



**HAL**  
open science

# Étude des déterminants de l'exposition au mercure chez les mineurs d'or de la plus haute ville du monde et de leur contribution au mal chronique des montagnes

Alexandre Hugon

## ► To cite this version:

Alexandre Hugon. Étude des déterminants de l'exposition au mercure chez les mineurs d'or de la plus haute ville du monde et de leur contribution au mal chronique des montagnes. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04738501

**HAL Id: dumas-04738501**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04738501v1>**

Submitted on 15 Oct 2024

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2024

**ÉTUDE DES DÉTERMINANTS DE L'EXPOSITION AU MERCURE  
CHEZ LES MINEURS D'OR DE LA PLUS HAUTE VILLE DU MONDE  
ET DE LEUR CONTRIBUTION AU MAL CHRONIQUE DES  
MONTAGNES**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : MÉDECINE ET SANTÉ AU TRAVAIL

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 04/10/2024

Par M. Alexandre HUGON

*[Données à caractère personnel]*

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Vincent BONNETERRE

Membres :

Mme le Pr Elena MORO

M. le Dr Benoît CHAMPIGNEULLE

M. le Dr Renaud PERSOONS (directeur de thèse)

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs*

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCF	ADAM Jean-François	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHÉLÉMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	ATALLAH Ihab	Oto-rhyno-laryngologie
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
MCU-PH	BAILLIEUL Sébastien	Physiologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PR Attaché	BARTH Johannes	Chirurgie de l'épaule et du genou
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCU-PH	BELLIER Alexandre	Anatomie
PR Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
PU-PH	BÉTRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOULAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH émérite	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUDISSA Mehdi	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	BOUSSAT Bastien	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	CASEZ Olivier	Neurologie
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH émérite	CESBRON Jean-Yves	Immunologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	CHABARDÈS Stephan	Neurochirurgie
PU-PH émérite	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	CHEVALLIER Marie	Pédiatrie
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Attaché	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
PU-PH	DJAILEB Loïc	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	DONDE-COQUELET Clément	Psychiatrie d'adultes
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DREVET Sabine	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	DUMAS Guillaume	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	DUMESTRE PÉRARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ÉPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MCU-PH	EVAIN Jean-Noël	Anesthésiologie-réanimation et médecine périopératoire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	FAURÉ Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FIARD Gaëlle	Urologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH émérite	FRANÇOIS Patrice	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PR Ass. Méd.	FREY Gil	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
MCU-PH	GAUTIER-VEYRET Elodie	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
PU-PH	GIRARD Edouard	Chirurgie viscérale et digestive
MCF Ass.MG	GIRARD Pauline	Médecine Générale
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	HODAJ Hasan	Thérapeutique-médecine de la douleur
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JOUVE Thomas	Néphrologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
MCU-PH	KHERRAF Zine-Eddine	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARÈRE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	LABLANCHE (CORNALI) Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LAURENT-COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE MARÉCHAL Marion	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH émérite	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PR Ass. Méd.	MAURENT-PALOMBI Karine	Ophtalmologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
MCU-PH	MEUNIER Mathieu	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCF Ass.MG	MINIER Pierre	Médecine Générale
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH émérite	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	NAVARRE Manon	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	NGUON Anne-Sophie	Psychiatrie d'adultes
PR Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHÉ Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH émérite	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PÉPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PÉRENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PAST	PICARD Julien	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PR	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH émérite	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH émérite	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
MCU-PH	RABATTU Pierre-Yves	Anatomie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VÉRICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TRILLING Bertrand	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VERRY Camille	Cancérologie ; Radiothérapie
PU-PH	VIGLINO Damien	Médecine d'urgence
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie

PU-PH	Professeur des universités - Praticien hospitalier
MCU-PH	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier
PU-PH émérite*	Professeur des universités - Praticien hospitalier émérite
MCU-PH émérite*	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier émérite
PU-MG	Professeur des universités de médecine générale
MCU-MG	Maître de conférences des universités de médecine générale
MCF	Maître de conférences des universités
PR Ass. Med.	Professeur des universités associé (à mi-temps)
PR Ass. MG	Professeur des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
MCF Ass.MG	Maître de conférences des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
PAST	Professeur associé en service temporaire
PR Attaché	Professeur Attaché



## Remerciements

Au Dr Renaud PERSOONS, pour ton accompagnement, ton implication, ta bienveillance, dans l'encadrement de cette thèse. Un grand merci également pour ta pédagogie en matière de toxicologie professionnelle et environnementale, prodiguée y compris en dehors du cadre de cette thèse.

Au Dr Samuel VERGES et son équipe du projet Expédition 5300, pour la mise à disposition des données sur le CMS et l'organisation de la collecte des échantillons d'urines.

Au Dr Laurence MAURICE, pour sa participation à l'étude.

Au Dr Benoît CHAMPIGNEULLE et au Pr Elena MORO pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse et à leur contribution.

Au Pr Vincent BONNETERRE, pour avoir accepté d'être le président de mon jury. Merci également pour ton enseignement lors des consultations de pathologie professionnelle et environnementale et pour ton implication pour la formation des internes en médecine et santé au travail mais aussi pour le partage de connaissances au sein de staff pluriannuel.

A Sylvette LIAUDY pour sa précieuse aide à la constitution de la bibliographie.

A tous les médecins et leurs équipes qui m'ont toujours bien accueilli et formé pendant mes stages en santé au travail et hors santé au travail.

A tous mes co-internes, pour les bons moments passés ensemble, notamment lors des cours dispensés à Clermont-Ferrand.

Au Pr Anne MAITRE, pour son soutien, son dynamisme et son implication dans l'amélioration de la formation des internes de médecine du travail.

## Table des matières

Partie I : Introduction générale.....	11
1. Exposition professionnelle et environnementale.....	12
2. Toxicocinétique.....	13
3. Toxicité du mercure.....	14
3.1 Physiopathologie.....	14
3.2 Toxicité aiguë.....	17
3.3 Toxicité chronique.....	17
3.4 Reconnaissance en maladie professionnelle.....	17
4. Activités minières/aurifères et altitudes.....	18
4.1 Risques des mines souterraines.....	18
4.2 Le mal chronique des montagnes.....	19
5. Co-exposition mercure et hypoxie d'altitude.....	20
6. Objectifs.....	21
Partie II : Article.....	22
Introduction.....	27
Materials and methods.....	28
Study design and population.....	28
Clinical and biomonitoring protocol.....	29
Data treatment and statistical analysis.....	30
Results.....	31
Population characteristics (Table 1).....	31
Mercury biomonitoring results.....	34
CMS prevalence (males only).....	36
Determinants of CMS.....	37
Discussion.....	41
Conclusion.....	47
Discussion générale.....	48
1. Réduction des risques liés au mercure.....	49

1.1 Contexte situationnel.....	49
1.3 Combattre les risques à la source et équipements de protection collective	50
1.4 Équipements de protection individuelle.....	51
2. Distinction des effets neurologiques dus au mercure ou au CMS.....	52
3. Surveillance de l'exposition professionnelle et suivi individuel renforcé.....	53
4. Gestion des autres risques professionnels.....	53
5. Perspectives.....	54
6. Conclusion.....	55
Conclusion.....	56
Bibliographie.....	57

## Liste des figures

Figure 1 : Les origines multifactorielles de la neurotoxicité du mercure.....	15
Figure 2 : Réponses génétiques induits par le mercure et ses composants.....	16
Figure 3 : Urinary mercury concentration according to occupational category.....	34
Figure 4 : Diagram of SMC symptom severity distribution.....	36
Figure 5 : Urinary mercury concentration according to CMS total score categories.....	38
Figure 6 : Urinary mercury concentration according to CMS composite score categories.....	39

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau n°2 des maladies professionnelles du régime général.....	18
Tableau 2 : Population characteristics (Table 1) .....	33
Tableau 3 : Mercury exposure (Table 2).....	35
Tableau 4 : CMS scores (Table 3).....	37
Tableau 5 : Relationship between hg exposure and CMS symptoms (Table4).....	40

# **Partie I : Introduction générale**

## 1. Exposition professionnelle et environnementale

Le mercure est un métal connu de l'Homme depuis la préhistoire, son principal minerai, le cinabre (sulfure de mercure) était utilisé autrefois comme pigment pour des peintures murales <sup>[1]</sup>. Il s'agit de l'unique métal présent à l'état liquide à température ambiante, et du fait de ses propriétés physico-chimiques particulières, telles qu'une volatilité élevée, un coefficient de dilatation thermique important, une capacité de former des amalgames avec de nombreux métaux comme l'étain, le cuivre, l'argent ou l'or, le mercure est toujours utilisé dans de nombreux domaines. Notamment utilisé dans la confection d'instruments de mesures (baromètre, thermomètre), la dentisterie pour la fabrication d'amalgames dentaires, dans l'industrie du chlore et de la soude, dans l'industrie électronique (piles, lampes, tubes fluorescents, substrats de microélectronique) ou encore dans l'industrie de l'extraction de matériaux précieux comme l'or <sup>[2,3]</sup>.

Dans le secteur aurifère, les mines d'or artisanales de petites échelles, utilisent le mercure pour extraire l'or de son minerai, par l'obtention d'un amalgame or-mercure formé manuellement, après broyage et lavage du minerai et adjonction de mercure liquide. Une fois l'amalgame formé, il est chauffé au chalumeau, afin de faire évaporer le mercure et obtenir ainsi l'or d'une pureté supérieure <sup>[4]</sup>.

Au niveau mondial, les émissions de mercure inorganique dans l'air résultent d'une origine anthropique à hauteur de 30 % des émissions soit 2220 tonnes par an, mais aussi de processus environnementaux à hauteur de 60 % incluant pour une grande partie le relargage de mercure d'origine anthropique stocké dans le sol et l'eau, lors de feux de forêts, déforestations, combustions de biomasses et seulement 10 % des émissions sont d'origine strictement naturelle, comme l'activité volcanique et le dégazage des roches. La majorité des émissions atmosphériques et anthropique du mercure sont dues au secteur aurifère par les mines artisanales de petites échelles et à la combustion du charbon, respectivement 38 % soit 727 tonnes de Hg émises annuellement et 21 % <sup>[5,6]</sup>.

Les mines d'or artisanales de petites échelles utilisent près de 1400 tonnes de mercure chaque année entraînant l'exposition de 10 à 15 millions de mineurs et 3 millions de femmes et enfants <sup>[7,8]</sup>.

Les niveaux atmosphériques de mercure dans les villes minières particulièrement à proximité des sites de brûlage de l'amalgame peuvent être importants. Une étude a retrouvé

des concentrations atmosphériques moyenne de  $9,18 \mu\text{g}/\text{m}^3$  sur 24 heures à proximité des sites de brûlage de l'amalgame dans une mines d'or artisanale de petite échelle d'Indonésie et une autre étude aux Philippines a retrouvé des concentrations de  $314 \mu\text{g}/\text{m}^3$  quelques minutes après l'opération de brûlage et  $0,008 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , 4 semaines après brûlage. Ces valeurs sont à comparer à la concentration atmosphérique limite de mercure pour la population générale recommandée par l'OMS de  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Celle-ci a été établie par l'application d'un facteur 20 à la LOEAL estimée à  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . En France la valeur limite d'exposition professionnelle sur 8 heures (VLEP 8h) est de  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$  pour le mercure et ses composés inorganiques divalents [3,4,9,10].

Le mercure inorganique rejeté dans l'environnement, peut parcourir de très longues distances par remobilisation et se déposer dans les sédiments marins et les lacs. Une fois dans l'environnement, le mercure inorganique peut être converti en mercure organique, principalement en méthylmercure, par les bactéries anaérobiques puis rentrer dans la chaîne alimentaire aquatique après absorption par les phytoplanctons. Le méthylmercure subit alors une bio-accumulation et bio-amplification tout au long de cette chaîne alimentaire, avec des concentrations de mercure musculaires pouvant être élevées et atteindre  $3\text{g}/\text{kg}$  de masse maculaire chez les grands prédateurs tels que le thon, et l'espadon. Les oiseaux de mer peuvent également être contaminés et présenter des troubles de leurs comportements migratoires [5].

L'Homme peut donc être contaminé par le mercure inorganique principalement par voie respiratoire lors d'une exposition professionnelle, ou par le mercure organique principalement par voie digestive lors d'une exposition environnementale.

## 2. Toxicocinétique

L'absorption du mercure métal se fait principalement par voie pulmonaire avec un taux d'absorption de 80 %, alors qu'il est faiblement absorbé par voie cutanée (<3%) et très faiblement absorbé par voie digestive (<0,01%). Sa distribution est rapide et principalement au niveau cérébral où il peut s'accumuler en cas d'exposition chronique. Il se retrouve aussi dans le foie, les reins, et passe facilement la barrière placentaire, exposant le fœtus.

Après une courte exposition le mercure est principalement éliminé dans les fécès et l'air expiré et dans une moindre mesure dans les urines, tandis qu'après une exposition prolongée le mercure est à la fois éliminé dans les fécès (jusqu'à 80%) et dans les urines (jusqu'à 40%). Les concentrations de mercure dans les urines commencent à s'élever à partir de 10 jours après une forte exposition et à partir de 6 mois en cas de faible exposition. La demi-vie biologique du mercure métal est de 64 jours dans les reins et de plusieurs années au niveau du cerveau. Du fait de sa demi-vie biologique, le dosage du mercure urinaire permet d'évaluer l'exposition des 3 derniers mois d'exposition.

Le méthylmercure est quant à lui très bien absorbé par voie digestive (taux d'absorption de 90%) et présente une neurotoxicité plus importante que le mercure inorganique. Il est particulièrement préoccupant pour les populations vivant au voisinage des mines d'or artisanales et de petites échelles, par la consommation de poissons contaminés. Il se distribue largement dans l'organisme principalement dans le système nerveux central et est métabolisé en mercure inorganique. Son élimination est principalement fécale (90%). Comme le mercure inorganique, le mercure organique est excrété dans le lait maternel [2,3,11,12].

### 3. Toxicité du mercure

#### 3.1 Physiopathologie

Une fois passé dans le sang, le mercure métal pénètre facilement la barrière hématoencéphalique. Le mercure élémentaire est ensuite oxydé en mercure divalent ( $\text{Hg}^{2-}$ ) dans les cellules et exerce son effet toxique. La BHE n'étant pas perméable au  $\text{Hg}^{2-}$ , ce dernier est retenu et s'accumule dans le SNC, principalement dans les cellules de Purkinje du cervelet et dans le cortex cérébral.

La neurophysiopathologie du mercure est complexe et résulterait d'un état de stress oxydatif aboutissant à un dysfonctionnement de l'homéostasie des cellules nerveuses et in fine à leurs apoptoses. Divers mécanismes sont à l'origine de cet état de stress oxydatif (figure 1). Notamment, une altération de la signalisation neuronale par dysfonctionnement du système glutamatergique serait en partie impliquée. En effet le mercure entrainerait une augmentation de la libération du glutamate présynaptique et une diminution de sa réabsorption dans la fente



inter-synaptique, générant un afflux de calcium dans les neurones postsynaptique qui génèrerait des espèces réactive de l'oxygène et une altération de l'architecture nerveuse par des troubles de la croissance des cellules nerveuses, de l'extension axonale et des connexions synaptiques. Une inhibition de la polymérisation des microtubules a également été décrite, et serait aussi à l'origine d'une souffrance cellulaire conduisant à l'apoptose. Le mercure entrainerait également la génération d'espèces réactives de l'oxygène par une altération du fonctionnement mitochondrial. Mais aussi par l'inhibition de protéines et enzymes impliquées directement dans le contrôle du stress oxydatif (notamment les systèmes thiorédoxine et glutathion) du fait de sa forte affinité aux groupes thiols. Une déplétion en glutathion a notamment été retrouvée en cas de forte exposition au mercure. Le mercure entrainerait également une surexpression de certains gènes pro-inflammatoire et impliqués dans l'apoptose (figure 2). [2,13,14]

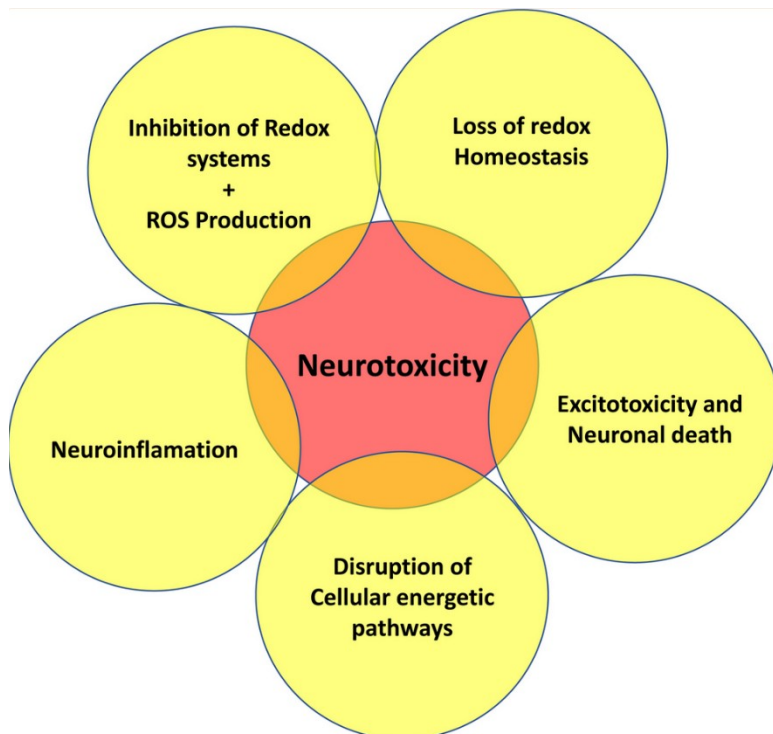


Figure 1 : Les origines multifactorielles de la neurotoxicité du mercure d'après Vasco Branco et al 2021. [14]

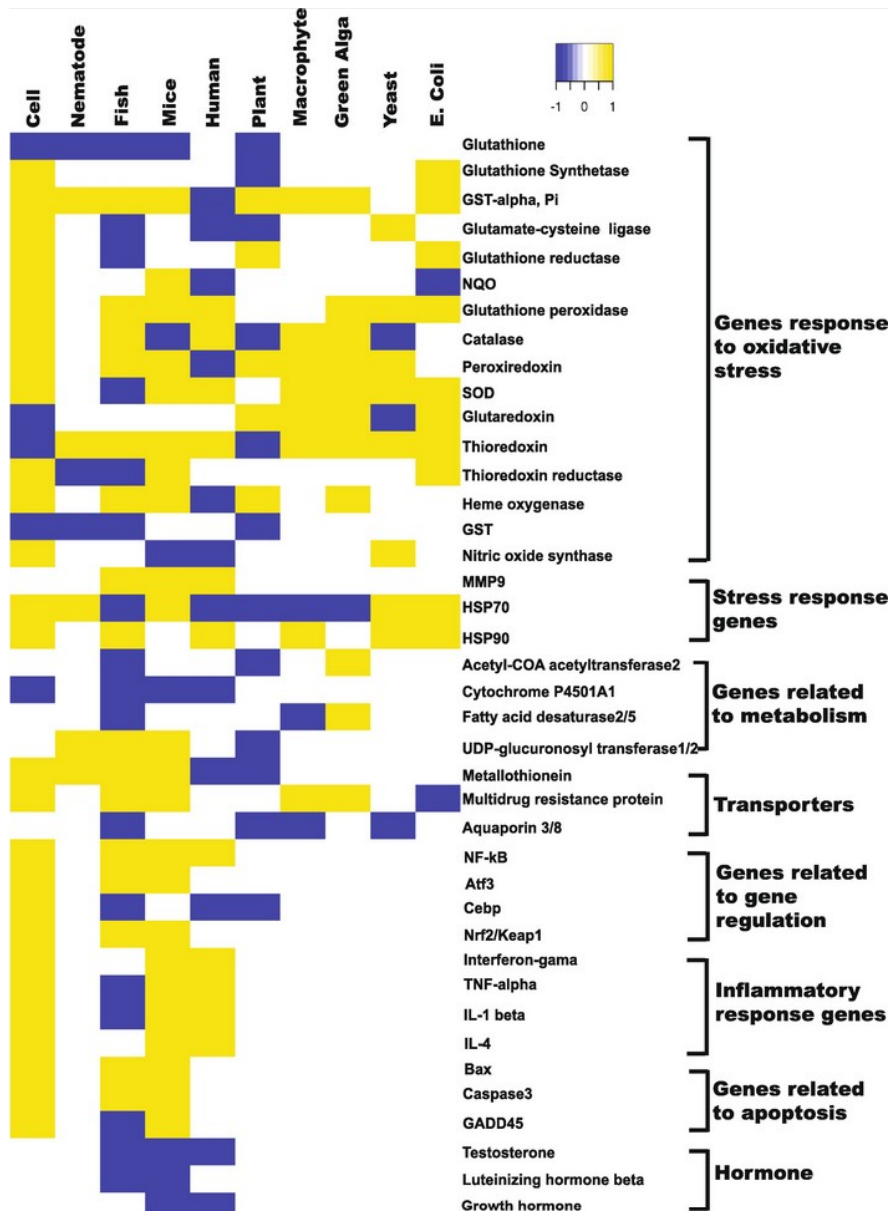


Figure 2 : Réponses génétiques induits par le mercure et ses composants d'après Lixin Yang et al 2019. [13]

Le mercure est un métal dit “non essentiel” c’est à dire qu’il est dépourvu de rôle biologique. L’enjeu sanitaire du mercure inorganique provient principalement de sa neurotoxicité et néphrotoxicité. En 2000, l’OMS a rapporté des tremblements chez les travailleurs exposés à des concentrations de 30 µg/m<sup>3</sup> ainsi que des tubulopathies rénales et des modifications enzymatiques à des concentrations de 15 µg/m<sup>3</sup> [9].

### 3.2 Toxicité aiguë

L'intoxication aiguë par voie pulmonaire survient après une exposition de quelques heures à des concentrations atmosphériques supérieures à 1 à 3 mg/m<sup>3</sup>, les signes cliniques sont ceux d'une irritation des voies respiratoires avec pneumopathie diffuse, œdème interstitiel, mais aussi d'une encéphalopathie avec coma, convulsions, des troubles digestifs avec diarrhées, vomissements, une stomatite et une atteinte tubulaire rénale.

### 3.3 Toxicité chronique

L'intoxication chronique au vapeur de mercure, appelée aussi mercurialisme ou hydrargyrisme se manifeste par des symptômes divers tels que des céphalées, des tremblements intentionnels des doigts et de la face, un syndrome cérébelleux avec ataxie, vertiges, dysdiadococinésies, une encéphalopathie avec des troubles du comportement, des troubles de la mémoire, une irritabilité, une hypothyroïdie, de l'anxiété, des troubles visuels, des troubles du sommeil avec des insomnies et une atteinte du système nerveux périphérique à type de polynévrite sensitivomotrice distale ce manifestant notamment par des paresthésies. Une stomatite peut également être retrouvée. En cas d'exposition prolongée une décoloration du cristallin appelée mercurialentis peut être présente. Après plusieurs années d'exposition, les symptômes peuvent persister du fait de la rétention cérébrale du Hg<sup>2+</sup> poursuivant ses effets neurotoxiques malgré l'arrêt de l'exposition. Les effets neurologiques apparaissent pour des concentrations plasmatiques comprises entre 200 et 500µg/L et pour des concentrations urinaires de mercure partir de 18 µg/g, notamment pour les troubles de l'attention et 34 µg/g pour des troubles de la coordination motrice fine et de la mémoire visuelle. L'atteinte rénale se rencontre principalement à partir de 35 µg/g de créatinine, mais des modifications réversibles ont été décrites plus précocement. Elle se traduit principalement par une tubulopathie caractérisée par une protéinurie [3,9,14,15].

### 3.4 Reconnaissance en maladie professionnelle

L'encéphalopathie aiguë et certains symptômes de l'hydrargyrisme tels que les tremblements intentionnels, l'ataxie cérébelleuse, et les lésions eczématiformes sont reconnus en maladies professionnelles par le tableau n°2 du régime général depuis 1919, dans le cadre d'une liste indicative d'expositions professionnelles [16].

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
Encéphalopathie aiguë.	10 jours	<p>Extraction, traitement, préparation, emploi, manipulation du mercure, de ses amalgames, de ses combinaisons et de tout produit en renfermant, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Distillation du mercure et récupération du mercure par distillation de résidus industriels ;</li> <li>- Fabrication et réparation de thermomètres, baromètres, manomètres, pompes ou trompes à mercure.</li> </ul> <p>Emploi du mercure ou de ses composés dans la construction électrique, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Emploi des pompes ou trompes à mercure dans la fabrication des lampes à incandescence, lampes radiophoniques, ampoules radiographiques ;</li> <li>- Fabrication et réparation de redresseurs de courant ou de lampes à vapeurs de mercure ;</li> <li>- Emploi du mercure comme conducteur dans l'appareillage électrique ;</li> <li>- Préparation du zinc amalgamé pour les piles électriques ;</li> <li>- Fabrication et réparation d'accumulateurs électriques au mercure.</li> </ul> <p>Emploi du mercure et de ses composés dans l'industrie chimique, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Emploi du mercure ou de ses composés comme agents catalytiques ;</li> <li>- Électrolyse avec cathode de mercure au chlorure de sodium ou autres sels.</li> </ul> <p>Fabrication des composés du mercure.</p> <p>Préparation, conditionnement et application de spécialités pharmaceutiques ou phytopharmaceutiques contenant du mercure ou des composés du mercure.</p> <p>Travail des peaux au moyen de sel de mercure, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sécrétage des peaux par le nitrate acide de mercure, feutrage des poils sécrétés, naturalisation d'animaux au moyen de sels de mercure.</li> </ul> <p>Dorure, argenture, étamage, bronzage, damasquinage à l'aide de mercure ou de sels de mercure.</p> <p>Fabrication et emploi d'amorces au fulminate de mercure.</p> <p>Autres applications et traitements par le mercure et ses sels.</p>
Tremblement intentionnel.	1 an	
Ataxie cérébelleuse.	1 an	
Stomatite.	30 jours	
Coliques et diarrhées.	15 jours	
Néphrite azotémique.	1 an	
Lésions eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test épicutané.	15 jours	

**Tableau 1 : Tableau n°2 des maladies professionnelles du régime général**

[source : <https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%202>, consultée le 30/08/2024]

## 4. Activités minières/aurifères et altitudes

### 4.1 Risques des mines souterraines

Outre le risque chimique induit par l'usage du mercure, les mines d'or artisanales de petites tailles présentent également divers risques liés à l'activité propre aux travaux miniers majorés par l'environnement de travail confiné, qui amplifie les nuisances. Les travailleurs sont donc exposés à la silice cristalline émise lors du creusement des galeries, lors du

chargement, déchargement et du déplacement des camions ou lors du concassage de la roche. Les travailleurs sont également exposés aux particules fines et aux hydrocarbures aromatiques polycycliques émises par les moteurs diesel, aux bruits, aux ports de charges lourdes, aux gestes répétitifs, aux postures contraignantes, aux vibrations du corps entier et des membres supérieurs pouvant générer des troubles musculosquelettiques ou la maladie de Raynaud, aggravés par les conditions climatiques (froid et humidité). On retrouve aussi les risques liés aux explosions lors du dynamitage, à l'écrasement par éboulement de roche et lors de la circulation des engins de chantier. Ainsi que le risque de chute, d'asphyxie et sans oublier l'exposition aux risques psychosociaux du fait des conditions de vie précaires des habitants des mines d'or artisanales de petites échelles engendrant de la violence interhumaine, des risques biologiques de transmission communautaire et des addictions <sup>[17-22]</sup>.

Le sous-sol péruvien comporte des gisements d'or qui sont exploités de manières artisanales. Certains de ces gisements sont situés en haute altitude, entraînant le déplacement des populations à ces hauteurs. C'est le cas de la ville minière de La Rinconada située à plus de 5000 m d'altitude où la pression atmosphérique d'oxygène est de 77mmHg contre 160mmHg au niveau de la mer.

## 4.2 Le mal chronique des montagnes

Près de 82 millions de personnes à travers le monde habitent à des altitudes supérieures à 2500 m (chiffre récemment revu à la baisse, 140 millions auparavant) et 5 à 10 % de cette population présenteraient un mal chronique des montagnes. En effet, au long cours, l'exposition à des altitudes supérieures à 2500 m, entraîne une hypoxie hypobarique, pouvant induire le mal chronique des montagnes (CMS). <sup>[24]</sup>

Le CMS se caractérise par une polyglobulie (érythrocytose excessive) et une hypoxémie sévère, et se traduit par un cortège de symptômes tel que : essoufflements, palpitations, cyanose, dilatation des veines <sup>[23]</sup>. Des symptômes neurocognitifs tels que des céphalées, vertiges, paresthésies, acouphènes, somnolence, fatigue, difficultés de concentration, troubles de l'humeur sont également rapportés, ainsi que des diminutions des scores cognitifs et une augmentation de syndromes dépressifs. Par ailleurs, des atrophies cortico-sous-corticale, des foyers ischémiques et hémorragiques multiples, ainsi que des modifications quantitatives de la substance blanche et grise et des œdèmes cérébraux ont été rapportées par des études de neuro-imageries chez les personnes atteintes du CMS. La physiopathologie de certains

symptômes neurologiques du CMS comme les céphalées, acouphènes, paresthésies, ou les difficultés de concentration pourraient être expliqués par l'hyperviscosité sanguine induit par l'érythrocytose excessive, entraînant un ralentissement du flux sanguin et donc une diminution de la perfusion tissulaire majorant l'hypoxie tissulaire. En effet, des études ont retrouvé une association significative entre la sévérité du CMS et la viscosité sanguine [24]. A plus long terme des complications respiratoires, cardiovasculaires et neurologiques peuvent être retrouvées et entraîner des décès par des phénomènes vaso-occlusifs tels que des AVC ischémiques, ou infarctus du myocarde [25].

Certains symptômes comme les céphalées, les paresthésies et les troubles du sommeil sont donc communs à une exposition chronique au mercure et à une exposition chronique aux hautes altitudes.

## 5. Co-exposition mercure et hypoxie d'altitude

De nombreuses études menées à La Rinconada ont permis de mieux comprendre les mécanismes d'adaptation à la vie en haute altitude, et de connaître la prévalence du mal chronique des montagnes dans cette population. De nombreuses études ont par ailleurs étudié l'intoxication chronique au mercure chez les mineurs d'or, et notamment la neurotoxicité du mercure. Cependant, aucune étude n'a exploré l'exposition au mercure des mineurs de La Rinconada. Du fait de la similitude de certains symptômes entre l'hydrargyrisme et le mal chronique des montagnes, l'hypothèse d'une potentielle influence de l'exposition mercurielle sur le diagnostic du mal chronique des montagnes, ou d'un potentiel effet synergique de la co-exposition mercure/hypoxie ne peut être écarté. Aucune étude n'a investigué cette hypothèse à notre connaissance.

## 6. Objectifs

Les objectifs de cette étude étaient par conséquent :

- tout d'abord de caractériser l'exposition professionnelle au mercure des travailleurs de la ville minière de La Rinconada et d'identifier les principaux déterminants professionnels et environnementaux de cette exposition,
- de décrire les symptômes et la sévérité du mal chronique des montagnes dans cette population,
- d'étudier la potentielle contribution de l'exposition au mercure sur l'occurrence ou la sévérité de certains symptômes du mal chronique des montagnes.

## **Partie II : Article**



# LES DÉTERMINANTS DE L'EXPOSITION AU MERCURE DES MINEURS D'OR DE LA PLUS HAUTE VILLE DU MONDE ET SA CONTRIBUTION SUR LE MAL CHRONIQUE DES MONTAGNES

## Résumé

Introduction : Le mercure est un problème majeur de santé publique, considéré comme une substance extrêmement préoccupante par l'OMS, notamment par son caractère ubiquitaire et sa neurotoxicité. Le mercure est abondamment utilisé dans l'industrie, principalement par les mines d'or artisanales de petites échelles qui rejettent chaque année 730 tonnes de mercure inorganique dans l'atmosphère, soit 40% des émissions anthropiques mondiales. Certaines de ces mines sont situées en hautes altitudes, exposant les travailleurs à une hypoxie chronique, pouvant entraîner un mal chronique des montagnes (CMS), dont certains symptômes sont communs avec l'intoxication chronique au mercure. Les objectifs de ce travail étaient dans un premier temps de caractériser l'exposition professionnelle au mercure des travailleurs d'une mine d'or d'altitude, puis d'étudier sa potentielle contribution sur certains symptômes du CMS.

Matériel et méthode : 2 campagnes de surveillances biologiques d'exposition professionnelle ont été réalisées en 2020 et 2022 chez 155 travailleurs de La Rinconada au Pérou, par dosage du mercure dans les urines. Le diagnostic du CMS a été fait par le recueil de données cliniques selon les directives actuelles. Les travailleurs ont été séparés en 3 groupes d'exposition en fonction de leurs activités, respectivement les mineurs, les commerçants et les autres professions.

Résultats et discussion : Les concentrations urinaires de mercure varient de 0.16 à 304 µg/g de créatinine avec une moyenne géométrique de 9 µg/g de créatinine. 20% des prélèvements dépassent la VBI professionnelle (20µg/g) au-delà de laquelle des effets neurologiques ont été observés. Les concentrations de mercure sont significativement plus élevées chez les commerçants et les mineurs, chez les sujets brûlant les amalgames or-mercure et chez les sujets en contact avec le mercure, ce qui est en cohérence avec la littérature et les activités réalisées. L'âge, le contact avec le mercure et les catégories professionnelles expliquent 20% de la variabilité des concentrations urinaire de mercure. Les travailleurs ne semblent pas être fortement exposés au mercure par l'environnement (pas de contribution de l'alimentation, possible co-exposition par la pollution de l'air). 80 % des sujets de notre étude présentent un CMS selon le score incluant l'hémoglobinémie. Le risque de céphalées et d'acouphènes

modérées à sévères augmente significativement avec les concentrations urinaires de mercure, OR=1.56 [1.04-2.33], p=0.03 et OR =1.71 [1.04-2.279], p=0.03 respectivement. De même que le score clinique du CMS (OR=1.32 [1.003-1.75], p=0.04). Afin de mieux caractériser et de dépister précocement l'intoxication chronique au mercure, la réalisation d'un examen neurologique associé à un bilan rénal devrait pouvoir être mis en place périodiquement en plus de mesures de réduction des risques telles que la substitution du mercure, l'utilisation d'équipements collectifs et enfin d'équipements individuelles.

Conclusion : Les travailleurs de la mine d'or de La Rinconada sont fortement exposés professionnellement au mercure, notamment lors des opérations de brûlage des amalgames or-mercure. Afin de mieux caractériser l'influence du mercure sur les symptômes du CMS, d'autres études devraient pouvoir être réalisées avec le recueil de données cliniques et biologiques supplémentaires permettant de diagnostiquer l'intoxication chronique au mercure, ainsi que la constitution d'un véritable groupe témoin. Par ailleurs, des mesures de réduction des risques devraient être mises en place, associées à de régulières campagnes de surveillance biologique d'exposition.

## **DETERMINANTS OF MERCURY EXPOSURE IN THE WORLD'S HIGHEST GOLD MINING CITY AND CONTRIBUTION TO CHRONIC MOUNTAIN SICKNESS**

### Abstract

Introduction: Mercury is a major public health problem, considered an extremely worrying substance by the WHO, because it is ubiquitous and neurotoxic. Indeed, mercury is widely used in industry, mainly by artisanal and small-scale gold mining that release 730 tons of inorganic mercury into the atmosphere each year, i.e. 40% of global anthropogenic emissions. Some of these mines are located at high altitudes, exposing workers to chronic hypoxia, which can lead to chronic mountain sickness, some of whose symptoms are common with chronic mercury poisoning. The objective of this work was first to characterize the exposure to mercury of workers in an upland gold mine, then to study its potential contribution to some symptoms of CMS.

Material and method: Two biomonitoring campaigns were carried out in 2020 and 2022 among 155 workers in La Rinconada, Peru, by measuring mercury in urine. The diagnosis of CMS was made by the collection of clinical data according to current guidelines. Workers were separated into 3 homogeneous exposure groups according to their activities, i.e. miners, shopkeepers or other jobs.

Results and discussion: Urinary mercury concentrations range from 0.16 to 304  $\mu\text{g/g}$  creatinine with a geometric mean of 9 $\mu\text{g/g}$  creatinine. 20% of the samples exceed the BEI (20 $\mu\text{g/g}$ ) exposing to chronic mercury poisoning. Mercury concentrations are significantly higher in shopkeepers and miners, in subjects burning gold/mercury amalgam and in subjects in contact with mercury, which is consistent with the literature and the activities carried out. Age, contact with mercury and occupational categories explain 20% of urinary mercury concentrations variability. Workers do not appear to be heavily exposed to mercury from the environment (no contribution from diet, possible co-exposure through air pollution). 80% of the subjects in our study have a CMS by score including hemoglobinemia. The risk of moderate to severe headache and tinnitus increased significantly with urinary mercury concentrations, OR=1.56 [1.04-2.33], p=0.03 and OR=1.71 [1.04-2.279], p=0.03 respectively. As well as the clinical score of the CMS (OR=1.32 [1.003-1.75], p=0.04). In order to better characterize and early detect chronic mercury poisoning, it should be possible to perform a neurological examination combined with a kidney check-up periodically, in addition to risk

reduction measures, such as mercury substitution, the use of collective equipment and individual equipment.

Conclusion: Workers in La Rinconada gold mining are highly exposed to mercury, particularly during gold/mercury amalgam burning operations. In order to better characterize the influence of mercury on the CMS symptoms, further studies should be carried out with additional clinical and biological data collection to diagnose chronic mercury poisoning, as well as the constitution of a real control group. In addition, it should be possible to set up risk reduction measures, combined with biomonitoring campaigns.

## Introduction

One hundred million people are employed directly or indirectly by small-scale artisanal mines in seventy countries, mainly in Southeast Asia, Southern and West Africa and South America including Peru. These mines account for 10 to 15% of gold production and use 1,400 tonnes of mercury (Hg) per year [8]. 10-15 million miners, including 3 million women and children, are exposed to inorganic mercury ( $\text{Hg}^{\circ}$ ) in artisanal small gold mines, mainly in low-income countries [7]. Mercury is used to extract gold from ore by manually forming a gold-Hg amalgam. The amalgam obtained is then burnt to evaporate the mercury and obtain gold of higher purity [4]. The burning of amalgam leads to high exposure to inorganic mercury via the respiratory route due to its volatilisation. This activity in small-scale artisanal mines is regularly carried out in living quarters without any ventilation system, exposing a wider population than just miners (in particular women and children living nearby) [11,26]. Mercury is a heavy metal, harmful for humans and the environment. Chronic Hg can lead to encephalopathy, beginning with non-specific signs such as irritability, anxiety, hypothyria, insomnia, dizziness and headaches, followed by tremors, memory loss and visual disorders. Distal sensitivomotor polyneuropathy with paresthesia may also be further observed. The patients may also develop a cerebellar syndrome [9,11,14].

For geological reasons, some gold deposits are located at high altitudes (e.g. in South America), leading to the relocation of economic activity and therefore human populations to these altitudes. High-altitude miners are therefore subject to hypobaric hypoxia, and are prone to develop Chronic Mountain Sickness (CMS). CMS results from long-term exposure to altitudes above 2,500 m and is characterised by excessive erythrocytosis (above 19 g/dl in women and 21 g/dl in men), associated with severe hypoxaemia. These threshold values have been defined for altitudes around 4000m [27].

Diagnosis of CMS is made using the Qinghai clinico-biological score, including haemoglobinemia and 7 CMS symptoms (breathlessness and/or palpitations, sleep disturbances, cyanosis, dilatation of veins, paresthesia, headaches, and tinnitus). Blood hyperviscosity is the primary mechanism of CMS and can lead to complications such as neurological disorders, pulmonary hypertension, myocardial infarction and stroke [25,28].

15 to 20% of the Peruvian male population living at altitudes above 4,000 m suffer CMS [29]. La Rinconada is a unique example of gold mine located at an altitude of 5,100-5,300 m in

the vicinity of a city of more than 50 000 inhabitants. Several works from our group have already been done on the population of La Rinconada, showing the physiological effects of chronic severe hypoxic exposure and the underlying mechanisms of CMS [24]. However, little attention has been paid so far on the determinants of exposure to mercury among dwellers from La Rinconada (miners and inhabitants) and on the putative contribution of mercury to CMS symptoms, such as sleep disturbance, paresthesia or headache that may result from both exposures (hypoxia and mercury).

Although old studies documented Mercury concentrations of fish, river water, and sediment in the Río Ramis-Lake Titicaca watershed, little is known about the distribution of mercury into the environment (air, ground, food, snow) in La Rinconada [30]. These data would help characterizing potential pollution of the environment as well as understanding the global impact of mercury emissions in this context. Indeed, recent studies highlighted the mercury distribution and accumulation in soil and vegetation in areas impacted by artisanal gold mining in Peru, indicating high contamination of soils and plant roots / leaves [31].

The objectives of this study were therefore :

- to characterize occupational exposures to mercury of La Rinconada (LR) workers and identify the main determinants of exposure,
- to describe the symptoms and severity of CMS among these miners and to study the possible contribution of mercury to some CMS symptoms,
- to describe the mercury dynamics in the environment (sediments, water, air, fish) as a result of mercury pollution in gold mining activities.

## Materials and methods

### Study design and population

The data and samples were collected as part of a cross-sectional observational study. The population characteristics are presented in Table 1. One-hundred-and-ninety-six subjects (respectively 155 men and 41 women) residing permanently in La Rinconada were included in the present study after written informed consent. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee of the

Universidad Nacional Mayor de San Marcos in Lima (CIEI-2019-002). The population consisted of 151 miners (123 male and 28 female), 25 shopkeepers (12 male and 13 female) and 20 other workers (mechanics, electricians, security officers, engineer). Men were also included as part of a clinical research project entitled Expedition 5300 (<https://expedition5300.com/>) whereas women were only included to the exposure study.

### Clinical and biomonitoring protocol

Clinical parameters were recorded during dedicated medical examinations by Spanish-speaking health professionals. The following clinical parameters were taken under temperate room conditions (16-18°C), after 5 minutes of rest in a seated position, in male subjects only: heart rate and pulse peripheral oxygen saturation measured by finger oximeter (NELLCOR OxiMaxN-65; Tyco Healthcare, Pleasanton, CA, United States); haematocrit was measured by microcentrifugation (Hemata STAT – II, Separation Technology Inc., Sandford, USA) and haemoglobin concentration with a HemoCue system (HemoCue Hb201+, HemoCue AB, Angelholm, Sweden) from an arterialized capillary blood sample ; systolic and diastolic blood pressures were measured with a manual sphygmomanometer. Excessive erythrocytosis was defined based on the current international consensus as haemoglobin concentration  $\geq 21 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$ ; CMS was defined as the association of excessive erythrocytosis and a Qinghai score  $\geq 6$  (each of the seven symptoms being scored between 0 – no symptom – and 3 – severe symptoms) [27].

In all subjects the following information were also collected : age, body mass index, job categories, altitude at birth, number of years spent at altitude over 2,500 m, number of years spent in La Rinconada, consumption of fish and water (melted glacier or mineral bottles), smoking status, alcohol habits, dental amalgams, contact with mercury (i.e. was the subject manipulating mercury on a regular basis), amalgam burning, use of ventilation systems to purify the air in the premise, and mercury storage in dwellers' homes. The following symptoms were assessed as part of the CMS clinical questionnaire: breathlessness and/or palpitations, sleep disorders, cyanosis, dilated veins, paresthesia, headaches, tinnitus. Each symptom was scored between 0 (no symptom) and 3 (severe symptoms), the sum of all symptoms providing the clinical CMS score (with a maximum score of 21).

Urinary samples were collected from the participants during the clinical examination session together with the other clinical parameters. Whenever possible urine samples were collected in the morning in order to reflect maximal concentrations (nycthemeral variations) but some

subjects were sampled in the afternoon. Biological samples were collected during two biomonitoring campaigns, respectively in 2020 (95 men) and in 2022 (60 men and 41 women). Urine samples were rapidly frozen after collection and kept frozen (-20°C) until shipment to France (-80°C during shipment and until analysis). Toxicological analyses were performed at the Occupational and Environmental Toxicology lab of the Grenoble teaching university hospital (France). Briefly, samples and calibrators were stabilized in HNO<sub>3</sub> and HCl prior to analysis. Gold in hydrochloric acid was added as agent to reduce mercury spray chamber memory. Detection and quantitation limits of the urinary mercury were respectively 0.03 and 0.1 µg L<sup>-1</sup>. Accuracy of the method was ensured by successful participation to the German inter-laboratory comparison program (EQUAS). We used urine samples to measure exposure to inorganic mercury (being used in artisanal gold mining) and to assess health risks. Inorganic mercury is mainly eliminated in urine, unlike organic mercury which is mainly eliminated in bile and faeces. Exposure to inorganic mercury is mainly occupational, whereas exposure to organic mercury is mainly environmental (diet).

### Data treatment and statistical analysis

Qualitative variables were expressed using headcounts and percentages. Quantitative variables were tested for normality using Shapiro-Wilk test, and expressed using median and extreme values (Min-Max). For the interpretation of urinary mercury concentrations, we used geometric means as data were found to be log-normally distributed. Urinary mercury was expressed as µg per g creatinine (µg g<sup>-1</sup>) in order to reflect urine dilution / concentration. Extreme urinary creatinine levels (<0.3 g L<sup>-1</sup>), representing only 5% of the data, were not excluded from the dataset (the results were shown to be identical with or without exclusion of extreme urinary creatinine). No extreme urinary concentration was found (>3 g L<sup>-1</sup>).

Statistical analyses were performed using RStudio version April 1, 1103 (RStudio Team, 2021) and SPSS Statistics® 26.0 software from IBM (Inc., Chicago, IL, USA). Urinary mercury values below limit of quantification represented less than 5% of the data. Therefore, a single imputation method was used to replace censored data, using their respective limit of quantification divided by  $\sqrt{2}$ . The normality of distributions was assessed using the Shapiro and Kolmogorov-Smirnov tests, and urinary mercury had skewed distributions. Log-transformed distributions were used to obtain Gaussian distributions of the study variables. Geometric mean, minimum, maximum and quartiles were used for descriptive statistics. Analysis of variance (ANOVA) and the Kruskal-Wallis test were used for mean comparisons of mercury levels between jobs. Depending on the sample sizes compared, the Pearson R



coefficient or Spearman  $\rho$  coefficient was used for correlation tests between quantitative variables.

Multivariate linear regression models were constructed to assess the influence of exposure determinants on urinary mercury concentrations. The following factors were considered in the regression models: number of years spent at altitude over 2,500 m, number of years spent in La Rinconada, consumption of fish and water (melted glacier or mineral bottles), smoking status, alcohol habits, dental amalgams, contact with mercury, amalgam burning. The variance inflation factor (VIF) was used to study collinearity between variables, and variables showing a VIF >2.5 were systematically removed from the models.

Logistic regression models were constructed to assess the influence of urinary mercury concentrations on CMS clinical score and on individual CMS symptoms (sleep disturbances, cyanosis, paresthesia, headaches, tinnitus). Individual CMS symptom scores were categorized into “no or mild” (scores 0-1) versus “moderate to severe” (scores 2-3). We created a composite score including symptoms that may overlap between CMS and chronic mercury exposure in order to better characterise the influence of mercury on the diagnosis of CMS. This score included headache, sleep disturbances, paresthesia and tinnitus.

Urinary mercury levels were interpreted according to the values recommended by the Biological Exposure Index (BEI) committee from ACGIH (ACGIH, 2013). The BEI value of 20  $\mu\text{g/g}$  creatinine was used as the threshold above which early neurological effects may occur. Nephrological effects are possible from 20  $\mu\text{g/g}$  but reversible up to 35  $\mu\text{g/g}$ .

## Results

### Population characteristics (Table 1)

Median age ranged from 45 to 54 years depending on job category. Most of the subjects were born at high altitude (3,800 m) and had spent the majority of their life at locations higher than 2,500 m. The median number of years spent at La Rinconada ranged from 10 to 20 years. Fish was one of the main sources of animal proteins, with more than 70% of the subjects consuming fish several times a week. Water consumed originated mostly from melted glacier snow (82%) whereas mineral water (bottles) only represented a minor source of water.

Smokers represented one-third of the population, but high variabilities were observed depending on the job category and gender (only 9% of smokers among female shopkeepers but 65% among female miners). Alcohol consumption was higher among male (few times a month in the majority) than among female (mostly never or few times a year). Forty-four percent of the subjects had dental amalgams with again a high heterogeneity between groups. Surprisingly, the frequency of contact with mercury was similar among miners (respectively 62% of male and 89% of female) and shopkeepers (61% of male but only 14% of female).

Median BMI ranged from 25 to 30 kg/m<sup>2</sup> depending on job categories, with only slight differences between jobs and gender. Systolic blood pressure in men was 116 mmHg on average, with no significant difference between jobs. Peripheral oxygen saturation and haemoglobin median concentration were 80% and 22.5 g/dL, respectively, with again no significant difference between job categories.

Job categories	Men			Women			
	Miners n=123	Commercials n=12	Other Jobs n=20	Miners n=28	Commercials n=13	All n=196	
Age	median	45	54	46	48	48	46
	min	21	35	24	28	38	21
	max	64	58	67	61	59	67
Altitude at birth	median	3827	3877	3850			3850
	min	0	3827	2335	<i>Data not recorded</i>		0
	max	5300	5300	4800			5300
Number of years spent at altitude > 2500m	median	42	53.5	45			43.5
	min	15	35	24	<i>Data not recorded</i>		15
	max	64	58	67			67
Number of years spent in La Rinconada	median	15	20	10	11		15
	min	1	8	0	1		0
	max	50	30	45	30		50
BMI	median	25.5	25.6	26.7	25.5	30.2	25.7
	min	19.9	21.6	22.3	19.7	19.0	19.9
	max	33.7	35.9	36.6	34.2	35.0	36.6
Systolic blood pressure	median	115	113	125			116
	min	81	98	100	<i>Data not recorded</i>		81
	max	165	135	143			165
Oxygen saturation	median	80	80.5	80.5			80
	min	67	73	71	<i>Data not recorded</i>		67
	max	92	90	96			96
Hemoglobine (g/dL)	median	22.7	23.8	20.9			22.5
	min	17.2	18.9	18	<i>Data not recorded</i>		17.2
	max	21	26.2	26.2			27.1
Fish consumption	no consumption	2.4%	12.5%	0%	8.7%	4.8%	3.4%
	1-3 times a month	22%	37.5%	33.3%	60.9%	24,0%	25.9%
	1-3 times a week	75.6%	50%	66.7%	30.4%	71.2%	70.7%
Water consumption	snow	83%	100%	66.7%	78.6%	61.5%	82.8
	mineral water (bottles)	17%	0%	33.3%	21.4%	38%	17.2
Smoking status	no smokers	60.2%	100%	80%	35%	91%	66.2%
	smokers	39.8%	0%	20%	65%	9%	33.8%
Alcohol consumption	never	10%	50%	36.8%	39.3%	82%	17%
	few times a year	2.5%	16.7%	5.3%	5,0%	18,0%	3.9%
	few time a month	55%	33.3%	36.8%	20,0%	0,0%	51%
	few time a week	27.5%	0%	21.1%	28.6%	0%	24.2%
Dental amalgams	daily	5,0%	0%	0%	3.6%	0%	3.9%
	no dental amalgams	53.8%	75%	50%	33%	45%	56.3%
	dental amalgams	46.4%	25%	50%	67%	55%	43.6%
Contact with mercury	less than once a week	37.5%	28.6%	0%	11%	86%	34%
	Once a week	41.3%	14.3%	42.9%	68,0%	14,0%	39.4%
	Twice a week to everyday	21.3%	57.1%	57.1%	21,0%	0,0%	26.6%

**Table 1 : Population characteristics**

## Mercury biomonitoring results

Urinary mercury concentrations ranged from <0.1 to 304 µg/g creatinine in males and from 0.1 to 102 µg/g creatinine in females (Table 2). Shopkeepers and miners showed the highest mean concentrations, respectively 12 and 10 µg/g creatinine (Figure 3). Males miners exhibited lower mean mercury concentrations than shopkeepers but with high heterogeneity (1-304 µg/g in males). Hence, job category appeared to be a significant determinant of mercury exposure (exposures in commercials > miners > other jobs). Respectively 51% / 25% and 20% of female / male shopkeepers and male miners showed mercury urinary concentrations exceeding the US ACGIH BEI recommended value (<20 µg/g creatinine) set to prevent early neurological disorders. In contrast, almost no urinary mercury concentrations exceeded this value among female miners and only one sample among other male job categories.

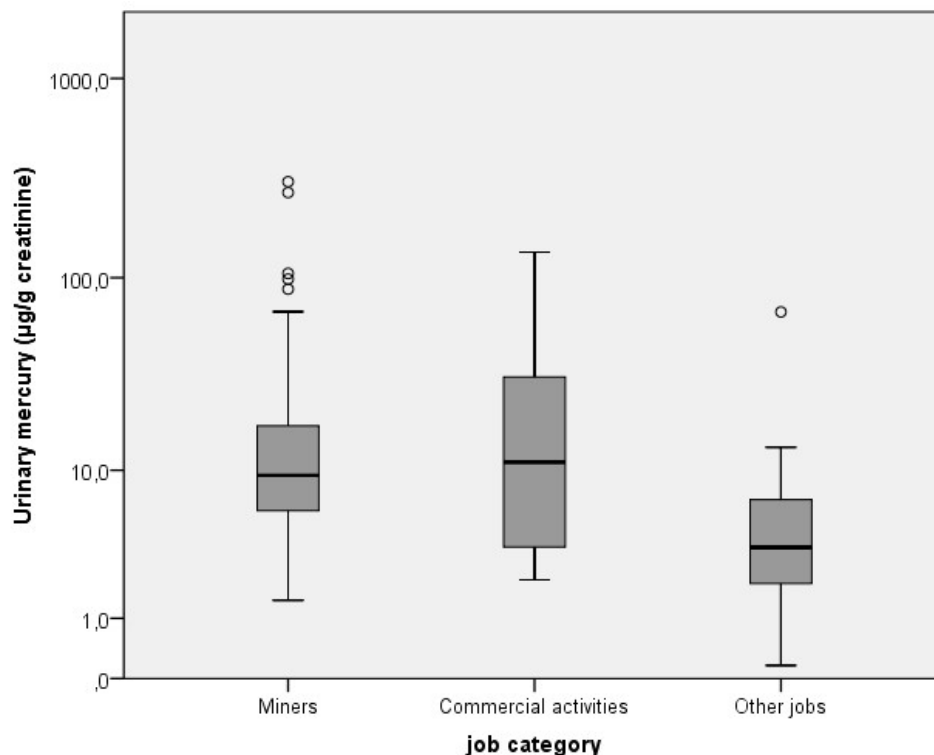


Figure 3 : Urinary mercury concentration according to occupational category

Contact with mercury was associated with significantly higher urinary mercury concentrations ( $p < 0.001$ ), with average values three times higher in subjects declaring to be in contact with mercury. Similarly, gold-mercury amalgam burning was also associated with

significantly higher urinary mercury concentrations ( $p < 0.001$ ), with a five-fold increase in subjects burning amalgams few times a week in comparison to none. Multilinear regression analysis showed a significant dependence of urinary mercury concentrations on occupational category (higher in miners and commercials), contact with mercury (higher when in contact) and age (higher in older subjects). These variables however only explained 20% of mercury urinary concentrations. Amalgam burning could not be included in the model due to missing data (variable recorded in 2022 campaign only).

Variables	Categories	n	Urinary Mercury levels ( $\mu\text{g/g}$ creatinine) GM (min-max)
Smoking status	No (ref)	94	7.8 (0.16-304)
	Yes	50	9.3 (1.6-268.2)
Dentals amalgams	no consumption (ref)	31	9.7 (0.16-268.0)
	Yes	24	9.1 (2.1-134.5)
Water consumption	Snow (ref)	111	8.3 (0.16-304.0)
	Bottles	23	11.4 (1.9-73.3)
Fish consumption	No consumption (ref)	2	10.7 (2.3-50.0)
	1-3 times a month	15	10.3 (2.1-57.1)
	1-3 times a week	41	9.0 (0.16-268.2)
Mercury storage at home	No (ref)	40	7.8 (0.16-105.1)
	Yes	14	14.4 (1.6-268.2) <sup>o</sup>
Contact with mercury	No (ref)	28	2.9 (0.16-73.3)
	Yes	115	10.6 (0.4-304) ****
Amalgam burning	No (ref)	33	5.3 (0.16-22.8)
	Once / few times a month	8	10.4 (2.5-28.4) <sup>o</sup>
	Once / few times a week	12	27.7 (2.1-268.2) ***
Jobs categories	Others jobs (male) (ref)	19	2.5 (0.1-73.3)
	Miners (male)	112	10.2 (1.5-304) ***
	Commercials (male)	11	11.8 (2.1-134.5) **
	Miners (female)	28	4.5 (0.1-27.8)
	Commercials (female)	13	19.1 (5.3-101.7)***

Legend : <sup>o</sup>: close to significance ( $p$  ranging between 0.05 and 0.10); \*: significant ( $p < 0.05$ ); \*\*: very significant ( $p < 0.01$ ); \*\*\*: highly significant ( $p < 0.001$ ). All significance values are calculated against the group with the lowest mean concentrations. <sup>a</sup> amalgam burning only evaluated in 2022 biomonitoring campaign.

**Table 2 : Mercury exposure**

## CMS prevalence (males only)

The results of CMS symptoms and total CMS score are presented in Table 3. In our study, the prevalence of CMS (based on the clinical score) was 43.9%, with higher scores among commercials (59%) than in other job categories. Moderate to severe CMS was observed in 16.6% of shopkeepers, 5.6% of miners but none in other jobs. When using the total CMS score (including haemoglobin concentration), the prevalence of CMS rose to 83.3%, 81.3% and 65%, respectively, with 33.2%, 12.2% and 5% of moderate to severe CMS observed. The main clinical signs exhibited in our study were cyanosis (79.6%), headache (67%) and breathlessness (65%). Slight differences of symptoms were observed between job categories, with for instance lower breathlessness in commercials than in miners. Other job categories exhibited lower CMS symptoms. Dilatation of veins, paresthesia, tinnitus and sleep disturbances were respectively observed in 58%, 57%, 43.3% and 39.5% of the subjects (figure 4).

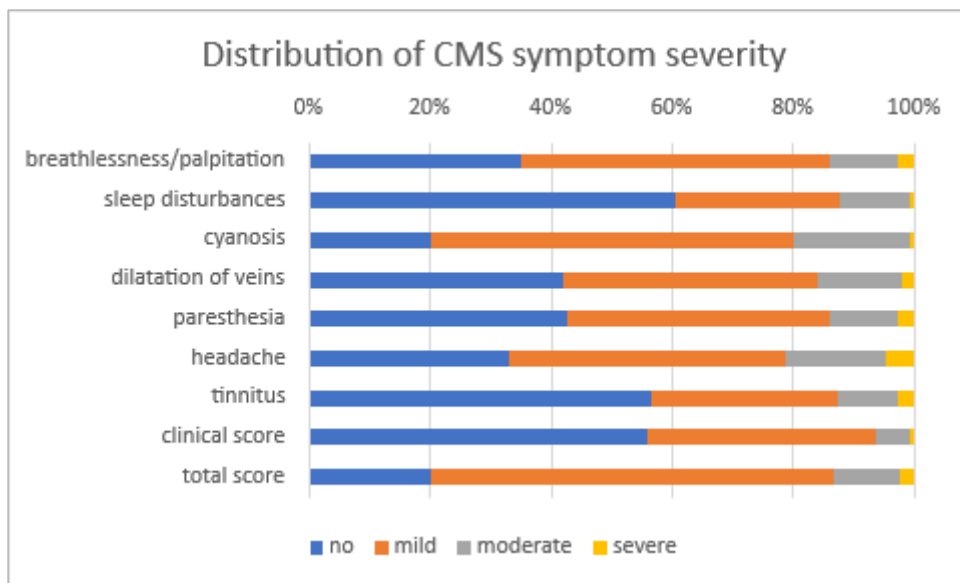


Figure 4 : Diagram of CMS symptom severity distribution

Figure 5 : Distribution of CMS symptom severity

	Job categories	Miners n=123	Commercials n=12	Others jobs n=20	All n=155
Breathlessness	No	33.3%	50%	35%	35%
	Mild	56.1%	25%	40%	51%
	Moderate to severe	10.5%	28%	25%	14%
Sleep disturbances	No	61%	58.3%	60%	60.5%
	Mild	28.5%	25%	25%	27.4%
	Moderate to severe	10.6%	16.6%	15%	12.1%
Cyanosis	No	17.1%	16.7%	45%	20.4%
	Mild	64.2%	50%	40%	59.9%
	Moderate to severe	18.7%	33.3%	15%	19.7%
Dilatation of veins	No	39.8%	33.3%	65%	42%
	Mild	45.5%	25%	30%	42%
	Moderate to severe	14.6%	41.6%	5%	15.9%
Paresthesia	No	43.1%	41.7%	45%	42.7%
	Mild	44.7%	41.7%	35%	43.3%
	Moderate to severe	12.2%	16.6%	20%	14.0%
Headache	No	33.3%	33.3%	35%	33.1%
	Mild	47.2%	33.3%	45%	45.9%
	Moderate to severe	19.6%	33.3%	20%	21.1%
Tinnitus	No	53.7%	58.3%	70%	56.7%
	Mild	33.3%	16.7%	25%	30.6%
	Moderate to severe	12%	25%	5%	12.7%
Clinical score	[0-5] : No	56.9%	41.7%	60%	56.1%
	[6-10] : Mild	37.4%	41.6%	40%	37.6%
	≥11: Moderate to severe	5.6%	16.6%	0%	6.3%

Table 3 : CMS scores

## Determinants of CMS

No significant differences in the severity of either sleep disturbance or paresthesia were observed depending on urinary mercury concentrations of the subjects (Table 4). No significant difference in the severity of cyanosis or dilatation of veins was neither observed depending on urinary mercury concentration (data not shown). In contrast, urinary mercury concentrations were significantly higher in subjects without headache ( $p=0.02$ ) or subjects suffering from moderate/severe headache ( $p=0.001$ ) compared to subjects without suffering

from mild headache. Similarly, higher mercury concentrations were observed in subjects suffering from mild ( $p=0.06$ ) and moderate/severe ( $p=0.003$ ) tinnitus than in subjects not suffering tinnitus. Urinary mean mercury concentrations were twice as high in subjects with moderate/severe tinnitus or headache than in subjects without these symptoms. When considering all CMS symptoms together, urinary mercury concentration was found significantly higher ( $p=0.01$ ) in subjects with moderate/severe CMS clinical score than in subjects with no CMS (results very close to significance in subjects with mild CMS clinical score) (figure 5). Similarly, urinary mercury concentration was found three-times higher ( $p=0.005$ ) in subjects with moderate/severe CMS composite score than in subjects without these symptoms (figure 6).

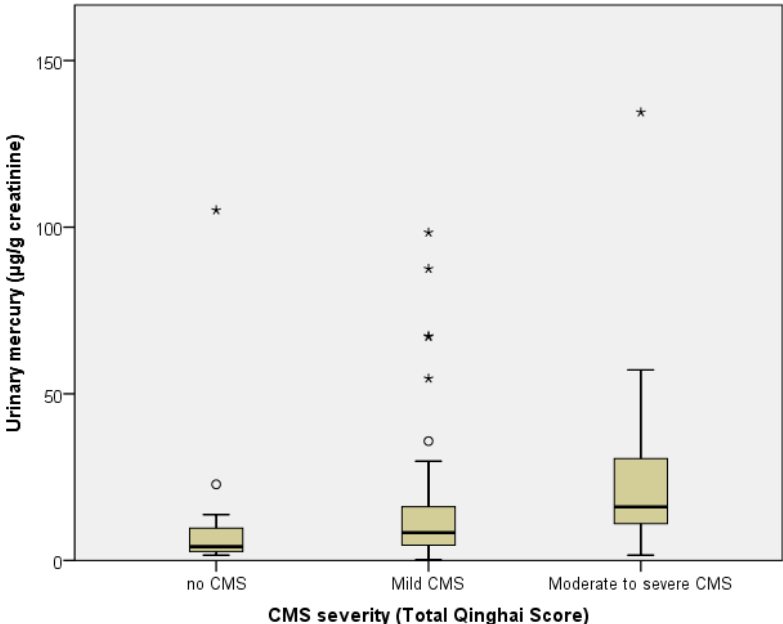


Figure 5 : Urinary mercury concentration according to CMS total score categories



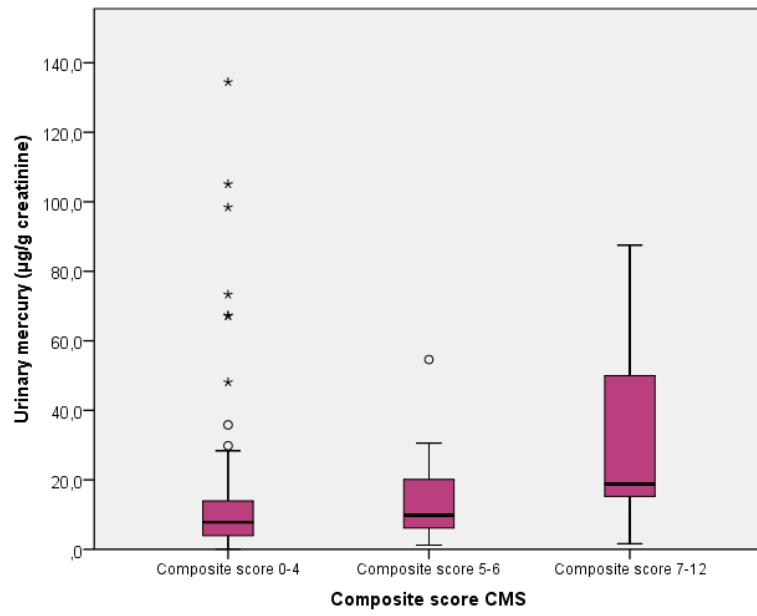


Figure 6 : Urinary mercury concentration according to CMS composite score categories

		n	Urinary Mercury levels ( $\mu\text{g/g}$ creatinine) GM (min-max)	p value	
Sleep disturbances	No	85	7.9 (0.1-98.4)	NS	NS
	Mild	40	9.9 (0.4-304)		NS
	Moderate to severe	19	7.4 (0.16-268)		
Paresthesia	No	57	6.9 (0.1-105.1)	NS	NS
	Mild	65	9.6 (0.37-304)		NS
	Moderate to severe	22	9.1 (1.2-87.5)		
Headache	No	45	8.6 (0.1-105.1)	* (p=0.02)	NS
	Mild	67	6.4 (0.37-134.5)		** (p=0.001)
	Moderate to severe	32	14 (0.16-304)		
Tinnitus	No	80	6.9 (0.1-268.2)	NS	** (p=0.003)
	Mild	44	8.9 (0.27-304)		° (p=0.06)
	Moderate to severe	20	15.4 (4-87.5)		
CMS clinical score	No (0-5)	78	6.9 (0.16-268.2)	° (p=0.06)	* (p=0.01)
	Mild (6-10)	56	10 (0.16-304)		NS
	Moderate to severe (>10)	10	14 (1.2-57.2)		
CMS composite score (including sleep disturbances, paresthesia, headache, tinnitus)	No (0-4)	114	7.2 (0.1-134.5)	NS	* (p=0.005)
	Mild (5-6)	20	12.6 (1.2-304)		° (p=0.10)
	Moderate to severe (7-12)	10	20 (1.6-87.5)		

Legend: NS : no significant, °: close to significance (p ranging between 0.05 and 0.10), \*: significant (p<0.05), \*\*: very significant (p<0.01), \*\*\*: highly significant (p<0.001)

**Table 4 : Relationship between Hg exposure and CMS symptoms**

In linear regression analysis to assess variables influencing CMS symptoms, the number of years spent at altitude > 2,500 m was the only significant variable and respectively explained 4.5% of the CMS clinical score (p=0.009) and 7.5% of the CMS composite score (p=0.019). In the same models, urinary mercury concentration was very close to significance (p=0.06) when simultaneously considering other variables (number of years spent in La Rinconada, job categories, fish consumption, amalgam burning).

Finally, logistic regression analysis was performed in order to characterise variables influencing CMS symptoms. When categorizing individual CMS symptom severity as no/mild versus moderate/severe, both headache (OR=1.56 [1.04-2.33]; p=0.03) and tinnitus

(OR =1.71 [1.04-2.279]; p=0.03) were significantly influenced by urinary mercury concentration while considering the same other variables as in linear regression models (including the number of years spent in La Rinconada). Thus, the risk of moderate/severe headache or moderate/severe tinnitus was multiplied by 1.36 and 1.45, respectively, with each doubling of the urinary mercury concentrations. The number of years spent at altitude >2,500 m or the number of years spent at La Rinconada were not significant in the logistic models. No significant effect of mercury concentration was identified on sleep disorders and paresthesia. The analysis of the clinical CMS score severity (no/ mild versus moderate/severe) using logistic regression showed a significant influence of urinary mercury concentration (OR=1.32 [1.003-1.75]; p=0.04).

## Discussion

This study aimed at characterizing mercury determinants of (both environmental and occupational) exposure among dwellers from La Rinconada (a large artisanal gold mine situated in the highest city in the world), and to study the potential influence of mercury on CMS symptoms (a frequent syndrome and health issue among highlanders). Environmental measurements were carried out at several locations in this city by Dr Laurence MAURICE (as part of this study program), confirmed the pollution of the soil around the city as well as of surface water, with concentrations exceeding the maximum recommended values by several orders of magnitude. Airborne levels of  $Hg^{\circ}$  were also found elevated in relation to the large practice of burning gold-Hg amalgams without any filtration systems. These results are consistent with other studies showing large contamination of the environment around artisanal small mine sites. Indeed, atmospheric concentrations nine times higher than the WHO limit value (1000 ng/m<sup>3</sup>) have been found in Indonesia <sup>[4]</sup>. The frequency of fish consumption among subjects was investigated but was not identified as a major source of mercury, although increases in urinary mercury concentrations in fish consumers have been observed in some studies <sup>[32]</sup>. This increase is theoretically unlikely to occur in the present study due to the very small renal elimination of organic mercury species originating from fish consumption and since we analysed urinary mercury mainly resulting from inorganic  $Hg^{\circ}$ . However, fish consumption may theoretically be the cause of chronic organic mercury poisoning, with very

similar symptoms as those resulting from chronic inorganic mercury poisoning. The presence of dental amalgam was also investigated as it is the main environmental source of inorganic mercury contamination (ACGIH, 2013), but no significant influence was observed in the present population.

Population characteristics showed slightly elevated body mass index, but this seems to be the usual Andean morphotype as previously reported in La Rinconada and other Peruvian cities [23,33]. The large reduction in peripheral oxygen saturations observed is also consistent with previous studies conducted at La Rinconada by Laura Oberholzer et al, 2020 [23], but lower than the study by Stauffer et al. 2020 and Hanco et al. 2020 [25,34]. This may be explained by the slightly younger age of the population investigated in the two latter studies, which influences ventilatory capacity. We found similar haemoglobin concentration and haematocrit levels than previous studies carried out in La Rinconada, confirming the strong effect of severe chronic hypoxia on blood parameters [23,33].

Our study highlighted high mercury exposures in the studied population, with 20-25% of urinary concentrations exceeding the maximum levels recommended in occupational settings (20 µg/g creatinine). Neurological effects (sometimes irreversible) such as attention deficit, memory impairment, psychomotor changes and premature ageing, are prone to occur above 20 µg/g, indicating an overexposure of one quarter of the subjects in this study. However, we were unable to study the prevalence of chronic mercury intoxication in our study due to the lack of specific clinical data, such as tremors, cerebellar syndrome, attention deficit, memory disorders, impairment of psychomotor tests or kidney damage. Significantly higher mercury concentrations were found in miners and (mainly) commercials than in other workers. This may be explained by regular amalgam burning, whereas other professionals did not report this task. Almost all (96%) of the urinary mercury concentrations exceeded the biological reference value of the general population (1 µg/L). The current results are higher than those of other studies carried out in populations of small-scale artisanal gold mining towns (Paul Schutzmeier et al, 2016), (Mozhgon Rajaei et al, 2015), (Viola Mambrey et al, 2020), (Ellen E. Yard et al, 2012), (Yasaswi Paruchuri et al, 2010), (Stephan Bose-O'Reilly et al, 2009) reporting mean urinary mercury concentrations of 1.8 µg/L, 2.94 µg/L, 4 µg/g creatinine, 5.5 µg/g, 2.5 µg/L, 2.76 µg/g creatinine, respectively [7,35-39]. Only Ovadje et al. (2021) found similar results with a median urinary mercury concentration of 10 µg/L [40]. Similarly, Harari et al. (2012) found much higher urinary concentrations (37 µg/g creatinine) in commercials

than in miners (3.3 µg/g), which may be explained by the fact that gold merchants were burning amalgam on a daily basis <sup>[41]</sup>.

To protect the health of workers and the environment, it is important to raise awareness among the population of La Rinconada through a comprehensive educational approach on the use of mercury, both on the health and environmental risks associated with the use of mercury and on the need to change gold purifying processes. Zolnikov et al, 2018 found the value of population-based education on reducing mercury use in gold mining in several studies <sup>[42]</sup>. Organisational measures aimed at isolating amalgam burning operations in dedicated premises adapted to this activity would make it possible to reduce mercury exposure of people not involved in this activity, and thus avoid passive exposure. Similarly, the use of retorts to recover the mercury vaporised by amalgam burning could reduce the direct exposure of these subjects. Although retorting prior to smelting and sulphur-impregnated carbon filters have been developed to ensure minimal mercury contamination, these methods deal with highly toxic gaseous mercury which is still a serious threat for both the environment and workers. Emerging technologies of mercury removal from activated carbon as well as current mercury treatment and stabilization practices show a high mercury removal capacity but a lack of selectivity of reagents for mercury capture <sup>[43]</sup>. These new and safer practices should be combined with public education to help people understand the issues and ensure that they take ownership of the measures proposed. In addition, biological and atmospheric monitoring campaigns should be set up to measure the effects of these measures.

In our study, we did not find any significant influence of environmental factors (such as fish consumption, dental amalgams, smoking or water pollution) on urinary mercury concentrations. The inhabitants of La Rinconada do not have access to running water; they mainly consume water from melting snow and ice on the roofs of their homes and from the glacier near the town. The mercury evaporated during the amalgam burning operations condensates on the roofs of the dwellings and may contaminate the glacier. Water consumption does not however appear to be a major source of mercury exposure, due to limited mercury content in the snow and to very limited absorption of inorganic mercury through the digestive tract. Similarly, fish consumption was not associated with higher urinary mercury concentrations, which is consistent with other studies. In fact, fish consumption may pose a risk of exposure to methylmercury through bioaccumulation and biomagnification in the aquatic food chain, but urinary mercury measurement mainly reflects exposure to inorganic mercury and is insufficiently sensitive to methylmercury because it is eliminated

mainly in the bile and faeces. Moreover, little mercury was found in fish caught near La Rinconada. In line with other studies, we found no influence of dental amalgams on urinary mercury concentrations [7,37]. Finally, only airborne elemental mercury  $Hg^0$  emitted during amalgam burning may contribute to the exposure of subjects through inhalation, but the extent to which it contributes to the overall exposure remains unclear. In our study, and in accordance with the literature, subjects storing mercury at home had higher urinary mercury concentrations [36]. This may be explained by potential amalgam burning at home, in addition to burning outside within “gold shops” or other dedicated sites in the city.

This practice of burning amalgams to remove mercury was clearly identified as one of the main polluting tasks in our study, consistently with both the high volatility of mercury and the vicinity of workers from the amalgam during this task. These results are consistent with atmospheric samples of mercury taken near amalgam burning sites by Gibb et al. (2014) exhibiting levels above health based guidance values for mercury vapour in general population (0.2-0.6  $\mu g/m^3$ ) [9]. Amalgam burning sites are disseminated throughout the city of La Rinconada, and can be carried out in the vicinity of homes, shops or even inside houses, which can lead to exposure of a wider population such as women and children. This may explain why concentrations of urinary mercury in non-burners was found to be 5-fold higher than the biological reference value for the general population (1 $\mu g/g$  creatinine) [26,37,40].

Multivariate linear regression analyses found that occupational categories, contact with mercury and age explained 19% of the variability in urinary mercury concentrations. The amalgam burning operation may also explain part of the variability. However, due to the lack of specific inquiry on this practice during our first campaign (2020), we were unable to use this parameter in our regression models. 81% of the exposure variability remains unknown and would need more in-depth investigations (duration and frequency of working tasks, inhalation exposure in ambient air, domestic exposures).

In our study, 43.9% of subjects were diagnosed with either mild or moderate/severe CMS based on clinical score, and 79.6% based on the total CMS score. These results are similar to another study in La Rinconada carried out by Oberholzer et al, (2020) , but we found a higher proportion of CMS than Hanco et al. (2020) [23,25]. However, this study involved a younger population with a lower haematocrit, and only 14% of the population suffered from CMS. The main CMS symptoms observed in our study were cyanosis, headaches, breathlessness and palpitations. Headache and cyanosis were already recognized as the main symptoms in La Rinconada [23].

The prevalence of chronic mountain sickness in our study, according to the clinical score, was higher among shopkeepers than among miners and subjects with other jobs. This may be explained, at least in part, by the higher median age in commercials category. Indeed, several studies reported an increase in the prevalence of CMS with age, which may be explained by the loss of ventilatory adaptation aggravated by age, increasing hypoxaemia, and finally leading to a worsening of excessive erythrocytosis [23,24,34,44].

Several studies carried out at La Rinconada have questioned the relevance of using current haemoglobin concentration thresholds to diagnose excessive erythrocytosis at this extreme altitude, both because these reference values were defined at lower altitude around 4000 m and because of the risk of overestimating excessive erythrocytosis due to the contraction of plasma volume found in high altitude dwellers [23].

Francisco C. Villafuerte et al, 2016 found a prevalence of CMS of respectively 6%, 5.2%, 15.4% (in subjects aged 30 to 39 years) and 33% (in subjects aged 60 years and over), 1.05%, 3.75%, 11.83%, 0%, 13.3% respectively in the following locations Puno at 3800m, La Paz at 3600m, Cerro De Pasco at 4330m, Tibetan plateau between 2261 and 2980m, Tibetan plateau between 3128 and 3980m, Tibetan plateau between 4000 and 5226m, India between 2350 and 3000m and in India between 3000 and 4150m [44].

Consistently with the literature, we found significantly higher urinary mercury concentrations in subjects with moderate/severe headaches, with a significant influence of mercury exposure on the occurrence of headaches in logistic regression models. This result has to be taken with caution as headache is a highly non-specific symptom with multiple origins. More surprisingly, we found significantly higher concentrations of urinary mercury in subjects with tinnitus. Tinnitus was not found to be a common symptom of chronic mercury intoxication. One explanation may come from potential exposure to high levels of noise in subjects involved in gold mining. The assessment of noise exposure would be useful to investigate in order to distinguish between both origins (mercury and noise).

In our study we found a weak but significant influence of mercury exposure on the severity of CMS symptoms, with a slight increase in the risk of presenting moderate to severe CMS despite symptoms not specifically related to chronic mercury exposure in the clinical score (such as cyanosis, dilation of the veins, tinnitus and respiratory problems). This influence is stronger when using the composite score combining only symptoms potentially associated to both mercury intoxication and CMS. Taken separately, the risk of presenting moderate to severe headaches or tinnitus is significantly increased by a factor of 1.36 and 1.45 with each

doubling of the urinary mercury concentration. Due to the unbalanced population (134 subjects classified as “no or mild CMS” and only 10 subjects classified as “moderate/severe CMS”), the current results should be interpreted carefully and confirmed on more dwellers from La Rinconada. Altogether, this study combining for the first time a systematic evaluation of mercury contamination and CMS together with their main determinants, suggests a synergetic effect of mercury contamination and chronic severe hypoxic exposure on the occurrence of some symptoms known to be associated with both mercury intoxication and CMS, such as headaches.

Many studies have explored mercury exposure in small-scale artisanal miners and many studies have explored CMS. However, very few studies have investigated the health effects resulting from co-exposure to mercury and altitude. In our study, numerous clinico-biological parameters were collected concerning CMS and various mercury measurements (air, soils, snow, fish, hair, urine). Besides, many variables were recorded along with these measurements, both concerning occupational context and environmental habits of subjects. The overview of mercury contamination and dynamics in the environment helped understanding the emission and dissemination processes of mercury. However, several limitations of our study may be outlined. Firstly, the study was initially conducted on CMS research and mercury issue rose during the study, involving two successive monitoring campaigns with different sampling strategies (urine in 2020, urine/air/fish/soil/hair in 2022). This explains the lack of some data in the regression models and the loss of statistical power in few statistical tests. Also, 75% of the urine samples were collected in the afternoon, which may underestimate maximum levels due to the nycthemeral variation in urinary mercury elimination. Finally, the lack of dedicated neurological tests to detect early consequences of chronic mercury exposures prevented from confirming the imputability of mercury in several symptoms.

In order to better characterize occupational exposure to mercury in the population of La Rinconada, further studies could be carried out on a larger number of workers, with a detailed record of their activities, using psychomotor tests (matchbox test, pencil tapping test), looking for tremors, excessive salivation, cerebellar with ataxia, dysmetria and adiadocinesis, sleep disorders, mood disorders (anxiety and depression) and looking for signs of nephrotoxicity by looking for proteinuria. This would allow a more in-depth analysis of potential links between chronic mercury exposure and CMS clinical scores. Other biomonitoring campaigns among workers would help assessing the effectiveness of collective and individual protective



equipment in limiting exposure to mercury. Atmospheric sampling could be combined to assess the effectiveness of collective protective equipment and to evaluate the exposure of other populations living near gold mining activities. Environmental measures including water sample collection in downstream rivers at various distances from La Rinconada would help understand the overall pollution intensity resulting from gold mining. Last but not least, the study of mercury exposure in vulnerable populations (pregnant women, children) more susceptible to develop neurological disorders should be conducted to ensure the safety of these populations.

## Conclusion

This biological and clinical study characterized the emission processes, environmental distribution and sources of human exposures to mercury together with the presence of CMS and its determinants among dwellers from the high-altitude gold mining city of La Rinconada. The main findings indicate a pollution of soils in the city as well as in the nearest zone around it, with >20% of active people overexposed to mercury, at risk of developing adverse effects and confirm a high prevalence of CMS among this population. The main drivers of mercury exposure identified include job category (mining, burning amalgams) and storing mercury at home. Mercury exposure was found to slightly (but significantly) influence some CMS symptoms (headache and tinnitus) in the studied population. These preliminary results may encourage combining medical follow-up of subjects and regular biomonitoring campaigns in order to properly address potential determinants of health status of gold mining highlanders.

# **Discussion générale**

# 1. Réduction des risques liés au mercure

## 1.1 Contexte situationnel

Les mineurs de La Rinconada sont fortement exposés au mercure, avec 1/5<sup>ème</sup> des sujets dont les niveaux de mercure urinaires dépassent les seuils tolérables en milieu professionnel.

Du fait de la précarité de la situation socio-économique des habitants, les différentes opérations impliquant l'usage du mercure, c'est à dire principalement lors de l'adjonction de mercure liquide au minerai d'or après broyage, pour la fabrication manuelle de l'amalgame or/mercure, où plus encore lors du brûlage de l'amalgame pour séparer l'or du mercure par évaporation de ce dernier, sont réalisées sans mesures de protections collectives ou individuelles.

La mise en place des mesures préventives suivantes pourraient s'avérer difficile du fait des modifications des habitudes et de l'investissement financier qu'elles demandent. C'est pourquoi, toutes ces mesures devront être nécessairement accompagnées d'une information et d'une approche éducative populationnelle afin d'obtenir la compréhension, l'acceptation et l'adhésion de ces mesures de réductions des risques par la population.

## 1.2 La substitution

Parmi les 9 grands principes de prévention des risques professionnels, la suppression d'un danger est l'une des premières mesures à mettre en œuvre lorsqu'il existe des moyens de substitutions aussi efficaces et moins dangereux. Dans ce cas présent, il s'agirait de supprimer l'utilisation de mercure. D'autres méthodes d'extraction de l'or de son minerai existent sans utilisation de mercure. Notamment la lixiviation de l'or par le cyanure, substance pas moins dangereuse pour l'Homme, mais dont elle a l'avantage d'être dégradable et de ne pas persister dans l'environnement. Une autre méthode, plus saine encore, est la fusion directe permettant de séparer l'or des autres minéraux par sa fusion, facilitée par l'adjonction de borax.

Ces autres méthodes impliquent soit un investissement dans des structures supplémentaires telles que des cuves de décantation ou bien ne sont applicables que selon certaines caractéristiques minéralogiques du minerai extrait. En effet la méthode au borax nécessite de petites quantités de concentrat riche en or <sup>[48,49]</sup>. Du fait de ces différentes contraintes, la

substitution au mercure est une solution de moyen/long terme, mais pas une solution pouvant être mise en place à court terme.

### 1.3 Combattre les risques à la source et équipements de protection collective

Des mesures organisationnelles peuvent être mises en place pour une réduction des risques sanitaires liés à l'utilisation du mercure. Premièrement, l'utilisation des locaux spécifiquement dédiés aux opérations de brûlage de l'amalgame doit être largement généralisé parmi les ouvriers. Ces locaux doivent être en nombre suffisant pour couvrir les besoins, pour qu'il n'y ait plus d'opérations de brûlages des amalgames or-mercure réalisées sur la voie publique ou aux domiciles des ouvriers. Cela permettrait d'éviter l'exposition par voie respiratoire aux vapeurs de mercure inorganique des habitants non directement impliqués dans l'activité aurifère. Ces locaux devront être situés à distance des zones résidentielles et des écoles, pour réduire la pollution atmosphérique dans les lieux de vies et ainsi réduire l'exposition des femmes et enfants notamment. Si toutefois le brûlage des amalgames était réalisé à domicile, comme cela peut encore être le cas, bien que ce soit fortement proscrit, les familles doivent être informées de la nécessité que cette opération doit être réalisée pendant l'absence de ses occupants et de bien ventiler l'habitat pendant et au décours du brûlage.

Des équipements de protection collectives devront être installés dans ces locaux de brûlage des amalgames or-mercure, pour limiter l'exposition par voie respiratoire des travailleurs au mercure. En l'absence de larges ouvertures permettant une ventilation naturelle suffisante, les locaux devront être équipés d'un système de ventilation générale, permettant un renouvellement d'air suffisant pour assainir l'atelier. Cette mesure permettra de réduire l'exposition des personnes évoluant dans les ateliers.

L'utilisation de systèmes de ventilations à la source (hotte aspirante ou bras d'aspiration) disposés au niveau des appareils de chauffage des amalgames permettraient de réduire efficacement l'exposition des travailleurs lors de la réalisation des opérations de brûlage des amalgames or-mercure.

Les systèmes d'assainissements de l'air sus-cités, devraient pouvoir être raccordés à des filtres à charbon actif éventuellement dopés à l'iode pour potentialiser leurs capacités d'adsorption du mercure. Cela permettrait de limiter les rejets atmosphériques de mercure inorganique et donc de limiter la pollution environnementale.

D'autre part, il existe des systèmes permettant d'isoler le processus brûlage des amalgames

or-mercure. Il d'agit des cornues (retortas en espagnol), qui consistent à placer les amalgames dans une enceinte au moment de leurs brûlages, afin de confiner les vapeurs de mercure émises lors de cette étape, puis de les condenser, permettant ainsi de récupérer le mercure sous forme liquide. Des études ont montré leurs efficacités sur la réduction des rejets de mercure dans l'environnement et sur la réduction des dépenses pour l'achat de mercure, du fait de son recyclage <sup>[42,45]</sup>. Elles permettraient aussi de réduire l'exposition des opérateurs réalisant le brûlage. Leurs utilisations nécessitent cependant un apprentissage, pour maximiser leurs efficacités en termes de protection sanitaire. Cependant, l'environnement de travail où sont installées les cornues sera toujours contaminé par le mercure et elles devraient donc être situées dans des locaux comme précédemment décrit <sup>[46]</sup>.

#### 1.4 Équipements de protection individuelle

La mise à disposition d'équipements de protection individuelle comme des masques à cartouche HgP3 (rouge et blanc) protégeant contre les vapeurs de mercure pourraient être utiles pour limiter les expositions. Cependant, leurs pertinences devraient être évalués dans le contexte social pour des questions de financement et pour éviter le mésusage. En effet, les masques à cartouche devront être stockés à distance des locaux contaminés par le mercure, dans un contenant hermétique, pour éviter leurs saturations progressives en dehors des périodes d'utilisations. Des gants devraient pouvoir être mis à disposition, lors de la manipulation de mercure et particulièrement pendant l'étape d'amalgamation. Des vêtements de travaux spécifiques aux opérations de brûlages, pourraient être mis à disposition. Ils ne devront pas être ramenés à domicile, pour éviter la contamination des membres de la famille par la libération du mercure imprégné dans les vêtements.

## 2. Distinction des effets neurologiques dus au mercure ou au CMS

Si l'hydrargyrisme et le mal chronique des montagnes ont des manifestations cliniques partiellement communes, principalement d'un point de vue neurologique, avec les céphalées, les paresthésies, les troubles du sommeil, ils se différencient par une physiopathologie différente et un cortège de symptômes très différents. L'hydrargyrisme provient d'une exposition au long cours au mercure, qui s'accumule notamment au niveau du cervelet et du cortex cérébral où il exerce ses effets toxiques, mais également au niveau des reins où il entraîne des tubulopathies.

Tandis que le mal chronique des montagnes est dû à un état d'hyperviscosité sanguine induite à la fois par une érythrocytose excessive et une hémococoncentration par la perte de l'adaptation ventilatoire à l'hypoxie, entraînant des manifestations neurologiques, cardiologiques, respiratoires et tégumentaires.

Etant donné que la co-exposition des habitants de La Rinconada à l'altitude et au mercure pourrait induire des effets néfastes synergiques sur leur santé, il est important de pouvoir distinguer ces deux affections dans cette population. Cette distinction serait facilitée en utilisant un score clinico-biologique pour diagnostiquer l'hydrargyrisme <sup>[47]</sup>.

Pour établir ce score, un examen clinique neurologique devrait donc être réalisé, à la recherche d'un syndrome cérébelleux, ce traduisant par un élargissement du polygone de sustentation, une instabilité non aggravée par la fermeture des yeux lors de la manœuvre de Romberg, une danse des tendons jambiers antérieurs, une ataxie avec une démarche ébrieuse, une dysdiadococinésie, une hypermétrie aux manœuvres doigt/nez et talon/tibia. Cet examen devra également rechercher un tremblement intentionnel, des troubles de la coordination et de la dextérité, par utilisation du test de la boîte d'allumettes et du test de tapotement au crayon, des troubles du sommeil ainsi que des signes non neurologiques tels qu'une salivation excessive ou une coloration grise à bleutée de la cavité buccale. Un prélèvement urinaire à la recherche d'une protéinurie complétera ce score clinico-biologique pour dépister une tubulopathie.

### 3. Surveillance de l'exposition professionnelle et suivi individuel renforcé

Les mesures de réduction des risques de l'exposition au mercure devraient pouvoir être accompagnées de campagnes de surveillance biologique de la population, afin d'en mesurer l'efficacité. La surveillance biologique d'exposition professionnelle au mercure doit se faire par des prélèvements urinaires le matin en début de poste afin de limiter le risque de contamination.

Des consultations médicales périodiques seraient intéressantes à mettre en place, afin de diagnostiquer le plus précocement possible, les signes d'une intoxication chronique au mercure. Elles devraient inclure, un interrogatoire du curriculum laboris répertoriant l'exposition précise au mercure, avec le début de l'exposition, la fréquence et la durée des opérations de formations des amalgames et du brûlage et les circonstances dans lesquelles ces activités sont réalisées (EPC, EPI, milieux de travail, les incidents éventuels). Un examen neurologique comme précédemment décrit devrait pouvoir être effectué pendant ces consultations, de même qu'une évaluation de l'état général et de l'état cutané. Du fait de la néphrotoxicité tubulaire du mercure, un bilan rénal périodique avec DFG, créatininémie et dosage des protéines urinaire (béta-2-microglobulinémie et RBP) est préconisé.

Un diagnostic précoce d'une intoxication chronique au mercure est essentiel car une éviction de l'exposition à ce stade peut permettre l'obtention de la réversibilité des symptômes.

### 4. Gestion des autres risques professionnels

En outre, les mineurs de La Rinconada sont également exposés aux risques des travaux souterrains. C'est le cas notamment de la silice cristalline émise lors des opérations de forage des galeries et de la remise en suspension des poussières par la circulation des véhicules, qui est un facteur de risque de pathologies pulmonaires telles que bronchites chroniques, troubles ventilatoires mais aussi de silicose et cancer bronchopulmonaire. L'exposition aux gaz d'échappement, peut entraîner différentes affections du fait de leurs multiples compositions,

avec des signes d'irritations des voies aériennes par les oxydes d'azotes, de l'asthénie, nausées et céphalées, ou coma induit par le monoxyde de carbone et des affections respiratoires induites par les particules fines des moteurs et cancer broncho-pulmonaire et de la vessie par exposition aux HAP. Les mineurs sont également exposés aux bruits, pouvant induire un état de stress chronique, mais aussi, des acouphènes, des hypoacusies, des troubles du sommeil, et des troubles cardiovasculaires. L'exposition aux vibrations des membres supérieurs par l'utilisation d'outillage à main pour le forage des galeries peut entraîner différentes maladies telles qu'une maladie de Raynaud, un syndrome du canal carpien, ou des troubles nerveux isolés, se manifestant par des paresthésies, troubles de la sensibilité ou troubles de la dextérité.

Du fait de l'exposition à ces autres risques professionnels, des examens complémentaires devraient pouvoir être réalisés, tels que des audiogrammes, EFR, radiographies pulmonaires, dont les périodicités de réalisation devraient être établie de manière pertinente.

## 5. Perspectives

Afin de pouvoir connaître la prévalence de l'intoxication chronique au mercure des habitants de La Rinconada et de mieux évaluer l'influence de l'exposition au mercure sur le diagnostic du mal chronique des montagnes, d'autres études devraient pouvoir être réalisées. Celles-ci devraient rechercher en plus des signes clinico-biologique de mal-adaptation à la vie permanente en hautes altitudes, un panel de symptômes de l'intoxication chronique au mercure. Cela par des examens cliniques et notamment neurologique comme précédemment décrit et biologique avec Indicateur Biologique d'Exposition et bilan rénal (DFG, protéinurie) associé à la recherche de variables explicatives et de facteurs de confusions (consommation d'alcool, exposition aux vibrations, exposition sonore, ...) par l'utilisation de questionnaires.

D'autre part un groupe témoin, dépourvu d'une exposition au mercure devrait être établi, pour pouvoir comparer la prévalence du mal chronique des montagnes selon l'expositions ou non au mercure.



## 6. Conclusion

La population de La Rinconada est soumise à des expositions particulières. Notamment, une exposition d'ordre toxicologique par l'utilisation du mercure dans le contexte de l'activité économique de cette ville qui exploite le minerai d'or et une exposition d'ordre physique qui est l'hypoxie d'altitude. Cette double exposition peut induire des maladies distinctes avec une symptomatologie partiellement commune que sont l'hydrargyrisme et le mal chronique des montagnes. La sévérité du mal chronique des montagnes ne semble pas être corrélée au niveau d'exposition mercurielle, mais la sévérité de certains symptômes du mal chronique des montagnes semble elle, être reliée au niveau d'imprégnation en mercure des sujets. Du fait des enjeux sanitaires et environnementaux préoccupant du mercure, d'autres études devraient pouvoir être réalisées afin de mieux caractériser l'intoxication chronique au mercure de cette population. Et aussi afin d'évaluer l'efficacité des mesures mises en place, pour la réduction des risques liés à l'utilisation du mercure.

# Conclusion

THÈSE SOUTENUE PAR : Alexandre HUGON

TITRE :

Les déterminants de l'exposition au mercure des mineurs d'or de la plus haute ville du monde et sa contribution sur le mal chronique des montagnes.

CONCLUSION :

Cette thèse avait pour objectif de caractériser dans un premier temps l'exposition professionnelle au mercure des travailleurs d'une mine d'or artisanale de haute altitude au Pérou afin d'identifier les principaux déterminants professionnels et environnementaux. Le 2ème objectif était de décrire les symptômes et la sévérité du mal chronique des montagnes (CMS), pour pouvoir étudier la potentielle contribution de l'exposition au mercure sur certains symptômes du CMS.

Deux campagnes de surveillances biologique de l'exposition professionnelle ont ainsi été réalisées en 2020 et 2022 chez 155 travailleurs de La Rinconada située à plus de 5000 m d'altitude au Pérou, avec dosage du mercure dans les urines. En effet le mercure est connu pour sa toxicité aiguë et chronique et principalement sa neurotoxicité, allant des céphalées à un syndrome cérébelleux en passant par des troubles cognitifs et comportementaux pouvant être irréversible, mais aussi sa néphrotoxicité et reprotoxicité. Des données cliniques et biologiques ont également été recueillies pour diagnostiquer le CMS selon les directives actuelles à l'aide du score Qinghai.

L'étude met en évidence une forte exposition au mercure des travailleurs de La Rinconada avec des concentrations urinaires de mercure variant de 0.16 à 304 µg/g de créatinine et une moyenne géométrique de 9 µg/g de créatinine, soit 9 fois plus importante que 95% des sujets en population générale (données nord-américaines). En outre, 20% des concentrations urinaires dépassent la Valeur Biologique d'Interprétation en milieu professionnel (20µg/g) censée protéger des effets neurotoxiques du mercure. Les concentrations de mercure les plus élevées sont retrouvées chez les commerçants et les mineurs du fait de leurs activités de brûlage des amalgames or-mercure. 20% de la variabilité des concentrations urinaires de mercure était expliquée par l'âge, le contact avec le mercure et les catégories professionnelles dans les modèles de régression linéaire. Les sources environnementales d'exposition au mercure chez ces travailleurs apparaissent faibles en comparaison de l'exposition professionnelle (très peu de mercure organique dans les poissons consommés, mercure atmosphérique non négligeable mais diffus). Une augmentation significative du risque de céphalées et d'acouphènes (x1.6 et x1.7 respectivement) a été retrouvé pour chaque doublement de concentration urinaire de mercure ainsi qu'une augmentation significative de la sévérité du score clinique du CMS (x 1.3). Ces résultats sont en faveur d'une influence de l'exposition au mercure sur certains symptômes du CMS pouvant également résulter d'un effet synergique de la co-exposition mercure/altitude.

Du fait de l'enjeu sanitaire du mercure et des niveaux d'imprégnation retrouvés chez les travailleurs de La Rinconada, la recherche de substituts au mercure (ou à défaut le travail en vase clos tels que les systèmes retortas) ainsi qu'une meilleure protection des sujets sont à mettre en place. La mise en place régulière d'une surveillance biologique d'exposition associée à un suivi médical régulier avec la réalisation d'un examen neurologique clinique et d'un bilan rénal permettraient par ailleurs un dépistage précoce d'une intoxication chronique au mercure. Des travaux complémentaires sur l'exposition au mercure des femmes en âge de procréer ou enceintes, ainsi que des enfants vivant à La Rinconada seraient importants à réaliser du fait de la sensibilité de ces catégories de population à la toxicité du mercure.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le :

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Pr Olivier PALOMBI  
Doyen de l'UFR de Médecine  
Par délégation  
du Président de l'UGA

Pr Olivier PALOMBI

le 17-09-2024

LE PRÉSIDENT / LA PRÉSIDENTE DU JURY

CHU Grenoble Alpes  
Médecine et Santé au Travail  
Pr V. BONNETERRE  
Chef de Service - RPPS: 1000-313-1199  
CS 10217 - 38043 GRENOBLE cedex 9

Pr Vincent BONNETERRE

# Bibliographie

- [1] Marcos Hunt, Susana Consuegra, Victor M. Hurtado-Pérez. Neolithic and Chalcolithic - VI to III millenia BC - use of cinnabar (HgS) in the Iberian Peninsula: analytical identification and lead isotope data for an early mineral exploitation of the Almadén (Ciudad Real, Spain) mining district. January 2011
- [2] Lynda Bensefa-Colas, Pascal Andujar, Alexis Descatha. [Mercury poisoning]. La Revue de Médecine Interne, 2011,
- [3] INRS. Fiche toxicologique n° 55 : Mercure et composés minéraux.  
[https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_55](https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_55)
- [4] Pyae Sone Soe, Win Thiri Kyaw, Koji Arizono, Yasuhiro Ishibashi and Tetsuro Agusa. Mercury Pollution from Artisanal and Small-Scale Gold Mining in Myanmar and Other Southeast Asian Countries. 2022
- [5] Global mercury assessment 2018, United Nations Environment Programme.  
<https://www.unep.org/resources/publication/global-mercury-assessment-2018>
- [6] Angélica dos Santos Vianna, Elisabete Pedra de Matos, Iracina Maura de Jesus, Carmen Ildes Rodrigues Fróes Asmus, Volney de Magalhães Câmara. Human exposure to mercury and its hematological effects: a systematic review. 2019
- [7] Paul Schutzmeier, Ursula Berger and Stephan Bose-O'Reilly. Gold Mining in Ecuador: A Cross-Sectional Assessment of Mercury in Urine and Medical Symptoms in Miners from Portovelo/Zaruma. 2016
- [8] Fredy Vergara-Murillo, Shirley González-Ospino, Nazly Cepeda-Ortega, Fredy Pomares-Herrera and Boris Johnson-Restrepo. Adverse Health Effects and Mercury Exposure in a Colombian Artisanal and Small-Scale Gold Mining Community. 2022
- [9] Herman Gibb and Keri Grace O'Leary. Mercury Exposure and Health Impacts among Individuals in the Artisanal and Small-Scale Gold Mining Community: A Comprehensive Review. 2014
- [10] Air quality guidelines for Europe, 2nd edition, WHO Regional Publications, European Series, No. 91. 2000. <https://www.who.int/publications/i/item/9789289013581>

- [11] Kira Taux, Thomas Kraus and Andrea Kaifie. Mercury Exposure and Its Health Effects in Workers in the Artisanal and Small-Scale Gold Mining (ASGM) Sector—A Systematic Review. 2022
- [12] INRS : Biotox Mercure et composés.  
[https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage\\_43](https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_43)
- [13] Lixin Yang, Yuanyuan Zhang, Feifei Wang, Zidie Luo, Shaojuan Guo, Uwe Strähle. Toxicity of mercury: Molecular evidence. 2019
- [14] Vasco Branco, Michael Aschner, Cristina Carvalho. Neurotoxicity of mercury: an old issue with contemporary significance. 2021
- [15] ACGIH. MERCURY, ELEMENTAL, CAS number: 7439-97-6, Chemical formula: Hg  
<https://www.acgih.org/mercury-elemental/>
- [16] INRS. Tableau maladie professionnelle n°2 du régime général : Maladies professionnelles causées par le mercure et ses composés.  
<https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%202>
- [17] CCHST. Mines souterraines (roche dure).  
[https://www.cchst.ca/oshanswers/occup\\_workplace/underground\\_mining.html](https://www.cchst.ca/oshanswers/occup_workplace/underground_mining.html)
- [18] Barbara Fraser, Hildegard Willer. Reportage : la ruée vers l'or dans la ville la plus haute du monde. 2024. <https://www.nationalgeographic.fr/photographie/reportage-la-ruée-vers-lor-dans-la-ville-la-plus-haute-du-monde-rinconada-andes-perou-amerique-sud>
- [19] Officiel Prevention : Sécurité au travail, prévention risque professionnel. La prévention des risques professionnels des travaux souterrains. 2013. <https://www.officiel-prevention.com/dossier/formation/securite-btp/la-prevention-des-risques-professionnels-des-travaux-souterrains>
- [20] Anjoeka Pronk, Joseph Coble, and Patricia Stewart. Occupational exposure to diesel engine exhaust: A literature review. 2009
- [21] Katja Kojo, Jussi-Pekka Laine, Tuukka Turtiainen and Päivi Kurttio. Radon in Finnish underground mines 2011–2019. 2021
- [22] Krassi Rumchev , Dong Van Hoang, Andy H Lee. Exposure to dust and respiratory health among Australian miners. 2022

- [23] Laura Oberholzer, Carsten Lundby, Emeric Stauffer, Mathilde Ulliel-Roche, Ivan Hanco, Aurélien Pichon, Anne-Kristine Meinild Lundby, Francisco C. Villafuerte, Samuel Verges and Paul Robach. Reevaluation of excessive erythrocytosis in diagnosing chronic mountain sickness in men from the world's highest city. 2020
- [24] Benoît Champigneulle. (Mal)adaptation à la vie permanente en haute altitude : éléments épidémiologiques, physiopathologiques et thérapeutiques issus de la ville la plus haute du monde (La Rinconada, 5100-5300 m, Pérou). 2023
- [25] Ivan Hanco, Sébastien Bailly, Sébastien Baillieux, Stéphane Doutreleau, Michèle Germain, Jean-Louis Pépin and Samuel Verges. Excessive Erythrocytosis and Chronic Mountain Sickness in Dwellers of the Highest City in the World. 2020
- [26] Jasmin Hurtado, Gustavo F Gonzales, Kyle Steenland. Mercury exposures in informal gold miners and relatives in southern Peru. 2006
- [27] Fabiola León-Velarde, Marco Maggiorini, John T Reeves, Almaz Aldashev, Ingrid Asmus, Luciano Bernardi, Ri-Li Ge, Peter Hackett, Toshio Kobayashi, Lorna G Moore, Dante Penaloza, Jean-Paul Richalet, Robert Roach, Tianyi Wu, Enrique Vargas, Gustavo Zubieta-Castillo, Gustavo Zubieta-Calleja. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. 2005
- [28] Roy Ronen, Dan Zhou, Vineet Bafna, Gabriel G Haddad. The genetic basis of chronic mountain sickness. 2014
- [29] Francisco C Villafuerte. New genetic and physiological factors for excessive erythrocytosis and Chronic Mountain Sickness. 2015
- [30] Christopher H. Gammons, Darell G. Slotton, Butch Gerbrandt, Willis Weight, Courtney A. Young, Richard L. McNearney, Eugenio Cámac, Ruben Calderón, Henri Tapia. Mercury concentrations of fish, river water, and sediment in the Río Ramis-Lake Titicaca watershed, Peru. 2006
- [31] Maria J. Rodriguez-Pascual, Claudia M. Vega, Natasha Andrade, Luis E. Fernandez, Miles R. Silman, Alba Torrents. Hg Distribution and Accumulation in Soil and Vegetation in Areas Impacted by Artisanal Gold Mining in the Southern Amazonian Region of Madre De Dios, Peru. 2024

[32] Lars Barregard, Milena Horvat, Barbara Mazzolai, Gerd Sällsten, Darija Gibicar, Vesna Fajon, Sergio Dibona, John Munthe, Ingvar Wängberg, Marie Haeger Eugensson. Urinary mercury in people living near point sources of mercury emissions. 2006

[33] Elisa Perger, Sébastien Baillieul, François Esteve, Aurélien Pichon, Gzregorz Bilo, Davide Soranna, Stéphane Doutreleau, Yann Savina, Mathilde Ulliel-Roche, Julien V Brugniaux, Emeric Stauffer, Laura Oberholzer, Connor Howe, Ivan Hanco, Carolina Lombardi, Renaud Tamisier, Jean-Louis Pepin, Samuel Verges, Gianfranco Parati. Nocturnal hypoxemia, blood pressure, vascular status and chronic mountain sickness in the highest city in the world. 2022

[34] Emeric Stauffer, Emmanuelle Loyrion, Ivan Hanco, Xavier Waltz, Mathilde Ulliel-Roche, Laura Oberholzer, Paul Robach, Aurélien Pichon, Julien V. Brugniaux, Pierre Bouzat, Stéphane Doutreleau, Philippe Connes and Samuel Verges. Blood viscosity and its determinants in the highest city in the world. 2020

[35] Mozhgon Rajae, Rachel N Long, Elisha P Renne, Niladri Basu. Mercury Exposure Assessment and Spatial Distribution in A Ghanaian Small-Scale Gold Mining Community. 2015

[36] Viola Mambrey, Stefan Rakete, Myriam Tobollik, Dennis Shoko, Dingani Moyo, Paul Schutzmeier, Nadine Steckling-Muschack, Shamiso Muteti-Fana, Stephan Bose-O'Reilly. Artisanal and small-scale gold mining: A cross-sectional assessment of occupational mercury exposure and exposure risk factors in Kadoma and Shurugwi, Zimbabwe. 2020

[37] Ellen E Yard, Jane Horton, Joshua G Schier, Kathleen Caldwell, Carlos Sanchez, Lauren Lewis, Carmen Gastañaga. Mercury exposure among artisanal gold miners in Madre de Dios, Peru: a cross-sectional study. 2012

[38] Yayaswi Paruchuri, Amanda Siuniak, Nicole Johnson, Elena Levin, Katherine Mitchell, Jaclyn M Goodrich, Elisha P Renne, Niladri Basu. Occupational and environmental mercury exposure among small-scale gold miners in the Talensi-Nabdam District of Ghana's Upper East region. 2010

[39] Stephan Bose-O'Reilly, Gustav Drasch, Christian Beinhoff, Saulo Rodrigues-Filho, Gabriele Roider, Beate Lettmeier, Alexandra Maydl, Stefan Maydl, Uwe Siebert. Health assessment of artisanal gold miners in Indonesia. 2009

- [40] Laretta Ovadje, Benedict NI Calys-Tagoe, Edith Clarke, Niladri Basu. Registration status, mercury exposure biomarkers, and neuropsychological assessment of artisanal and small-scale gold miners (ASGM) from the Western Region of Ghana. 2021
- [41] Raúl Harari, Florencia Harari, Lars Gerhardsson, Thomas Lundh, Staffan Skerfving, Ulf Strömberg, Karin Broberg. Exposure and toxic effects of elemental mercury in gold-mining activities in Ecuador. 2012
- [42] Tara Rava Zolnikov, Daisy Ramirez Ortiz. A systematic review on the management and treatment of mercury in artisanal gold mining. 2018
- [43] Elham Aghaei, Richard Diaz Alorro, Bogale Tadesse, Richard Browner. A review on current practices and emerging technologies for sustainable management, sequestration and stabilization of mercury from gold processing streams. 2019
- [44] Francisco C. Villafuerte and Noemí Corante. Chronic Mountain Sickness: Clinical Aspects, Etiology, Management, and Treatment. 2016
- [45] Bosse Jonsson, Peter W.U. Appel, Raphael Tihelwa Chibunda. A matter of approach: the retort's potential to reduce mercury consumption within small-scale gold mining settlements in Tanzania. 2009
- [46] Richard M., Moher P., Rossin R., and Telmer K. L'utilisation des cornues pour réduire l'utilisation, les émissions et l'exposition au mercure dans l'exploitation minière artisanale et à petite échelle de l'or (EMAPE), (Version 1.0), Artisanal Gold Council. 2014. Victoria, BC. ISBN 978-0-9939459-6-0
- [47] Nadine Steckling, Myriam Tobollik, Dietrich Plass, Claudia Hornberg, Bret Ericson, Richard Fuller, Stephan Bose-O'Reilly. Global Burden of Disease of Mercury Used in Artisanal Small-Scale Gold Mining. 2016
- [48] Kevin Telmer, Daniel Stapper et Myriam P Richard. PNUE. Réduire l'utilisation du mercure dans le secteur de l'orpaillage et de l'exploitation minière artisanale Guide pratique. 2012. <https://www.unep.org/resources/report/guide-pratique-reduire-l'utilisation-du-mercure-dans-le-secteur-de-lorpaillage-et>
- [49] Peter W.U. Appel and Jesper Bosse Jønsson. Borax – an alternative to mercury for gold extraction by small-scale miners: introducing the method in Tanzania. 2010

# Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ **Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”