seychelles. *American Journal of Clinical Nutrition* 2015;101:530-7.

- Suzuki K, Nakai K, Sugawara T, Nakamura T, Ohba T, Shimada M, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Kurokawa N, Murata K, Satoh C, Satoh H. Neurobehavioral effects of prenatal exposure to methylmercury and PCBs, and seafood intake : neonatal behavioral assessment scale results of Tohoku study of child development. *Environmental Research* 2010;110:699-704.
- Tsubaki T, Irukayama K. *La maladie de Minamata : empoisonnement au méthylmercure à Minamata et Niigata*. Amsterdam : Kodansha/Elsevier Scientific ; 1977.
- US-FDA (United States Food and Drug Administration). *Consumer advisory : an important message for pregnant women and women of childbearing age who may become pregnant about the risks of mercury in fish (Avis aux consommateurs : un message important pour les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer susceptibles d'être enceintes concernant les risques du mercure dans le poisson)*. Silver Spring, MD : US-FDA ; 2001.
- Valent F, Horvat M, Sofianou-Katsoulis A, Spiric Z, Mazej D, Little D, Prasouli A, Mariuz M, Tamburlini G, Nakou S, Barbone F. Effets neurodéveloppementaux d'une faible exposition prénatale au mercure due à la consommation de poisson par la mère dans une cohorte méditerranéenne : justification et conception de l'étude. *Journal of Epidemiology* 2013a;23:146-52.
- Valent F, Mariuz M, Bin M, Little D, Mazej D, Tognin, V, Tratnik J, McAfee AJ, Mulhern MS, Parpinel M, Carrozzi M, Horvat M, Tamburlini G, Barbone F. Associations de l'exposition prénatale au mercure provenant de la consommation maternelle de poisson et d'acides gras polyinsaturés avec le développement neurologique de l'enfant : une étude de cohorte prospective en Italie. *Journal of Epidemiology* 2013b;23:360-70.
- Van Wijngaarden E, Thurston SW, Myers GJ, Harrington D, Cory-Slechta DA, Strain JJ, Watson GE, Zareba G, Love T, Henderson J, Shamlaye CF, Davidson PW. Methyl mercury exposure and neurodevelopmental outcomes in the Seychelles child development study main cohort at age 22 and 24 years. *Neurotoxicology and Teratology* 2017;59:35-42.
- Vejrup K, Brandlistuen RE, Brantsæter AL, Knutsen HK, Caspersen IH, Alexander J, Lundh T, Meltzer HM, Magnus P, Haugen M. Exposition prénatale au mercure, consommation maternelle de fruits de mer et associations avec le langage de l'enfant à cinq ans. *Environment International* 2018;110:71-79.
- OMS (Organisation mondiale de la santé). *Soixante et unième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JEFCA) 133*. Genève : OMS ; 2004. (Série de rapports techniques 922).