

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

LES EFFETS NEUROTOXIQUES DE L'EXPOSITION AU MERCURE
EN AMAZONIE BRÉSILIENNE

MÉMOIRE
PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN BIOLOGIE

PAR

SILMARA SOUSA DE MORAIS

SEPTEMBRE 2006

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, j'aimerais remercier la population du village de Brasília Legal, en Amazonie brésilienne, pour leur collaboration et compréhension pendant toutes les étapes de la présente étude. J'aimerais également remercier Donna Mergler, ma chère directrice, pour avoir eu confiance dans mon travail. Je te remercie pour tes enseignements, ta patience et ton amitié au cours de tout mon chemin. Mes remerciements vont aussi à Jean Lebel, Marc Lucotte et Marquinho Roulet, pour m'avoir transmis leur passion pour la recherche et permis la découverte de nouveaux domaines.

Je remercie le Centre de Recherches pour le Développement International (CRDI) du Canada de m'avoir supporté financièrement pendant mes études de deuxième cycle, par l'entremise du financement des travaux de recherche de Donna Mergler et de Marc Lucotte.

Merci beaucoup à Sylvie de Grosbois, Candide Collin, Elizete Gaspar, Frédéric Mertens, Johanne Leduc, Marie-Ève Thibault, Maryse Bouchard et à tous ceux et celles du CINBIOSE pour votre aide indispensable, sans qui ce mémoire n'existerait pas.

Je ne remercierai jamais assez Maria Luciene da Silva Morin, pour l'amitié et la complicité absolue au fil des mois. Je remercie particulièrement Carlos José de Sousa Passos, pour l'encouragement, la motivation et la patience au cours de toutes ces années, surtout ces dernières. Encore une fois merci!

Finalement, j'aimerais remercier de façon tout à fait spéciale des personnes peu connues, mais qui sont ma joie de vivre : mon père, ma mère et mes sœurs. Vous m'avez toujours encouragé dans toutes les phases de ma vie.

AVANT-PROPOS

Le présent mémoire s'insère dans un projet interdisciplinaire portant sur l'exposition au mercure et les effets sur la santé des populations qui se nourrissent régulièrement de poissons, qui peuvent contenir des niveaux élevés de mercure. Le projet s'est déroulé dans la communauté de Brasilia Legal (3⁰59''00''S55⁰30'00''W), située sur le bord de la Rivière Tapajós, où nous avons entrepris un ambitieux projet qui visait à combiner les données de la recherche scientifique et l'intervention active en vue d'améliorer la vie des familles de cette communauté. Pour réaliser ce projet, nous avons développé un ensemble d'activités telles la réalisation d'ateliers pour aborder diverses thématiques associés à la contamination par le mercure et la planification d'activités conjointes entre les chercheurs et les villageois.

Puisque le système nerveux est reconnu comme ayant une haute sensibilité à la présence du mercure, nous avons évalué la santé des individus âgés de 15 ans et plus à l'aide de tests neuromoteurs (dextérité manuelle, mouvements fins, mouvements coordonnés) et neurosensoriels (sensibilité tactile). La collecte d'informations sur les symptômes, les habitudes de vie des participants et leur état de santé a été réalisée par l'administration d'un questionnaire lors d'une entrevue individuelle. De plus, nous avons procédé à l'échantillonnage de deux biomarqueurs d'exposition, le sang et les cheveux, pour quantifier les niveaux de mercure chez ces participants. Le succès de cet ambitieux projet repose sur le fait que les gens ont compris l'importance d'être directement interpellés par les objectifs du projet.

Le présent mémoire est constitué de deux chapitres. Le premier chapitre est rédigé sous forme d'article et examine les bioindicateurs de l'exposition "antérieure" ou "actuelle" afin de savoir lequel pourrait d'être le meilleur prédicteur des effets neurotoxiques associés au mercure. Le deuxième chapitre, également rédigé sous forme d'article, porte sur la relation entre les différentes mesures de mercure total dans les cheveux et les fonctions motrices des femmes de la communauté riveraine de Brasilia Legal.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	ii
AVANT-PROPOS	iii
LISTE DES FIGURES	vi
LISTE DES TABLEAUX.....	vii
RÉSUMÉ	ix
INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
1. Problématique	1
2. État des connaissances	4
2.1. Sources et émissions de mercure	4
2.2. Comportement et toxicité dans l'environnement	6
2.3. Pharmacologie du méthylmercure	8
2.4. Les effets de l'exposition au mercure	12
2.5. Bioindicateurs d'exposition au mercure	17
2.6. Facteurs pouvant influencer les effets de l'exposition au mercure	18
2.7. Indicateurs précoces et évaluation des effets de l'exposition au mercure ...	20
2.8. Conclusion	22
3. Hypothèses de travail.....	23
4. Objectifs.....	24
5. Considérations méthodologiques.....	25
5.1. Contexte historique	25
5.2. Deuxième phase du projet.....	25
5.3. Population	26
5.4. Questionnaire	26
5.5. Procédures générales pour l'administration des tests.	26
5.6. Batterie de tests neurocomportementaux	27
5.7. Analyse du contenu de mercure dans les cheveux	29
5.8. Analyse du contenu de mercure dans le sang	29

5.9. Analyse des données	30
--------------------------------	----

CHAPITRE I

L'EXPOSITION PASSÉE OU ACTUELLE AU MERCURE: QUELLE EST LA MEILLEURE PRÉDICTRICE DES DÉFICITS DU SYSTÈME NERVEUX?	31
Résumé.....	32
Introduction.....	33
Matériel et Méthodes	34
Résultats.....	37
Discussion	45
Remerciements.....	49
Références.....	49

CHAPITRE II

L'EFFET DES DIFFÉRENTES MESURES DE MERCURE TOTAL DANS LES CHEVEUX DES FEMMES AMAZONIENNES, BRÉSIL.....	53
Résumé.....	54
Introduction.....	55
Matériel et Méthodes	56
Résultats.....	59
Discussion	63
Remerciements.....	65
Références.....	65

CONCLUSION GÉNÉRALE.....	69
RÉFÉRENCES	71

LISTE DES FIGURES

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Figure I. Bioaccumulation du mercure dans le réseau trophique..... 30

CHAPITRE I

Figure I. Représentation schématique du test de Tremblement. 36

CHAPITRE II

Figure I. Représentation séquentielle des niveaux de mercure total dans les cheveux
(12 premiers centimètres) chez les mêmes femmes pendant les années 2000 et 2001.
..... 61

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE I

Tableau I. Description de la population.	38
Tableau II. Consommation de repas de poissons durant la semaine précédant le recensement.	38
Tableau III. Concentration de mercure capillaire et sanguine chez les adultes de Brasilia Legal.	39
Tableau IV. Niveaux de mercure total chez les hommes et chez les femmes pendant l'année 2000 et 2001	40
Tableau V. Résultats de la batterie de tests neurocomportementaux administrée durant l'année 2000 et 2001	41
Tableau VI. Résultats des analyses de régressions multiples entre les résultats de tests neurocomportementaux administrés en 2000 et les taux de mercure total et méthylmercure dans les cheveux et dans le sang de l'année 2000.	42
Tableau VII. Résultats des analyses de régressions multiples entre les résultats de tests neurocomportementaux administrés en 2001 et les taux niveaux de mercure total et méthylmercure dans les cheveux et dans le sang de l'année 2001.	43
Tableau VIII. Résultats des analyses de régressions multiples entre les résultats de tests neurocomportementaux administrés en 2001 et les niveaux de mercure dans les cheveux et dans le sang de l'année 2000	44

Tableau I. Description de la population.	38
Tableau II. Consommation de repas de poissons durant la semaine précédant le recensement.....	38
Tableau III. Concentration de mercure capillaire et sanguine chez les adultes de Brasilia Legal.	39
Tableau IV. Niveaux de mercure total chez les hommes et chez les femmes pendant l'année 2000 et 2001	40
Tableau V. Résultats de la batterie de tests neurocomportementaux administrée durant l'année 2000 et 2001	41
Tableau VI. Résultats des analyses de régressions multiples entre les résultats de tests neurocomportementaux administrés en 2000 et les taux de mercure total et méthylmercure dans les cheveux et dans le sang de l'année 2000.	42
Tableau VII. Résultats des analyses de régressions multiples entre les résultats de tests neurocomportementaux administrés en 2001 et les taux niveaux de mercure total et méthylmercure dans les cheveux et dans le sang de l'année 2001.	43
Tableau VIII. Résultats des analyses de régressions multiples entre les résultats de tests neurocomportementaux administrés en 2001 et les niveaux de mercure dans les cheveux et dans le sang de l'année 2000	44

CHAPITRE II

Tableau I. Description de la population.	60
---	----

Tableau II. Statistiques descriptives des paramètres de mercure total dans les cheveux: valeur du premier mois à partir de la racine (HgT1), valeur maximale sur douze mois (HgT12) et moyenne sur 12 mois (MHgT12). 61

Tableau III. Résultats des analyses de régressions multiples entre les résultats des tests administrés en 2001 et les différents mesures de mercure total dans les cheveux pendant l'année 2000. 62

RÉSUMÉ

Le mercure représente d'importants problèmes pour les populations riveraines en Amazonie et peut causer des conséquences dramatiques sur leur santé. De façon générale, les symptômes associés à une intoxication au mercure sont influencés par plusieurs facteurs, notamment le niveau et la durée de l'exposition. La présente étude a été réalisée en 2000 et 2001, dans un village localisé sur les rives de la Rivière Tapajós, un important tributaire de l'Amazone, et avait pour objectifs: 1) d'évaluer les performances psychomotrices (mouvements fins, dextérité manuelle, vitesse de mouvement, stabilité des mains) et sensorielles (discrimination de deux points); et 2) de mettre en relation les résultats des performances aux tests administrés et les niveaux de mercure retrouvés dans le sang et dans les cheveux, en tenant compte des covariables (âge, sexe, etc.). Les informations sociodémographiques de la population (état de santé, consommation d'alcool, régime alimentaire, etc.) ont été récoltées à partir d'un questionnaire administré sur forme d'une entrevue. Les échantillons biologiques (sang et cheveux) ont été prélevés pour la détermination de la concentration des niveaux de mercure par spectrométrie de l'absorption atomique. Des tests neurocomportementaux, servant à évaluer la performance motrice et sensorielle, ont été administrés chez les individus âgés de 15 ans et plus. De façon générale, les résultats de l'analyse de régression multiple indiquent que les niveaux de mercure mesurés dans les bioindicateurs d'exposition (cheveux et sang) sont reliés à une diminution de la performance motrice aux tests psychomoteurs. Par contre, une telle relation n'a pas été observée pour le test évaluant la sensibilité tactile. L'analyse longitudinale des concentrations de mercure dans les cheveux de 38 femmes sur une période de deux ans révèle une variation saisonnière de l'exposition. D'après ces données, on observe l'occurrence des pics de mercure (niveau le plus élevé) dans le mois correspondant à la saison des hautes eaux, où les personnes consomment davantage les poissons piscivores. Le présent mémoire met en évidence deux principales découvertes: (1) l'exposition au mercure des années antérieures aux tests semble contribuer davantage à l'apparition des dysfonctions du système nerveux que l'exposition récente et, (2) le test de Santa Ana (version Helsinki) présente une très haute sensibilité pour la détection des altérations des fonctions motrices. Ces résultats montrent l'importance de l'évaluation minutieuse des fonctions neurophysiologiques sur plusieurs années, afin de permettre une meilleure connaissance de l'évolution et la réversibilité des atteintes découlant de l'exposition au mercure. Il est possible que les désordres neuromoteurs puissent continuer à évoluer même si les doses auxquelles les populations sont soumises sont faibles.

Mots clés: Amazonie; neurotoxicité; tremblement; pic de mercure; poissons; cheveux; sang

INTRODUCTION GÉNÉRALE

1. Problématique

L'étude des effets neurotoxiques de l'exposition au mercure (Hg) constitue un des sujets de recherche les plus importants en santé environnementale au niveau international à cause de sa biodisponibilité dans l'environnement et de son niveau élevé de toxicité chez les humains. Les cas d'intoxication sévères survenues au Japon et en Irak sont parmi les principaux exemples d'exposition humaine à des niveaux élevés de ce contaminant, via l'ingestion de poissons et des semences hautement contaminées au méthylmercure (MeHg) (Bakir *et al.*, 1973, Harada, 1995, WHO, 1990).

La toxicité du méthylmercure est particulièrement nuisible pour le cerveau en développement et les expositions pendant la grossesse sont les plus dangereuses (WHO, 1990, EPA, 1997). Les premières évidences de la neurotoxicité du méthylmercure chez l'organisme en développement proviennent de l'épisode de contamination industrielle survenu dans la baie de Minamata, au Japon, pendant les années 50 (Jacobson, 2001). Les enfants nés de mères qui avaient consommé des poissons de cette baie présentaient des atteintes au niveau du système nerveux qui se caractérisaient par un retard mental, des réflexes primitifs et une ataxie cérébrale (Harada, 1995; WHO, 1990). Quelques années plus tard, un autre important épisode d'intoxication massive par le méthylmercure a été signalé en Irak. Les effets de l'exposition prénatale étaient similaires à ceux observés au Japon, et incluaient de sévères dommages neurosensoriels, une paralysie générale, des réflexes hyperactifs, une paralysie cérébrale et une détérioration mentale (Bakir *et al.*, 1973, Jacobson, 2001).

Les principales manifestations neurologiques de l'empoisonnement par le mercure chez les adultes incluent: l'ataxie, les tremblements, l'instabilité dans la marche et l'hypoesthésie (perte plus ou moins complète de la sensibilité) (Bakir *et al.*, 1973; Harada, 1995, 1997; Harada *et al.*, 1998). Ainsi, la détermination des patrons du tremblement associés à l'exposition au mercure, peut potentiellement être utilisée comme

un indicateur de l'intégrité du système nerveux (Langolf *et al.*, 1978; Chapman *et al.*, 1990; Netterstrom *et al.*, 1996; Edwards et Beuter, 1997). Des études rapportent une augmentation de l'intensité (amplitude) du tremblement chez des personnes exposées au mercure (Langolf *et al.*, 1978; Tokuomi *et al.*, 1982; Verberk *et al.*, 1986). Récemment, McCullough *et al.* (2001) ont étudié les différents paramètres du tremblement (intensité, indice harmonique, fréquence centrale, dispersion de fréquence et indice du tremblement) chez seize travailleurs exposés à des différents niveaux de mercure. Une différence statistiquement significative dans l'indice du tremblement (compile cinq paramètres du tremblement dans une mesure unique) entre le groupe plus exposé et le moins exposé a été montrée. Pour les autres paramètres, aucune différence significative n'a été mise en évidence (McCullough *et al.*, 2001).

Bien que plusieurs symptômes généraux d'intoxication au mercure soient liés à des atteintes au niveau du système nerveux central, le système nerveux périphérique peut lui aussi présenter une dégénérescence des fibres nerveuses sensorielles ainsi qu'une démyélinisation et une augmentation du collagène résultant de la réparation incomplète et irrégulière de ces fibres (Harada *et al.*, 1995). Les résultats obtenus chez les modèles animaux montrent que les fibres sensorielles sont plus vulnérables que les fibres motrices (Yip et Riley, 1987) et que la capacité de discriminer les petits objets par le toucher est modifiée lors d'une exposition chronique au méthylmercure (Rice, 1989). Dans cette même étude, l'auteur a observé une diminution de la sensibilité au niveau des mains et pieds, une maladresse ainsi qu'un ralentissement dans l'exécution des mouvements journaliers, suggérant que le système somatosensoriel puisse être affecté par le méthylmercure. L'hypoesthésie est reconnue pour être le premier symptôme à apparaître chez les personnes exposées au mercure (Berlin, 1986, Bakir *et al.*, 1973, Harada, 1995, 1997; Harada *et al.*, 1998). Des études d'exposition prolongée au mercure chez l'humain ont détecté une haute fréquence d'hypoesthésie, caractérisée par une perte de la sensibilité dans les extrémités (mains et pieds) du type "chaussette" et "gant" (Ninomiya *et al.*, 1995; Harada *et al.*, 1998). Il est fort probable que les dommages au système somatosensoriel aient été causés par l'hypoesthésie.

Cela fait au moins 10 ans que la présence du mercure dans le bassin amazonien a été rapportée dans la littérature. Des recherches ont proposé deux principales sources de contamination mercurielle. La première proviendrait des activités d'orpaillage (Cleary *et al.*, 1990; Pfeiffer et Malm, 1992; Pfeiffer, Lacerda et Malm, 1993; Pfeiffer *et al.*, 1989) et la deuxième, des méthodes agroforestières de culture sur brûlis. Cette dernière a été proposée comme la cause majeure de contamination par le mercure dans les systèmes aquatiques éloignés des zones d'orpaillage (Roulet *et al.*, 1996a; Roulet *et al.*, 1996b; Farella *et al.*, 1996). Les études réalisées dans la région de la rivière du Tapajós, Amazonie brésilienne, ont démontré la présence du mercure dans plusieurs espèces de poissons (Akagi *et al.*, 1995; Malm *et al.*, 1995; 1997; Lebel *et al.*, 1997; dos Santos *et al.*, 2000). La consommation de ces poissons par les communautés locales de cette région constitue une importante source d'exposition au méthylmercure et, par conséquent, peut représenter de sérieux dangers pour la santé. Lebel *et al.* (1997) suggèrent que les différences des niveaux de mercure dans les cheveux résultent des variations saisonnières selon la disponibilité de poissons à consommer. Dans les études portant sur l'analyse séquentielle des niveaux de mercure total dans les cheveux, Lebel *et al.* (1997) ont constaté des pics de mercure pendant la saison des hautes eaux, tandis que Dolbec *et al.* (2001) ont constaté des pics de mercure pendant la saison des basses eaux, correspondant aux saisons lorsque la diète de ces populations était composée principalement de poissons piscivores, qui varient selon les communautés étudiées.

Dans la région du Tapajós, les études récentes portant sur les effets de l'exposition au mercure suggèrent la présence d'effets neurotoxiques précoces associés à l'exposition à faible dose au méthylmercure (Lebel *et al.*, 1996, 1998, Dolbec *et al.*, 2000; Grandjean *et al.*, 1999). Chez les adultes, une diminution de la performance dans les tests moteurs (dextérité manuelle et vitesse des mouvements) et visuels (sensibilité aux contrastes et champ visuel) a été observée. Des constatations similaires ont été observées chez les enfants âgés de 7 à 12 ans, principalement pour les résultats des tests mesurant la dextérité manuelle et l'organisation visuospatiale (Grandjean *et al.*, 1999).

Même si les données présentes dans la littérature nous incitent à croire que le système somatosensoriel est une cible importante du mercure, les études mentionnées précédemment n'ont pas examiné cette fonction. De plus, ces études n'ont pas exploré l'importance des pics de mercure dans les cheveux pour la prédiction des effets neurotoxiques du méthylmercure chez l'humain. La détection des effets subcliniques d'une exposition au mercure représente un intérêt tout particulier, surtout lorsqu'il s'agit de prévenir l'apparition de la maladie. La présente étude vise à élucider quelle mesure d'exposition, "antérieure" versus "actuelle", pourrait être le meilleur prédicateur des modifications précoces dans les performances motrices et sensorielles chez les adultes de la communauté riveraine de Brasilia Legal, située sur le bord du fleuve Tapajós, en Amazonie brésilienne. Ces personnes sont exposées de façon prolongée à de faibles concentrations de mercure, résultat de la grande diversité et disponibilité de ressources halieutiques présentes dans cette région. Le deuxième objectif de cette étude était d'examiner l'effet des différentes mesures de mercure total dans les cheveux sur la fonction motrice des femmes de la communauté riveraine de Brasilia Legal.

2. État des connaissances

2.1. Sources et émissions de mercure

La présence du mercure, comme contaminant dans l'environnement, provient de sources naturelles et anthropiques. Le dégazage naturel de l'écorce terrestre constitue la principale source naturelle de mercure dans l'environnement. Le mercure émis dans l'atmosphère par les sources naturelles se présente principalement sous la forme de vapeurs de mercure (Schroeder et Munthe, 1998), mais il peut à plus faible proportion se retrouver lié aux particules de l'air (aérosols). Près de 80% des sources anthropiques du mercure dans l'atmosphère sont des émissions de mercure gazeux provenant essentiellement des combustibles fossiles (surtout le charbon), des mines, de la purification des minerais et de l'incinération des déchets solides, alors que 15 % sont constitués par des apports directs aux sols sous la forme de fertilisants et de fongicides, et 5 % par des effluents industriels ou miniers (Stein *et al.*, 1996, Jackson, 1997, Schroeder et Munthe, 1998). En outre, il existe une grande variété de sources diffuses: les piles

usagées, les lampes fluorescentes aux vapeurs de mercure, les thermomètres, certaines peintures et d'anciens déchets et matériaux industriels (Jackson, 1997).

En Amazonie brésilienne, les activités d'exploitation de l'or (Lacerda, 1997), le brûlage de la biomasse forestière (Veiga *et al.*, 1994) et la libération du mercure naturel à partir des sols déboisés (Roulet *et al.*, 1999) constituent les principales sources de mercure dans cette région. L'expansion des activités minières à la fin des années 1970 a fortement contribué à l'augmentation de la quantité de mercure utilisé dans le processus d'extraction d'or. Les quantités totales de mercure émis dans l'environnement à partir des processus miniers sont difficiles à évaluer. En revanche, la production d'or est le meilleur moyen de suivre l'utilisation du mercure, même si les quantités de mercure émises par kilogramme d'or produit varient selon les conditions des différents sites miniers et selon la richesse en mercure des sols et des sédiments (Lacerda, 1997). Différents auteurs (Pfeiffer et Lacerda, 1988, Lacerda et Salomons, 1991, Lacerda, 1997) estiment que 20 à 90 tonnes d'or ont été produites annuellement en utilisant la méthode d'amalgamation. La méthode d'amalgamation consiste à utiliser le mercure métallique pour récupérer les fines particules d'or des sols et des sédiments, par la formation d'un amalgame entre ces deux métaux. Pendant l'amalgamation, des quantités variables de mercure sont perdues dans les rivières et les sols ainsi que par volatilisation dans l'atmosphère.

Veiga *et al.* (1994) ont estimé que le brûlis de la biomasse forestière libère environ 90 tonnes de mercure chaque année vers l'atmosphère. Il ont suggéré que ces émissions représentent la source majeure de mercure atmosphérique dans la région amazonienne, ce qui contribue de façon significative à la contamination des écosystèmes aquatiques. Cette évaluation a été contestée par Lacerda (1995) qui a calculé les émissions de mercure atmosphérique à partir de la biomasse brûlée comme étant moins de 17 tonnes de mercure chaque année. Cependant, ces évaluations sont basées plutôt sur des concentrations hypothétiques de mercure et non pas sur des valeurs réelles observées dans les divers compartiments de l'écosystème amazonien (Roulet *et al.*, 1999).

Les récentes recherches réalisées dans l'écosystème amazonien ont démontré que les pratiques agricoles basées sur le brûlis, employées de façon importante dans cette région, érodent les sols. L'érosion des sols cultivés peut entraîner des quantités considérables de mercure vers les cours d'eau. Les données de Roulet *et al.* (1998, 1999) montrent que l'érosion totale de la surface peut causer la remobilisation de 200 à 4600 μg de mercure par mètre carré. L'érosion sélective devrait mobiliser en moyenne 500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ par centimètre d'épaisseur de sol ainsi érodé. Les fortes précipitations caractérisant cette région permettraient la lixiviation de mercure naturel contenu dans les sols dénudés vers les cours d'eau et rendraient ainsi le contaminant biodisponible aux organismes aquatiques (Farella *et al.*, 2001; Roulet *et al.*, 1996, 1998). L'exposition de personnes qui consomment régulièrement de poissons ayant des teneurs élevées de mercure, constitue un des principaux effets négatifs de la contamination mercurielle dans les systèmes aquatiques éloignés des zones d'orpaillage. Il est donc possible que des populations, même si elles vivent à distance des zones d'orpaillage, se retrouvent dans des régions où la dégradation des sols est une importante source d'exposition à ce contaminant.

2.2. Comportement et toxicité dans l'environnement

2.2.1. Biométhylation et bioaccumulation

Le mercure présent à la surface de l'eau et dans les sédiments des rivières est sujet à des processus de transformation (méthylation) par les microorganismes (Spry *et al.*, 1991). Le mécanisme de méthylation du mercure consiste en une conversion des formes inorganiques (Hg^0 , Hg^{++}) vers la forme organique de ce métal appelée méthylmercure.

Dans les conditions tropicales humides en Amazonie, l'apport cyclique d'importantes quantités de matières en suspension, à la fois riches en matières organiques et en mercure, ainsi que les conditions géochimiques (températures élevées, pH acides, milieux réducteurs), sont des éléments propices à la méthylation du mercure (Guimarães *et al.*, 1996). Selon les recherches menées dans le bassin du Tapajós, les plaines

adjacentes à la rivière, qui sont inondées à la saison des pluies, semblent être le siège d'une importante production de méthylmercure, de sorte qu'elles contrôlèrent en grande partie la biodisponibilité de cette forme chimique du métal, non seulement dans les zones marginales inondées (prairies de macrophytes et forêts inondées), mais aussi dans les zones pélagiques, telles que le centre des lacs et les rias (Roulet *et al.*, 2000). La méthylation est stimulée dans les couches organiques de la forêt inondée et dans les racines des macrophytes aquatiques pendant l'inondation. Dans ces milieux, la production et l'accumulation du méthylmercure sont étroitement liées à l'inondation et à la biogéochimie de la matière organique. Lors de la montée des eaux, l'augmentation de la surface de forêt inondée de même que celle de la surface des rhizophoracées dans la colonne d'eau, à la suite du développement des prairies de macrophytes flottantes, conduisaient à la multiplication des sites de méthylation (Guimarães *et al.*, 2000; Roulet *et al.*, 2000, 2001). Ainsi, le processus de méthylation, qui diffère selon une multitude d'événements, pourrait jouer un rôle important dans le processus de contamination au mercure des écosystèmes aquatiques amazoniens.

Le méthylmercure s'accumule beaucoup plus facilement que le mercure inorganique dans les organismes, son assimilation étant plus rapide et son élimination plus lente. La concentration du méthylmercure est renforcée par le phénomène de bioaccumulation qui consiste en l'assimilation et la concentration des métaux lourds dans l'organisme, à mesure que l'on progresse dans la chaîne trophique (Figure 1). Ce phénomène représente le principal danger du méthylmercure car, à partir d'un milieu peu pollué, la bioaccumulation successive peut conduire à des concentrations dans les poissons très supérieures à celles dans les organismes au début de la chaîne trophique et devient donc très toxique (Mahant 1999, 2000). Les poissons prédateurs, qui se situent plus haut dans la chaîne trophique, sont reconnus comme étant les organismes du milieu aquatique où les plus fortes concentrations de méthylmercure sont été mesurées (WHO, 1989).

Les concentrations de mercure présentes dans les poissons et leur effet potentiel sur les populations humaines constituent un important problème de santé publique au niveau mondial. Les fortes concentrations mesurées dans les poissons carnivores

résultent de la conjonction entre, d'une part, les transferts cumulatifs de méthylmercure entre les proies et les prédateurs, et d'autre part, le facteur temps, nécessaire à l'accroissement de la bioaccumulation chez les consommateurs terminaux, lesquels possèdent généralement une longue durée de vie et des biomasses individuelles élevées (Boudon et Ribler, 1997). En Amazonie, des données révèlent que les niveaux de mercure dans la chair de poissons peuvent atteindre 2.7 µg/g de poids frais chez des espèces piscivores (Malm *et al.*, 1990; Pfeiffer *et al.*, 1991; Larmicheur et Salomons, 1991; Barbota *et al.*, 1995; Bois Chio *et al.*, 1995; Malm *et al.*, 1995; Lebel *et al.*, 1997). L'étude menée par Barbosa *et al.* (1995) dans la rivière Madeira montre que 75 % de poissons piscivores présentent des concentrations de mercure supérieures à 300 ng/g et 45 % des concentrations supérieures à 500 ng/g, alors que 90 % de poissons détritivores et des omnivores ont des concentrations inférieures à 300 ng/g. Dans le Tapajós, Roulet *et al.* (1999) ont démontré que 31% de poissons piscivores ont des concentrations supérieures à 500 ng/g de mercure. Cette valeur représente une recommandation proposée par l'Organisation Mondiale de Santé qui permet la consommation de poissons sans risque d'une ingestion excessive de mercure (WHO, 1990). Ainsi, les quantités de poisson consommées quotidiennement par les populations de cette région peuvent atteindre 400 g par semaine, représentant une consommation journalière de 30 µg de mercure total par jour (Boischio et Henshel, 2000). Dans certaines saisons, cette quantité est composée en moyenne de 290 g de poisson pendant la saison sèche, de 145 g en saison humide, soit une moyenne annuelle de 200 g (Boischio *et al.*, 1995).

2.3. Pharmacologie du méthylmercure

2.3.1. Absorption et distribution

L'absorption du méthylmercure se fait par voie digestive, lors de la consommation d'aliments contaminés, notamment le poisson, et constitue la voie d'absorption la plus importante pour l'assimilation de cette substance chez l'humain. L'absorption du mercure dépend de plusieurs facteurs comme la quantité consommée, la fréquence de consommation, les espèces consommées, le niveau de mercure contenu

dans les poissons ainsi que la quantité de méthylmercure absorbée au fil du temps (Hacon, 1996). Suite à la consommation de poissons contenant du méthylmercure, plus de 90% du méthylmercure est absorbé, à travers la paroi gastro-intestinale, et transféré rapidement dans la circulation sanguine à cause de sa grande liposolubilité (Berlin, 1986; Hightower et Moore, 2003).

Le méthylmercure présent dans la circulation sanguine peut être distribué à tous les tissus de l'organisme, dans une phase initiale de 1-2 jours (Clarkson, 1997). Une fois présent dans la circulation sanguine, le méthylmercure adhère aux globules rouges où plus de 90% du méthylmercure est lié à l'hémoglobine (Kershaw *et al.*, 1980). Quarante-cinq pourcent (45%) du mercure dans le sang se trouve dans les globules rouges (WHO, 1990). La fraction du mercure total, présent dans les tissus sous forme de mercure inorganique, dépend de la durée de l'exposition au méthylmercure et du temps après la cessation de l'exposition (WHO, 1990). Les pourcentages de mercure inorganique présents, dans les tissus et les fluides corporels des personnes qui avaient été exposées à des hauts niveaux de méthylmercure pour la période de 2 mois dans l'épisode de contamination survenu en Irak, étaient de 7 % dans le sang total, 22% dans le plasma, 39% dans le lait maternel, 73% dans l'urine et entre 16 et 40% dans le foie (Amin-Zaki *et al.*, 1976; Magos *et al.*, 1976, WHO, 1976). Le mercure peut également être accumulé en grandes concentrations dans les reins, et en moindre importance dans le foie. Quoique le cerveau ne soit pas l'organe qui accumule le plus de méthylmercure, il est néanmoins l'organe le plus sensible à ses effets. Approximativement 10 % du méthylmercure de la charge corporelle se trouve dans le cerveau où il est lentement déméthylé en mercure inorganique (NRC, 2000).

Certaines études réalisées sur le modèle animal ont montré des différences dans l'accumulation de méthylmercure dans le cerveau (Thomas *et al.*, 1986; Nielsen et Andersen, 1991; Magos *et al.*, 1981). D'après les résultats obtenus par Magos *et al.* (1981) chez les rats, les femelles présentaient des niveaux de mercure dans le cerveau plus élevés que les mâles. De plus, de graves désordres de coordination ont été observés chez ces femelles. Dans une étude similaire, les auteurs ont observé que la sévérité des effets du méthylmercure dans le cerveau variait en fonction du sexe (Tagashira, Urano et

Yanaura, 1980). Les animaux du sexe féminin réagissaient plus facilement à la présence du mercure dans le cerveau que les mâles. Les femelles présentaient des signes de toxicité du méthylmercure à la moitié de la dose administrée aux mâles.

Les résultats d'une étude de cas des membres d'une famille exposée au méthylmercure à travers la consommation de nourriture contaminée, montrent que le cerveau et le cervelet seraient particulièrement sensibles au méthylmercure (Davis *et al.*, 1994). L'autopsie pratiquée sur une femme de cette famille, plusieurs années après l'exposition, a démontré que la superficie du cerveau endommagé correspondait à la région cérébrale où le mercure se trouvait. Le mercure inorganique représentait 82 à 100 % du mercure total, indiquant que la plupart du méthylmercure avaient été converti en mercure inorganique. Les résultats d'un examen d'Image de Résonance Magnétique (IRM) pratiqué chez les membres de cette famille indiquaient des dommages dans la région calcarine, cortex pariétal et le cervelet, connus pour être responsables de la coordination, de l'équilibre et des sensations. Les dommages survenus dans ces régions lors de l'exposition au mercure pourraient expliquer la persistance des signes cliniques.

Filleul

Dans une plus récente étude réalisée par Barregård *et al.* (1999) sur un groupe de la population suédoise (18 hommes et 18 femmes) âgé de 30 à 71 ans (moyenne de 53 ans), les auteurs ont constaté que les femmes présentaient une concentration moyenne de mercure dans les reins plus élevée que les hommes (0.54 µg/g versus 0.16 µg/g) et que ces concentrations diminuaient avec l'âge. Il y a été observé également que la concentration de mercure dans cet organe augmentait avec la consommation de poissons. Les individus consommant du poisson moins qu'une fois par semaine, une fois par semaine et plus qu'une fois par semaine présentaient des concentrations moyennes dans le rein de l'ordre de 0.24 µg/g, 0.27 µg/g et 1.2 µg/g, respectivement.

2.3.2. Biotransformation, élimination et excrétion

Dans le corps humain, le mercure peut être transformé en mercure inorganique dans le cerveau puis y demeurer pour une longue période de temps (ATSDR, 1994). Quoique le cerveau ne soit pas l'organe qui accumule le plus de méthylmercure, il est néanmoins reconnu comme étant l'organe le plus sensible à ses effets (WHO, 1990). Le cerveau présente une affinité particulière pour le mercure inorganique. On y trouve des concentrations trois à six fois supérieures à celles qui sont rencontrées dans les autres organes (Berlin, 1986). Des études sur des singes montrent que, lors d'une exposition prolongée au mercure, la forme dominante dans l'ensemble des structures cérébrales est le mercure inorganique (Vahter *et al.*, 1994). Dans le cerveau des victimes de Minamata, longtemps après que l'exposition eut cessé, on a observé uniquement la présence de mercure inorganique (Takeuchi *et al.*, 1989). Les cellules responsables et le site de cette transformation du mercure organique vers le mercure inorganique sont encore mal connus. Cette observation de la déméthylation endogène du méthylmercure dans le cerveau, après une exposition prolongée, pourrait signifier que, dans les cas d'exposition à long terme au mercure, la toxicité se révèle par les mécanismes d'action du mercure inorganique et non par le mercure d'origine organique (Charleston *et al.*, 1994; Vahter *et al.*, 1994).

Le processus de biotransformation du méthylmercure en mercure inorganique est lent et fortement basé sur le rôle de la flore intestinale dans les intestins; probablement a un taux d'approximatif de 1% de la charge corporelle par jour (NRC, 2000 ; Clarkson, 2002). Ce processus engendre une diminution de l'absorption du métal, et par conséquent, une excrétion plus rapide dans les fèces (Clarkson, 1992). La biotransformation pourrait aussi avoir lieu dans les cellules phagocytaires, mais les mécanismes sont encore inconnus.

Le méthylmercure est soumis à un long cycle entérohépatique. Il est sécrété dans la bile (dans la forme d'un complexe de glutathione) et partiellement réabsorbé dans la circulation et de cette manière, il peut retourner au foie. Dans la bile, une portion du

mercure présent est transformée en mercure inorganique. La portion inorganique très faiblement assimilable par la membrane intestinale sera directement éliminée par les fèces. La portion organique sécrétée dans l'intestin est en partie déméthylée par la flore intestinale et excrétée, une proportion élevée est cependant remise en circulation (Clarkson, 1992). Les fèces constituent donc la voie où plus de 90% du méthylmercure absorbé sera éliminé et pour cette raison, est considéré comme la voie la plus efficace d'élimination (WHO, 1990).

Le taux d'excrétion du méthylmercure est d'environ 1% de la dose ingérée. La demi-vie biologique est longue et dépend de la forme de mercure, ce qui explique sa forte persistance chez l'humain consommant régulièrement des aliments pollués. Chez les adultes, elle est d'approximativement 70 jours, chez les enfants 90 jours et chez les femmes en allaitement, d'environ 46 jours (Swartout et Rice, 2000, Grandjean, Jørgensen et Weihe, 1994).

2.4. Les effets de l'exposition au mercure

2.4.1. Le mercure chez les adultes

La toxicité du méthylmercure chez les humains et les animaux est caractérisée par une période de latence entre l'exposition et le début des symptômes d'intoxication. Cette période peut varier de quelques semaines à plusieurs mois, dépendant de la dose et de la durée de l'exposition (Bakir *et al.*, 1973; Rice, 1996; Nirenberg *et al.*, 1998; Weiss, Clarkson et Simon, 2002). Malgré les importantes découvertes scientifiques des dernières décennies au sujet de la toxicologie du méthylmercure, le mécanisme qui pourrait expliquer cette plus ou moins longue période de latence est encore inconnu.

Le système nerveux est reconnu comme étant la principale cible des effets néfastes du méthylmercure. Puisqu'il peut traverser la barrière hémato-encéphalique, il peut affecter plusieurs régions encéphaliques (Aschner et Aschner, 1990). Chez les adultes, la maladie de Minamata est caractérisée par des atteintes très prononcées dans la région calcarine (siège des fonctions visuelles), dans le cortex pré- et post-central

(centres moteur et sensoriel), ainsi que dans le cortex temporal (centre de l'audition) (WHO, 1990). Le cortex cérébelleux, les cellules de Purkinje et les cellules granuleuses ainsi que les cellules de la couche moléculaire sont les sites privilégiés d'accumulation du mercure (Moller-Madsen, 1990; Rodier et Kates, 1988; Jacobs *et al.*, 1977). Himi *et al.* (1996) ont mis en évidence que le méthylmercure induit la synthèse neuronale de l'oxyde nitrique (ON) dans les cellules de Purkinje. Les auteurs interprètent ce phénomène comme étant la réponse à un dommage neuronal causé par le méthylmercure (Ikeda *et al.*, 1999), probablement dû à l'inhibition de l'assimilation du glutamate dans les astrocytes (Aschner *et al.*, 1993; Aschner *et al.*, 1999). Les astrocytes occupent environ 25% du volume du système nerveux central (Allen *et al.*, 2002) et accomplissent plusieurs fonctions comme, par exemple, la régulation de la composition du liquide extracellulaire dans le système nerveux central, l'approvisionnement de glucose aux neurones de même qu'ils guident les neurones dans leur migration au cours du développement neural (Vander *et al.*, 1995). Certaines études ont démontré que l'action toxique du méthylmercure peut être atténué par des récepteurs antagonistes du glutamate (Kim *et al.*, 1996) et que les neurones ne seraient pas affectés par le mercure en absence de glutamate extracellulaire (Albrecht, 1993). Ces études suggèrent que la neurotoxicité mercurielle soit, du moins en partie, favorisée par l'excès extracellulaire des concentrations de glutamate.

L'évaluation des dommages neurologiques observés lors de l'examen des victimes d'empoisonnement par le méthylmercure, suggère la paresthésie (une sensation de brûlure et de picotement autour de la bouche et aux extrémités des membres) comme étant le changement le plus sensible observé chez les adultes ayant un taux de mercure au-delà de 50 µg/g dans les cheveux (WHO, 1990). Cependant, les recherches menées par Beuter *et al.* (1998, 1999a, 1999b), Lebel *et al.* (1996, 1998) et Dolbec *et al.* (2000) ont démontré des altérations neuromotrices et visuelles à des niveaux d'exposition inférieurs à ceux associés à la paresthésie.

Beuter *et al.* (1998, 1999a, 1999b) ont évalué la prévalence et la sévérité de trois types de modifications motrices (tremblement, dextérité manuelle et mouvements

alternatifs rapides) précoces chez les Cris adultes exposés à des faibles niveaux de méthylmercure. Des différences dans le tremblement statique et cinétique ont été significativement associées à l'exposition au mercure (Beuter *et al.*, 1998). Les résultats d'un test de mouvements rapides et précis (reflétant la coordination main-œil) ont révélé que les personnes exposées étaient moins rapides et présentaient des mouvements moins précis comparativement aux individus du groupe contrôle (Beuter *et al.*, 1999a). L'analyse des mouvements alternatifs rapides par Beuter *et al.* (199b) suggère que l'exposition au mercure soit la cause des différences observées chez ces groupes d'individus. Les auteurs concluent que les altérations observées dans ces études sont reliées à des niveaux d'exposition inférieurs au seuil généralement accepté de 50 µg/g de mercure total dans les cheveux et montrent la nécessité d'une ré-évaluation de ce seuil suivant l'apparition d'altérations précoces dans la fonction nerveuse chez les adultes.

Les études effectuées chez les populations amazoniennes habitant sur la rivière du Tapajós montrent que leur diète peut les exposer à des quantités suffisantes de méthylmercure pour provoquer des altérations précoces au niveau système nerveux (Lebel *et al.*, 1998, Dolbec *et al.*, 2000). Lebel *et al.* (1998) ont mis en évidence des relations entre l'exposition au mercure et les manifestations cliniques de dysfonction du système nerveux chez les habitants de la communauté riveraine de Brasilia Legal. Les données d'une épreuve motrice (Santa Ana, version Helsinki) montrent une diminution de la dextérité manuelle en fonction de l'augmentation des niveaux de mercure total dans les cheveux des personnes de cette communauté. D'après cette étude, les plus fortes relations étaient observées avec le pic de mercure total dans les cheveux des individus âgés de 35 ans et moins. Des constatations similaires ont été faites chez les habitants de la communauté riveraine de Cametá, située sur le bord de la rivière Tapajós (Dolbec *et al.*, 2000). Les auteurs de cette étude ont mis en évidence des relations dose-effet pour les mesures de motricité, particulièrement la motricité fine des doigts (Grooved Pegboard). De façon générale, les hommes obtenaient significativement de meilleurs résultats que les femmes aux tests Santa Ana (qui évalue la dextérité manuelle) et Finger Tapping (qui évalue la vitesse des mouvements). Par contre, les hommes avaient une moins bonne performance au test Grooved Pegboard.

2.4.1. Le mercure chez les enfants

Le système nerveux central du fœtus et du nouveau-né, en plein développement, serait particulièrement plus sensible aux effets toxiques du méthylmercure en comparaison des adultes (Bubarcher *et al.*, 1990; NCR, 2000). Une des hypothèses, qui pourrait expliquer cette toxicité accrue, est le passage du méthylmercure à travers la barrière hémato-encéphalique, lui permettant d'attaquer de façon diffuse la cytoarchitecture du cerveau du fœtus (Aschner et Aschner, 1990). Cox *et al.* (1989) suggèrent que les effets puissent être observés à des niveaux de mercure dans le cerveau de moins de 0.3 µg/g. L'examen du cerveau des enfants et animaux exposés au méthylmercure *in utero* ont démontré des changements dans le patron de migration neuronale, une perte cellulaire (une diminution de l'abondance neuronale) et une réduction dans la taille du cerveau (Choi *et al.*, 1978; Matsumoto, Koya, Takeuchi, 1965). Récemment, Kakita *et al.* (2000) ont observé des lésions neuronales principalement dans le tronc cérébral et les composantes du système limbique, comme par exemple, le cortex cingulé, le thalamus et l'hippocampe chez le rat exposé *in utero* à de faibles niveaux de méthylmercure. Ces résultats sont en accord avec ceux retrouvés chez les fœtus victimes d'empoisonnement par le méthylmercure au Japon (Takeuchi *et al.*, 1968, 1979).

En plus des cas d'empoisonnements massifs survenus au Japon, résultant de la consommation de poissons fortement contaminés par le méthylmercure, un autre épisode d'intoxication par le méthylmercure a été signalé en Irak en 1971-1972 (Bakir *et al.*, 1973). Du point de vue épidémiologique, cette deuxième épidémie est considérée comme une des plus importante. La source et la cause de l'empoisonnement de milliers de personnes ont été identifiées quasi immédiatement après l'accident. Cette mesure a permis au gouvernement irakien d'alerter la population et de freiner l'exposition avant que le nombre des personnes atteintes ne soit trop grand. Malgré tous les efforts, 6530 personnes ont été admises à l'hôpital et 459 d'entre elles sont décédées à la suite de la consommation de pain produit à partir de semences ayant été traitées avec un fongicide à base de méthylmercure (Castoldi *et al.*, 2001). En Irak, les enfants nés des mères

fortement exposées ont été victimes de paralysie cérébrale et certains présentaient des évidences d'une diminution psychomotrice associée à des niveaux de mercure dans les cheveux de la mère se situant entre 10 µg/g et 20 µg/g (WHO, 1990).

Les effets neurotoxiques du méthylmercure chez l'enfant exposé *in utero* à faible dose maternelle demeurent toutefois imprécis. Les récentes informations d'un rapport produit par le National Research Council (NRC, 2000) révèlent que l'exposition prénatale chronique à des faibles niveaux de méthylmercure, résultant de la consommation de poisson par la mère, serait associée à des déficits au niveau de l'attention, de la fonction motrice fine, des habilités visuospatiales et de la mémoire. Dans les îles Féroé, les performances cognitives (mémoire pour l'information visuospatiale) et motrices (particulièrement la vitesse des mouvements) des enfants à l'âge de 7 ans était inversement associée à l'exposition *in utero* (Grandjean *et al.*, 1997; 1998; 1999).

Des études effectuées dans les Iles Seychelles n'ont montré aucune relation entre l'exposition pré- et post-natale au mercure et le développement de l'enfant à l'âge de 66 mois (Davidson *et al.*, 1998; Myers *et al.*, 1995; Palumbo *et al.*, 2000). Les hypothèses soulevées sont que les déficits neurocognitifs ne seraient pas détectables ou encore non manifestés à cette âge. L'étude menée par Rice (1989) chez les singes a démontré que les animaux exposés au mercure, depuis leur naissance jusqu'à l'âge de 7 ans, présentaient un déficit dans les mouvements moteurs fins en relation à l'exposition au mercure. Ces effets n'ont été observés qu'à l'âge de 13 ans, indiquant une manifestation tardive de la neurotoxicité du méthylmercure. Des mesures subséquentes réalisées par Davidson *et al.* (2000) sur les enfants seychellois, maintenant âgés de 9 ans, montrent une diminution de la fonction motrice (mouvements fins) en lien avec l'augmentation de l'exposition prénatal au mercure. Cette relation n'a pas été observée que pour les enfants du sexe féminin.

Jusqu'à présent, peu d'études effectuées en Amazonie portent sur l'évaluation de l'exposition des enfants au mercure. Les fœtus et les nouveau-nés de cette région sont exposés au mercure via le transfert placentaire et l'allaitement maternel (Boischio et

Henshel, 1996; Barbosa *et al.*, 1998; Barbosa et Dorea, 1998), augmentant ainsi le risque des dommages durant leur développement. Des données obtenues chez des individus habitant les rives de la rivière Madeira indiquent que le mercure contenu dans les cheveux de 47 nouveau-nés est faiblement corrélé au mercure mesuré dans le lait maternel provenant de leur mère respective et fortement corrélé aux concentrations de mercure dans les cheveux des mères (Barbosa et Dorea, 1998). Les résultats obtenus par Grandjean *et al.* (1999) chez les enfants, âgés de 7 à 12 ans, habitant sur les rives de la rivière du Tapajós, ont démontré un léger déficit pour les tests mesurant l'organisation visuospatiale et la motricité en lien avec l'augmentation des niveaux d'exposition au mercure.

En Guyane française, Cordier *et al.* (2002) ont mis en évidence une relation entre les niveaux de mercure et certains signes neurologiques légers comme les réflexes ostéotendineux accrus, une moins bonne coordination des jambes et un déficit sur le score de dessins de figures (Block-Copying designs), un test qui mesure de façon non spécifique les capacités de raisonnement et d'organisation visuospatiale chez les enfants âgés de 5 à 12 ans.

2.5. Bioindicateurs d'exposition au mercure

Afin d'effectuer les analyses et de quantifier l'exposition au mercure, deux bioindicateurs d'exposition, tels que les cheveux et le sang ont été choisis.

2.5.1. Cheveux

Les cheveux sont fréquemment utilisés comme bioindicateurs d'une exposition environnementale au méthylmercure. Lors de la formation du cheveu, une intense activité métabolique a lieu au niveau du follicule pileux, ce qui expose les cheveux aux éléments présents dans le sang, y compris les métaux lourds (Dolbec et Fréry, 2001). Les concentrations de mercure trouvées dans les cheveux chez des individus de la population générale, bien qu'elles soient faibles, sont reliées à l'ingestion de méthylmercure via la

consommation de poissons (Clarkson, 1988). De plus, l'utilisation de cheveux permet de faire une analyse rétrospective de l'exposition. À travers l'analyse séquentielle de cheveux, il est possible de reconstituer l'histoire passée d'une exposition au mercure, sachant que le taux de croissance de cheveux est à peu près d'un centimètre par mois (Clarkson *et al.*, 1988; Cernichiari *et al.*, 1995). Les cheveux constituent également un bioindicateur de choix du au fait que leur collecte est non-invasive et que les échantillons peuvent être conservés longtemps avant d'être analysés sans pour autant subir de détérioration.

2.5.2. Sang

Quoique la mesure du mercure total dans le sang ne permette pas de faire une analyse rétrospective de l'exposition au mercure dans le temps, contrairement aux cheveux, il est considéré comme un bon indicateur de l'exposition récente pour les trois formes de mercure, soit la forme élémentaire (vapeurs de mercure), inorganique et organique (méthylmercure) (TDR, 1999; ATSDR, 1999). Il existe une grande variabilité intra- et inter-individuelle des valeurs de mercure dans le sang, notamment en lien avec la consommation de poissons (TDR, 1999; ATSDR, 1999). Par conséquent, le sang devient un indicateur biologique très utile dans la détermination des risques d'apparition d'effets néfastes neurologiques chez les populations exposés au mercure via la consommation de poissons (Clarkson, 1992).

2.6. Facteurs pouvant influencer les effets de l'exposition au mercure

Plusieurs facteurs peuvent influencer la variabilité des effets du méthylmercure. Par exemple, l'âge, le sexe, le statut nutritionnel et de santé ainsi que l'ingestion d'autres aliments ou nutriments qui peuvent influencer l'absorption, la distribution et le métabolisme du méthylmercure.

Âge. Les systèmes physiologiques (nerveux, endocrinien, immunitaire, reproducteur, etc.) ne sont pas à l'abri des effets potentiels des agents toxiques présents dans

l'environnement. Par exemple, la capacité de compensation des dommages causés par l'exposition au mercure varie considérablement selon les différentes périodes du développement humain. Le système nerveux central en plein développement du fœtus et du nouveau-né est particulièrement sensible aux effets toxiques du méthylmercure (Bubarcher *et al.*, 1990; NCR, 2000). Des auteurs suggèrent que le risque des dommages toxiques au système nerveux augmente avec l'âge (Weiss, 1990, WHO, 1990), probablement causé par une réduction de la capacité du système nerveux à répondre de façon efficace à l'action des substances neurotoxiques (WHO, 2001). De plus, les effets cumulés d'expositions antérieures peuvent non seulement diminuer la capacité de compensation du système nerveux (Weiss, 1990), mais aussi contribuer à l'apparition précoce de manifestations cliniques d'ordre neurologique (WHO, 2001).

Sexe. Dans l'épisode de contamination mercurielle survenu en Irak, il a été démontré que les femmes étaient trois fois plus sensibles aux effets du méthylmercure que les hommes (Magos *et al.*, 1976). Cependant, des études épidémiologiques menées chez les enfants ont démontré que les effets du méthylmercure étaient plus prononcés chez les garçons que chez les filles (McKeown-Eyssen, 1983). De façon générale, les résultats obtenus sur le modèle animal indiquent que les femelles exhibent une plus haute charge corporelle de mercure que les mâles, probablement à cause du métabolisme et du taux d'excrétion urinaire du méthylmercure plus élevé chez les mâles sexuellement mûrs comparativement aux femelles (Hirayama et Yasutake, 1986).

Nutrition. En ce qui concerne les relations contaminant-nutriment, il est devenu de plus en plus évident que le statut nutritionnel de l'individu joue un rôle important sur la réponse de l'organisme face à une substance toxique. Selon Chapman et Chan (2000), les aliments riches en fibres favoriseraient l'excrétion du mercure, réduisant ainsi le temps de rétention et la toxicité du méthylmercure. Il a été démontré que les nutriments, comme par exemple le sélénium (Se), peuvent jouer un rôle important sur la santé des humains (Erikson *et al.*, 2000, Rayman, 2000). Le sélénium est un constituant de la glutathione peroxydase, une protéine inhibant l'action destructrice des radicaux libres formés à la suite de l'action de certains agents toxiques dont le mercure. Le sélénium

pourrait aussi s'associer au mercure pour former un complexe rendant ce dernier inactif (Rayman, 2000). Grâce à ses propriétés, le sélénium est un élément dont la présence peut s'avérer importante du fait qu'il peut influencer la toxicité du mercure.

2.7. Indicateurs précoces et évaluation des effets de l'exposition au mercure

La plupart des substances toxiques ont la capacité d'altérer le fonctionnement normal du système nerveux. Ces substances peuvent modifier la structure et la fonction des cellules du système nerveux, causer des dommages dans le mouvement, induire la perte de la vision et de l'audition, provoquer une diminution de la mémoire ainsi qu'occasionner des hallucinations (WHO, 2001).

Les modifications observées dans le système nerveux central sont fréquemment associées aux changements comportementaux. Ces changements peuvent être à l'origine d'une réaction aiguë à l'intoxication ou peuvent apparaître d'une façon insidieuse et graduelle lorsque l'exposition a lieu à de faibles concentrations pendant une longue période de temps (Panisset et Mergler, 1999). Puisque des changements apparaissent de façon précoce, l'évaluation du comportement peut servir comme un outil important de recherche dans la surveillance du bien-être humain.

L'étude d'organismes exposés à plusieurs polluants environnementaux a montré les propriétés neurotoxiques de ces substances (Anger, 1990; Rice, 1995). Depuis le milieu des années 60, des recherches ont porté sur la détection des effets neurotoxiques encourus suite à l'exposition professionnelle ou environnementale à divers produits toxiques, et ce, à l'aide de tests sensibles, issus du domaine de la neuropsychologie, de la psychologie et de la psychologie expérimentale, qui évaluent les systèmes sensoriel, visuel, moteur et cognitif (Anger et al., 1993; Iregren et Gamberale, 1990).

Les tests neurocomportementaux sont reconnus comme étant des méthodes sensibles et valides dans la détection précoce de dysfonctions au niveau du système nerveux, résultat de l'exposition humaine à des faibles niveaux de substances

neurotoxiques (Liang *et al.*, 1997) et constituent donc un important outil dans la détection de dysfonctions sub-cliniques (Haninnen, 1983). Une des stratégies mises de l'avant dans la recherche comportementale en santé environnementale et dans les études épidémiologiques est l'application d'une batterie de tests capables de couvrir le plus grand nombre possible de domaines fonctionnels (Baker *et al.*, 1983). De plus, ces outils permettent une évaluation non-invasive de l'intégrité du système nerveux.

Depuis le début de leur utilisation, les tests neurocomportementaux n'ont pas cessé d'évoluer au cours des années et les récentes avancées dans ce domaine ont contribué à créer ou améliorer ces méthodes. Parmi toutes les batteries de tests actuellement disponibles, il faut mentionner la *Neurobehavioral Core Battery Test* (NCTB) développée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le *Neurobehavioral Evaluation System* (NES) et le *Coordination Ability Test System* (CATSYS). Les critères utilisés pour la sélection de la batterie de tests neurocomportementaux utilisés dans la présente étude étaient ceux proposés par l'OMS à savoir: les tests n'ont pas un coût élevé; sont sensibles aux signaux précoces des altérations des fonctions nerveuses supérieures; sont peu influencés par des différences culturelles; présentent des effets positifs dans des études réalisées auprès de populations ayant un niveau limité d'éducation; sont rapides et faciles d'application (Cassitto *et al.*, 1990).

La NCTB est largement utilisée pour procéder à l'évaluation des effets résultant d'expositions environnementales et occupationnelles à des stades sub-cliniques. Sept tests composent la NCTB: Temps de Réaction Simple, Digit Span, Santa Ana, Digit Symbol, Mémoire Visuelle de Benton, Pursuit Aiming II et Profile of Mood Stats (Johnson *et al.*, 1990).

Le NES est un système informatisé d'évaluation fréquemment utilisé dans les études épidémiologiques occupationnelles de grandes tailles (Baker *et al.*, 1985). Le NES contient plus de 20 tests parmi lesquels on retrouve le test de Finger Tapping, qui mesure la coordination motrice (vitesse des mouvements). Il faut mentionner que le test de Finger Tapping et le test de Santa Ana sont inclus dans la batterie de tests employés par l'ATSDR (Agency for the Toxic Substances and Disease Registry).

Il a été démontré que l'exposition chronique au mercure peut engendrer des dommages dans le cortex cérébral du système somatosensoriel chez les humains (Ninomiya, Nagaki, Ekino, 2002) et conséquemment, la perte de la sensibilité dans certaines régions du corps comme dans les extrémités distales. La détection de ces dommages peut être réalisée à travers le test de la discrimination de deux points (Ninomiya, et Ekino, 2002), à l'aide d'un appareil nommé esthésiomètre.

Durant les dernières années, plusieurs recherches ont été conduites afin de mettre au point des techniques précises et fiables pour quantifier et détecter de façon précoce les désordres du mouvement chez des sujets exposés à des substances neurotoxiques (mercure, manganèse, éthanol, solvants). Au Danemark un système d'évaluation de l'habilité de coordination, nommé CATSYS (*Coordination Ability Test System*), a récemment été développé. Le CATSYS est composé de tests neuromoteurs qui permettent d'évaluer les tremblements (repos, postural, cinétique), les oscillations posturales, les mouvements alternatifs rapides, les mouvements de pointage, les mouvements rythmés et la motricité oculaire (Edwards et Beuter, 1997; Beuter et Edwards, 1998; Despres *et al*, 2000).

2.8. Conclusion

La situation amazonienne n'est pas comparable aux catastrophes japonaise et irakienne, toutefois, elle n'est pas moins inquiétante. Même si certains villages sont localisés à plusieurs kilomètres des sites d'orpillage, les individus de ces villages sont au cœur des zones déboisées, les exposant au méthylmercure provenant des ressources halieutiques. Dans cette région, le poisson constitue la base du régime alimentaire des populations qui y vivent.

La plupart des études ont porté sur les effets du méthylmercure sur le système nerveux central, pourtant le système nerveux périphérique peut aussi être atteint lors de

fortes expositions. Puisque les niveaux de mercure mesurés dans plusieurs espèces de poissons amazoniens indiquent qu'ils peuvent être de très faiblement à hautement contaminés, cela implique que les populations riveraines sont régulièrement exposées à différentes doses de ce contaminant.

L'étude des effets précoces sur la santé des populations de la région amazonienne devrait tenir compte, non seulement de l'exposition prolongée à des faibles doses de mercure, mais également aux différents des pics d'exposition au mercure rencontrés au cours de l'année. Les premières études qui ont étudié le lien entre les pics d'exposition au mercure et les effets chez l'humain étaient celles des catastrophes japonaise et irakienne. Il n'y a pas longtemps, en Amazonie brésilienne, Lebel *et al.* (1998) ont fait ressortir dans leur étude l'importance des pics d'exposition au mercure sur l'apparition des dysfonctions dans certaines fonctions visuelles et motrices. Une diminution significative de la sensibilité aux contrastes et de la dextérité manuelle associée à l'augmentation des concentrations de mercure dans les cheveux a été observée. Il faut mentionner que les plus fortes relations ont été observées avec les pics de mercure dans les cheveux. Ces résultats révèlent que les pics d'exposition au mercure peuvent être particulièrement importants dans la prédiction des neuroeffets du méthylmercure et l'étude détaillée de son processus d'action doit être envisagé.

Des batteries de tests neurocomportementaux constituent des outils de choix dans l'étude des effets précoces de l'exposition au mercure sur la santé des populations amazoniennes puisqu'ils sont suffisamment sensibles pour la détection des dommages survenus sur les fonctions motrices et sensorielles et qu'ils fournissent des informations valables sur le degré d'atteinte neurotoxique.

3. Hypothèses de travail

À la lumière des connaissances acquises à travers de la revue de la littérature, nous avons mené cette étude à partir des hypothèses suivantes:

- 3.1. L'exposition chronique au mercure dans une population vivant sur le bord de la rivière Tapajós, en Amazonie brésilienne, serait associée à des altérations précoces des performances sur des tests moteurs et sensoriels;
- 3.2. Les effets de l'exposition au mercure, observés lors d'une évaluation ponctuelle, pourraient être le résultat des expositions successives subies par un individu tout au cours de sa vie;
- 3.3. Les effets du mercure pourraient être modulés dans le temps compte tenu de la fluctuation de l'exposition occasionnée par la consommation saisonnière de différentes espèces de poissons.

4. Objectifs

L'objectif général de ce projet de recherche était d'étudier les relations entre les altérations précoces des fonctions nerveuses et les niveaux de mercure retrouvés dans les cheveux et le sang de la population riveraine de Brasilia Legal, en Amazonie brésilienne. Afin de s'assurer de la validité de nos hypothèses, les quatre objectifs spécifiques sélectionnés sont :

- 4.1. Évaluer les performances neurofonctionnelles en utilisant des outils d'évaluation validés lors d'études antérieures et aussi, le contenu corporel de mercure dans les échantillons capillaires et sanguins;
- 4.2. Mettre en relation les résultats des performances neurofonctionnelles et les niveaux de mercure, en tenant compte des facteurs potentiellement confondants (âge, sexe, etc.);
- 4.3. Vérifier laquelle des expositions (passée versus actuelle) pourrait d'être la meilleure prédictrice des effets du mercure;

4.4. Examiner l'effet des différentes mesures de mercure total dans les cheveux sur la fonction motrice des femmes de la communauté riveraine de Brasilia Legal.

5. Considérations méthodologiques

5.1. Contexte historique

Depuis 1994, une équipe multidisciplinaire de chercheurs évalue l'impact de la contamination des écosystèmes aquatiques et les conséquences sur la santé humaine causés par le mercure. Grâce à un financement du Centre de Recherches pour le Développement International (CRDI), les scientifiques ont montré des concentrations élevées de mercure, d'origine naturel, dans les sols du bassin amazonien. Cette découverte a alerté les chercheurs à une situation grave et inquiétante. Le déboisement causé par les pratiques agricoles, qui favorisent l'érosion des sols et sont employées de façon importante dans cette région, pourrait compromettre l'équilibre environnemental et, conséquemment, le bien-être des populations riveraines locales.

En 1996, la poursuite des travaux chez la population de Brasilia Legal, un village de la rivière Tapajós, a révélé que le champ visuel était restreint et que leur dextérité manuelle ainsi que leur sensibilité aux contrastes étaient altérées. La surprise des chercheurs était de constater que les individus faiblement exposés au mercure présentaient des problèmes de santé. Jusqu'à ce moment, seules les études portant sur des individus exposés à de fortes doses de mercure sur une courte période de temps avaient montrés de tels résultats.

5.2 Deuxième phase du projet

La découverte des problèmes neuromoteurs et visuels chez les individus faiblement contaminés de Brasilia Legal a démontré l'importance de poursuivre les recherches. Malgré que l'exposition dans cette région soit relativement faible, elle dure depuis plusieurs années et peut s'avérer un facteur important dans le processus d'intoxication. Pour essayer de comprendre l'évolution des problèmes de santé détectés

dans cette communauté, 108 personnes (60 hommes et 48 femmes) ayant participé à l'étude de 1996, ont de nouveau été invités à participer à l'étude en 2000. De plus, un an plus tard, 77 personnes (29 hommes et 48 femmes), soit 70.4% de l'échantillon original de 2000, ont été ré-évaluées.

5.3. Population

La population de la communauté de Brasilia Legal (3°59'00''S, 55°30'00''W), localisée à plus de 250 Km en aval des premières zones d'exploitation de l'or, est constituée d'approximativement 560 habitants. Elle bénéficie d'un poste de santé communautaire sous la responsabilité d'une infirmière. Dans la grande majorité des maisons, l'approvisionnement en eau potable provient de puits. Les principales activités de subsistance sont: l'agriculture à petite échelle, la pêche commerciale et de subsistance, ainsi que la commercialisation des produits de base dans des petits commerces établis dans le village. La source d'exposition au mercure de cette population est la consommation de poissons.

5.4. Questionnaire

Tous les participants ont répondu à un questionnaire, administré sous forme d'une entrevue individuelle, incluant les éléments suivants: des informations générales sur le répondant (sexe, âge, lieu de naissance, lieu d'origine, etc.); des questions sur la santé générale et spécifique, l'histoire médicale et des symptômes d'intoxication au mercure; les variables potentiellement confondantes (consommation d'alcool et tabac, etc.); les conditions de travail (afin d'évaluer les risques d'exposition à d'autres agents chimiques) et finalement les habitudes alimentaires du répondant (afin de caractériser le régime alimentaire de la communauté).

5.5. Procédures générales pour l'administration des tests.

Les instructions en portugais ont été données oralement à tous les participants. Pour s'assurer d'une bonne compréhension de l'utilisation adéquate des tests, chaque

participant à bénéficié d'un période de pratique avant que l'examineur débute l'administration des tests. Les tests ont été administrés chaque jour en trois sessions d'environ 30 minutes chacune. Tous les individus ont été testés sur la main dominante puis ensuite avec la main non-dominante. Chaque individu a réalisé l'ensemble des tests en 3h.

5.6. Batterie de tests neurocomportementaux

Les outils d'évaluation utilisés dans la présente étude ont été sélectionnés pour être sensibles à la présence et aux effets de substances toxiques. Ils ont aussi été choisis pour inclure des tâches capables de détecter des dommages associés à une exposition à de faibles doses de mercure. Ces tests sont conformes aux recommandations du comité de l'Organisation Mondiale de Santé à savoir: les tests n'ont pas un coût élevé, sont sensibles aux signaux précoces des altérations des fonctions nerveuses supérieures; sont peu influencés par les différences culturelles; ont présenté des effets positifs dans des études réalisées sur des populations avec un niveau limité d'éducation, sont rapides et faciles d'application (Cassitto *et al.*, 1990).

D'après l'analyse des données socio-démographiques de l'année 2000, 34 personnes avaient répondu OUI à question: *Sentez-vous vos mains trembler?*. Ces résultats nous a indiqué la nécessité d'ajouter un nouvel outil de recherche capable de détecter de façon précoce la présence d'anomalies du mouvement chez cette population. Le CATSYS (*Coordination Ability Test System*) a été choisi pour quantifier et détecter de façon précoce les désordres du mouvement chez des sujets exposés à des substances neurotoxiques (mercure, manganèse, éthanol, solvants) (Edwards et Beuter, 1997; Beuter et Edwards, 1998; Després *et al.*, 2000).

Dans le cadre de cette étude, nous avons utilisé les tests suivants :

Santa Ana (version Helsinki). Le test Santa Ana origine de la batterie de tests psychomoteurs développé par Fleishman (1954). C'est un test simple de dextérité

manuelle qui requiert des mouvements rapides et coordonnés des yeux et des mains. La version présentée ici a été modifiée et normalisée par l'Institut pour les maladies occupationnelles à Helsinki (Hanninen et Lindstrom, 1979). Il a été démontré que le test de Santa Ana est un outil sensible dans la détection de changements dans la dextérité manuelle issue de l'exposition à des faibles niveaux de mercure (Lebel *et al.*, 1998; Dolbec *et al.*, 2000; Grandjean *et al.*, 1999).

Grooved Pegboard (model 32025, Lafayette Instruments). Ce test de motricité fine des doigts a été utilisé dans l'évaluation des effets de l'exposition au toluène, à des solvants présents dans la peinture (Cherry, Venables et Waldron, 1984) de même qu'au mercure (Dolbec *et al.*, 2000).

Tremblement. Le tremblement physiologique, présent chez tous les humains, varie largement chez un même individu et entre les individus (Beuter, 1989), et peut être influencé par un grand nombre de facteurs (Wachs et Boshes, 1966). En dépit du manque de spécificité, des recherches ont essayé de déterminer les caractéristiques du tremblement associé à l'exposition au mercure (Beuter et Geoffroy, 1996). Des altérations dans le patron du tremblement ont été observées chez des personnes exposées au mercure (Netterstrom *et al.*, 1996; Edwards et Beuter, 1997).

Esthésiomètre. Depuis 1984, le Clinical Assessment Committee of the American Society for Surgery of the Hand a recommandé la discrimination de deux points pour évaluer la réparation des nerfs après avoir subi une chirurgie (Mackinnon et Dellon, 1985). Les tests de discrimination de deux points incluent la discrimination de deux points statiques ou en mouvement. Dans la présente étude, nous avons utilisé le test Esthésiomètre pour évaluer la discrimination de deux points statiques. Des altérations dans la discrimination de deux points sont indicatrices de dommages dans la fonction sensorielle résultant de l'exposition au mercure (Ninomiya, Nagaki, Ekino, 2002; Ninomiya et Ekino, 2002).

5.7. Analyse du contenu de mercure dans les cheveux

Des échantillons de cheveux ont été coupés de la région occipitale, à l'aide d'un ciseau et d'une pince hémostatique, le plus près possible du cuir chevelu. Ensuite, les échantillons ont été insérés dans des sacs plastiques individuels où l'extrémité coupée de la mèche de cheveux était soigneusement agrafée au sac. Les analyses du contenu de mercure dans les cheveux ont été réalisées au Laboratoire de Santé des Autochtones et des Premières Nations, Santé Canada (Ottawa). Les mèches de cheveux ont été coupées en segments de 1 centimètre, digérées puis ensuite analysées pour leur contenu en mercure total et en mercure inorganique par la technique de spectrométrie de l'absorption atomique à la vapeur froide (CVAA), utilisant un moniteur UV à mercure, selon la méthode décrite par Farant *et al.* (1981). Les niveaux de méthylmercure ont été calculés par la différence entre le mercure total et le mercure inorganique. Le contrôle de qualité analytique a été assuré par l'utilisation d'échantillons standards de cheveux du Programme d'Intercalibration de Santé Canada.

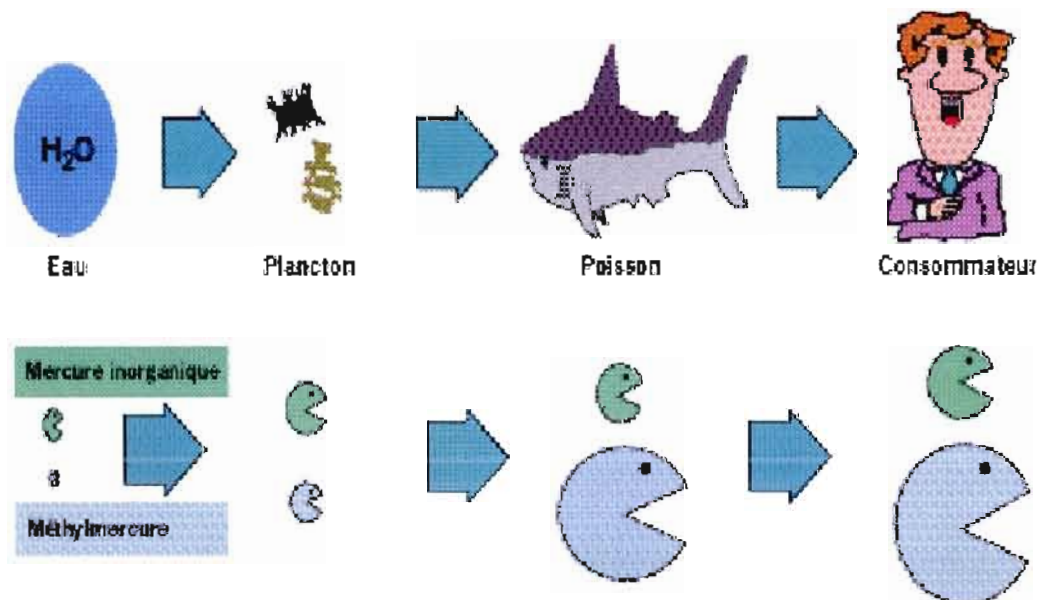
5.8. Analyse du contenu de mercure dans le sang

Pour chacun des participants à l'étude, une infirmière a prélevé 7 ml de sang veineux dans un vacutainer (Becton-Dickinson) avec anticoagulant (héparine). Par la suite, les échantillons de sang ont été congelés jusqu'au moment de l'envoi au Centre de Toxicologie du Québec (Québec) pour la détermination du contenu de mercure total et mercure inorganique. Le transport a été réalisé dans des glacières avec "ice-paks®". Les concentrations de mercure ont été déterminées par la technique de spectrométrie de l'absorption atomique à la vapeur froide (CVAA). Les niveaux de méthylmercure ont été calculés par la différence entre le mercure total et le mercure inorganique. Le contrôle de qualité analytique a été assuré par l'utilisation d'échantillons standards de sang du Programme d'Intercalibration de Santé Canada, Ottawa, Canada.

5.9. Analyse des données

Toutes les données recueillies (les informations sociodémographiques et les résultats des performances aux tests neurocomportementaux) ont été codées et entrées dans une base de données en utilisant le logiciel StatView 5.0 (Statistical Analysis System Institute Inc, 1992-98.). Des statistiques descriptives ont été utilisées pour décrire les caractéristiques de la population, l'exposition au mercure et les résultats des performances psychomotrices, sensorielles. Des analyses de régressions multiples ont été utilisées pour tester les relations entre les niveaux de mercure (cheveux et sang) et les résultats des performances aux différents tests neurocomportementaux administrés aux participants. Sachant qu'un certain nombre de facteurs externes à l'exposition peuvent influencer la performance des participants, ces analyses ont tenu compte de tels facteurs et des ajustements ont été faits afin d'éliminer les effets de ces variables confondantes. L'identification de ces variables a été faite en utilisant des analyses de régression simple. Celles qui avaient $p \leq 0.1$ ont été retenues.

Figure I. Bioaccumulation du mercure dans le réseau trophique. Source: Cossa et Ficht (1999).



CHAPITRE I

L'EXPOSITION PASSÉE OU ACTUELLE AU MERCURE: QUELLE EST LA MEILLEURE PRÉDICTRICE DES DÉFICITS DU SYSTÈME NERVEUX?

Silmara Morais, Donna Mergler, Carlos José Sousa Passos,
Elizete Gaspar, Sylvie de Grosbois, Ana Amelia Peixoto Boischio

Cet article sera soumis pour publication dans la
Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique

RÉSUMÉ

Le présent article examine laquelle des expositions au mercure, passée ou actuelle, pourrait d'être la meilleure prédictrice des déficits sur la fonction motrice (dextérité manuelle, mouvements coordonnés, mouvements fins) et sensorielle (sensibilité tactile) chez 51 personnes (34 femmes et 17 hommes) de la communauté riveraine de Brasilia Legal, en Amazonie brésilienne. Pour ce faire, nous avons déterminé le contenu de mercure total dans les cheveux et dans le sang, par la technique de l'absorption atomique à la vapeur froide (CVAA), administré un questionnaire sociodémographique et une batterie de tests neurocomportementaux. La variable âge a présenté une corrélation significative et positive avec les niveaux de mercure total dans le sang en 2001 ($p \leq 0.05$) et une corrélation positive, à la limite du seuil de signification, avec les niveaux de mercure total dans les cheveux ($p=0.06$). Aucune relation n'a été trouvée avec les niveaux de mercure de l'année 2000. L'analyse des données de motricité a révélé une diminution significative de la dextérité manuelle (test Santa Ana) en relation avec l'augmentation des niveaux de mercure total et méthylmercure dans le sang et dans les cheveux pendant l'année 2000 et 2001. Les mouvements moteurs fins (test du Grooved Pegboard) ont montré une augmentation très significative du temps pour effectuer le test en fonction de l'augmentation des niveaux de mercure total et méthylmercure dans les cheveux. Les mesures quantitatives des mouvements coordonnés (test du Tremblement) ont montré une augmentation de la fréquence centrale et de l'indice harmonique associée à l'augmentation de l'exposition au mercure. D'après les analyses de régression multiples, la dextérité manuelle et la dispersion de fréquence diminuent davantage en fonction de l'exposition passée au mercure. Les mesures répétées des performances motrices et de l'exposition au mercure sur les deux dernières années ont permis d'identifier une contribution plus significative de l'exposition passée sur les effets observés comparativement à l'évaluation ponctuelle récente. Ces résultats suggèrent que la fonction motrice puisse progressivement décliner en fonction l'exposition passée au mercure.

Mots clés: Amazonie; méthylmercure; exposition passée; motricité; CATSYS; poissons.

INTRODUCTION

La présence du mercure (Hg) dans la chaîne alimentaire est un danger reconnu pour la santé humaine. Les épisodes de contamination des produits de la pêche par des effluents industriels survenus à Minamata et Niigata, au Japon, sont parmi les principaux exemples de cas sévères d'intoxication humaine au méthylmercure (MeHg). Plus de 40 ans plus tard, on continue de documenter les effets de ces désastres (Harada *et al.*, 1995; Kinjo *et al.*, 1993; Takeuchi *et al.*, 1996).

En Amazonie, des études ont signalé que certains poissons présentent des niveaux de mercure supérieurs à 0.5 µg/g (poids à l'état frais) (Barbosa *et al.*, 1995; Boischio *et al.*, 1995; Lacerda et Salomons, 1991; Lebel *et al.*, 1997; Malm *et al.*, 1995; Pfeiffer *et al.*, 1991). En conséquence, les populations qui habitent cette région et qui consomment fréquemment du poisson ont commencé à présenter des signes sous-cliniques de la neurotoxicité associée au méthylmercure (Lebel *et al.*, 1998, Grandjean *et al.*, 1999; Dolbec *et al.*, 2000, Cordier *et al.*, 2002). Deux études chez des individus âgés de 15 ans et plus des communautés riveraines de Brasilia Legal et Cameté (localisées sur les rives de la rivière Tapajós) ont montré des dommages dans les fonctions visuelles et motrices (Lebel *et al.*, 1998) et dans les mesures de motricité (Dolbec *et al.*, 2000). Chez des enfants âgés de 7 à 12 ans de quatre communautés habitant sur la rivière Tapajós (Santana do Ituquí, Brasilia Legal, São Luis do Tapajós et Sai-Cinza), des déficits dans la fonction motrice, de l'attention et des performances visuospatiales en lien avec les niveaux de mercure dans leurs cheveux ont été mis en évidence (Grandjean *et al.*, 1999).

Jusqu'ici, aucune des personnes habitant le long de la rivière Tapajós a montré des signes cliniques graves de la maladie de Minamata. Cependant, il n'est pas connu si les signes sous-cliniques observés peuvent évoluer dans le temps et finir par causer des effets neurologiques associés à l'empoisonnement par le méthylmercure. L'analyse des effets du mercure sur le système nerveux effectuée à un seul moment ne reflète qu'une partie de l'exposition subie par un individu tout au cours de sa vie. Il est possible que les niveaux des années précédentes soient à l'origine des effets observés lors d'une

évaluation ponctuelle. Pour tenter d'élucider cette question, nous avons évalué quantitativement les effets de l'exposition passée (2000) et actuelle (2001) au mercure sur les fonctions motrices (dextérité manuelle, mouvements coordonnés, mouvements fins) et sensorielle (sensibilité tactile) chez les individus âgés de 15 ans et plus de la communauté riveraine de Brasilia Legal, en Amazonie brésilienne.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

PLAN DE L'ÉTUDE ET POPULATION

Deux études transversales ont été réalisées dans la communauté de Brasilia Legal (3°59'00''S, 55°30'00''W), village situé sur les rives de la rivière Tapajós. Localisée à plus de 250 Km en aval des premières zones d'exploitation de l'or, la source d'exposition au mercure de cette population est la consommation de poissons. Le nombre de riverains qui composent cette population est de 555 individus, distribués entre 270 enfants/adolescents (âgés de 0-14 ans) et 285 adultes (≥ 15 ans). Pour réaliser ces études, deux missions scientifiques ont été menées en mars-avril 2000 (saison des basses eaux) et septembre-octobre 2001 (saison des hautes eaux). De maison en maison, avec l'aide d'une sage-femme du village, les personnes adultes ont été invitées à participer à l'étude sur une base volontaire.

En 2000, 108 personnes (60 femmes et 48 hommes), représentant 37,9% de la population adulte, ont été évaluées. Une année plus tard, nous avons invité les personnes évaluées l'année précédente à participer dans une seconde étude. Soixante-dix-sept personnes (28 hommes et 48 femmes), représentant 70.3% de l'échantillon original de l'année 2000, ont été réévaluées. Pour les présentes analyses, 25 individus ont été exclus pour les raisons suivantes: accident vasculaire cérébral (AVC) (6), contact avec le mercure en zone d'orpaillage (7), teneur en mercure dans les cheveux $\geq 50\mu\text{g/g}$ (2), questionnaire incomplet (3), absence d'échantillon de cheveux (2) et de sang (5). Les analyses portent donc sur 51 personnes (34 femmes et 17 hommes).

QUESTIONNAIRE

Tous les participants ont répondu à un questionnaire administré sous forme d'une entrevue individuelle. Diverses informations sur le répondant (sexe, âge, lieu de naissance, lieu d'origine, etc.); sur la santé (générales et spécifiques), l'histoire médicale et des symptômes; sur les variables potentiellement confondantes (consommation d'alcool et tabac, etc.); sur les conditions de travail (afin d'évaluer les risques d'exposition à d'autres agents chimiques) et finalement sur les habitudes alimentaires du répondant (afin de caractériser le régime alimentaire de la communauté) ont été récoltées.

EXPOSITION AU MERCURE

Nous avons adopté la même procédure pour l'échantillonnage de cheveux et de sang pour les études des années 2000 et 2001. Des échantillons de mèches de cheveux ont été coupés de la région occipitale puis entreposés dans des sacs plastiques identifiés, la racine de la mèche agrafée à l'extérieur du sac. Les échantillons de cheveux ont été analysés au Laboratoire de Santé des Autochtones et des Premières Nations, Santé Canada (Ottawa). Les mèches ont été coupées en segments de 1 centimètre et chaque centimètre a été analysé pour la détermination des niveaux de mercure total et inorganique. Les niveaux de mercure ont été déterminés, selon la méthode décrite par Farant *et al.* (1981), par la technique de spectrométrie de l'absorption atomique par la technique à la vapeur froide (CVAA), en utilisant un moniteur UV à mercure. Les niveaux de méthylmercure ont été calculés par la différence entre le mercure total et le mercure inorganique.

Les échantillons de sang ont été analysés au Centre de Toxicologie du Québec (Québec) pour la détermination du contenu de mercure total et mercure inorganique. Les échantillons de sang, prélevés par une infirmière dans des Vacutainers[®] de 7 ml (Becton-Dickinson) avec anticoagulant, ont été analysés par la technique de spectrométrie de l'absorption atomique par la technique à la vapeur froide (CVAA). Les niveaux de méthylmercure ont été calculés par la différence entre le mercure total et le mercure

inorganique. Le contrôle de qualité analytique a été assuré par l'utilisation d'échantillons standards de cheveux et de sang du Programme d'Intercalibration de Santé Canada, Ottawa, Canada.

ÉVALUATION DES FONCTIONS MOTRICES ET SENSORIELLES

Une batterie de tests neurocomportementaux a été administrée. Ces derniers permettent évaluer diverses fonctions neurologiques: la dextérité manuelle (test Santa Ana-version Helsinki; Johnson, 1987), les mouvements moteurs fins (test Grooved Pegboard; Rice, 1989; Cherry, Venables et Waldron, 1984), la sensibilité tactile (test Esthésiomètre; Ninomiya et Ekino, 2002) et les mouvements coordonnés (test de Tremblement; Netterstrom et al., 1996; Edwards et Beuter, 1997, Beuter et al., 1999; Biernat et al., 1999) (Figure 1). À l'exception du test de Tremblement, administré uniquement pendant l'année 2001, tous les tests ont été administrés en 2000 et 2001.

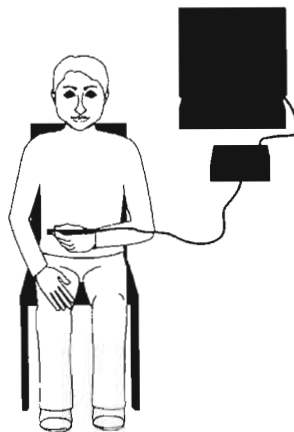


Figure I. Représentation schématique du test de Tremblement développé par Danish Product Development Ltd. (DPD). Source: Edwards et Beuter (1997).

ANALYSES STATISTIQUES

Des statistiques descriptives ont été utilisées pour décrire les caractéristiques de la population, l'exposition au mercure et les résultats aux performances neurofonctionnelles. Les relations entre les niveaux de mercure et les résultats des performances ont été testés par des analyses de régression multiples, qui tiennent compte l'influence des variables potentiellement confondantes. L'identification de ces variables a été réalisée en utilisant des analyses de régressions simples et celles qui avaient une probabilité $p \leq 0.1$ ont été retenues. Les résultats des performances pour tous les tests administrés dans la présente étude ont été mis en relation avec l'exposition passée ou actuelle au mercure. Le seuil de signification utilisé a été de $p \leq 0.05$ et les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel StatView 5.0 (Statistical Analysis System Institute Inc, 1992-98.).

RÉSULTATS

Les caractéristiques sociodémographiques de cette population sont présentées dans le Tableau I. On observe que les participants sont relativement jeunes et présentent une moyenne d'âge inférieure à 40 ans, avec un niveau moyen de scolarité de 6 ans. Les femmes, par rapport aux hommes, présentent le plus grand pourcentage de participation à l'étude (72.5%). L'analyse quantitative de la consommation d'alcool révèle que 6 personnes (11.8 %) ont cessé de boire de l'alcool en 2001. La différence entre les personnes qui consomment du tabac, par rapport à celles qui n'ont jamais consommé, n'est pas significative. Le Tableau II présente la consommation de repas de poissons de cette communauté durant la semaine précédant le recensement. L'espèce piscivore *Pescada* et les espèces non-piscivores *Aracu*, *Jaraqui* et *Pacu*, ont été consommées plus de 7 fois par semaine en 2000 et 2001.

Tableau I. Description de la population.

Caractéristiques	2000		2001	
	n	$\bar{x} \pm \sigma^a$	n	$\bar{x} \pm \sigma^a$
Âge (ans)	51	35.8±13.7	51	37.4±13.6
Scolarité (ans)	51	6.1±2.6	51	6.2±2.4
Sexe				
Femme	37	72.5		
Homme	14	27.5		
	n	%	n	%
Consommation d'alcool				
Boit	34	66.6	28	54.9
Ne boit pas	17	33.3	23	45.1
Consommation de tabac ^b				
Fumeur	5	12.5	4	10.0
Non-fumeur	34	85.0	36	90.0

^a $\bar{x} \pm \sigma$: moyenne \pm écart-type ^b données sur la consommation de tabac pour 39 individus

Tableau II. Consommation de repas de poissons durant la semaine précédant le recensement.

	Avril – mai 2000 (136 repas)	Septembre – octobre 2001 (169 repas)
<i>Espèces piscivores</i>		
Dourada	7	0
Filhote	3	7
Pescada	18	14
Piranha	2	8
Pirarucu	6	3
Tucunaré	4	25
TOTAL	42 (31 %)	60 (36 %)
<i>Espèces non-piscivores</i>		
Aracu	42	13
Bararua	0	6
Caratinga	6	27
Jaraqui	10	21
Pacu	30	39
Tambaqui	6	1
TOTAL	94 (69 %)	109 (64 %)

Le Tableau III présente la concentration de mercure capillaire (premier centimètre) et sanguine chez les adultes de Brasilia Legal. Ces résultats mettent en évidence des variations saisonnières des niveaux de mercure total et méthylmercure dans les cheveux de l'ordre de 14.5 % (1.5 µg/g) (Wilcoxon, $p \leq 0.01$). Ces variations sont beaucoup plus prononcées dans le sang (Wilcoxon, $p \leq 0.001$). En 2000, les teneurs en méthylmercure dans les cheveux (premier centimètre) ont varié de 87.0 % à 100.0 % (moyenne: 95.3 %), alors qu'en 2001, de 69.6 % à 100.0% (moyenne: 95.2 %). En 2000 comme en 2001, les hommes présentent des niveaux de mercure total dans les cheveux et dans le sang significativement plus élevés comparativement aux femmes (Tableau IV). Lors de l'étude de 2001, la variable âge présente une corrélation significative avec les niveaux de mercure total dans le sang ($p \leq 0.05$) et une corrélation à la limite du seuil de signification avec les niveaux de mercure dans les cheveux ($p=0.06$). L'analyse des niveaux de mercure pour l'étude réalisée en 2000 ne montre pas de relation entre l'âge et les concentrations de mercure total dans les cheveux et dans le sang.

Tableau III. Concentration de mercure capillaire et sanguine chez les adultes de Brasilia Legal (n=51).

<i>Bioindicateur</i>	2000		2001	
	Min-Max	$\bar{x} \pm \sigma^a$	Min-Max	$\bar{x} \pm \sigma^a$
<i>Cheveux</i>				
Hg total (µg/g)	1.2-40.1	11.7±7.0	1.8-27.8	10.0±6.5**
Hg inorganique (µg/g)	-0.5-3.8	0.7±0.8	-0.2-3.0	0.5±0.6
Hg méthylique (µg/g)	1.2-36.3	11.0±6.2	1.6-26.5	9.4±6.0**
% Hg méthylique (µg/g)	0.87-100	0.96±0.05	0.70-100	0.95±0.06
<i>Sang</i>				
Hg total (µg/L)	3.4-163.1	37.0±25.5	3.8-86.2	27.6±17.7***
Hg inorganique (µg/L)	1.2-13.0	4.5±2.1	1.6-12.0	4.1±2.4
Hg méthylique (µg/L)	2.2-150.1	32.6±23.8	2.2-74.3	23.5±15.6***
% Hg méthylique (µg/L)	0.60-0.97	0.86±0.06	0.48-0.91	0.83±0.08***

^a $\bar{x} \pm \sigma$: moyenne ± écart-type Wilcoxon : *** $p \leq 0.001$; ** $p \leq 0.01$; * $p \leq 0.05$

Tableau IV. Niveaux de mercure total chez les hommes et chez les femmes pendant l'année 2000 et 2001 (n=51).

<i>Bioindicateur</i>	n	2000		2001	
		$\bar{x} \pm \sigma^a$	M-W ^b P	$\bar{x} \pm \sigma^a$	M-W ^b P
<i>Cheveux</i>					
Hg total ($\mu\text{g/g}$)					
femmes	37	9.9 \pm 4.9		8.7 \pm 5.8	
hommes	14	16.5 \pm 9.2	≤ 0.01	13.5 \pm 7.1	≤ 0.05
total	51	11.7 \pm 7.0		10.0 \pm 6.5	
<i>Sang</i>					
Hg total ($\mu\text{g/L}$)					
femmes	37	29.0 \pm 13.5		23.7 \pm 16.6	
hommes	14	58.2 \pm 36.5	≤ 0.001	37.9 \pm 17.1	≤ 0.01
total	51	37.0 \pm 25.5		27.6 \pm 17.7	

^a $\bar{x} \pm \sigma$: moyenne \pm écart-type^b Mann-Whitney

Les résultats présentés dans le tableau V expriment la moyenne de chacun des tests neurocomportementaux réalisés avec la main dominante et non-dominante de l'ensemble des participants. Il n'y a pas de différences des performances neurofonctionnelles entre les hommes et les femmes à l'exception de la sensibilité tactile et de l'intensité des tremblements. D'après ces tests, les hommes ont obtenu des valeurs significativement plus élevées que les femmes pour la sensibilité tactile (3.5 \pm 1.0 versus 2.8 \pm 0.3; $p \leq 0.01$) et pour l'intensité des tremblements avec la main droite (0.12 \pm 0.3 versus 0.10 \pm 0.2; test t non-apparié; $p \leq 0.01$) et la main gauche (0.12 \pm 0.3 versus 0.09 \pm 0.2; test t non apparié; $p \leq 0.01$). Nous avons aussi observé une décroissance significative des performances neurofonctionnelles sur les différents tests neurocomportementaux lié à l'âge des individus.

Tableau V. Résultats de la batterie de tests neurocomportementaux administrée durant l'année 2000 et 2001 (n=51).

Test	2000		2001	
	$\bar{x} \pm \sigma^a$	Étendue	$\bar{x} \pm \sigma^a$	Étendue
<i>Santa Ana</i> (nombre)				
Main dominante	20.4±4.5	6.0-31.0	19.7±3.8	10.0-26.5
Main non-dominante	19.1±3.7	9.5-26.0	18.4±3.5	10.0-26.0
<i>Grooved Pegboard</i> (temps)				
Main dominante	69.9±15.1	53.5-127.0	64.5±12.6	47.5-99.0
Main non-dominante	75.0±16.2	54.5-120.0	67.8±10.7	50.5-104.0
<i>Esthésiomètre</i> (écart minimal)	3.0±0.8	2.0-6.0	3.0±0.6	2.0-4.0
<i>Tremblement</i>				
Main droite				
Intensité (m/s^2)			0.10±0.03	0.05-0.19
Fréquence centrale (Hz)			7.5±1.2	5.2-10.9
Dispersion de fréquence (Hz)			3.2±0.6	1.6-4.3
Indice harmonique			0.92±0.04	0.82-0.97
Main gauche				
Intensité (m/s^2)			0.10±0.03	0.05-0.21
Fréquence centrale (Hz)			7.4±1.3	3.8-10.2
Dispersion de fréquence (Hz)			3.6±0.6	1.7-4.8
Indice harmonique			0.89±0.04	0.79-0.96

^a $\bar{x} \pm \sigma$: moyenne \pm écart-type

☞: test non-administré

Le Tableau VI montre les résultats de tests neurocomportementaux administrés en 2000 en relation avec les taux de mercure du moment. Une diminution significative de la dextérité manuelle (test Santa Ana) avec l'augmentation des niveaux de mercure total et de méthylmercure dans le sang a pu être identifiée ($p \leq 0.05$). De même, nous avons observé une relation à la limite du seuil de signification allant dans le même sens avec les niveaux de mercure total et méthylmercure dans les cheveux ($p=0.06$). Les résultats de l'évaluation des mouvements moteurs fins (test Grooved Pegboard) ont révélé une diminution très significative de la motricité (main non-dominante) en relation avec les niveaux de mercure total et méthylmercure ($p \leq 0.01$) dans les cheveux. Aucune relation n'a pas été trouvée pour le test Esthésiomètre.

Tableau VI. Résultats des analyses de régressions multiples entre les résultats de tests neurocomportementaux administrés en 2000 et les taux de mercure total et méthylmercure dans les cheveux et dans le sang de l'année 2000 (n=51).

Tests réalisés en 2000	Exposition 2000			
	Cheveux ($\mu\text{g/g}$)		Sang ($\mu\text{g/L}$)	
	Hg total β^a	MeHg β^a	Hg total β^a	MeHg β^a
<i>Santa Ana</i> (nombre)				
Main dominante	-0.273	-0.272	-0.314*	-0.318*
Main non-dominante	-0.203	-0.204	-0.174	-0.184
<i>Grooved Pegboard</i> (seconds)				
Main dominante	0.206	0.208	0.054	0.056
Main non-dominante	0.293**	0.296**	0.151	0.156
<i>Esthésiomètre</i> (écart minimal)	-0.154	-0.157	-0.160	-0.155

β^a : coefficient beta standardisé Régression multiple: ** $p \leq 0.01$; * $p \leq 0.05$

Les résultats de tests neurocomportementaux administrés en 2001 en relation aux taux de mercure du moment sont exposés dans le tableau VII. La dextérité manuelle (main dominante) présentait une diminution significative associée à l'augmentation des niveaux de mercure total dans les cheveux ($p \leq 0.05$). Des relations similaires ont été observées avec les niveaux de mercure dans le sang. Les résultats obtenus avec la main non-dominante, montrent une diminution encore plus significative de la dextérité manuelle en lien avec les niveaux de mercure total et méthylmercure dans les cheveux ($p \leq 0.01$). Les relations entre les résultats obtenus avec la main non-dominante et les niveaux de mercure dans les cheveux et dans le sang sont au seuil de signification, soit $p \leq 0.05$. Aucune relation n'a été identifiée lors de l'analyse des résultats du test de Tremblement.

Tableau VII. Résultats des analyses de régressions multiples entre les résultats de tests neurocomportementaux administrés en 2001 et les taux niveaux de mercure total et méthylmercure dans les cheveux et dans le sang de l'année 2001 (n=51).

Tests réalisés en 2001	Exposition 2001			
	Cheveux (µg/g)		Sang (µg/L)	
	Hg total β ^a	MeHg β ^a	Hg total β ^a	MeHg β ^a
<i>Santa Ana</i> (nombre)				
Main dominante	-0.282*	-0.277*	-0.268*	-0.269*
Main non-dominante	-0.353**	-0.338**	-0.286*	-0.291*
<i>Grooved Pegboard</i> (seconds)				
Main dominante	0.081	0.081	0.105	0.105
Main non-dominante	0.115	0.113	0.117	0.116
<i>Esthésiomètre</i> (écart minimal)				
<i>Tremblement</i>				
Main droite				
Intensité (m/s ²)	0.034	0.018	0.032	0.027
Fréquence centrale (Hz)	-0.060	-0.073	-0.120	-0.119
Dispersion de fréquence (Hz)	-0.233	-0.239	-0.250	-0.240
Indice harmonique	0.171	0.189	0.202	0.199
Main gauche				
Intensité (m/s ²)	0.076	0.073	0.076	0.078
Fréquence centrale (Hz)	0.257	0.247	0.172	0.190
Dispersion de fréquence (Hz)	0.103	0.109	0.062	0.072
Indice harmonique	-0.249	-0.251	-0.211	-0.213

β^a: coefficient beta standardisé Régression multiple: **p ≤ 0.01; *p ≤ 0.05

Le tableau VIII présente les résultats des analyses de régressions multiples pour les tests administrés en 2001 en relation aux taux de mercure de l'année précédente. De façon générale, on observe une décroissance encore plus significative des résultats du test Santa Ana en lien avec l'augmentation des niveaux de mercure total dans les cheveux et dans le sang (p ≤ 0.01).

Tableau VIII. Résultats des analyses de régressions multiples entre les résultats de tests neurocomportementaux administrés en 2001 et les niveaux de mercure dans les cheveux et dans le sang de l'année 2000 (n=51).

Tests réalisés en 2001	Exposition 2000			
	Cheveux (µg/g)		Sang (µg/L)	
	Hg total β ^a	MeHg β ^a	Hg total β ^a	MeHg β ^a
<i>Santa Ana</i> (nombre)				
Main dominante	-0.415**	-0.414**	-0.352*	-0.340*
Main non-dominante	-0.424**	-0.418**	-0.371**	-0.365**
<i>Grooved Pegboard</i> (seconds)				
Main dominante	0.159	0.165	0.092	0.095
Main non-dominante	0.126	0.131	0.091	0.090
<i>Esthésiomètre</i> (écart minimal)	0.067	0.054	0.180	0.188
<i>Tremblement</i>				
Main droite				
Intensité (m/s ²)	-0.035	-0.031	-0.073	
Fréquence centrale (Hz)	-0.073	-0.086	-0.114	-0.117
Dispersion de fréquence (Hz)	-0.136	-0.145	0.164	-0.151
Indice harmonique	0.232	0.234	0.187	0.174
Main gauche				
Intensité (m/s ²)	0.027	0.028	0.040	0.039
Fréquence centrale (Hz)	0.271*	0.259	0.285*	0.293*
Dispersion de fréquence (Hz)	0.228	0.223	0.195	0.205
Indice harmonique	-0.216	-0.219	-0.205	-0.210

β^a: coefficient beta standardisé Régression multiple: **p ≤ 0.01; *p ≤ 0.05

Les résultats du test de Tremblement montrent une augmentation significative de la fréquence centrale (main gauche) associée à l'augmentation des niveaux de mercure total dans les cheveux et les niveaux de mercure total et méthylmercure dans le sang (p ≤ 0.05). Une tendance à l'augmentation de l'indice harmonique (main droite) associée à l'augmentation des niveaux de mercure total et méthylmercure dans les cheveux a aussi été détectée. Aucune autre relation n'a été identifiée.

DISCUSSION

Depuis plusieurs années, on s'interroge sur les conséquences à long terme de l'exposition à des faibles niveaux de mercure sur le système nerveux. Bien que les évidences actuelles démontrent des effets lors de l'exposition aiguë au mercure, il ne fait pas négliger l'impact des expositions successives à de faibles doses que l'individu peut subir tout au cours de sa vie. La présente étude fournit des évidences importantes sur l'altération de certaines fonctions motrices associées de façon plus prononcée à l'exposition passée au mercure, comparativement à celle récente, chez la population riveraine de Brasília Legal.

Généralement, lorsqu'un individu consomme du poisson ayant des niveaux élevés de mercure, on peut supposer qu'il a principalement été exposé à du méthylmercure, compte tenu de ce qui est connu de la pharmacologie du mercure. L'investigation sur la consommation de poissons peut nous donner une idée générale de ce qu'aurait pu possiblement être son exposition au mercure. Dans cette étude, lorsqu'on examine la variation dans le pourcentage total de poissons consommés d'une année à l'autre, en 2001, on observe une légère augmentation de la consommation de poissons piscivores et une diminution dans la consommation de poissons non-piscivores au tour de 5%. Ce fait n'est pas surprenant puisqu'il s'agit de deux saisons différentes. On remarque une diminution significative des niveaux de mercure total dans les cheveux et dans le sang (Wilcoxon, $p \leq 0.01$ et $p \leq 0.001$, respectivement).

Les niveaux de mercure dans les cheveux de cette population sont similaires à ceux retrouvés chez d'autres populations habitant sur le bord du fleuve Tapajós (Akagi *et al.*, 1995; Lebel *et al.*, 1996, 1997, 1998; Malm *et al.*, 1995) et d'autres régions d'Amazonie brésilienne (Barbosa *et al.* 1995; Barbosa *et al.* 1998; Boischio et Cernichiari, 1998; Boischio et Henshel, 1996; Malm *et al.*, 1990). Dans la présente étude, les hommes présentent des niveaux de mercure total dans les cheveux et dans le sang significativement plus élevés comparativement aux femmes. Ces résultats sont en accord avec les études qui ont étudié cette même relation (Grandjean *et al.*, 1992; Santos

et al., 2000; Fréry *et al.*, 2001). Cependant, d'autres études n'ont pas trouvé de différences entre les genres (Lebel *et al.*, 1997; Hacon *et al.*, 2000; Boischio et Henshel, 2000; Dolbec *et al.*, 2001). Effectivement, cette différence pourrait s'expliquer par des différences de la quantité de poissons consommée par les hommes et les femmes. En ce qui concerne l'âge, on observe une corrélation significative et positive avec les niveaux de mercure total dans le sang en 2001 ($p \leq 0.05$). L'analyse des niveaux de mercure total dans les cheveux en fonction de l'âge a aussi révélé une corrélation positive à la limite du seuil de signification ($p=0.06$). Aucune relation n'a été trouvée avec les niveaux de mercure de l'année 2000.

Des études portant sur les effets du mercure sur le système nerveux des populations riveraines en Amazonie brésilienne, plus particulièrement dans la région du Tapajós, démontrent que l'exposition à des faibles doses est constante (Lebel *et al.*, 1997; Dolbec *et al.*, 2000) et qu'elle diminue sensiblement la dextérité manuelle chez les adultes (Lebel *et al.*, 1996, 1998; Dolbec *et al.*, 2000) et chez les enfants (Grandjean *et al.*, 1999). En effet, les résultats du test Santa Ana, obtenus durant l'année 2000, démontrent une diminution significative de dextérité manuelle associée à l'augmentation des niveaux de mercure dans le sang ($p \leq 0.05$) Une année plus tard nous avons observé des relations similaires ($p \leq 0.01$ et $p \leq 0.05$).

Les résultats de l'épreuve de rapidité des mouvements moteurs fins, évaluée à l'aide du test du Grooved Pegboard, ont révélé une augmentation très significative du temps pour effectuer le test en fonction de l'augmentation des niveaux de mercure total et méthylmercure dans les cheveux pour la main non-dominante ($p \leq 0.01$) durant l'année 2000. Ces résultats sont en accord avec des études réalisées chez les humains (Dolbec *et al.*, 2000) et avec le modèle animal (Sakamoto, 1993, Rice, 1989).

Les patrons du tremblement, associés à l'exposition au mercure, peuvent potentiellement être utilisés comme un indicateur de l'intégrité du système nerveux (Langolf *et al.*, 1978; Chapman *et al.*, 1990; Netterstrom *et al.*, 1996; Edwards et Beuter, 1997). L'intensité est reconnue comme étant le plus important indicateur de l'irrégularité

du tremblement (Netterstrom *et al.*, 1996, Orsnes et Sorensen, 1998). Dans la présente étude, aucune relation entre l'intensité du tremblement et l'exposition au mercure n'a pas été trouvée. Par contre, nous avons observé un profil différentiel de l'intensité (main gauche) en fonction de l'âge, connue pour exercer une influence sur l'augmentation graduelle de l'intensité du tremblement (Elble *et al.*, 1995). L'intensité était plus élevée chez les individus âgés de moins de 40 ans comparativement à ceux de plus de 40 ans ($p \leq 0.01$). Ces résultats suggèrent une contribution de l'exposition antérieure au mercure, ce qui pourrait éventuellement entraîner des dommages importants chez les jeunes adultes.

Nous avons également observé une augmentation de la fréquence centrale du tremblement en fonction de l'exposition au mercure. Cette relation pourrait être indicatrice des dommages dans les structures cellulaires tels que mécanismes spinaux (motoneurones) et supra-spinaux (vision) (Marsden, 1984, Stephens et Taylor, 1974). Autre que l'intensité et la fréquence centrale, nous avons utilisé deux nouvelles mesures dans l'analyse du tremblement, soit la dispersion de la fréquence et l'indice harmonique. Selon Beuter *et al.* (1999), le tremblement normal est irrégulier et possède un indice harmonique bas. Ici, nous avons constaté une augmentation de l'indice harmonique associée à l'augmentation de l'exposition au mercure. Contrairement à nos résultats, les données obtenues par Beuter et Edwards (1998) montrent une diminution de l'harmonicité du tremblement chez les Cris exposés au mercure et une augmentation chez les individus du groupe contrôle. Les différences méthodologiques utilisées d'une étude à l'autre dans l'évaluation du tremblement pourraient être la cause des différences observées. Cette différence pourrait également s'expliquer par les profils temporels d'exposition chez ces deux populations ; en Amazonie, l'exposition est continue depuis plusieurs années alors que chez les Cris, elle était beaucoup plus basse que dans le passé. Aucune relation n'a été observée entre la dispersion de la fréquence et l'exposition au mercure.

D'après les données actuellement disponibles dans la littérature, on note que l'élucidation des atteintes au système nerveux causées par l'exposition chronique à des

faibles niveaux de mercure constituent toujours le point cible des recherches scientifiques. Plusieurs études ont examiné les effets neurocomportementaux associés à l'exposition récente au mercure. Par ailleurs, peu d'entre elles ont examiné la relation entre l'exposition à des niveaux passés de mercure et les déficits des fonctions neurophysiologiques récentes. Bien que nos résultats ne représentent sans doute qu'une partie de la durée totale d'exposition au mercure sur la vie d'un individu, ils indiquent que les altérations observées étaient étroitement associées à l'exposition à des niveaux passés de mercure. Les résultats de dextérité manuelle obtenus à l'aide du test Santa Ana (version Helsinki) appuient cette hypothèse. Il faut mentionner que de tous les tests neurocomportementaux utilisés dans la présente étude, le test Santa Ana était celui qui présentait la plus haute sensibilité. De plus, les résultats obtenus avec les niveaux de mercure dans le sang et dans les cheveux démontrent que ces bioindicateurs peuvent s'avérer d'excellents outils dans l'évaluation des effets du mercure.

Les asymétries trouvées dans les résultats des performances motrices indiquent que le mercure aurait particulièrement affecté les tâches exécutées par la main dominante. La présence d'une plus grande proportion de substance grise et de substance blanche dans l'hémisphère cérébral gauche pourrait expliquer cette vulnérabilité (Gur *et al.*, 1980). De plus, il est connu que, dans le système nerveux, le mercure est situé préférentiellement dans la substance grise et, par conséquent, peut causer des changements dans les fonctions du cerveau qui vont d'un retardement mental jusqu'à la mort (Madsen, 1992; Fredrikson *et al.*, 1992; Burbacker *et al.*, 1990).

En conclusion, nos résultats suggèrent que les instruments, procédures et analyses utilisés aient permis de montrer que l'exposition à des niveaux passés de mercure dans les cheveux était le meilleur prédicteur des déficits neuromoteurs observés. Le sang s'est avéré un bioindicateur important pour la détection des altérations neurocomportementales et pourrait être utilisé dans les études futures sur les effets du mercure chez les populations. Malgré le fait que les évaluations ont été réalisées sur une période de deux ans, les différences observées suggèrent que d'autres études doivent être entreprises chez

des populations similaires pour confirmer nos résultats et identifier d'autres changements précoces provoqués par l'exposition chronique au mercure.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, nous aimerions remercier les personnes de la communauté de Brasilia Legal qui ont participé à cette étude. Nous tenons également à remercier l'Université du Québec à Montréal et le personnel du CINBIOSE (Centre d'études des interactions biologiques entre la santé et l'environnement) pour leur collaboration et le Centre de Recherches pour le Développement International, pour leur soutien financier de cette étude.

RÉFÉRENCES

- Akagi, H., Malm, O., Kinjo, Y., Harada, M., Branches, F. J. P., Pfeiffer, W. C., et Kato, H. 1995. "Methylmercury pollution in Amazon, Brazil". *Science of Total Environment*, vol. 175, p. 85-96.
- Barbosa A.C., Boischio A.A., East G.A., Ferrari I., Gonçalves A., Silva P.R.M., et Cruz T.M.E. 1995. "Mercury contamination in Brazilian Amazon: environmental and occupational aspects". *Water, Air, and Soil Pollution*, vol. 80, p. 109-121.
- Barbosa, A.C., Silva, S.R.L., et Dórea, J.G. 1998. "Concentration of mercury in hair of indigenous mothers and infants from the Amazon Basin". *Arch Environ Contam Toxicol*, vol 34, p. 100-105.
- Beuter A., et Edwards R. 1998. "Tremor in Cree Subjects Exposed to methylmercury: A Preliminary Study". *Neurotoxicology and Teratology*, vol. 20(6), p. 581-589.
- Biernat H., Ellias S.A., Wermuth L., et al. 1999. "Tremor frequency patterns in mercury vapor exposure, compared with early Parkinson's disease and essential tremor". *Neurotoxicology*, vol. 20, p. 945-952.
- Boischio A.A.P., Henshel D., et Barbosa, A.C., 1995. Mercury exposure through fish consumption by the Upper Madeira River population, Brazil-1991. *Ecosystem Health*, vol. 1, p. 177-192.
- Boischio A.A.P., D.S., et Henschel. 1996. "Risk Assessment of mercury exposure through fish consumption by the Upper Madeira River Population, Brazil-1991". *Neurotoxicology*, vol 17, p. 169-176.

- Boischio, A.A.P., et Cernichiari, E. 1998. "Longitudinal hair mercury concentration in riverside mothers along the Upper Madeira River (Brazil)". *Environmental Research (Section A)*, vol 77, p. 79-83.
- Chapman L. J, Sauter, S. L., Henning, K. A., Dodson, V. N., Reddan, W. G., et Mattheus, C. G. 1990. "Differences in frequencies of finger tremor on otherwise asymptomatic mercury workers". *Br. J. Ind. Med.*, vol. 47, p. 838-843.
- Cherry N., H. Venables et H. A. Waldron. 1984. "Description of the tests in the London school of hygiene test battery". *Scandinavian Journal of Work and Environmental Health*, vol. 10, suppl. 1, p. 18-19.
- Cleary D.N. 1990. *An anatomy of a gold rush*. Iowa City: University of Iowa Press, 245p.
- Després, C., Lamoureux, D., et Beuter, A. 2000. "Standardization of a neuromotor test battery: The CATSYS system". *Neurotoxicology*, vol. 21, p. 1-11.
- Dolbec J., Mergler D., Passos C.J., Morais S.S. et Lebel J. 2000. "Methylmercury affects motor performance in an amazonian riveraine population". *International Archives of Occupational and Environmental Health*.
- Edwards, R. et Beuter, A. 1997. "Sensitivity and specificity of a portable system measuring tremor to classify subjects with and without neurological deficits". *Neurotoxicology and Teratology*, vol. 19, p. 95-104.
- Farant J.P., D. Brisset, L. Moncion, L. Bigrasand, et A. Chartrand. 1981. "Improved cold vapor atomic absorption technique for the microdetermination of total and inorganic mercury in biological samples". *Journal of Analytical Toxicology*, vol. 5, p. 47-51.
- Fawer R. F., de Ribaupierre Y., Guillemin M. P., Berode M., Lob M. 1983. "Measurement of hand tremor induced by industrial exposure to metallic mercury". *Br. J. Ind. Med.*, vol. 40, p. 204-208.
- Grandjean, P., White, R.F., Nielsen, A., Cleary, D., De Oliveira Santos, E.C. 1999. Methylmercury neurotoxicity in Amazonian children downstream from gold mining. *Environmental Health Perspectives*, vol 107(7), p. 587-591.
- Harada M. 1995. "Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution". *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 25(1), p. 1-24.
- Johnson B. L. 1987. "Recommended Neurobehavioral Test Methods". In *Prevention of Neurotoxic Illness in Working Populations*, sous la dir de B. L. Johnson, p. 169-209. Chichester: John Wiley & Sons, pour l'Organisation Mondiale de la Santé.

- Kinjo, Y., Higashi, H., Nakano, A., Sakamoto, M., et Sakai, R. 1993. "Profile of subjective complaints and activities of daily living among current patients with Minamata disease after 3 decades". *Environ Res.*, vol, 63, p. 241-251.
- Lacerda L. D., et W. Salomons. 1991. "Mercury in the Amazon: a chemical time bomb ?" Report sponsored by the Dutch Ministry of Housing, Physical Planning and Environment. Chemical Time Bomb Project, 47 p.
- Langolf G. D., Chaffin D. B., Henderson R., et Whittle H. P. 1978. "Evaluation of workers exposed to elemental mercury using quantitative tests of tremor and neuromuscular functions". *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, vol. 39, p. 976-984.
- Lebel J., Mergler D., Lucotte M., Amorim M., Dolbec J., Miranda D., Arantes G., Rheault I., Pichet P. 1996. "Evidence of early nervous system dysfunction in Amazonian populations exposed to low-levels of methylmercury". *Neurotoxicology*, vol. 17, p. 157-168.
- Lebel J., Roulet M., Mergler D., Lucotte M., et Larribe F. 1997. "Fish diet and mercury exposure in a riparian Amazon population". *Water, Air and Soil Pollution*, vol. 97, p. 31-44.
- Lebel J., Mergler D., Branches F., Lucotte M., Amorim M., Larribe F., et Dolbec J. 1998. "Neurotoxic effects of low-level methylmercury contamination in the Amazon basin". *Environ. Res.*, vol. 79, p. 20-32.
- Malm O., W. C. Pfeiffer, C. M. M. Souza et R. Reuther. 1990. "Mercury pollution due to gold-mining in the Madeira River basin, Brazil". *Ambio*, vol. 19, p. 11-15.
- Malm O., Castro M.B., Bastos W.R., Branches F.P.J., Guimarães J.R.D., Zuffo C.E., et Pfeiffer W.C. 1995. "An assessment of Hg pollution in different goldmining areas, Amazon Brazil". *The Science of the Total Environment*, vol 175, p. 127-140.
- Netterstrøm, B., Guldager, B., et Heebøll, J. 1996. "Acute mercury intoxication examined with coordination ability and tremor". *Neurotoxicol. Teratol.*, vol. 18, p. 505-509
- Ninomiya T. et Ekino S. 2002. "Effects of long-term methylmercury intoxication on the somatosensory cortex: I. Disorder of two-point discrimination". In: *8th International Symposium on Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health, Brescia, Italy*. P 66.
- Ørsnes, G. B., et Sørensen, P. S. 1998. "Evaluation of electronic equipment for quantitative registration of tremor". *Acta Neurol. Scand.*, vol. 97, p. 36-40.
- Pfeiffer W.C., Malm O., Souza M.M., Lacerda L.D., Silveira E.G., et Bastos W.R. 1991. "Mercury in the Madeira river ecosystem, Rondonia, Brazil". *Forest Ecology and Management*, vol. 38, p. 239-245.

- Pfeiffer W.C., Lacerda L.D., Salomons W., et Malm O. 1993. "Environmental fate of mercury from gold-mining in the Brazilian Amazon". *Environ. Rev.*, vol. 1, p. 26-37.
- Rice D.C. 1989. "Delayed neurotoxicology in monkeys exposed developmentally to methylmercury". *Neurotoxicology*, vol. 10, p. 645-650.
- Roulet M., Lucotte M., Farella N., Serique G., Coelho H., Sousa Passos C.J., De Jesus da Silva E., et Scavone de Andrade P. 1996. The relative importance of slash and burn agriculture on the presence of mercury in Amazonian forest ecosystems. In *Proceedings of the Fourth International Conference on Mercury as a Global Pollutant, August 4-8, Hamburg, Germany. P 95.*
- Roulet, M., Lucotte, M., Canuel, R., Rheault, I., Tran, S., De Freitas Goch, Y., Farella, N., Souza do Vale, R., Sousa Passos, C.J., De Jesus da Silva, E., Megler, D., Amorim, M. 1998. Dissolved and particulate mercury in the Tapajós River Basin, Brazilian Amazon. *The Science of the Total Environment*, vol 213, p. 203-211.
- Roulet M., Lucotte M., Canuel R., Farella N., Courcelles M., Guimarães J.R.D., Megler D., et Amorim M. 2000. 'Increase in mercury contamination recorded in lacustrine sediments following deforestation in the central Amazon'. *Chem.Geol.*, vol 165, p. 243-266.
- Takeuchi T., Eto K., Kinjo Y., et Tokunaga H. 1996. "Human brain disturbance by methylmercury poisoning, focusing on the long-term effect on brain weight". *Neurotoxicology*, vol. 17(1), p. 187-190.
- World Health Organization (WHO), 1989. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 86: Mercury-Environmental Aspects. World Health Organisation, Geneva.

CHAPITRE II

L'EFFET DES DIFFÉRENTES MESURES DE MERCURE TOTAL DANS LES CHEVEUX DES FEMMES AMAZONIENNES, BRÉSIL.

Silmara Morais, Donna Mergler, Carlos José Sousa Passos,
Elizete Gaspar, Sylvie de Grosbois, Ana Amélia Peixoto Boischio

Cet article sera soumis pour publication dans le *Caderno de Saude Publica*.

RÉSUMÉ

Il est reconnu que la consommation de poissons par les populations riveraines de la région amazonienne est soumise à d'importantes variations saisonnières pendant l'année, ce qui explique les variations des niveaux de mercure dans les cheveux observées. Compte tenu de la fluctuation de l'exposition, nous avons examiné l'effet des différentes mesures de mercure dans les cheveux sur la fonction motrice des 38 femmes (âgées de 16 à 66 ans) d'une communauté riveraine située sur le bord de la rivière Tapajós. Toutes les femmes ont fourni des échantillons de cheveux, répondu à un questionnaire sociodémographique et réalisé une batterie de tests neurocomportementaux comportant différents volets, soit la dextérité manuelle (Santa Ana, version Helsinki), les mouvements moteurs fins (Grooved Pegboard) et l'habilité de coordination (Tremblement, CATSYS). Les résultats des analyses de régressions multiples démontrent une perte de la dextérité manuelle (test Santa Ana) et de l'habilité de coordination (test du Tremblement) associée aux niveaux de mercure total dans les cheveux. Globalement, les plus fortes relations ont été observées entre les résultats des performances motrices et les niveaux de mercure de l'année antérieure, suggérant une contribution des expositions passées sur l'apparition des neuroeffets. Les résultats obtenus avec le test de Santa Ana indiquent une très haute sensibilité pour la détection de modifications dans la fonction motrice. En conclusion, les analyses de régressions multiples indiquent une diminution de la performance aux tests de motricité en lien avec les différentes mesures de mercure total dans les cheveux des femmes. De plus, les niveaux de mercure de l'année antérieure semblent avoir une contribution plus importante sur l'apparition des effets observés. Jusqu'à aujourd'hui, peu d'études avaient trouvé de telles relations.

Mots clés: Amazonie; motricité; CATSYS, pics de mercure; poissons; cheveux, exposition passée.

INTRODUCTION

Depuis plusieurs années, le mercure est considéré comme l'un des métaux le plus toxique rencontré dans l'environnement, à cause de son rôle, de plus en plus évident, sur l'apparition des désordres du système nerveux chez les populations humaines exposées. Plusieurs signes d'intoxication au mercure ont été démontrés à travers les cas d'expositions aiguës à court terme (WHO, 1990; Bakir *et al.*, 1973). Il y a cependant un grand questionnement à propos du niveau d'exposition au mercure à partir duquel les personnes exposées commencent à présenter des effets d'intoxication. Dans une étude de suivi de 32 enfants et leur mères, cinq ans après l'épisode de contamination mercurielle survenu en Irak, les auteurs ont conclu que la sévérité des symptômes observés chez ces individus était associée au pic de mercure dans les cheveux des mères (Amin-Zaki *et al.*, 1979). D'après les résultats obtenus par Marsh *et al.* (1987), un nombre significatif d'enfants ont démontré des signes précoces d'altérations dans la motricité ou d'un retard mental associés à des pics de mercure de plus de 100 µg/g dans les cheveux de leurs mères. Des résultats similaires ont été retrouvés chez les enfants Cris du nord du Québec (McKeown-Eyssen *et al.*, 1983). Dans cette étude, une corrélation positive a été observée entre les réflexes anormaux des tendons et du tonus musculaire chez les enfants du sexe masculin et les concentrations mercurielle dans les cheveux des mères, où le niveau maximum de mercure maternel était de 23.9 µg/g dans les cheveux.

En Amazonie brésilienne, le régime alimentaire traditionnel est composé, à certains moments de l'année, de quantités importantes de poisson. Comme le poisson constitue une excellente source de protéines de qualité et d'acides gras oméga-3, il faut soigneusement prendre en considération les risques et les bienfaits liés à sa consommation. Chez la population riveraine du Tapajós, en Amazonie brésilienne, la teneur moyenne en mercure dans les cheveux se situe entre 10 µg/g et 20 µg/g (Akagi *et al.*, 1995; Malm *et al.*, 1995; Lebel *et al.*, 1996; Dolbec *et al.*, 2001) et varie en relation avec la fréquence et le type de poisson consommé (Lebel *et al.*, 1997; Dolbec *et al.*, 2001). Lebel *et al.* (1997) suggèrent que les différences de mercure dans les cheveux observées au cours de l'année résultent des variations saisonnières des espèces de

poissons disponibles dans l'écosystème local. Effectivement, les études portant sur l'analyse séquentielle des niveaux de mercure total dans les cheveux ont montré que les pics d'exposition au mercure apparaissent durant les saisons où les riverains mangent davantage de piscivores, qui peuvent contenir des niveaux élevés de mercure (Lebel *et al.*, 1997; Dolbec *et al.*, 2001).

Les recherches menées en Amazonie ont démontré que, même en l'absence de signes cliniques de la maladie de Minamata, le mercure auquel les populations sont exposées altère le fonctionnement normal du système nerveux (Lebel *et al.*, 1996, 1998; Dolbec *et al.*, 2000). En accord avec les résultats obtenus par Lebel *et al.* (1998) auprès des habitants d'un village situé sur le bord de la rivière Tapajós, les plus fortes relations entre l'exposition et les effets observés ont été établies avec le pic de mercure total dans les cheveux. Les pics de mercure peuvent entraîner des effets néfastes qui peuvent ne pas être décelés lors de l'analyse d'un seul segment de cheveux qui est habituellement disponible pour tous les individus. Ce dernier correspond au premier centimètre coupé à partir de la racine et représente le plus récent mois d'exposition. L'analyse longitudinale des teneurs en mercure dans les cheveux fournit des informations utiles sur les variations saisonnières des niveaux d'exposition et sur l'exposition en lien avec le stade de développement de la vie des individus. Par contre, ce type d'analyse s'avère limité par la longueur des cheveux. Ainsi, les femmes sont privilégiées dans l'étude de l'analyse séquentielle des niveaux de mercure chez les populations exposées. L'objectif de la présente étude est de vérifier l'effet des différentes mesures de mercure total dans les cheveux sur la fonction motrice des femmes de la communauté riveraine de Brasilia Legal, située sur le bord de la rivière Tapajós.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

POPULATION

La présente étude a été réalisée à Brasilia Legal (3°59'00''S, 55°30'00''W) village situé sur les berges de la rivière Tapajós, en Amazonie brésilienne. Accessible

uniquement par la voie navigable à environ de 12 à 18 heures de bateau à partir de la grande ville la plus rapprochée (Santarém), ce village de près de 500 habitants est situé à environ 250 kilomètres en aval de la plus grande zone d'extraction de l'or du Brésil. Le recrutement des femmes a été considérablement simplifié par le fait que cette population avait déjà été impliquées dans les projets de différentes équipes de recherches et travaillé conjointement à bâtir certaines interventions locales. Un maximum d'informations sur les concentrations de mercure sur plusieurs mois d'exposition a pu être obtenu grâce aux longs cheveux des femmes de la communauté de Brasília Legal qui ont participé à cette étude réalisée en 2000 et 2001.

Pour mieux comprendre dans quelle mesure l'exposition au mercure pourrait nuire la santé des femmes de cette communauté, notre recherche a recueilli une vaste gamme de renseignements au moyen d'un questionnaire sociodémographique. Nous avons également prélevé des échantillons de cheveux et administré une batterie de tests de neurocomportementaux.

DÉTERMINATION DES NIVEAUX DE MERCURE DANS LES CHEVEUX

Des échantillons de cheveux ont été coupés de la région occipitale, aussi près que possible du cuir chevelu et conservés dans sacs plastiques individuels identifiés avec la racine agrafée à l'extérieur du sac. Les mèches de cheveux ont été coupées en segments de 1 centimètre, à partir du cuir chevelu, et postérieurement analysés par la technique de spectrométrie d'absorption atomique à la vapeur froide (CVAA), en utilisant un moniteur UV à mercure. L'analyse d'un centimètre de cheveux correspond approximativement à un mois d'exposition. Les analyses ont été réalisées au Laboratoire de Santé des Autochtones et des Premières Nations, Santé Canada (Ottawa), selon la méthode décrite par Farant *et al.* (1981). Le contrôle de qualité analytique a été assuré par l'utilisation d'échantillons standards de cheveux du Programme d'Intercalibration de Santé Canada, Ottawa, Canada.

Dans la présente étude, trois mesures de la concentration de mercure totale dans les cheveux ont été utilisées: celle du niveau mercure dans le premier centimètre à partir de la racine (HgT1), celle de la valeur maximale mensuelle de mercure obtenue au cours des douze mois analysés (HgT12) et la moyenne sur 12 mois (MHgT12).

ÉVALUATION DES FONCTIONS NEUROPHYSIOLOGIQUES

Les instructions en portugais ont été données oralement à tous les participants, avant de débiter l'administration des tests neurocomportementaux. Les tests neurocomportementaux rapides et simples décrits ci-dessous peuvent révéler des signes subtils d'exposition chronique aux métaux lourds. Tous les individus ont d'abord été testés sur la main dominante puis ensuite avec la main non-dominante. Chaque individu a fait l'ensemble des tests en trois heures.

Dextérité manuelle. La coordination motrice est une fonction qui nécessite l'intégration d'information et l'organisation des mouvements dans l'espace. Le test Santa Ana (version Helsinki) permet de mesurer ces fonctions (Johnson, 1987). La personne doit tourner des pions 180° aussi vite que possible, premièrement avec la main dominante et ensuite avec la main non-dominante. Les résultats sont saisis après 30 secondes. Le score est obtenu par le nombre des pions correctement placés.

Temps de réaction. La mesure du temps de réaction est une mesure classique en psychométrie. Ce test mesure la réponse de l'individu à un stimulus sonore. La tâche consiste à répondre aussi vite que possible premièrement avec la main dominante, puis avec la main non-dominante, à des stimulus sonores aléatoires en appuyant avec son pouce sur la zone grise d'un instrument en format de bâton. Le score obtenu correspond au temps (en secondes) que l'individu prend pour réagir au stimulus. Les mesures pour chaque main ont été enregistrées et montrées, en temps réel, dans un graphique sur l'écran d'un ordinateur.

Mouvements coordonnés. L'analyse des patrons du mouvement peut s'avérer un outil important dans la détection précoce de désordres neuromoteurs chez des personnes exposées à des substances neurotoxiques (Netterstrom *et al.*, 1996; Edwards et Beuter, 1997, Beuter *et al.*, 1999; Biernat *et al.*, 1999). La stabilité des mains a été mesurée à l'aide du test de Tremblement Développé par Danish Produit. Ce test mesure le tremblement dans chacune des mains pendant 10 secondes pendant lesquels la personne tient un crayon horizontalement, parallèle à l'abdomen, à 10 centimètre devant son nombril avec son index positionné à 1 centimètre de l'extrémité du crayon. Le crayon contient un micro accéléromètre bi-axial sensible dans une plaine perpendiculaire à l'axe du tube. Les vibrations de chaque main ont été enregistrées et montrées, en temps réel, dans un graphique sur l'écran d'un ordinateur.

ANALYSES STATISTIQUES

Des statistiques descriptives ont été utilisées pour décrire les caractéristiques de la population, l'exposition au mercure et les résultats des performances motrices. L'analyse de la distribution des niveaux de mercure a montré qu'ils étaient normalement distribués, ce qui nous a permis d'utiliser des tests paramétriques. Des analyses de régressions simples et multiples ont été utilisées pour vérifier l'influence de chacune des variables (l'âge, le sexe, le niveau de scolarité, la consommation d'alcool et de tabac) sur les résultats des tests neurocomportementaux. Finalement, nous avons employé des analyses de régressions multiples pour examiner la relation entre les résultats des performances aux tests appliqués et les différents mesures d'exposition de mercure total dans les cheveux, en tenant compte des variables potentiellement confondantes identifiées antérieurement. Le seuil de signification utilisé était de $p \leq 0.05$. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel StatView 5.0 (Statistical Analysis System Institute Inc, 1992-1998).

RÉSULTATS

Des quarante-huit (48) femmes participant dans la présente étude, quatre femmes ont été exclues à cause d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et cinq femmes

puisqu'elles avaient moins de 12 centimètres de cheveux. Les caractéristiques sociodémographiques du groupe final, composé de 38 femmes, sont décrites dans le Tableau I. Les femmes présentent une moyenne d'âge inférieure à 40 ans avec un niveau moyen de scolarité de 6 ans. Les informations concernant la consommation d'alcool indiquent qu'à peu près la moitié des femmes consomment des boissons alcoolisées, alors que très peu de femmes consomment du tabac.

Tableau I. Description de la population.

Caractéristiques	2000		2001	
	n	$\bar{x} \pm \sigma^a$	n	$\bar{x} \pm \sigma^a$
Age (ans)	38	35.4 ± 15.3	38	37.0 ± 15.2
Scolarité (ans)	38	5.9 ± 2.2	38	5.7 ± 2.6
	n	%	n	%
Consommation d'alcool				
Boit	17	44.7	13	35.1
Ne boit pas	21	55.3	24	64.9
Consommation de tabac				
Fumeur	3	8.1	2	5.3
Non-fumeur	34	91.4	36	94.7
Malaria ^b	7	18.4	8	21.1
Histoire de parasitose intestinale ^b	38	100	38	100

^a $\bar{x} \pm \sigma$: moyenne ± écart-type

^b nombre de réponses positives pour les 38 femmes

Les informations concernant l'exposition mercurielle chez les femmes, pendant les années 2000 et 2001, sont résumées dans le Tableau II. Grâce aux analyses séquentielles, on observe que les niveaux de mercure total dans les cheveux sont significativement plus élevés en 2000 comparativement à 2001 (Test-t; $p \leq 0.01$). Par contre, des corrélations n'ont pas été observées entre les différentes mesures de mercure total dans les cheveux et l'âge, le niveau de scolarité, la consommation d'alcool et de tabac.

Tableau II. Statistiques descriptives des paramètres de mercure total dans les cheveux: valeur du premier mois à partir de la racine (HgT1), valeur maximale sur douze mois (HgT12) et moyenne sur 12 mois (MHgT12).

Statistique	2000		Test-t	2001	
	Min-Max	$\bar{x} \pm \sigma^a$		Min-Max	$\bar{x} \pm \sigma^a$
HgT1 ($\mu\text{g/g}$)	1.2-27.2	10.6 \pm 5.6	0.02	1.8-29.3	9.1 \pm 6.2
HgT12 ($\mu\text{g/g}$)	1.9-27.2	11.9 \pm 5.9	0.01	3.2-36.9	13.5 \pm 7.8
MHgT12 ($\mu\text{g/g}$)	1.1-20.8	9.0 \pm 4.8	0.01	2.2-29.1	10.2 \pm 6.0

^a $\bar{x} \pm \sigma$: moyenne \pm écart-type

Wilcoxon : *** $p \leq 0.001$; ** $p \leq 0.01$; * $p \leq 0.05$

Le résultat de l'analyse séquentielle (Figure I) montre que les variations des concentrations de mercure total dans les cheveux des femmes (12 centimètres à partir du cuir chevelu) sont similaires au cours des deux années étudiées. Ceci est mis en évidence par l'apparition d'un pic de mercure pendant le mois d'avril de l'année 2000 (04/00) et d'un autre lors de la même période en 2001 (04/01).

Figure I. Représentation séquentielle des niveaux de mercure total dans les cheveux (12 premiers centimètres) chez les mêmes femmes pendant les années 2000 et 2001.

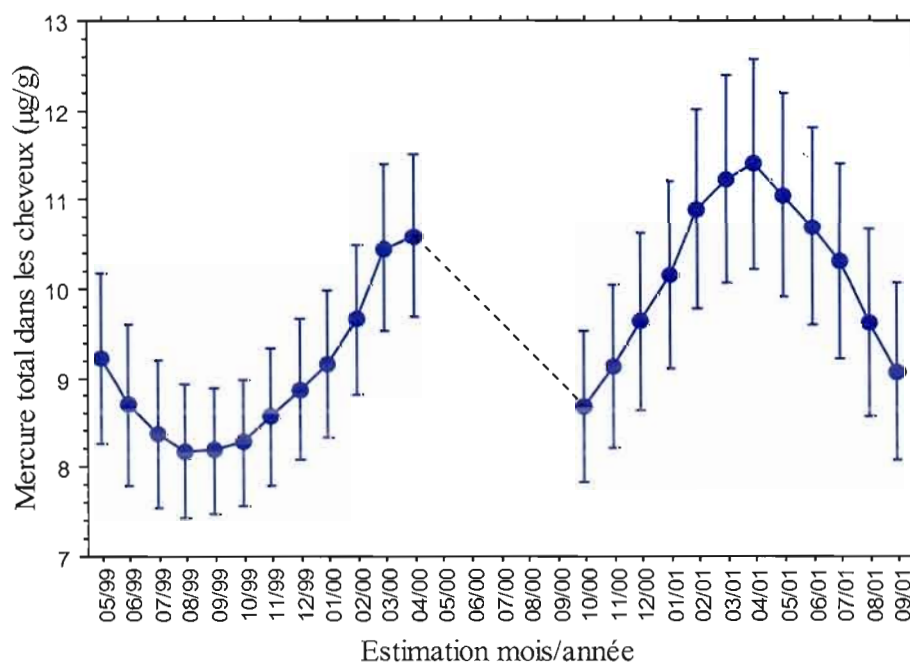


Tableau III. Résultats des analyses de régressions multiples entre les résultats des tests administrés en 2001 et les différents mesures de mercure total dans les cheveux pendant l'année 2000.

Tests	HgT1 β^b	HgT12 β^b	MHgT12 β^b
<i>Santa Ana (nombre)^a</i>			
Main dominante	-0.36*	-0.38**	-0.40**
Main non-dominante	-0.23	-0.24	-0.31
<i>Temps de Réaction (secondes)^a</i>			
Main droite			
Temps	0.14	0.17	0.20
Écart-type	0.10	0.04	0.04
Main gauche			
Temps	0.08	0.11	0.13
Écart-type	0.13	0.08	0.10
<i>Tremblement^a</i>			
Main droite			
Intensité (m/s^2)	-0.11	-0.15	-0.10
Fréquence centrale (Hz)	-0.09	-0.11	-0.14
Dispersion de fréquence (Hz)	-0.11	-0.09	-0.14
Indice harmonique	0.30	0.26	0.23
Main gauche			
Intensité (m/s^2)	-0.14	-0.17	-0.15
Fréquence centrale (Hz)	-0.09	-0.10	-0.11
Dispersion de fréquence (Hz)	-0.13	-0.13	-0.19
Indice harmonique	-0.12	-0.14	-0.18

^a Ajusté pour l'âge ^b Coefficient Beta standardisé (β)

Régression multiple: ** $p \leq 0.01$; * $p \leq 0.05$

Les résultats des analyses de régressions multiples qui examinent les effets des différentes mesures de mercure dans les cheveux sur les résultats des tests neurocomportementaux sont présentés dans le Tableau III. On observe une relation significative entre la diminution de la dextérité manuelle (main dominante) et l'augmentation de la variable HgT1 ($p=0.02$). Quand on utilise la mesure du HgT12 dans les analyses, on voit que cette variable contribue de façon plus prononcée sur la diminution de la dextérité manuelle ($p \leq 0.01$). Des résultats similaires ont été trouvés

pour la mesure du MHgT12. L'analyse des résultats du test de Tremblement montre une association à la limite du seuil significatif entre l'indice harmonique et le HgT1 de l'année 2000 ($p=0.06$). Aucune autre relation n'a été identifiée.

DISCUSSION

Nos données révèlent que l'exposition au mercure représente toujours un grand risque pour la santé des populations amazoniennes qui consomment régulièrement des poissons contaminés par ce métal. Les résultats de l'analyse séquentielle présentés ici montrent que les niveaux de mercure dans les cheveux des femmes varient selon le niveau des eaux, qui changent en fonction des saisons. Ceci est mis en évidence par l'apparition des pics de mercure les plus élevés pendant le mois d'avril, correspondant à la saison des hautes eaux, où les personnes consomment davantage les poissons piscivores. Les pics de mercure les plus bas ont été mesurés pendant la saison des basses eaux, durant laquelle leur diète est principalement composée de poissons non-piscivores. Ces résultats sont similaires à ceux trouvés par Lebel *et al.* (1997) et à l'opposé de ceux trouvés par Dolbec *et al.* (2001).

Les résultats des performances pour les tests de motricité renforcent nos connaissances sur les effets du mercure chez les populations humaines. Nous avons observé une décroissance de la dextérité manuelle en lien avec l'exposition au mercure. Les études réalisées par Lebel *et al.* (1998) et Dolbec *et al.* (2000) corroborent ces résultats. À cette découverte, on peut ajouter que les plus fortes relations ont été établies avec le pic de mercure dans les cheveux, suggérant une contribution plus élevée de cette mesure de la concentration du mercure dans l'apparition précoce des dysfonctionnements moteurs. Ces derniers résultats sont, en partie, en accord avec les données de Lebel *et al.* (1998), puisque nous avons examiné l'effet des niveaux de mercure dans les cheveux de l'année précédente sur l'examen de la fonction motrice. Il est possible que l'exposition à des pics de mercure provoque l'affaiblissement des mécanismes essentiels au maintien des fonctions normales, tout en menant précocement l'individu à des dysfonctionnements

des performances motrices. Toutefois aucune relation n'a été observée avec les résultats du test du Grooved Pegboard.

L'étude quantitative du tremblement associé à l'exposition humaine à des substances neurotoxiques, particulièrement le mercure, a été le sujet d'importantes recherches dans le domaine de la santé (Beuter et Edwards, 1998; Beuter et Geoffroy, 1996). L'analyse des résultats du test de Tremblement nous a permis de mettre en évidence une augmentation de l'indice harmonique en lien avec l'exposition à des niveaux de mercure dans les cheveux de l'année 2000. En d'autres mots, la dispersion de la fréquence chez des personnes exposées au mercure tend à être régulière. Beuter et Edwards (1998) ont trouvé des résultats différents chez la population Cris du nord du Québec, Canada. Chez les Cris, on retrouve une diminution de l'harmonicité du tremblement en lien avec l'exposition au mercure. Ces divergences des résultats peuvent être expliqués par les facteurs sociaux, économiques et culturels qui déterminent les habitudes alimentaires et qui peuvent jouer un rôle dans le transfert du mercure de l'environnement à l'être humain. Ces résultats suggèrent que la mesure de l'indice harmonique puisse être utilisée dans la détection précoce d'anomalies du mouvement chez des populations amazoniennes exposées au mercure.

Finalement, les résultats de la présente étude font ressortir que les mesures d'expositions récentes au mercure ne doivent pas être considérées comme les seuls indicateurs du risque potentiel. Nos données indiquent que l'exposition passée au mercure serait la meilleure prédictrice des neuroeffets observés. D'une part, ces données suggèrent un effet retardé qui serait causé par une série d'expositions subies par l'individu au cours de sa vie. D'autre part, ces résultats suggèrent que les neuroeffets puissent être exacerbés lors de l'exposition à un pic (niveau le plus élevé) de mercure. À partir de ces données, des études plus détaillées devraient être menées afin d'approfondir notre connaissance sur l'importance des expositions passées à des différentes concentrations de mercure sur l'apparition et la gravité des effets neurologiques chez les populations amazoniennes.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, nous aimerions remercier les personnes de la communauté de Brasilia Legal qui ont participé à cette étude. Nous remercions également le Centre de Recherches pour le Développement International pour le soutien financier. Enfin, le premier auteur a pu compter sur l'appui du CINBIOSE (Centre d'études des interactions biologiques entre la santé et l'environnement) et de l'Université du Québec à Montréal.

RÉFÉRENCES

- Akagi, H., Malm, O., Kinjo, Y., Harada, M., Branches, F. J. P., Pfeiffer, W. C., et Kato, H. 1995. "Methylmercury pollution in Amazon, Brazil". *Science of Total Environment*, vol. 175, p. 85-96.
- Amin-Zaki, L., Elhassani S., Majeed M. A., Clarkson T. W., Doherty R. A., Greenwood M., et Giovanoli-Jakubezak. 1976. "Perninatal methylmercury poisoning in Iraq". *Am. J. Dis. Child.*, vol. 130, p. 1070-1076.
- ATSDR "Agency Toxicological Profile for Mercury register". 1994. U.S. Public Health Service. T.P.-93/10.
- Bakir F., Damluji S.F., Amin-Zaki L., Murtadha Khalidi M.A., Al-Rawi N.Y., Tikriti S., Dhahir H.I., Clarkson T.W., Smith J.C., et Doherty R.A. 1973. "Methylmercury poisoning in Iraq". *Science*, vol. 181, p. 230-241.
- Barbosa A.C., Boischio A.A., East G.A., Ferrari I., Gonçalves A., Silva P.R.M., et Cruz T.M.E. 1995. "Mercury contamination in Brazilian Amazon: environmental and occupational aspects". *Water, Air, and Soil Pollution*, vol. 80, p. 109-121.
- Berlin M. 1986. "Mercury". In Friberg L., Norberg G. F., Vouk, V. B. (éd): *Handbook on the toxicology of metals*, 2nd ed., vol. II, Amsterdam, Elsevier Science Publishers: 387-445.
- Beuter, A. et Geoffroy, A. 1996. "Can tremor be used to measure the effect of chronic mercury exposure in human subjects?". *NeuroToxicology*, vol. 17, p. 213-228.
- Beuter A., et Edwards R. 1998. "Tremor in Cree Subjects Exposed to Methylmercury: A Preliminary Study". *Neurotoxicology and Teratology*, vol. 20(6), p. 581-589.

- Beuter, A. et Edwards R. 1999. "Using frequency domain characteristics to discriminate physiological and parkinsonian tremors". *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 16 (5), p. 484-494.
- Biernat H., Ellias S.A., Wermuth L., et al. 1999. "Tremor frequency patterns in mercury vapor exposure, compared with early Parkinson's disease and essential tremor". *Neurotoxicology*, vol. 20, p. 945-952.
- Boischio A.A.P., Henshel D., et Barbosa, A.C., 1995. Mercury exposure through fish consumption by the Upper Madeira River population, Brazil-1991. *Ecosystem Health*, vol. 1, p. 177-192.
- Boischio A.A.P., D.S., et Henschel. 1996. "Risk Assessment of mercury exposure through fish consumption by the Upper Madeira River Population, Brazil-1991". *Neurotoxicology*, vol 17, p. 169-176.
- Charleston J. S., Bolender R. P., Mottet N. K., Body R. L., Vahter M. E. et Bubacher T. M. 1994. "Increases in the number of reactive glia in the visual cortex of *Macaca fascicularis* following subclinical long-term methylmercury exposure". *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 129, p. 196-206.
- Cherry N., H. Venables et H. A. Waldron. 1984. "Description of the tests in the London school of hygiene test battery". *Scandinavian Journal of Work and Enviromental Health*, vol. 10, suppl. 1, p. 18-19.
- Després, C., Lamoureux, D., et Beuter, A. 2000. "Standardization of a neuromotor test battery: The CATSYS system". *Neurotoxicology*, vol. 21, p. 1-11.
- Dolbec J., Mergler D., Passos C.J., Morais S.S. et Lebel J. 2000. "Methylmercury affects motor performance in an amazonian riveraine population". *International Archives of Occupational and Environmental Health*.
- Dolbec J., Mergler D., Larribe F., Roulet M., Lebel J., et Lucotte M. 2001. "Sequential analysis of hair mercury levels in relation to fish diet of an Amazonian population, Brazil". *Sci. Total Environ.*, vol. 271, p. 87-97.
- Edwards, R. et Beuter, A. 1997. "Sensitivity and specificity of a portable system measuring tremor to classify subjects with and without neurological deficits". *Neurotoxicology and Teratology*, vol. 19, p. 95-104.
- Farant J.P., D. Brisset, L. Moncion, L. Bigrasand, et A. Chartrand. 1981. "Improved cold vapor atomic absorption technique for the microdetermination of total and inorganic mercury in biological samples". *Journal of Analytical Toxicology*, vol. 5, p. 47-51

- Fréry, N., Maillot, E., Deheeger, M., Boudou, A., et Maury-Brachet, R. 1999. Exposition au mercure de la population amérindienne wayana de Guyane: enquête alimentaire. Paris, Institut de veille sanitaire.
- Johnson B. L. 1987. "Recommended Neurobehavioral Test Methods". In *Prevention of Neurotoxic Illness in Working Populations*, sous la dir de B. L. Johnson, p. 169-209. Chichester: John Wiley & Sons, pour l'Organisation Mondiale de la Santé.
- Langolf G. D., Chaffin D. B., Henderson R., et Whittle H. P. 1978. "Evaluation of workers exposed to elemental mercury using quantitative tests of tremor and neuromuscular functions". *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, vol. 39, p. 976-984.
- Lebel J., Mergler D., Lucotte M., Amorim M., Dolbec J., Miranda D., Arantes G., Rheault I., Pichet P. 1996. "Evidence of early nervous system dysfunction in Amazonian populations exposed to low-levels of methylmercury". *Neurotoxicology*, vol. 17, p. 157-168.
- Lebel J., Roulet M., Mergler D., Lucotte M., et Larribe F. 1997. "Fish diet and mercury exposure in a riparian Amazon population". *Water, Air and Soil Pollution*, vol. 97, p. 31-44.
- Lebel J., Mergler D., Branches F., Lucotte M., Amorim M., Larribe F., et Dolbec J. 1998. "Neurotoxic effects of low-level methylmercury contamination in the Amazon basin". *Environ. Res.*, vol. 79, p. 20-32.
- Magos L., Peristianis G. C., Clarkson T. W., Brown A. Preston, S., et Snowden, R. T. 1981. "Comparative study of the sensitivity of male and female rats to methylmercury". *Arch. Toxicol.*, vol. 48, p. 11-20.
- Malm O., Castro M.B., Bastos W.R., Branches F.P.J., Guimarães J.R.D., Zuffo C.E., et Pfeiffer W.C. 1995. "An assessment of Hg pollution in different goldmining areas, Amazon Brazil". *The Science of the Total Environment*, vol 175, p. 127-140.
- Netterstrøm, B., Guldager, B., et Heebøll, J. 1996. "Acute mercury intoxication examined with coordination ability and tremor". *Neurotoxicol. Teratol.*, vol. 18, p. 505-509
- Nielsen, J. B., et Andersen, O. 1991. "Methyl mercuric chloride toxicokinetics in mice. II: Sexual differences in whole-body retention and deposition in blood, hair, skin, muscles and fat". *Pharmacol. Toxicol.*, vol. 68, p. 208-211.
- Ninomiya T. et Ekino S. 2002. "Effects of long-term methylmercury intoxication on the somatosensory cortex: I. Disorder of two-point discrimination". In: *8th International Symposium on Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health, Brescia, Italy*. P 66.
- Spry, D. J., et Wiener, J. G. 1991. *Environ. Pollut.*, vol. 71, p. 243.

- Takeuchi T., Eto K., et Hideiro t. 1989. "Mercury levels and histochemical distribution in a human brain with Minamata disease following a long-term clinical course of twenty-six years". *Neurotoxicology.*, vol. 10, p. 651-658.
- Vhater M., N. K. Mottet, L. Friberg, B. Lind, D. D. Shen, et T. Burbacher. 1994. "Speciation of mercury in the primate blood and brain following long-term exposure to methylmercury". *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 124, p. 221-229.
- Malm O., Castro M.B., Bastos W.R., Branches F.P.J., Guimarães J.R.D., Zuffo C.E., et Pfeiffer W.C. 1995. "An assessment of Hg pollution in different goldmining areas, Amazon Brazil". *The Science of the Total Environment*, vol 175, p. 127-140.
- World Health Organization (WHO), 1990. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 101: Methylmercury. World Health Organisation, Geneva.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Dans ces dernières années, une série d'études ont cherché à mieux comprendre les relations complexes entre l'exposition au mercure et la santé des populations amazoniennes. Essentiellement, ces études ont signalé la présence d'effets subtils associés à l'exposition à des faibles doses de méthylmercure sur une longue période de temps, suggérant un déséquilibre du système nerveux, même en absence de maladie. Même si les effets ne sont pas comparables à ceux survenus au Japon et en Irak, on voit qu'ils peuvent affecter les tâches journalières des personnes exposées. Ces altérations précoces pourraient, au fil du temps, compromettre de façon permanente la santé et bien être de ces individus.

Nos travaux ont permis de mettre en évidence, chez une population riveraine de la rivière du Tapajós en Amazonie nommée Brasilia Legal, des modifications de la performance motrice chez les personnes chroniquement exposées au mercure. L'information la plus importante et la plus originale de cette étude est que l'exposition au mercure provenant des années antérieures semble contribuer de façon plus importante pour l'apparition des effets neurotoxiques du méthylmercure. De façon générale, les relations dose-effet sont plus marquées avec l'exposition antérieure au mercure, suggérant une accumulation des niveaux de mercure dans les années précédentes. Il est évidemment difficile de dire si de telles altérations sont prédictrices de désordres plus graves, compte tenu de l'absence de personnes malades à l'intérieur de cette population.

Finalement, ces résultats démontrent que, dans cette région, l'exposition au mercure chez ces populations est intimement liée à la consommation de poissons et que les effets du mercure peuvent devenir plus importants au fil des années, même si les personnes sont exposés chroniquement à de faibles doses de mercure. En dépit du nombre d'individus étudiés, les résultats favorisent l'hypothèse que l'exposition au mercure des années antérieures est un déterminant important sur les effets neurotoxiques du méthylmercure. Pour les études à venir, une évaluation minutieuse des fonctions

neurophysiologiques sur plusieurs années doit être envisagée afin de nous informer sur la progression ou la régression des effets mesurés. Cela nous permettra l'élaboration de stratégies d'intervention plus efficaces avant que la maladie puisse finalement s'installer.

RÉFÉRENCES

- Akagi, H., Malm, O., Kinjo, Y., Harada, M., Branches, F. J. P., Pfeiffer, W. C., et Kato, H. 1995. "Methylmercury pollution in Amazon, Brazil". *Science of Total Environment*, vol. 175, p. 85-96.
- Allen J. W., Shanker G., Tan K.H., et Aschner W. 2002. "The Consequences of Methylmercury Exposure on Interactive Functions between Astrocytes and Neurons". *NeuroToxicology*, vol. 23, p. 755-759
- Albert, M. S. 1988. General issues in geriatric neuropsychological. In: *Geriatric Neuropsychology*. M. S. Albert et M. B. Moss, Eds, p. 3-10. The Guilford Press, New York.
- Albrecht J. 1993. "Ultrastructural evidence that mercuric chloride lowers the threshold for glutamate neurotoxicity in an organotypic culture of rat cerebellum". *Neurosci Lett.*, vol. 158, p. 55-58.
- Amin-Zaki, L., Elhassani S., Majeed M. A., Clarkson T. W., Doherty R. A., Greenwood M., et Giovanoli-Jakubezak. 1976. "Perinatal methylmercury poisoning in Iraq". *Am. J. Dis. Child.*, vol. 130, p. 1070-1076.
- Amin-Zaki, L., Elhassani, S., Majeed, M. A., Clarkson, T. W., Doherty, R. A., et Greenwood, W. 1974. "Intra-uterine mercury poisoning in Iraq". *Pediatrics*, vol. 54, p. 587-595.
- Amin-Zaki L, Majeed MA, Elhassani SB, Clarkson TW, Greenwood MR, Doherty RA. 1979. "Prenatal methylmercury poisoning. Clinical observations over five years". *Am J Dis Child.*, vol. 133(2), p. 172-177.
- Aschner, M., et Aschner, J. L. 1990. "Mercury neurotoxicity: Mechanisms of blood-brain barrier transport". *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 14 (2), p. 169-176.
- Aschner M., Du Y.L., Gannon M., et Kimelberg H. K. 1993. "Furosemide treatment reverses methylmercury-induced increases in excitatory amino acid efflux from rat primary astrocyte cultures". *Brain Res.*, vol. 602, p. 181-186.
- Aschner M., Yao C.P., Allen J.W., et Tan K.H. 1999. "Methylmercury alters glutamate transport in astrocytes". *Neurochem. Int.*, vol. 37, p. 199- 206.
- Agency Toxicological Profile for Mercury register (ATSDR). 1994. U.S. Public Health Service. T.P.-93/10.

- Bakir F., Damluji S.F., Amin-Zaki L., Murtadha Khalidi M.A., Al-Rawi N.Y., Tikriti S., Dhahir H.I., Clarkson T.W., Smith J.C., et Doherty R.A. 1973. "Methylmercury poisoning in Iraq". *Science*, vol. 181, p. 230-241.
- Barbosa A.C., Boischio A.A., East G.A., Ferrari I., Gonçalves A., Silva P.R.M., et Cruz T.M.E. 1995. "Mercury contamination in Brazilian Amazon: environmental and occupational aspects". *Water, Air, and Soil Pollution*, vol. 80, p. 109-121.
- Barbosa, A.C., Silva, S.R.L., et Dórea, J.G. 1998. "Concentration of mercury in hair of indigenous mothers and infants from the Amazon Basin". *Arch Environ Contam Toxicol*, vol 34, p. 100-105.
- Barregard, L., Svalander, C., Schutz, A., Westberg, G., Sallsten, G., Blohme, I., Molne, J., Attman, P. O., et Haglind, P. 1999. "Cadmium, mercury, and lead in kidney cortex of the general Swedish population: A study of biopsies from living kidney donors". *Environ. Health Perspect.*, vol. 107, p. 867-871.
- Berlin M. 1986. "Mercury". In Friberg L., Norberg G. F., Vouk, V. B. (éd): *Handbook on the toxicology of metals*, 2nd ed., vol. II, Amsterdam, Elsevier Science Publishers: 387-445.
- Beuter A, Larocque D, et Glass L. 1989. "Complex oscillations in a human motor system". *J Motor Behav.*, vol. 21, p. 277-289.
- Beuter, A. et Geoffroy, A. 1996. "Can tremor be used to measure the effect of chronic mercury exposure in human subjects?" *NeuroToxicology*, vol. 17, p. 213-228.
- Beuter A., et Edwards R. 1998. "Tremor in Cree Subjects Exposed to Methylmercury: A Preliminary Study". *Neurotoxicology and Teratology*, vol. 20(6), p. 581-589.
- Beuter, A. et Edwards R. 1999. "Using frequency domain characteristics to discriminate physiological and parkinsonian tremors". *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 16 (5), p. 484-494.
- Biernat H., Ellias S.A., Wermuth L., et al. 1999. "Tremor frequency patterns in mercury vapor exposure, compared with early Parkinson's disease and essential tremor". *Neurotoxicology.*, vol. 20, p. 945-952.
- Boischio A.A.P., Henshel D., et Barbosa, A.C., 1995. Mercury exposure through fish consumption by the Upper Madeira River population, Brazil-1991. *Ecosystem Health*, vol. 1, p. 177-192.
- Boischio A.A.P., D.S., et Henschel. 1996. "Risk Assessment of mercury exposure through fish consumption by the Upper Madeira River Population, Brazil-1991". *Neurotoxicology*, vol 17, p. 169-176.

- Boischio, A.A.P., et Cernichiari, E. 1998. "Longitudinal hair mercury concentration in riverside mothers along the Upper Madeira River (Brazil)". *Environmental Research (Section A)*, vol 77, p. 79-83.
- Boudou A., et Ribeyre F. 1997. "Aquatic ecotoxicology: from the ecosystem to cellular and molecular levels". *Environ. Health Persp., Ann. Rev. Environ. Sci.*, vol. 105, p. 21-35.
- Burbacker T.M., Rodier P.M., et Weiss B. 1990. "Methylmercury developmental neurotoxicology: a comparison of effects in humans and animals". *Neurotoxicology and Teratology*, vol 12, p. 191-202.
- Cassitto, M. G., D. Camerino, H. Hanninem et W. K. Anger. 1990. "International collaboration to evaluate the WHO neurobehavioral core test battery". In *Advances in neurobehavioral toxicology: Applications in environmental and occupational health*, sous la dir. de B. L. Johnson, W. K. Anger, A. Durao et C. Xintaras, p. 203-243. Chelsea (Michigan): Lewis publishers.
- Castoldi A.F., Coccini T., Ceccatelli S., et Manzo L. 2001. "Neurotoxicity and molecular effects of methylmercury". *Brain Res Bull.*, vol. 55(2), p. 197-203. Review
- Cernichiari E., Toribaba T.Y., Liang L., Marsh D.O., Berlin M., Myers G.J., Cox C., Shamlaye C.F., Choisy O., Davidson P.W., et Clarkson T.W. 1995. "The biological monitoring of mercury in the Seychelles study". *Neurotoxicology*, vol 16, p. 613-628.
- Chang L. W., et Hartmann H. A. 1972. "Electron microscopic histochemical study on the localization and distribution of mercury in the nervous system after mercury intoxication". *Exp. Neurol.*, vol. 35, p. 122-137.
- Chapman L. J, Sauter, S. L., Henning, K. A., Dodson, V. N., Reddan, W. G., et Mattheus, C. G. 1990. "Differences in frequencies of finger tremor on otherwise asymptomatic mercury workers". *Br. J. Ind. Med.*, vol. 47, p. 838-843.
- Chapman L., et Chan H.M. 2000. "The influence of nutrition on methylmercury intoxication". *Environ. Health Persp.*, 108 (suppl. 1): 29-56.
- Charleston J. S., Bolender R. P., Mottet N. K., Body R. L., Vahter M. E. et Bubacher T. M. 1994. "Increases in the number of reactive glia in the visual cortex of *Macaca* Chapman L. J, Sauter, S. L., Henning, K. A., Dodson, V. N., Reddan, W. G., et Mattheus, C. G. 1990. "Differences in frequencies of finger tremor on otherwise asymptomatic mercury workers". *Br. J. Ind. Med.*, vol. 47, p. 838-843.
- Cherry N., H. Venables et H. A. Waldron. 1984. "Description of the tests in the London school of hygiene test battery". *Scandinavian Journal of Work and Environmental Health*, vol. 10, suppl. 1, p. 18-19.

- Choi B. H., Lapham L. W., Amin-Zaki L., et Saleem T. 1978. "Abnormal neuronal migration, deranged cerebral cortical organization and diffuse white matter astrocytosis of human fetal brain: A major effect of methylmercury exposure in utero". *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, vol. 37, p. 719-733.
- Clarkson T.W., Hursh J.B., Sager P.R., et Syversen T.L.M.. 1988. "Mercury". In: *Biological monitoring of toxic metals*, sous la dir. de Clarkson T.W., Friberg L., Nordberg G.F.
- Clarkson T. W. 1992. "Mercury: Major issues in environmental health". *Environmental Health Perspectives*, vol 100, p. 31-38.
- Clarkson T.W. 2002. "The three modern faces of mercury". *Environ Health Perspect.*, vol. 110 (Suppl 1), p. 11-23. Review.
- Clarkson TW. 1997. "The toxicology of mercury". *Crit Rev Clin Lab Sci.*, vol. 34, p. 369-403.
- Cleary D.N. 1990. *An anatomy of a gold rush*. Iowa City: University of Iowa Press, 245p.
- Cordier S., Garel, M., Mandereau, L., Morcel, H., Doineau, P., Gosme-Seguret, S., Josse, D., White, R., et Amiel-Tison, C. 2002. "Neurodevelopmental Investigations among Methylmercury-Exposed Children in French Guiana". *Environmental Research*, vol. 89, p. 1-11.
- Cox C, Clarkson TW, Marsh DO, Amin-Zaki L, Tikriti S, Myers GG. 1989. "Dose-response analysis of infants prenatally exposed to methyl mercury: an application of a single compartment model to single-strand hair analysis". *Environ Res.*, vol. 49(2), p. 318-32.
- Davidson P.W., Myers G.J., Cox C., Axtell C., Shamlaye C., Sloane-Reeves J., Cernichiari E., Needham L., Choi A., Wang Y., Berlin M., et Clarkson T.W. 1998. "Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment". *J. Am. Med. Assoc.*, 280 (8): 701-707.
- Davis, L. E., Kornfeld, M., Mooney, H. S., Fiedler, K. J., Haaland, K. Y., Orrison, W. W. *et al.* 1994. "Methylmercury poisoning : long-term clinical, radiological, toxicological and pathological studies of an affected family". *Ann. Neurol.*, vol. 35, p. 680-688.
- Després, C., Lamoureux, D., et Beuter, A. 2000. "Standardization of a neuromotor test battery: The CATSYS system". *Neurotoxicology*, vol. 21, p. 1-11.

- Dolbec J., Mergler D., Passos C.J., Morais S.S., et Lebel J. 2000. "Methylmercury affects motor performance in an amazonian riveraine population". *International Archives of Occupational and Environmental Health*.
- Dolbec J., Mergler D., Larribe F., Roulet M., Lebel J., et Lucotte M. 2001. "Sequential analysis of hair mercury levels in relation to fish diet of an Amazonian population, Brazil". *Sci. Total Environ.*, vol. 271, p. 87-97.
- Dolbec J. et Fréry N. 2001. "Consommation de poisson et exposition au méthylmercure des populations amazoniennes". In: Expertise collégiale sur le mercure en Amazonie. Institut de Recherche en Développement (IRD), France.
- dos Santos L. S.N., Muller R.C.S., Sarkis J. E. S., Alves C.N., Brabo E.S., Santos E.O., et Bentes M.H.S. 2000. "Evaluation of total mercury concentrations in fish consumed in the municipality of Itaituba, Tapajós River Basin, Para, Brazil". *The Science of the Total Environment*, vol. 261, p. 1-8.
- Edwards, R. et Beuter, A. 1997. "Sensitivity and specificity of a portable system measuring tremor to classify subjects with and without neurological deficits". *Neurotoxicology and Teratology*, vol. 19, p. 95-104.
- Erickson K.L, Medina E.A et Hubbard N.E. 2000. "Micronutrients and innate immunity". *J. Infect. Dis.*, vol. 182, p. S5- S10.
- Farant J.P., D. Brisset, L. Moncion, L. Bigrasand, et A. Chartrand. 1981. "Improved cold vapor atomic absorption technique for the microdetermination of total and inorganic mercury in biological samples". *Journal of Analytical Toxicology*, vol. 5, p. 47-51
- Farella N., Lucotte M., Louchouart P., Roulet M., Canuel R., Tran S., 1996. Use of lignin-derived phenols as tracers of soil erosion in Amazonian rivers. In *Proceedings of the Fourth International Symposium on the Geochemistry of the Earth's Surface, Juillet 22-28, Ilkley, Yorkshire, Angleterre*.
- Farella, N., Lucotte, M., Louchouart, P., Roulet, M. 2001. Deforestation modifying terrestrial organic transport in the Rio Tapajós, Brazilian Amazon. *Organic Geochemistry*, vol 32, p. 1443-1458.
- Fawer R. F., de Ribaupierre Y., Guillemin M. P., Berode M., Lob M. 1983. "Measurement of hand tremor induced by industrial exposure to metallic mercury". *Br. J. Ind. Med.*, vol. 40, p. 204-208.
- Fleishman, E. A. 1954. "Dimensional analysis of psychomotor abilities". *Journal of Experimental Psychology*, vol. 48, n° 6, p. 437-454.

- Fréry, N., Maillot, E., Deheeger, M., Boudou, A., et Maury-Brachet, R. 1999. Exposition au mercure de la population amérindienne wayana de Guyane: enquête alimentaire. Paris, Institut de veille sanitaire.
- Grandjean P., Weihe, P., Jorgensen, P.J., Clarkson, T., Cernichiari, E., et Videro, T. 1992. "Impact of maternal seafood diet on fetal exposure to mercury, selenium, and lead". *Arch Environ Health*, vol 47, p. 185-195.
- Grandjean P., Jørgensen P.J., et Weihe P. 1994. "Human Milk as a Source of Methylmercury Exposure in Infants". *Environ Health Perspect*, vol. 102, p. 74-77.
- Grandjean, P., Weihe, P., White, R. F., Debes, F., Araki, S., Yokoyama, K., Murata, K., Sorensen, N., Dahl, R., et Jorgensen, P. J. 1997. "Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury". *Neurotoxicol. Teratol.*, vol. 19(6), p. 417-428.
- Grandjean P., Weihe P., White R. F., et Frodi D. 1998. "Cognitive performance of children prenatally exposed to "safe levels of methylmercury". *Environ. Res.*, vol. 77, p. 165-172.
- Grandjean P., White, R.F., Nielsen, A., Cleary, D., De Oliveira Santos, E.C. 1999. Methylmercury neurotoxicity in Amazonian children downstream from gold mining. *Environmental Health Perspectives*, vol 107(7), p. 587-591.
- Grandjean P., White R.F., Sullivan K., Debes F., Murata K., Ottof D.A. et Weihe, P. 2001. "Impact of contrast sensitivity performance on visually presented neurobehavioral tests in mercury-exposed children". *Neurotoxicology and Teratology*, vol. 23, p., 141-146.
- Guimaraes J.R.D., Roulet M., Lucotte M. 1996. "Seasonal and spatial ~ variations of Hg net methylation in a floodplain lake of the Tapajós river, Brazil". In: Fourth International Conference ' on Mercury as a Global Pollutant, Hamburg, Aug..
- Guimarães, J. R. D., Roulet M., et Lucotte, M. 2000. "Hg methylation potentials along a lake-forest transect in the Tapajós floodplain, Brazilian Amazon: seasonal and vertical variations". *Sci. Total Environ.*, vol. 261. p. 91-98.
- Hacon S. 1996. Avaliação de risco potencial para a saúde humana da exposição ao mercúrio na área urbana de Alta Floresta-MT. Tese de doutorado, Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense.
- Hanninen, H. 1983. "Psychological test batteries: New trends and development". In: *Neurobehavioral Methods in Occupational Health*. R. Gilioli, M. G. Cassitto, et V. Foa, Eds., p. 123-130. Pergamon, Oxford.

- Harada M. 1995. "Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution". *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 25(1), p. 1-24.
- Harada M. 1997. "Neurotoxicity of methylmercury; Minamata and the Amazon". In: Yasui M, Strong MJ, Ota K, Verity MA, editors. Mineral and metal neurotoxicology. Boca Raton (FL): CRC Press, pp. 177-88.
- Harada M., Nakanishi J., Konuma S., Ohno K., Kimura T., Yamaguchi H., Tsuruta K., Kizaki T., Ookawara T., et Ohno H. 1998. "The present mercury contents of scalp hair and clinical symptoms in inhabitants of the Minamata area". *Environ Res, Sect A*, vol. 77, p. 160-164.
- Hightower J.M., et Moore D. 2003. "Mercury Levels in High-End Consumers of Fish". *Environ Health Perspect.*, vol. 111, p. 604-608.
- Himi T., Ikeda M., Sato I., Yuasa T., et Murota S. 1996. "Purkinje cells express neuronal nitric oxide synthase after methylmercury administration". *Brain Res.* Vol. 718, p. 189-192.
- Hirayama K., et Yasutake A. 1986. "Sex and age differences in mercury distribution and excretion in methylmercury-administered mice". *J. Toxicol. Environ. Health*, vol. 18, p. 49-60.
- Ikeda M., Komachi H., Sato I., Himi T., Yuasa T., et Murota S. 1999. "Induction of Neuronal Nitric Oxide Synthase by Methylmercury in the Cerebellum". *J. Neurosci. Res.*, vol. 55, p. 352-356.
- Jacobs J.M., N. Carmichael, et J.B. Cavanagh. 1977. "Ultrastructural changes in the nervous system of rabbit poisoned with methylmercury". *Toxicology and Applied Pharmacology*, 39: 249-261.
- Jackson T.A. 1997. "Long-range atmospheric transport of mercury to ecosystems, and the importance of anthropogenic emissions-a critical review and evaluation of published evidence". *Environ. Rev.*, 5: 99-120.
- Johnson B. L. 1987. "Recommended Neurobehavioral Test Methods". In *Prevention of Neurotoxic Illness in Working Populations*, sous la dir de B. L. Johnson, p. 169-209. Chichester: John Wiley & Sons, pour l'Organisation Mondiale de la Santé.
- Langolf G. D., Chaffin D. B., Henderson R., et Whittle H. P. 1978. "Evaluation of workers exposed to elemental mercury using quantitative tests of tremor and neuromuscular functions". *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, vol. 39, p. 976-984.
- Kakita A., Wakabayashi K., Su M., Sakamoto M., Ikuta F., et Takahashi H. 2000. "Distinct pattern of neuronal degeneration in the fetal rat brain induced by consecutive transplacental administration of methylmercury". *Brain Research*, vol. 859, p. 233-239.

- Kershaw, T. G., Clarkson, T. W., et Dhahir, P. H. 1980. "The relationship between blood levels and dose of methylmercury in man". *Arch Environ Health.*, vol. 35(1), p. 28-36.
- Kinjo, Y., Higashi, H., Nakano, A., Sakamoto, M., et Sakai, R. 1993. "Profile of subjective complaints and activities of daily living among current patients with Minamata disease after 3 decades". *Environ Res.*, vol, 63, p. 241-251.
- Kim S.U., Park S.T., Lim K.T., et Chung Y.T. 1996. "Methylmercury-induced neurotoxicity in cerebral neuron culture is blocked by antioxidants and NMDA receptor antagonists". *NeuroToxicology*, vol. 17, p. 37-45.
- Kitamura P.C. 1994. A Amazonia e o desenvolvimento sustentavel. Empresa brasileira de pesquisa agropecuaria. Brasilia: Centro Nacional de Pesquisa de Monitoramento e Avaliacao de Impacto Ambiental.
- Kjellstrom, T., Kennedy, P., Wallis, S., et al. 1989. "Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish: stage 2: interviews and psychological tests at age 6". Soln: National Swedish Environmental Protection Board. Report n°. 3642.
- Korogi Y., M. Takanishi, J. Shinzato, et T. Okajima. 1994. "MR findings in seven patients with organic mercury poisoning (Minamata Disease)". *American Journal of Neuroradiology*, 15: 1575-1578.
- Lacerda L. D., et W. Salomons. 1991. "Mercury in the Amazon: a chemical time bomb ?" Report sponsored by the Dutch Ministry of Housing, Physical Planning and Environment. Chemical Time Bomb Project, 47 p.
- Lacerda, L.D. 1995. *Nature*, vol 374, p. 20.
- Lacerda L.D. 1997. "Evolution of mercury contamination in Brazil ". *Wat Air Soil Pollut.*, vol. 97, p. 247-255
- Landrigan, P.J., Graham, D. G., et Thomas R. D. 1993. "Strategies for the Prevention of Environmental Neurotoxic Illness". *Environ. Res.*, vol. 61, p. 157-163.
- Langolf G. D., Chaffin D. B., Henderson R., et Whittle H. P. 1978. "Evaluation of workers exposed to elemental mercury using quantitative tests of tremor and neuromuscular functions". *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, vol. 39, p. 976-984.
- Lebel J., Mergler D., Lucotte M., Amorim M., Dolbec J., Miranda D., Arantes G., Rheault I., Pichet P. 1996. "Evidence of early nervous system dysfunction in Amazonian populations exposed to low-levels of methylmercury". *Neurotoxicology*, vol. 17, p. 157-168.

- Lebel J., Roulet M., Mergler D., Lucotte M., et Larribe F. 1997. "Fish diet and mercury exposure in a riparian Amazon population". *Water, Air and Soil Pollution*, vol. 97, p. 31-44.
- Lebel J., Mergler D., Branches F., Lucotte M., Amorim M., Larribe F., et Dolbec J. 1998. "Neurotoxic effects of low-level methylmercury contamination in the Amazon basin". *Environ. Res.*, vol. 79, p. 20-32.
- Letz R. et Gerr F. 2000. "Reliability of some tremor measurement outcome variables in field testing situations". *Neurotoxicology.*, vol. 21(5), p. 737-742.
- MacKeown-Eyssen G.E., et Reudy J. 1983. "Prevalence of neurological abnormality in Cree Indians exposed to methylmercury in Northern Quebec". *Clin. Invest. Med.*, vol. 6, p. 161-169.
- Mackinnon S.E., et Dellon A.L. 1985. "Two-point discrimination tester". *Journal of Hand Surgery (Am)*, vol. 10, p. 906. In: "Methodology of oral sensory tests". Jacobs R., Wu C.H., Van Loven K., Desnyder M., Kolenaar B., et Van Steenberghe D. *Journal of Oral Rehabilitation* vol. 29, p. 720-730, 2002.
- Mahaffey K.R., et Mergler D. 1998. "Blood Levels of Total and Organic Mercury in Residents of the Upper St. Lawrence River Basin, Quebec: Association with Age, Gender, and Fish Consumption". *Environmental Research, Section A*, vol. 77, p. 104-114.
- Mahaffey K.R. 1999. "Methylmercury: a new look at the risk". *Public Health Rep.*, vol. 114, p. 397-413.
- Magos L., Bakir F., Clarkson T.W., Al-Jawad A.M., et Al-Soffi M.H. 1976. "Tissue levels of mercury in autopsy specimens of liver and kidney". *Bull. WHO*, vol. 53, p. 93-96.
- Mahaffey K.R. 2000. "Recent advances in recognition of low-level methylmercury poisoning". *Curr Opin Neurol.*, vol. 13, p. 699-707.
- Malm O., W. C. Pfeiffer, C. M. M. Souza et R. Reuther. 1990. "Mercury pollution due to gold-mining in the Madeira River basin, Brazil". *Ambio*, vol. 19, p. 11-15.
- Malm O., Castro M.B., Bastos W.R., Branches F.P.J., Guimarães J.R.D., Zuffo C.E., et Pfeiffer W.C. 1995. "An assessment of Hg pollution in different goldmining areas, Amazon Brazil". *The Science of the Total Environment*, vol 175, p. 127-140.
- Malm O., Guimaraes J.R.D., Castro M.B., Bastos W.R., Viana J.P., Branches F.J.P., Silveira E.J., et Pfeiffer W.C. 1997. "Follow-up of mercury levels in fish, human

- hair and urine in Madeira and Tapajós basins , Amazon, Brazil”. *Water, Air and Soil Pollution*, vol. 97, p. 45-51.
- Marsden C.D. 1984. “Origins of normal and pathological tremor”. In: *Movement Disorders*. Tremor, Fidley L.J., Capildeo R., eds., The MacMillan Press Ltd, p. 38-83.
- Marsh D.O., Clarkson T.W., Cox C., Myers G.J., Amin-Zaki L., et Al-Tikriti S. 1987. “Fetal methylmercury toxicity: relationship between concentration in single strands of maternal hair and child effects”. *Arch. Neurol.*, vol. 44(10), p. 1017-1022.
- Matsumoto H., Koya G., et Takeuchi T. 1965. “Fetal Minamata disease:a neuropathological study of two cases of intrauterine intoxication by a methylmercury compound”. *J. Neuropathol. Exper. Neurol.*, vol. 24, p. 563-574.
- McCullough J.E., Dick R., et Rutchik J. 2001. “Chronic Mercury Exposure Examined With a Computer-Based Tremor System”. *J Occup Environ Med.*, vol. 43, p. 295-300
- McKeown-Eyssen GE, Ruedy J, Neims A. 1983. Methyl mercury exposure in northern Quebec. II. Neurologic findings in children. *Am. J. Epidemiol.*, vol. 118(4), p. 470-479.
- Moller-Madsen B. 1990. “Localization of mercury in CNS of the rat. II. Intrperitoneal injection of methylmercury chloride (CH₃HgCl) and mercuric chloride (HgCl₂)”. *Toxicology ans Applied Pharmacology*, vol. 103, p. 303-323.
- Myers GJ, Davidson PW, Cox C, et al. 1995. “Neurodevelopmental outcomes of Seychellois children sixty-six months after in utero exposure of methylmercury from a maternal fish diet; pilot study”. *Neurotoxicology*, vol. 16, p. 639-652.
- National Research Council (NCR). 2000. *Committee on the Toxicology Effects of Methylmercury. Toxicology effects of methylmercury.* Washington, DC: National Academy Press.
- Netterstrøm, B., Guldager, B., et Heebøll, J. 1996. “Acute mercury intoxication examined with coordination ability and tremor”. *Neurotoxicol. Teratol.*, vol. 18, p. 505-509
- Nielsen, J. B., et Andersen, O. 1991. “Methyl mercuric chloride toxicokinetics in mice. II: Sexual differences in whole-body retention and deposition in blood, hair, skin, muscles and fat”. *Pharmacol. Toxicol.*, vol. 68, p. 208-211.
- Ninomiya T., Ohmori H., Hashimoto K., Tsuruta K., et Ekino S. 1995. “Expansion of methylmercury poisoning outside of Minamata: A epidemiological study on chronic methylmercury poisoning outside of Minamata”. *Environ. Res.*, vol. 70, p. 47-50.

- Ninomiya T. et Ekino S. 2002. "Effects of long-term methylmercury intoxication on the somatosensory cortex: I. Disorder of two-point discrimination". In: *8th International Symposium on Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health, Brescia, Italy*. P 66.
- Ninomiya T., Nagaki J., Ekino S. 2002. "Cortical damages by methylmercury I. Sensory disturbance in Minamata disease (methylmercury poisoning)". In: *8th International Symposium on Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health, Brescia, Italy*. P 16
- Nierenberg D.W., Nordgren R.E., Chang M.B., Siegler R., Blayney M.G., Hochberg F., Toribara T.Y., Cernichiari E., et Clarkson T. 1998. "Delayed cerebellar disease and death after accidental exposure to dimethylmercury". *N Engl J Med.*, vol. 338(23), p. 1672-1676.
- National Research Council (NRC). 2000. "Toxicological Effects of Methylmercury". Washington, DC: National Academy Press.
- Orkarsson A., Schutz A., Skerfving S., Hallén I.P., Ohlin B., et Lagerkvist B.J. 1996. "Total and inorganic mercury in breast milk and blood in relation to fish consumption and amalgam fillings in lactating women". *Arch. Environ. Health*, vol. 51(3), p. 234-241.
- Ørsnes, G. B., et Sørensen, P. S. 1998. "Evaluation of electronic equipment for quantitative registration of tremor". *Acta Neurol. Scand.*, vol. 97, p. 36-40.
- Palumbo D.R., Cox C., Davidson P.W., Myers G.J., Choi A., Shamlaye C., Sloane-Reeves A.J., Cernichiari E., Clarkson T.W. 2000. "Association between Prenatal Exposure to Methylmercury and Cognitive Functioning in Seychellois Children: A Reanalysis of the McCarthy Scales of Children's Ability from the Main Cohort Study". *Environmental Research Section A*, vol. 84, p. 81-88.
- Panisset M., et Mergler D. 1999. "Behavioural toxicological effects and pathology". In: *Introduction to neurobehavioral and toxicology: food and environment*.
- Pfeiffer W. C., et L. D. Lacerda. 1988. "Mercury inputs into the Amazon region, Brazil". *Environmental Technology Letters*, vol. 9, p. 325-330.
- Pfeiffer W. C., L. D. Lacerda, O. Malm, C. M. M. Souza, E. G. Silveira, et W. R. Bastos. 1989. "Mercury concentrations in inland waters of gold-mining areas in Rondonia, Brazil". *The Science of the Total Environment*, vol. 87/88, p. 233-240.
- Pfeiffer W.C., Malm O., Souza M.M., Lacerda L.D., Silveira E.G., et Bastos W.R. 1991. "Mercury in the Madeira river ecosystem, Rondonia, Brazil". *Forest Ecology and Management*, vol. 38, p. 239-245.

- Rice D.C. 1989. "Delayed neurotoxicology in monkeys exposed developmentally to methylmercury". *Neurotoxicology*, vol. 10, p. 645-650.
- Rayman M.P. 2000. "The importance of selenium to human health". *Lancet*, vol. 356, p. 233-241.
- Rice DC. 1996. "Evidence for delayed neurotoxicity produced by methylmercury". *Neurotoxicology*, vol. 17, p. 583-596.
- Rodier P.M., et Kates B. 1988. "Histological localization of methylmercury in mouse brain and kidney by emulsion autoradiography of ^{203}Hg ". *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 92, p. 224-234.
- Roulet M., Lucotte M., Farella N., Serique G., Coelho H., Sousa Passos C.J., De Jesus da Silva E., et Scavone de Andrade P. 1996. The relative importance of slash and burn agriculture on the presence of mercury in Amazonian forest ecosystems. In *Proceedings of the Fourth International Conference on Mercury as a Global Pollutant, August 4-8, Hamburg, Germany. P 95*.
- Roulet, M., Lucotte, M., Canuel, R., Rheault, I., Tran, S., De Freitas Goch, Y., Farella, N., Souza do Vale, R., Sousa Passos, C.J., De Jesus da Silva, E., Mergler, D., Amorim, M. 1998. Dissolved and particulate mercury in the Tapajós River Basin, Brazilian Amazon. *The Science of the Total Environment*, vol 213, p. 203-211.
- Roulet M., Lucotte M., Canuel R., Farella N., Courcelles M., Guimarães J.R.D., Megler D., et Amorim M. 2000. 'Increase in mercury contamination recorded in lacustrine sediments following deforestation in the central Amazon'. *Chem.Geol.*, vol 165, p. 243-266.
- Saeki, K., Fujimoto, M., Kolinjim, D., et Tatsukawa, R. 1996. "Mercury concentrations in hair from populations in Wau-Bulolo area, Papua New Guinea". *Arch Environ Contam Toxicol.*, vol. 30(3), p. 412-417.
- Santos EC, Jesus IM, Brabo ES, Loureiro EC, Mascarenhas AF, Weirich J, Camara VM, et Cleary D. 2000. "Mercury exposures in riverside Amazon communities in Para, Brazil". *Environ Res.*, vol. 84(2), p. 100-107.
- Schroeder W.H, et Munthe J. 1998. "Atmospheric mercury". An overview. *Atmos. Environ.*, vol. 32, p. 809-822.
- Skerfving S. 1974. "Methylmercury exposure, mercury levels in blood and hair, and health status in Swedes consuming contaminated fish". *Toxicology.*, vol. 2(1), p. 3-23.
- Spry, D. J., et Wiener, J. G. 1991. *Environ.Pollut.*, vol. 71,p. 243.

- Stein E.D., Cohen Y., et Winer A.M. 1996. "Environmental distribution and transformation of mercury compounds". Critical review. *Environ. Sci. Technol.*, vol. 26, p. 1-43.
- Stevens J.A., et Taylor A. 1974. "The effects of visual feedback on physiological muscle tremor". *Eletroenc. Clin. Neurophys.*, vol. 36, p. 457-464.
- Swartout J., et Rice G. 2000. "Uncertainty analysis of the estimated ingestion rates used to derive the methylmercury reference dose". *Drug Chem. Toxicol.*, vol. 23, p. 293-306.
- Takeuchi T. 1968. "Pathology of Minamata disease, in: Study Group of Minamata Disease report, Minamata Disease". Kumamoto Univ., Kumamoto, Japan, 1968, pp. 141-228.
- Takeuchi T., Eto N., et Eto K. 1979. "Neuropathology of childhood cases of methylmercury poisoning Minamata disease with prolonged symptoms, with particular reference to the decortication syndrome", *Neurotoxicology*, vol. 1, p. 1-20.
- Takeuchi T., Eto K., et Hideiro t. 1989. "Mercury levels and histochemical distribution in a human brain with Minamata disease following a long-term clinical course of twenty-six years". *Neurotoxicology.*, vol. 10, p. 651-658.
- Takeuchi T., Eto K., Kinjo Y., et Tokunaga H. 1996. "Human brain disturbance by methylmercury poisoning, focusing on the long-term effect on brain weight". *Neurotoxicology*, vol. 17(1), p. 187-190.
- Thomas D.J., Fisher H.L., Sumler M.L., Marcus A.H., Mushak P., et Hall L.L. 1986. "Sexual differences in the distribution and retention of organic and inorganic mercury in methylmercury treated rats". *Environ. Res.*, vol. 41, p. 219-234.
- Tokuomi *et al.*, 1982. "Minamata disease (organic mercury poisoning): neuroradiologic and electrophysiologic studies". *Neurology.*, vol. 32(12), p. 1369-1375.
- Vander M.E., Mottet N.K., Friberg L.T., Lind S.B., Charleston J.S., Burbacher T.M. 1995. "Demethylation of methylmercury in different brain sites of *Macaca fascicularis* monkeys during long-term subclinical methylmercury exposure". *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 134, p. 273-284.
- Vhater M., N. K. Mottet, L. Friberg, B. Lind, D. D. Shen, et T. Burbacher. 1994. "Speciation of mercury in the primate blood and brain following long-term exposure to methylmercury". *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 124, p. 221-229.
- Vahter M., Berglund M., Askesson A. et Liden C. 2002. "Metals and women's health". *Environ Res.*, vol. 88(3), p. 145-155.

- Vassallo D.V., Massaroni L., Oliveira E.M., Rossoni L.V., Amaral S.M.C., et Vassallo P.F. 1996. "Ações toxicas do mercurio sobre o aparelho cardiovascular". *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, vol. 67(1).
- Veiga, M.M., Mech, J.A., et Onate, N. 1994. *Nature*, vol 368, p. 816.
- Verberk, M. M., Salle, H. J. A., et Kemper, C. H. 1986. "Tremor in workers with low exposure to metallic mercury". *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, vol. 47, p. 559-562.
- Wachs H., et Boshes B. 1966. "Tremor studies in normals and parkinsonism". *Arch. Neurol.*, vol. 4, p. 66-82
- Weiss B. 1996. "Long ago and far way: a retrospective on the implications of Minamata". *Neurotoxicology*, vol. 17, p. 257-263.
- Weiss B., Clarkson T.W., et Simon W. 2002. "Silent Latency Periods in Methylmercury Poisoning and in Neurodegenerative Disease ". *Environ Health Perspect*, vol. 110(suppl 5), p. 851-854.
- World Health Organization (WHO), 1976. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 1: Mercury. World Health Organization, Geneva.
- Word Health Organization (WHO), 1989. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 86: Mercury-Environmental Aspects. World Health Organisation, Geneva.
- Word Health Organization (WHO), 1990. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 101: Methylmercury. World Health Organisation, Geneva.
- Word Health Organization (WHO). 2001. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 223: Neurotoxicity Risk Assessment for Human Health: Principles and Approaches. World Health Organisation, Geneva.
- Yip R.K., et Riley D.A., 1987. "Effects of methylmercury on the motor and sensory innervation of the rat digitorum longus muscle". *Environmental Research*, vol. 43, p. 85-96.