

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

RISQUES ET BÉNÉFICES DE L'ALIMENTATION LOCALE
DES COMMUNAUTÉS RIVERAINES EN AMAZONIE BRÉSILIENNE :
LES EFFETS DU MERCURE, DU PLOMB, DU SÉLÉNIUM
ET DES ACIDES GRAS OMÉGA-3 SUR DES FONCTIONS VISUELLES

THÈSE
PRÉSENTÉE
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DU DOCTORAT EN SCIENCES DE L'ENVIRONNEMENT

PAR
MYRIAM FILLION
SEPTEMBRE 2011

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse 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

J'aimerais d'abord et avant tout remercier les riverains du Tapajós ayant participé à ce projet. Leur accueil et leur générosité m'ont permis de mener à bien cette recherche. Les gens du Tapajós m'ont aussi donné la chance d'aller bien au-delà de l'apprentissage scientifique : c'est une énorme richesse humaine que j'ai appris à connaître pendant ces années passés sur le Tapajós. A vocês todos, OBRIGADÃO!

Je tiens à remercier sincèrement Donna Mergler, ma directrice, qui a su, par son enthousiasme et son engagement, me transmettre sa passion pour la santé environnementale et sa volonté de travailler à construire un monde meilleur. Constante source d'inspiration, je lui dois toute ma reconnaissance. Un grand merci à tous les collègues du projet Caruso qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de cette recherche, à Montréal et au Brésil, dans l'action et dans la réflexion, au quotidien et quand j'en avais le plus besoin.

Merci aux membres du Cinbiose pour vos parcours inspirants que vous partagez avec la relève. Merci aux collègues et amies du Cinbiose avec qui j'ai passé tant de temps à réfléchir, à me questionner, à « changer le monde, changer la science »... Je tiens aussi à remercier Marie-Ève Thibault qui a souvent été ma « sauveuse » avant, pendant et après le terrain!

Merci à ma famille qui m'encourage dans tout ce que j'entreprends depuis que je suis haute comme trois pommes. Maman, papa, si j'écris ces lignes aujourd'hui, c'est sans aucun doute grâce à vous. Mamie, merci d'avoir su éveillé ma curiosité dès la petite enfance. Là d'où tu es, je suis sûre que tu es fière de ta petite fille... O Zé, merci pour ta présence et tes encouragements à toutes les étapes de ce parcours doctoral. Chères amies, chers amis, merci pour les soupers, les discussions, les thés, les bières en votre compagnie. Ces moments, sérieux ou éclatés, me font toujours voir à quel point vous êtes précieux.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	iii
TABLE DES MATIÈRES	v
LISTE DES FIGURES	ix
LISTE DES TABLEAUX.....	xi
RÉSUMÉ	xiii
INTRODUCTION	1
Historique	1
Problématique	4
Hypothèses	7
Objectifs.....	8
Méthodes	8
Devis expérimental et population	9
Considérations éthiques	10
Considérations logistiques	11
Présentation des chapitres	12
CHAPITRE I	
ÉTAT DES CONNAISSANCES	15
1.1 Le système visuel.....	15
1.2 Le mercure et le système visuel.....	18
1.3 Les effets multiples.....	23
1.3.1 Le plomb.....	24
1.3.2 Les acides gras oméga-3	26
1.3.3 Le sélénium.....	28
1.4 Les mesures de fonctions visuelles	31
1.4.1 L'acuité visuelle.....	31
1.4.2 La sensibilité aux contrastes visuels de près	34

1.4.3 La vision des couleurs.....	41
CHAPITRE II	
NEUROTOXIC SEQUELAE OF MERCURY EXPOSURE: AN INTERVENTION AND FOLLOW-UP STUDY IN THE BRAZILIAN AMAZON	47
Résumé.....	48
Abstract.....	49
2.1 Introduction.....	50
2.2 Methods.....	52
2.2.1 Chronology of the exposure and health studies	52
2.2.2 Study population	56
2.2.3 Questionnaires.....	56
2.2.4 Assessment of Hg exposure	57
2.2.5 Neurofunctional test battery.....	57
2.3 Results	59
2.3.1 Village conditions and lifestyle over time	59
2.3.2 Socio-demographic characteristics of the study group	60
2.3.3 Visual functions assessment.....	65
2.3.4 Motor function	69
2.4 Discussion	71
CHAPITRE III	
VISUAL ACUITY IN FISH-CONSUMERS OF THE BRAZILIAN AMAZON: RISKS AND BENEFITS FROM LOCAL DIET	75
Résumé.....	76
Abstract	77
Abstract	77
3.1 Introduction.....	78
3.2 Materials and methods	80
3.2.1 Study population	80
3.2.2 Socio-demographics and medical history	80
3.2.3 Assessment of biomarkers of Hg, Pb and Se	80
3.2.4 Plasma phospholipid fatty acid analysis	81
3.2.5 Visual functions assessment.....	82
3.2.6 Statistical analyses	82

3.3 Results	85
3.4 Discussion.....	92
CHAPITRE IV	
NEAR VISUAL CONTRAST SENSITIVITY AND COLOUR VISION IN FISH-EATING COMMUNITIES OF THE BRAZILIAN AMAZON.....	97
Résumé.....	98
Abstract.....	100
4.1 Introduction	101
4.2 Materials and methods	104
4.2.1 Study population.....	104
4.2.2 Socio-demographics and medical history.....	105
4.2.3 Assessment of biomarkers of Hg, Pb and Se	106
4.2.4 Plasma phospholipid fatty acid analysis	107
4.2.5 Visual functions assessment	108
4.2.6 Statistical analyses	109
4.3 Results	110
4.4 Discussion.....	118
4.5 Conclusion	122
CONCLUSION.....	123
APPENDICE A.....	129
QUESTIONNAIRE DE L'ÉQUIPE SANTÉ	129
RÉFÉRENCES	153

LISTE DES FIGURES

Figure	Page
1.1	Diagramme de la circulation entéro-hépatique du MeHg et ses transferts au cerveau, aux reins, aux cheveux et aux tissus fœtaux.....18
1.2	Schéma de l'interaction potentielle entre le MeHg et un nutriment bénéfique hypothétique provenant du poisson.....24
1.3	Métabolisme des oméga-6 et des oméga-3.....27
1.4	Rôles des sélénoprotéines dans la régulation du stress oxydatif et l'équilibre redox de la cascade signalétique.....29
1.5	Diminution de l'acuité visuelle en fonction de l'eccentricité.....32
1.6	Profils de sensibilité aux contrastes visuel (a) normal, (b) selon différentes luminances et (c) selon différentes erreurs réfractives ou maladies.....36
1.7	Profils de sensibilité aux contrastes en fonction de l'âge.....37
1.8	Longueurs d'ondes perçues par les bâtonnets et les trois types de cônes.....41
2.1	Map of the study area.....52
2.2	Educational posters used when returning the research results to the community.....55
2.3	Mean changes in fish consumption over time.....63
2.4	Sequential H-Hg levels in the 21 women who participated in the follow-up study....64
2.5	Changes significantly different in near visual acuity (LogMAR) over the study period, in relation to 1995 H-Hg category.....66
2.6	Changes not significantly different for distant visual acuity (LogMAR) over the study period, in relation to 1995 H-Hg category.....67
2.7	Changes significantly different in color confusion index (CCI) over the study period, in relation to 1995 H-Hg category.....68
2.8	Changes not significant for manual dexterity over the study period, in relation to 1995 H-Hg category.....69

2.9	Changes not significant for grip strength over the study period, in relation to 1995 H-Hg category.....	70
3.1	Map of the study area.....	84
4.1	Map of the study area.....	105
4.2	Mean near visual contrast sensitivity profiles with respect to a) H-Hg and b) U-Hg, adjusted for age, sex, smoking, drinking and P-Se, B-Pb and %EPA+EPA showing 95% CI.....	117
C.1	Le modèle des expositions multiples, effets multiples.....	128

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
2.1 Fish consumption, H-Hg levels and results of the visual and motor assessment of the follow-up population for the three phases (N=31).....	61
3.1 Socio-demographic characteristics, bioindicators of exposure and nutrients and visual acuity.....	86
3.2 Near and distant visual acuity and their functional category in the right eye.....	88
3.3 Results of multiple linear regression models for near and distant visual acuity loss in the right eye (OD), showing the β estimates and their level of significance.....	91
4.1 Socio-demographic characteristics, fish consumption and bioindicators of exposure and nutrients.....	112
4.2 Visual function outcomes.....	113
4.3 Results of regression models, adjusted for age, sex, smoking and drinking, for each biomarker separately, showing β estimates and level of significance.....	114
4.4 Results of multiple regression models, adjusted for age, sex, smoking and drinking, showing β estimates and their level of significance.....	115

RÉSUMÉ

Le méthylmercure (MeHg), un des contaminants environnementaux les plus dangereux dont la principale source d'exposition est le poisson, est reconnu pour ses effets sur le système nerveux. Plusieurs études ont montré les effets neurotoxiques de l'exposition au mercure (Hg) chez des enfants et des adultes, et ce, à des niveaux inférieurs à ceux où l'on a observé les premiers signes cliniques francs. Pour les communautés riveraines de l'Amazonie dont l'alimentation dépend du poisson, la présence du MeHg représente un problème de santé publique.

Depuis 1994, le projet Caruso utilise une approche écosystémique à la santé humaine pour examiner les sources de Hg, sa transmission, son absorption et sa toxicité pour les communautés consommatrices de poissons de la rivière Tapajós en Amazonie brésilienne. Les niveaux de Hg de cette population continuent d'être parmi les plus élevés actuellement documentés. De plus, de récentes études ont montré des niveaux élevés de sélénium (Se) et de plomb (Pb) chez certaines communautés de la région du Tapajós et des bas niveaux d'acides gras oméga-3. De plus, une interaction entre le Hg et le Se sur certaines fonctions visuelles et caractéristiques oculaires a été observée.

Alors que les études ont jusqu'à maintenant démontré les effets neurotoxiques liés au MeHg, peu d'études ont rapporté quantitativement les effets bénéfiques de l'alimentation des riverains d'Amazonie. Même si le poisson est le principal véhicule de transmission du Hg à l'humain, il est aussi la principale source d'oméga-3, des acides gras essentiels au bon fonctionnement de l'organisme. L'alimentation locale des riverains du Tapajós est de plus une importante source de sélénium (Se), un nutriment essentiel au maintien du métabolisme. Finalement, il a récemment été suggéré qu'une source potentielle de Pb pourrait être la farine de manioc (*farinha*). Aucune étude approfondie n'a encore évalué les effets combinés du Hg, du Pb, des oméga-3 et du Se sur les fonctions visuelles.

Le système visuel est particulièrement vulnérable aux expositions toxiques et plusieurs éléments sont essentiels à son bon fonctionnement. L'intégrité de la rétine, des voies neuro-optiques et du cerveau déterminent les performances visuelles. Dans le cadre de cette thèse, nous avons étudié l'acuité visuelle, la sensibilité aux contrastes et la vision des couleurs chez une population consommatrice de poissons.

Les hypothèses à la base de cette thèse sont les suivantes : (i) plusieurs fonctions visuelles (acuité visuelle de près et de loin, sensibilité aux contrastes visuels de près, vision des couleurs) sont affectées négativement par l'exposition au Hg; (ii) même après une réduction de l'exposition au Hg, certaines fonctions visuelles continuent à se détériorer en lien avec l'exposition passée; (iii) des nutriments présents dans l'alimentation traditionnelle locale, tels les acides gras oméga-3 et le Se, peuvent avoir un effet bénéfique sur les fonctions

visuelles; (iv) l'exposition au Pb peut avoir un effet négatif sur les fonctions visuelles; (v) à partir d'un certain âge, le Hg pourrait interférer avec les mécanismes naturels du vieillissement.

Les objectifs de cette étude sont : (i) évaluer la santé oculaire et des fonctions visuelles pouvant être affectées par l'exposition au Hg chez une population vivant le long de la rivière Tapajós; (ii) mesurer le Hg total et le Se total dans les cheveux, le sang, le plasma et l'urine, le Pb total dans le sang et les niveaux d'acides gras oméga-3 dans les phospholipides du plasma; (iii) examiner la relation entre les fonctions visuelles et les niveaux de Hg, de Pb, d'acides gras oméga-3 et de Se, en prenant en compte les co-variables, comme l'âge, le sexe, la consommation d'alcool et de tabac, les cataractes et les ptérygions; (iv) explorer les interactions possibles entre l'âge, le Hg, le Pb, les acides gras oméga-3 et le Se sur les fonctions visuelles; (v) pour les personnes ayant participé aux études précédentes et pour qui nous avons des données sur l'acuité visuelle de près et de loin, la vision des couleurs, ainsi que des niveaux de Hg, examiner ces fonctions visuelles et la santé oculo-visuelle en relation avec l'âge, ainsi que l'exposition passée et présente au Hg.

Notre équipe a évalué la consommation de poissons, les niveaux de Hg dans les cheveux et les fonctions visuelles et motrices à trois reprises (1995, 2000 et 2006) dans le village de Brasília Legal dans la région du Tapajós. En 2006, une étude épidémiologique à l'échelle régionale a été réalisée auprès de 448 personnes âgées de 15 à 87 ans, dans 12 communautés de la région. Les niveaux de Hg et de Se ont été mesurés dans le sang, le plasma, les cheveux et l'urine et les niveaux de Pb ont été mesurés dans le sang. Les acides gras oméga-3 ont été mesurés dans les phospholipides du plasma chez un sous-groupe de 349 participants. Des questionnaires ont permis de recueillir des données sociodémographiques, sur les fréquences de consommation de poissons, sur la présence des symptômes de toxicité du Hg et sur l'histoire médicale des participants. Tous les participants ont également subi un examen oculo-visuel complet et réalisé une batterie de tests visuels.

Le suivi d'un groupe de 31 personnes du village de Brasília Legal ayant participé aux études du projet Caruso portant sur la santé en 1995, 2000 et 2006 montre les étapes de recherche et l'intervention communautaire visant à maximiser l'apport nutritionnel de l'alimentation traditionnelle tout en minimisant les risques toxiques. La consommation totale de poissons, similaire en 1995 et 2000, a diminué en 2006. La consommation de poissons carnivores a diminué entre 1995 et 2000, puis est restée stable, tandis que la consommation des poissons non carnivores a d'abord augmenté, puis diminué. Les niveaux de Hg dans les cheveux ont diminué, passant de 17,6 µg/g à 11,13 µg/g puis à 7,8 µg/g. Les fonctions visuelles ont montré une diminution significative au fil du temps, la perte étant plus importante chez les gens qui avaient plus de Hg dans les cheveux en 1995 (≥ 20 µg/g). Les fonctions motrices ont montré une amélioration initiale, puis les performances sont retournées au niveau de 1995. Bien qu'il puisse exister une certaine réversibilité des déficits moteurs, les capacités visuelles pourraient diminuer progressivement en fonction de l'exposition avant l'intervention.

Pour l'ensemble du groupe, une perte d'acuité visuelle de près a été positivement associée au Hg dans les cheveux et négativement associée avec le %DHA dans les

phospholipides plasmatiques, avec un terme d'interaction $\text{LogH-Hg} \times \text{âge}$ hautement significatif. La stratification pour l'âge a montré que, si les jeunes ont une bonne acuité, chez les personnes d'âge moyen (40-66 ans), la presbytie clinique est associée avec le Hg dans les cheveux Hg (OR = 3,93 [1,25 à 14,18]) et le %DHA (OR = 0,37 [0,11 à 1,11]). Une tendance similaire liée à l'âge a été observée pour l'acuité visuelle de loin par rapport au Pb dans le sang, mais l'association s'est montrée plus faible.

Une réduction de la sensibilité aux contrastes à toutes les fréquences spatiales a été associée aux biomarqueurs de Hg, les associations étant plus fortes pour le Hg urinaire. Le %EPA+DHA a été associé à de meilleures fonctions visuelles, indépendamment de Hg. Une fréquence spatiale intermédiaire de la sensibilité aux contrastes (12 cpd) a été corrélée négativement avec le Pb sanguin et positivement avec le Se plasmatique. La perte acquise de vision des couleurs a augmenté avec les biomarqueurs de Hg et diminué avec le Se plasmatique et dans une moindre mesure avec le %EPA+DHA.

Cette thèse démontre que l'alimentation locale des communautés riveraines d'Amazonie brésilienne comporte à la fois des risques et des bénéfices pour la santé. Nous avons documenté des effets neurotoxiques du Hg et du Pb sur des fonctions visuelles et des effets bénéfiques des acides gras oméga-3 et du Se sur celles-ci. Cette thèse est la première à montrer des effets neurotoxiques du Pb sur des fonctions visuelles de la population riveraine du Tapajós et à quantifier les effets bénéfiques des oméga-3 et du Se sur des fonctions visuelles de cette population. Plus d'études sont nécessaires pour comprendre les sources de Pb pour cette population afin de prévenir une exposition pouvant entraîner des effets neurotoxiques. Plus d'études sont également nécessaires pour comprendre quels oméga-3 agissent à quels niveaux du système visuel. Des études visant à caractériser les profils lipidiques des poissons de la région seraient aussi requises afin de permettre de formuler des recommandations pour la consommation de poissons qui minimisent l'ingestion de Hg et maximisent l'apport en acides gras oméga-3. Les décisions de santé publique appropriées pourraient bénéficier de plus d'information à propos de la modification potentielle des effets néfastes de l'exposition au MeHg, que ce soit par des nutriments provenant du poisson et d'autres aspects de l'environnement social.

Mots-clés : Mercure, plomb, oméga-3, sélénium, fonctions visuelles, consommation de poissons, alimentation locale, Amazonie brésilienne

INTRODUCTION

Historique

Le méthylmercure (MeHg) est reconnu comme un des contaminants environnementaux les plus dangereux (Clarkson, Magos et Myers, 2003 ; Watanabe et Satoh, 1996). Les effets de l'exposition au MeHg ont d'abord été documentés à la suite des épisodes d'exposition aiguë s'étant produits au Japon et en Irak au cours des années 1960 et 1970, lorsque des populations ont été exposées au MeHg par la consommation de poissons et de grains contaminés (pour une revue de la littérature : (Clarkson, Magos et Myers, 2003 ; Watanabe et Satoh, 1996). Les cas documentés présentaient des désordres neurologiques sévères aujourd'hui connus sous le nom de maladie de Minamata. Ces intoxications se sont produites à la suite d'expositions à des doses très élevées de MeHg sur une courte période de temps.

L'exposition au MeHg à des niveaux plus bas que ceux où l'on observe les premiers signes cliniques francs a été surtout étudiée chez des enfants exposés au mercure (Hg) *in utero*. Des déficits neuro-développementaux en lien avec l'exposition maternelle ont été mis en évidence en Nouvelle Zélande (Crump *et al.*, 1998), aux Îles Féroé (Grandjean *et al.*, 1999 ; Grandjean *et al.*, 2004 ; Grandjean *et al.*, 2003), aux États-Unis (Oken *et al.*, 2005), en Amazonie (Cordier *et al.*, 2002) aux Seychelles (Strain *et al.*, 2008 ; van Wijngaarden *et al.*, 2006) et chez les Inuit (Saint-Amour *et al.*, 2006). Chez des adultes habitant des communautés riveraines, des études menées en Amazonie brésilienne ont aussi rapporté des associations entre les bioindicateurs de l'exposition au MeHg et des changements au niveau des fonctions cellulaires (Amorim *et al.*, 2000), immunitaires (Silva *et al.*, 2004), motrices (Dolbec *et al.*, 2000), cognitives (Yokoo *et al.*, 2003), cardiovasculaires (Fillion *et al.*, 2006) et visuelles (Lebel *et al.*, 1998 ; Lebel *et al.*, 1996). Aucune étude, à notre connaissance, ne s'est penchée sur les effets de MeHg sur le vieillissement chez les humains, malgré les

observations des études animales indiquant une neurotoxicité à retardement (Rice, 1989, 1996 ; Rice et Hayward, 1999).

La présence du Hg en Amazonie brésilienne représente un sérieux problème de santé publique pour les communautés riveraines dont l'alimentation dépend du poisson (Passos et Mergler, 2008). Les premières préoccupations concernant les effets de l'exposition au Hg sur la santé humaine en Amazonie brésilienne ont été exprimées quelques temps après le début de la ruée vers l'or qu'a connu la région à partir des années 1970 (Branches *et al.*, 1993). En effet, le processus artisanal d'extraction d'or pratiqué dans la région requiert l'utilisation de Hg inorganique pour purifier le précieux métal. À cette époque, les chercheurs croyaient donc que la libération de Hg liée aux activités d'extraction d'or était la seule source de contamination dans la région (Malm *et al.*, 1995 ; Pfeiffer *et al.*, 1989). Depuis, d'autres études ont mis en évidence les diverses sources de Hg en Amazonie brésilienne (Beliveau *et al.*, 2009 ; Boudou *et al.*, 2005 ; Farella *et al.*, 2006 ; Lacerda, de Souza et Ribeiro, 2004 ; Roulet, Guimarães et Lucotte, 2001 ; Telmer *et al.*, 2006).

Depuis 1994, le projet Caruso a adopté une approche écosystémique à la santé humaine afin d'examiner les sources de Hg, sa transmission, son absorption et sa toxicité pour les communautés consommatrices de poissons de la rivière Tapajós, un important affluent du fleuve Amazone (CARUSO, 2011). L'approche écosystémique à la santé humaine est particulièrement appropriée pour étudier les voies complexes liant la présence du Hg et la santé humaine, et permet de fournir des solutions à court et long terme. Cette approche implique la réalisation de recherches interdisciplinaires, alliant les sciences naturelles, sociales et de la santé. Les considérations d'équité entre les sexes et de participation sociale et communautaire jouent un rôle central dans cette approche qui vise à assurer l'appropriation des résultats de recherche dans la conception de solutions durables avec les acteurs concernés (Forget et Lebel 2003 ; Nielsen 2001). En outre, l'amélioration de la santé et la durabilité de l'écosystème reposent sur la capacité de comprendre les interactions spatiales et temporelles entre l'utilisation des ressources naturelles, le changement d'utilisation des terres et la santé humaine (Murray et Sánchez-Choy, 2001). C'est avec une telle approche que le projet Caruso a pu élaborer des stratégies d'intervention communautaire minimisant les risques

toxiques associés à l'exposition alimentaire au Hg et maximisant les bénéfices provenant de l'alimentation locale.

Les études biogéochimiques du projet Caruso ont montré que la contamination par le Hg est très répandue, puisqu'elle provient de la déforestation et des pratiques d'agriculture sur brûlis (Beliveau *et al.*, 2009 ; Farella *et al.*, 2006 ; Roulet *et al.*, 1998 ; Roulet *et al.*, 1999). Quand l'érosion draine les sédiments des sols vers les cours d'eau, le Hg inorganique, qui est naturellement présent dans les sols de la région, est transformé en Hg organique, le MeHg, par l'activité bactérienne du milieu aquatique (Guimaraes *et al.*, 2000 ; Guimaraes *et al.*, 2000). Le MeHg se bioaccumule alors dans la chaîne alimentaire, se concentrant dans les poissons prédateurs (Passos *et al.*, 2007 ; Sampaio da Silva *et al.*, 2009).

Plusieurs études menées dans cette région montrent que l'exposition humaine au Hg est parmi une des plus élevées selon la littérature actuelle, la médiane de Hg dans les cheveux variant entre 10 et 15 $\mu\text{g/g}$ (Bidone *et al.*, 1997 ; Dolbec *et al.*, 2000 ; Harada *et al.*, 2001 ; Lebel *et al.*, 1998 ; Lebel *et al.*, 1996 ; Passos *et al.*, 2007 ; Passos *et al.*, 2003 ; Pinheiro *et al.*, 2000 ; Santos *et al.*, 2000). L'exposition au Hg est plus élevée chez les gens consommant préférentiellement des poissons prédateurs, et varie de façon saisonnière selon la disponibilité des espèces (Dolbec *et al.*, 2001 ; Lebel *et al.*, 1997 ; Passos *et al.*, 2003). Comme chez d'autres consommateurs de poissons (Abdelouahab *et al.*, 2008 ; Carta *et al.*, 2002), le Hg inorganique dans le sang et le Hg dans l'urine sont également significativement associés à la consommation de poissons, plus particulièrement les piscivores (Passos *et al.*, 2007).

Dans le cadre du projet Caruso, la consommation de poissons, les niveaux de Hg et leurs effets sur la santé humaine ont été évalués à plusieurs reprises depuis 1994. Une étude de suivi réalisée en 2000, cinq ans après une première étude et intervention communautaire visant à diminuer le risque d'exposition au Hg par la sélection préférentielle de poissons non-carnivores, a montré que les habitants de Brasília Legal, un village de la région du Tapajós, avaient pu continuer à manger la même quantité de poisson tout en réduisant leur exposition au Hg de près de 40% (Mertens *et al.*, 2005). Au début des années 2000, lors d'un atelier communautaire à Brasília Legal sur les résultats des études précédentes, des femmes du

village ont demandé à l'équipe de recherche s'il existait des aliments qui pourraient influencer les effets du Hg sur leur santé. En effet, plusieurs études suggèrent que certains nutriments présents dans l'alimentation pourraient jouer un rôle important pour contrer les effets du Hg (Castoldi *et al.*, 2008 ; Rooney, 2007). Ce questionnement des villageoises a amené l'équipe à intégrer l'étude de l'alimentation locale tels que les fruits (Passos *et al.*, 2003; 2008), le sélénium (Se) et les oméga-3 (Philibert *et al.*, soumis).

Problématique

La présente thèse a été réalisée dans le cadre d'un vaste projet écosystémique, interdisciplinaire et participatif, visant à étudier les sources de Hg, sa transmission dans l'environnement et ses effets sur la santé humaine. Cette thèse porte sur la problématique de la neurotoxicité du Hg provenant de la consommation de poissons en Amazonie brésilienne, plus particulièrement sur les effets au niveau du système visuel. Comme il est suggéré que d'autres éléments présents dans l'alimentation locale pourraient modifier cette neurotoxicité, les influences du Pb, des acides gras oméga-3 et du Se sur les fonctions visuelles ont été considérées.

Le système visuel est particulièrement sensible aux expositions toxiques et plusieurs éléments sont essentiels à son bon fonctionnement. Comme le système visuel est issu des mêmes tissus nerveux que le cerveau, il en partage beaucoup de caractéristiques physiologiques et toxicologiques. Tout comme le cerveau, il est très vulnérable aux expositions toxiques. Finalement, l'évaluation des fonctions visuelles est plus indépendante de la culture que l'évaluation des fonctions cognitives par exemple. Dans la région du Tapajós, des études réalisées auprès de riverains du village de Brasília Legal ont démontré que l'exposition au Hg était associée à des déficits visuels au niveau de la vision des couleurs, une constriction du champ visuel et à une perte de sensibilité aux contrastes aux fréquences spatiales intermédiaires et élevées (Lebel *et al.*, 1998 ; Lebel *et al.*, 1996).

Dans les communautés riveraines d'Amazonie brésilienne, une grande partie de la population traditionnelle pratique la pêche comme activité de subsistance, et le poisson est

par conséquent la principale source de protéines pour les habitants de cette région. Traditionnellement, les riverains mangent le poisson avec la *farinha*, leur principale source d'hydrates de carbone, produite à partir de manioc râpé et torréfié. Les riverains du Tapajós font également l'élevage de poules, de vaches, d'agneaux et de cochons, ce qui leur procure des œufs, du lait et de la viande (Passos *et al.*, 2001). Ils pratiquent aussi la chasse et mangent occasionnellement la viande de plusieurs gibiers, tels le tatou, l'agouti, le capibara et le sanglier (Lemire *et al.*, 2010a). Les riverains s'adonnent également à la cueillette des espèces végétales disponibles en forêt ou dans leur communauté, ce qui leur permet de compléter leur alimentation par des noix du Brésil et des fruits (Lemire *et al.*, 2010a ; Passos *et al.*, 2001).

Alors que les études ont jusqu'à maintenant démontré les effets neurotoxiques liés au Hg provenant de la consommation de poissons, peu d'études ont quantifié les effets bénéfiques de l'alimentation des riverains d'Amazonie. Des recherches en Amazonie ont déjà soulevé l'importance d'étudier l'alimentation des populations riveraines afin de mieux comprendre son influence sur les mécanismes d'accumulation et d'élimination du Hg dans l'organisme (Passos *et al.*, 2007 ; Santos, 2001). Des études récentes suggèrent d'ailleurs que l'alimentation pourrait moduler la pharmacocinétique du Hg dans le corps humain (Passos *et al.*, 2003).

Récemment, nous avons observé des niveaux élevés de Pb sanguin (médiane : 11,2 µg/dL) dans la population riveraine du Tapajós non exposée à ce métal en milieu de travail (Barbosa *et al.*, 2009). Les analyses de manioc cru et de la *farinha* (la farine de manioc) suggèrent que le processus de fabrication de la *farinha* pourrait être à l'origine des niveaux élevés de Pb. En effet, la torréfaction du manioc s'effectue sur une plaque de métal artisanale couvrant un four à bois. En plus d'être exposés au Pb lors de l'ingestion de *farinha*, les hommes et femmes qui participent à la torréfaction du manioc pourraient être exposés au Pb par voie respiratoire. Le Pb est aussi reconnu pour ses effets neurotoxiques (Bellinger, 2004), et des études animales suggèrent que l'exposition au Hg et au Pb pourraient contribuer à la formation de cataractes à l'âge adulte, affectant considérablement l'acuité visuelle (Head, 2001).

Même si le poisson constitue le principal véhicule de transmission du Hg à l'humain, il est aussi la principale source d'oméga-3, des acides gras essentiels au maintien d'une bonne santé. Le profil lipidique de sept espèces de poisson de la région du Pantanal au Brésil a récemment été établi, et montre que les espèces étudiées sont une bonne source de protéines, alors que les niveaux de EPA et de DHA varient d'une espèce à l'autre (Ramos Filho et al, 2010). Notre équipe a mesuré les acides gras dans les phospholipides plasmatiques des riverains du Tapajós, et a montré que les niveaux d'oméga-3 sont reliés à la consommation de poissons (Philibert *et al.*, soumis). Toutefois, dans cette population, les niveaux d'oméga-3 et leurs proportions relatives sont plus bas (médiane EPA+DHA : 0,028 mg/L; médiane %EPA+DHA : 2,54%) que ceux rapportés chez de grands et moyens consommateurs de poissons d'eau douce et de poissons marins, mais se compare à celle rapportée chez les petits à moyens consommateurs de poissons d'eau douce (Philibert *et al.*, soumis). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les poissons d'eau douce contiennent généralement moins d'oméga-3 que les poissons marins (Mahaffey, 2004). Aussi, l'absorption du Hg provenant des poissons maigres pourrait également être moindre que pour les poissons gras (Philibert *et al.*, 2006). En plus de favoriser une bonne santé cardiovasculaire (Das, 2000 ; Harris, 2004), les oméga-3 ont des effets bénéfiques sur le développement et le maintien du système nerveux (Farooqui *et al.*, 2007 ; Sinclair, Murphy et Li, 2000), et sur l'acuité visuelle (Cheatham, Colombo et Carlson, 2006 ; Jacobson *et al.*, 2008).

Lemire et coll. (2006, 2008) ont récemment montré des niveaux élevés de Se dans la région du Tapajós. Les niveaux de Se sont particulièrement élevés dans les noix du Brésil; d'autres aliments, tels le gibier et les œufs sont aussi d'importantes sources de Se (Lemire *et al.*, 2010a). Chez les riverains, les niveaux de Se dans le sang varient de normaux à élevés, se situant entre 103,3 et 1500,2 µg/L (médiane : 228,4µg/L). Même si les niveaux de B-Se et P-Se dépassent les concentrations considérées toxiques, aucun signe ou symptôme de toxicité du Se n'a été associé aux bioindicateurs de statut de Se. Le Se est un élément essentiel ayant des propriétés antioxydantes importantes (Brauer et Savaskan, 2004; Combs et Gray, 1998), et des études suggèrent qu'il pourrait être protecteur contre les effets neurotoxiques du Hg (Cuvin-Aralar et Furness, 1990 ; Ganther, 1980). Notre équipe a observé, chez la population

du Tapajós exposée au Hg, que le Se présente un effet protecteur contre la formation de cataractes liées à l'âge (Lemire *et al.*, 2010b) et sur les fonctions motrices (Lemire *et al.*, Sous presse).

L'exposition au Hg représente un problème de santé publique pour les communautés riveraines dont l'alimentation dépend du poisson. De plus, la découverte de niveaux élevés de Pb chez cette population vient s'ajouter à la préoccupation actuelle car le Pb représente une autre substance potentiellement neurotoxique pour cette population, et ses effets pourraient exacerber ceux du Hg sur le système visuel. La présente recherche, réalisée au sein d'un projet basé sur une approche écosystémique à la santé humaine, a pour but de caractériser les effets du Hg et du Pb sur les fonctions visuelles et d'évaluer les bénéfices potentiels en lien avec le statut en oméga-3 et en Se de cette population, afin d'élaborer des stratégies d'intervention permettant de maximiser les bénéfices provenant de la consommation de poissons tout en minimisant le risque toxique lié à l'exposition alimentaire au Hg.

Hypothèses

Les hypothèses suivantes sont à la base de cette thèse:

- 1- Plusieurs fonctions visuelles (acuité visuelle de près et de loin, sensibilité aux contrastes visuels de près, perte acquise de vision des couleurs) sont affectées négativement par l'exposition au Hg;
- 2- Même après une réduction de l'exposition au Hg, certaines fonctions visuelles continuent à se détériorer en lien avec l'exposition passée;
- 3- Des nutriments présents dans l'alimentation traditionnelle locale, tels les acides gras oméga-3 et le Se, peuvent avoir un effet bénéfique sur les fonctions visuelles;
- 4- L'exposition au Pb peut avoir un effet négatif sur les fonctions visuelles;
- 5- À partir d'un certain âge, le Hg pourrait interférer avec les mécanismes naturels du vieillissement.

Objectifs

Les objectifs de cette étude sont les suivants:

- 1- Évaluer la santé oculaire et des fonctions visuelles (acuité visuelle de près et de loin, sensibilité aux contrastes visuels de près, perte acquise de vision des couleurs) chez une population vivant le long de la rivière Tapajós;
- 2- Mesurer le Hg total et le Se total dans les cheveux, le sang, le plasma et l'urine, le Pb total dans le sang, et les niveaux des acides gras oméga-3 dans les phospholipides du plasma;
- 3- Examiner la relation entre les fonctions visuelles et les niveaux de Hg, de Se, de Pb et d'oméga-3, en prenant en compte les co-variables, comme l'âge, le sexe, la consommation d'alcool et de tabac, les cataractes et les ptérygions;
- 4- Explorer les interactions possibles entre l'âge, le Hg, le Se, le Pb et acides gras oméga-3 sur les fonctions visuelles;
- 5- Pour les personnes ayant participé aux études précédentes et pour qui nous avons des données sur l'acuité visuelle de près et de loin, la vision des couleurs, ainsi que des niveaux de Hg, examiner ces fonctions visuelles et la santé oculo-visuelle en relation avec l'âge, ainsi que l'exposition passée et présente au Hg.

Méthodes

Les méthodes détaillées sont présentées dans les chapitres. Nous présentons ici les grandes lignes méthodologiques de cette thèse.

Avant d'entreprendre le travail d'échantillonnage, nous avons procédé à un calcul de puissance à partir de données recueillies lors d'une étude précédente en 2001, avec un échantillon de 149 personnes, en utilisant la méthode de *Standard Least Square Regression Model*. Nous avons ainsi déterminé la valeur minimale significative pour voir un effet de l'exposition au Hg sur la sensibilité aux contrastes, en tenant compte de l'âge, du Se et de l'acuité visuelle. Nous avons ainsi obtenu une taille minimale d'échantillon équivalente à 400 personnes pour une puissance statistique de 0,95 à un niveau de signification statistique $\alpha = 0,05$. Ces calculs ont été faits à l'aide du logiciel JMP 8.0.1 du SAS Institute.

Design expérimental et population

La population à l'étude est en situation d'équilibre en ce qui a trait à son exposition environnementale au Hg et au Se (Passos et Mergler, 2006). Bien qu'il existe des fluctuations saisonnières, les individus présentent des niveaux relativement constants et ne changent pas de catégorie d'exposition d'une saison à l'autre (Dolbec *et al.*, 2001).

Deux devis de recherche ont été utilisés pour répondre aux objectifs. Nous avons utilisé un design transversal pour répondre aux objectifs 1 à 4, et un suivi des personnes ayant participé à trois études transversales en 1995, 2000 et 2006 pour répondre à l'objectif 5.

Étude transversale régionale: La prise de données de cette partie de la recherche a été réalisée de mai à août 2006 auprès de 448 personnes provenant de 12 villages de la rivière Tapajós, un important affluent du fleuve Amazone. Le choix des communautés avait été fait à l'hiver 2003, conjointement avec les autres chercheurs du projet Caruso, suite à un voyage exploratoire dans la région. Lors de ce voyage, les membres de l'équipe avaient évalué les besoins de chaque volet de la recherche en lien avec les caractéristiques des villages et leurs environs. En 2003, un total de 478 adultes (253 femmes et 225 hommes) a été recruté dans 13 communautés du Bassin du Tapajós, représentant 37% de la population de ces villages. Les distributions d'âge et de sexe de l'échantillon étaient semblables à celles de la population totale, à l'exception des gens de moins de 25 ans, qui étaient souvent absents de la maison et par conséquent sous-représentés. Le recrutement s'est fait lors de visites des résidences et de réunions communautaires tenues dans chacune des communautés

En 2006, 448 personnes provenant de 11 des 13 communautés et de Brasília Legal se sont portées volontaires, selon la même stratégie de recrutement utilisée en 2003. Un recensement a permis de dresser un portrait de la population des villages étudiés. La distribution d'âge de la population ciblée est typique de celle trouvée dans les pays en voie de développement, avec près de 46 % de la population ayant moins de 15 ans (1092 < 15 ans, dans une population totale de 2378 personnes). Le questionnaire utilisé lors de l'étude est présenté à l'Appendice A.

Études transversales répétées : En 1995, l'équipe de Caruso s'est rendue dans le village de Brasília Legal pour évaluer la consommation de poissons, les niveaux de Hg dans les cheveux et réaliser une batterie de tests visuels (acuité visuelle, sensibilité aux contrastes visuels de près, perte acquise de vision des couleurs). En 2000, l'équipe est retournée à Brasília Legal pour recueillir les mêmes données et prendre des échantillons de sang afin de mesurer les niveaux de Hg et de Se. Lors de ce terrain, un médecin a effectué un examen neurologique, incluant l'évaluation des champs visuels. La population de Brasília Legal a été invitée à reparticiper en 2006, lors du terrain de recherche organisé à l'École technique d'Itaituba. Une équipe d'assistants de recherche locaux a été montée afin d'administrer les questionnaires et les tests neurofonctionnels. Une équipe d'optométrie de l'Université de Montréal a réalisé un examen oculo-visuel complet.

Considérations éthiques

Le projet a été approuvé par les comités d'éthique de l'Université du Québec à Montréal, de la *Universidade Federal do Rio de Janeiro* et de la *Universidade de São Paulo*.

Dans chaque village, nous avons commencé l'étude par une réunion communautaire à laquelle tous les villageois étaient conviés. Cette réunion se tenait habituellement dans l'école de la communauté. L'étude y était alors présentée et discutée. Les préoccupations des villageois étaient soulevées et les personnes-clés (souvent la sage-femme, l'agent de santé, les professeurs, quelques pêcheurs) étaient identifiées. Nous avons donné à ces personnes le matériel que nous avons développé pour communiquer les informations sur le poisson, la santé et le Hg. Lors de l'évaluation des participants, l'étude a été expliquée en détail de nouveau, et un formulaire de consentement a été signé par chaque participant. En plus de décrire les objectifs et les méthodes de l'étude, ainsi que les risques possibles (surtout associés à la prise de sang) et les bénéfices (individuels et collectifs), le formulaire de consentement (Appendice A) spécifiait que le participant pouvait se retirer de l'étude à tout moment. Des permissions du CNPq (CMC 034/03) et du MST (#291) ont été obtenues pour sortir les échantillons biologiques du Brésil.

Considérations logistiques

Un des problèmes rencontrés lors des études réalisées entre 1994 et 2004 était l'instabilité des sources d'électricité. En 2006, la collecte de données a été réalisée à la *Escola de Produção e Trabalho de Itaituba*, une école technique située à Itaituba, le centre urbain de la région. Ainsi, les conditions ont été les mêmes pour tous les participants, peu importe leur communauté d'origine, et la qualité des infrastructures nous a permis de récolter des données de grande qualité.

Un des principaux défis liés à une telle organisation était le voyage aller-retour des participants à l'École technique d'Itaituba. Les questionnaires et les tests administrés permettaient de rencontrer 12 participants par jour, six le matin et six l'après-midi. Afin de prendre des rendez-vous, les communautés ont été visitées trois à quatre semaines avant le début de la collecte de données. Les gens étaient alors invités à assister à une réunion communautaire expliquant la nouvelle phase du projet et à participer lors d'une des journées préalablement identifiées pour cette communauté. Les volontaires acceptaient alors de passer une journée à Itaituba pour participer à la recherche. Un bateau et deux assistants de recherche arrivaient dans les villages la veille et le voyage vers Itaituba, pouvant durer jusqu'à huit heures, se faisait pendant la nuit. Le matin et le midi, une fourgonnette faisait l'aller-retour entre le port et l'École technique située à 5 km de là. Les participants y passaient une demi-journée et retournaient vers leur communauté le soir. Il est notable que cette organisation se soit déroulée sans heurts.

Présentation des chapitres

Cette thèse présente les liens entre l'exposition au Hg et les fonctions visuelles chez des riverains amazoniens, et évalue comment les oméga-3, le Se et le Pb, tous présents dans l'alimentation traditionnelle, pourraient influencer ces fonctions. La thèse est constituée de quatre chapitres, dont trois sous forme d'articles scientifiques soumis ou à soumettre à des revues scientifiques.

Le premier chapitre fait une revue de l'état actuel des connaissances. Nous y présentons une description des fonctions visuelles ainsi que son vieillissement normal, pour ensuite voir comment le Hg peut affecter les principales fonctions visuelles. Nous examinons également les études portant sur les rôles du Pb, des oméga-3 et du Se les fonctions visuelles ainsi que leurs possibles interactions avec le Hg.

Le deuxième chapitre présente le suivi d'un groupe de 31 personnes du village de Brasília Legal ayant participé à toutes les études de santé du projet Caruso depuis 1994. Dans ce chapitre, nous décrivons les étapes de recherche et d'intervention communautaire réalisées entre 1995 et 2007 et nous montrons l'évolution dans le temps de la consommation de poissons, des niveaux de Hg et des performances neurofonctionnelles de ce groupe. Nous y intégrons également les données des membres de l'équipe qui étudient les aspects sociaux du projet. Pour les études de 1995 et 2001, l'auteure de la thèse a utilisé les données récoltées par les membres de l'équipe de recherche ayant étudié la santé avant son arrivée dans l'équipe. Quant à l'étude de 2006, l'auteure a planifié et coordonné le travail de terrain, fait les analyse de Hg dans les cheveux, réalisé les analyses statistiques et écrit le manuscrit.

Le troisième chapitre examine l'association entre l'acuité visuelle de près et de loin avec des substances toxiques présentes dans l'alimentation locale des communautés de la région du Tapajós, soit le Hg et le Pb, ainsi que les effets bénéfiques des acides gras oméga-3 et du Se sur ces fonctions visuelles. Nous examinons également comment l'acuité visuelle évolue en fonction des biomarqueurs d'exposition et de l'âge. L'auteure de la thèse a planifié

et coordonné la collecte de données, elle a fait les analyses de Hg dans les cheveux, analysé les données et écrit le manuscrit.

Dans le quatrième chapitre, nous étudions la sensibilité aux contrastes visuels de près et la perte acquise de vision des couleurs chez des gens présentant une bonne vision. Nous examinons les associations entre ces fonctions visuelles et les biomarqueurs de Hg, de Pb, de Se et d'oméga-3. L'auteure de la thèse a planifié et coordonné la collecte de données, elle a fait les analyses de Hg dans les cheveux, analysé les données et écrit le manuscrit.

La thèse se termine avec les conclusions générales concernant les associations entre les fonctions visuelles et les substances présentes dans l'alimentation locale des communautés riveraines d'Amazonie brésilienne, soit le Hg et le Pb en tant qu'éléments toxiques, et les acides gras oméga-3 et le Se en tant qu'éléments bénéfiques. Nous y proposons de nouvelles études nécessaires à l'approfondissement des connaissances.

Tous les chapitres de la présente thèse sont intimement liés entre eux ainsi qu'avec les recherches réalisées par Mélanie Lemire et Aline Philibert.

CHAPITRE I

ÉTAT DES CONNAISSANCES

1.1 Le système visuel

Les yeux se trouvent à la frontière de deux mondes : notre cerveau et notre environnement. Comme le système visuel est issu des mêmes tissus nerveux que le cerveau, il en partage beaucoup de caractéristiques physiologiques et toxicologiques. Le système visuel est particulièrement sensible aux expositions toxiques et plusieurs éléments sont essentiels à son bon fonctionnement. Dans des études sur la neurotoxicité, surtout quand il s'agit d'évaluer les effets des expositions chez des populations isolées, l'évaluation des fonctions visuelles présente plusieurs avantages : (i) elle permet de mesurer plusieurs fonctions sans avoir recours à des instruments sophistiqués; (ii) la réalisation des épreuves est peu influencée par la culture.

Cette section sur le système visuel comprend une brève description de sa structure et de son fonctionnement pour mieux appuyer les sections suivantes sur les effets des substances toxiques et des nutriments que l'on retrouve dans la région de l'Amazonie brésilienne.

Pour accéder au système nerveux central, la lumière doit converger correctement sur la rétine. Ainsi, la lumière traverse la cornée, l'humeur aqueuse et la pupille avant d'être réfractée par le cristallin dont l'ajustement dépend des muscles ciliaires. La lumière traverse ensuite l'humeur vitrée et projette une image inversée sur la rétine (Delcomyn, 1998).

Le traitement de l'information visuelle commence à la rétine, une mince membrane recouvrant le fond du globe oculaire et comprenant cinq principaux types de cellules

nerveuses : les photorécepteurs, les cellules horizontales, les cellules bipolaires, les cellules amacrines et les cellules ganglionnaires (Karten, Keyser et Brecha, 1990). Parmi les cellules photoréceptrices, les cônes permettent la vision des couleurs en présence de lumière (vision photopique), et les bâtonnets permettent la vision en noir et blanc dans l'obscurité (vision scotopique). Les photorécepteurs transforment la lumière en potentiels électriques et les transmettent aux cellules bipolaires et amacrines, qui les transmettent aux cellules ganglionnaires. Les cellules ganglionnaires transforment les potentiels électriques en potentiels d'action, afin d'acheminer l'information visuelle jusqu'au cerveau (Delcomyn, 1998).

Les axones des cellules ganglionnaires forment les voies neuro-optiques qui acheminent l'information jusqu'aux différentes zones du cerveau (Delcomyn, 1998). Il existe deux principales catégories de cellules ganglionnaires : les cellules parvocellulaires et magnocellulaires. Les cellules parvocellulaires sont petites, représentent environ 90% des cellules ganglionnaires, ont de petits champs récepteurs, elles servent à la détection des formes et des détails et sont spécialisées dans le traitement des couleurs. Les cellules magnocellulaires sont plus grosses, représentent environ 5% des cellules ganglionnaires, ont de grands champs de réception, elles propagent rapidement les potentiels d'action dans le nerf optique, et sont sensibles aux stimuli de faibles contrastes, pour la détection des stimuli en mouvement (Delcomyn, 1998). Les différences dans les propriétés physiologiques des neurones parvocellulaires et magnocellulaires indiquent qu'ils sont responsables de différentes informations visuelles. Les différences les plus importantes trouvent probablement leur origine dans la rétine, mais elles ont surtout été étudiées dans le corps genouillé latéral (Livingstone et Hubel, 1987).

Les voies magnocellulaires et parvocellulaires se projettent jusqu'au corps genouillé latéral (Livingstone et Hubel, 1987). Les axones des cellules ganglionnaires traversent la surface médiane du lobe temporal et 80% d'entre elles se terminent dans le corps genouillé latéral, situé sur la partie dorsale du thalamus. Les cellules du corps genouillé latéral envoient ensuite l'information vers sa principale cible : le cortex visuel primaire (Delcomyn, 1998).

Le cortex visuel est la zone du cerveau responsable pour le traitement de l'information visuelle. Le cortex visuel primaire (V1), situé dans la zone postérieure du lobe occipital de chaque côté de la scissure calcarine, est le premier endroit où commence la reconstitution des images provenant des deux yeux. Des radiations optiques envoient l'information au cortex visuel primaire (V1) et aux cortex visuels secondaires (V2, V3, etc.) (Delcomyn, 1998).

Plusieurs neurotransmetteurs sont impliqués dans la communication entre les différents types de cellules de la rétine et dans l'acheminement et le traitement de l'information jusqu'au cerveau. Dans les cônes et les bâtonnets de la rétine, le glutamate, est le neurotransmetteur présent dans les premières synapses de la rétine et il est responsable de la transmission verticale aux cellules du prochain ordre (Kolb, 2009). Le glutamate se retrouve aussi dans les cellules bipolaires, amacrines et ganglionnaires. La dopamine se retrouve dans les cellules horizontales de la rétine et est impliquée dans la régulation de l'inhibition latérale via l'AMP cyclique (Dowling, 1990). L'acétylcholine (ACh), la sérotonine, la substance P et l'oxyde nitrique se retrouvent dans les cellules amacrines et ganglionnaires. La rétine contient également des neurotransmetteurs inhibiteurs : l'acide gamma aminobutyrique (GABA) et la glycine, présents dans plusieurs types de cellules amacrines (Kolb, 2009). Le corps genouillé latéral contient de l'acétylcholine (Pasik, Molinar-Rode et Pasik, 1990). La biochimie des neurotransmetteurs est complexe et toutes leurs interactions n'ont pas encore été élucidées.

1.2 Le mercure et le système visuel

Les cellules du système nerveux central sont particulièrement vulnérables au MeHg. Quand il est ingéré, le MeHg traverse la paroi intestinale grâce à sa liposolubilité (Figure 1.1). Une fois dans le sang, il se lie au groupement -SH de la cystéine et devient activement transporté à travers les membranes cellulaires et la barrière hémato-encéphalique par les transporteurs protéiques qui le confondent avec la méthionine (Clarkson et Magos, 2006).

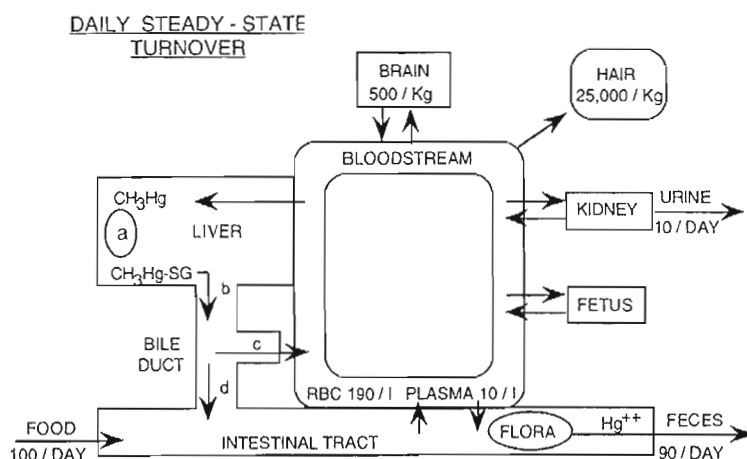


Figure 1.1 Diagramme de la circulation entéro-hépatique du MeHg et ses transferts au cerveau, aux reins, aux cheveux et aux tissus fœtaux, tiré de Clarkson et Magos, 2006.

Des synthèses de la littérature font ressortir que plusieurs mécanismes seraient impliqués dans la neurotoxicité du MeHg (Clarkson et Magos, 2006 ; Clarkson, Magos et Myers, 2003 ; NRC, 2000). Le MeHg pourrait générer du stress oxydatif, comme la peroxydation des lipides, et perturber plusieurs processus cellulaires incluant le fonctionnement des microtubules et des mitochondries, la balance homéostatique des ions et la synthèse des protéines. Le MeHg est reconnu pour se lier à la GSH (sous sa forme réduite), inactivant ainsi l'une des principales molécules antioxydantes de l'organisme. Il est aussi possible qu'une grande partie du MeHg absorbée dans le cerveau soit déméthylée *in vivo* et que les dommages cérébraux soient aussi causés par le Hg inorganique.

Plusieurs études montrent que le Hg s'accumule dans les composantes optiques du système nerveux. Chez des rats traités avec une seule dose de MeHg, des niveaux élevés de Hg ont été observés dans le cristallin, l'humeur aqueuse, le sang et le plasma un an et demi après le traitement (Kairada *et al.*, 1988). Chez le poisson *Danio rerio*, une exposition alimentaire à de faibles niveaux de MeHg a montré que le Hg traverse la barrière hémato-rétinienne et s'accumule dans la rétine, laissant des dépôts plus importants au niveau des segments interne et externe des photorécepteurs (Mela *et al.*, 2010). Toutefois, dans ces deux études, les auteurs n'ont pas spécifié le Hg et nous ne savons pas s'il est toujours sous forme MeHg ou transformé en Hg inorganique. L'exposition de singes à des vapeurs de Hg a également produit des dépôts dans la rétine. Ces dépôts de Hg se concentrent surtout dans le disque optique, l'épithélium pigmentaire de la rétine, les parois capillaires, et modérément dans les cellules ganglionnaires, et ce, surtout dans la zone centrale de la rétine (Warfvinge et Bruun, 1996, 2000).

Le Hg pourrait accéder aux photorécepteurs par l'épithélium pigmenté de la rétine à l'aide de mécanismes impliquant des transporteurs d'éléments essentiels, qui peuvent également laisser passer le MeHg lorsqu'il est lié à la cystéine, l'homocystéine ou d'autres substances toxiques (Bok, 1993). Une autre porte d'entrée pour le MeHg serait à travers le système complexe de vaisseaux sanguins qui sont en contact direct avec les cellules de Müller et les cellules ganglionnaires (Alvarez *et al.*, 2007).

La toxicité rétinienne du MeHg a été étudiée chez les humains et dans plusieurs modèles animaux et cellulaires. Suite à l'épisode de contamination des céréales par du MeHg en Irak dans les années 1970, des personnes intoxiquées et hospitalisées à Bagdad ont subi des examens ophtalmologiques qui ont montré que la plupart des adultes devenus aveugles ou souffrant de déficits visuels présentent un rétrécissement des vaisseaux sanguins de la rétine ainsi qu'une rétine plus pâle (Sabelaish et Hilmi, 1976). Une étude menée chez des rats a permis d'observer un effet du MeHg sur les cônes (Goto *et al.*, 2001). Des expériences menées sur la rétine du ouaouaron ont montré que le Hg et le Pb affectent les bâtonnets (Fox et Sillman, 1979). Le Hg et le Pb diminuent l'amplitude de la réponse des bâtonnets; alors

que l'effet du Hg n'est pas réversible, celui de Pb semble l'être. En effet, le Hg²⁺ pourrait causer une dégénérescence spécifique des bâtonnets (Hansson, 1966).

L'exposition au MeHg entraîne aussi des changements au niveau du cerveau. Alors que l'exposition des enfants au MeHg se traduit par des dommages plus diffus au niveau du cortex visuel, chez les adultes exposés au MeHg les pathologies les plus importantes se situent au niveau de la scissure calcarine (WHO, 1990). Des examens post-mortem des personnes intoxiquées au MeHg ont montré que le cervelet et le cortex visuel sont des zones critiques pour l'accumulation et l'endommagement des structures cellulaires (WHO, 1990). Les images de résonances magnétiques (IRM) des patients souffrant de la maladie de Minamata ont montré que le cortex visuel, le vermis cérébelleux et les hémisphères, ainsi que le cortex post-central étaient significativement atrophiés (Korogi et al., 1998). Chez les rats, les souris et les lapins exposés en laboratoire, le MeHg a été retrouvé dans les noyaux du tronc cérébral, les neurones moteurs de la corne antérieure, le cervelet et le lobe occipital, particulièrement dans le cortex visuel (Evans, Garman et Weiss, 1977 {Jacobs, 1977 #18070 ; Moller-Madsen, 1990 ; Rodier et Kates, 1988}).

Après avoir exposé des singes à une faible dose de MeHg, des études ont montré une augmentation de la réactivité des cellules microgliales du cortex visuel et du thalamus (Charleston *et al.*, 1996 ; Charleston *et al.*, 1994). Les cellules microgliales, généralement reconnues pour leur activité phagocytaire, pourraient être activées par un accroissement de débris cellulaires. En effet, des astrocytes, vulnérables à l'accumulation de Hg de par leur localisation à l'interface des neurones et de la barrière hémato-encéphalique, pourraient être éliminés par des cellules microgliales (Aschner, 1996). Il a aussi été mis de l'avant que les cellules gliales pourraient être activées pour expulser le Hg dans le milieu extracellulaire (Charleston *et al.*, 1996 ; Charleston *et al.*, 1994).

Chez des singes exposés pour une courte période au MeHg, le Hg organique est la forme prédominante retrouvée dans toutes les structures cérébrales (Vahter *et al.*, 1994). Toutefois, quand l'exposition se prolonge, la forme inorganique de Hg devient prédominante (Vahter et al., 1994). Les mécanismes responsables de cette transformation sont encore peu

connus, mais une déméthylation endogène du Hg dans le cerveau, après une exposition à long terme au MeHg, pourrait être à l'origine d'une toxicité du Hg inorganique et non organique (Charleston et al., 1994, 1996; Vahter et al., 1994).

Les potentiels visuels évoqués (PEV) permettent une évaluation neurophysiologique de l'activité électroencéphalique du cortex visuel en réponse à un stimuli visuel, capté par des électrodes placées dans la zone occipitale du crâne (Odom et al., 2010). Les PEV constituent une importante source d'information à propos de l'intégrité du système visuel puisqu'ils dépendent de l'intégrité fonctionnelle de la vision centrale au niveau de l'œil, du nerf optique, des projections optiques et du cortex occipital (Odom et al., 2010). Ainsi, tout problème dans la transmission et le traitement de l'information visuelle entraîne des altérations au niveau de la latence et de l'amplitude des PEV. Les PEV ont été utilisés pour quantifier les changements d'intégrité du système visuel suite à une exposition à différentes substances toxiques (Altmann et al., 1998 ; Arezzo, Simson et Brennan, 1985 ; Dyer, 1985). Chez un groupe de douze patients souffrant de la maladie de Minamata, les PEV étaient impossibles à enregistrer chez sept d'entre eux et avaient une amplitude réduite chez les cinq autres (Mukuno, Ishikawa et Okamura, 1981). L'exposition prénatale au MeHg a été associée à un délais significatif du temps de latence de la composante N145 des PEV chez des enfants d'âge préscolaire du Portugal (Murata et al., 1999). Toutefois, l'étude de cohorte des Iles Féroé, dans laquelle les PEV ont été évalués chez des enfants de 7 ans exposés au MeHg *in utero* par la consommation de poissons et de mammifères marins de leur mère, n'a pas montré une association entre le temps de latence des PEV et le Hg du cordon ombilical ou du sang de la mère (Grandjean et al., 1997). Chez des enfants d'âge préscolaire, dont les mères sont exposées au Hg par la consommation de poissons, les niveaux sanguins de Hg à la naissance et au moment de l'évaluation ont été associés à des latences plus courtes à la composante N75 à des contrastes de 95% et 30% et à la composante P100 à un contraste de 30% (Saint-Amour et al., 2006).

L'exposition au Hg inorganique a également été associée à des altérations des PEV chez des travailleurs exposés au Hg inorganique. L'évaluation des PEV chez des adultes exposés à des vapeurs de Hg en milieu de travail a montré une diminution du temps de

latence des PEV (Urban *et al.*, 1999). Ces auteurs ont rapporté une réduction significative du temps de latence des PEV pour la composante N75 et une tendance de délais de latence pour la composante N150.

De façon générale, les PEV doivent être générés dans une fenêtre optimale, et une augmentation comme une diminution des temps de latence pourrait refléter des déficits dans le traitement de l'information visuelle. Une latence plus longue peut refléter un retardement de la conduction nerveuse, une dépression corticale ou une réduction de la vigilance, tandis qu'une réduction du temps de latence peut refléter une amélioration de la fonction ou une perte de contrôle de l'inhibition de la conduction nerveuse (Altmann *et al.*, 1998). Même si les délais de latence sont généralement observés dans les études cliniques et qu'ils peuvent être expliqués en terme de délais de transmission neurale, les mécanismes à l'origine de la réduction des temps de latence demeurent inconnus. Saint-Amour et coll. soulèvent l'hypothèse que le traitement sensoriel normal pourrait être interrompu à cause de dommages sélectifs aux circuits inhibiteurs essentiels au traitement normal de l'information visuelle. Les modèles animaux se penchant sur les mécanismes de toxicité du MeHg suggèrent que l'activité du système GABAergique est réduite dans le cortex occipital (Basu *et al.*, 2010 ; O'Kusky et McGeer, 1989).

Jusqu'à présent, la majorité des études sur les effets du Hg sur les fonctions visuelles chez les adultes a été réalisée chez des travailleurs exposés à des vapeurs de Hg inorganique dans le cadre de leurs activités professionnelles (Barboni *et al.*, 2009 ; Cavalleri *et al.*, 1995 ; Cavalleri et Gobba, 1998 ; da Costa *et al.*, 2008 ; Feitosa-Santana *et al.*, 2008 ; Rodrigues *et al.*, 2007 ; Urban *et al.*, 2003 ; Ventura *et al.*, 2004). Les études décrivant les effets du MeHg sur les fonctions visuelles provenant de la consommation de poissons ont quant à elles surtout été menées auprès d'enfants dans le cadre d'études de cohortes (Grandjean *et al.*, 2001 ; Myers *et al.*, 2009 ; Saint-Amour *et al.*, 2006). Il n'y a que quelques études sur les effets du Hg provenant de la consommation de poisson sur le système visuel adulte ou vieillissant. En Amazonie brésilienne, Lebel et coll. (1996; 1998) ont évalué les fonctions visuelles chez une population riveraine exposée au Hg par la consommation de poissons. Leurs études ont montré que la constriction du champ visuel, la perte de vision des couleurs et la diminution

de la sensibilité aux contrastes visuels aux fréquences intermédiaires et élevées étaient liées au Hg dans les cheveux. Rodrigues et coll (2007) ont également rapporté une perte de vision des couleurs et une diminution de la sensibilité aux contrastes chez des riverains de la même région exposés au Hg par la consommation de poissons.

1.3 Les effets multiples

Dans les populations exposées au MeHg par la consommation de poissons, l'exposition toxique se fait en parallèle avec l'ingestion de nutriments. Afin d'identifier les risques et bénéfices liés à la consommation de poissons, il s'avère nécessaire de considérer la diversité des expositions alimentaires.

Un modèle conceptuel, récemment élaboré par Rice (2008), montre comment un nutriment bénéfique peut interagir avec le MeHg (Figure 1.2). Une charge corporelle particulière de MeHg pourrait avoir plus d'effets néfastes sur le développement neuropsychologique dans les populations consommant relativement peu de poissons comparativement aux populations qui consomment plus de poissons et qui ont par conséquent des niveaux plus élevés de n'importe quel élément bénéfique du poisson (Rice, 2008). La longueur des flèches vers le bas indique la charge corporelle du MeHg. Le schéma du haut montre l'exposition au MeHg qui pourrait être tolérée sans altérer une fonction avec les niveaux croissants de nutriments. Le schéma du bas montre l'effet d'une exposition spécifique au MeHg sur une fonction selon des niveaux croissants de nutriments : à de bas niveaux de nutriments, l'exposition au MeHg a un effet négatif net, alors qu'à des niveaux plus élevés de nutriments, l'effet bénéfique du nutriment surpasse les effets négatifs du MeHg.

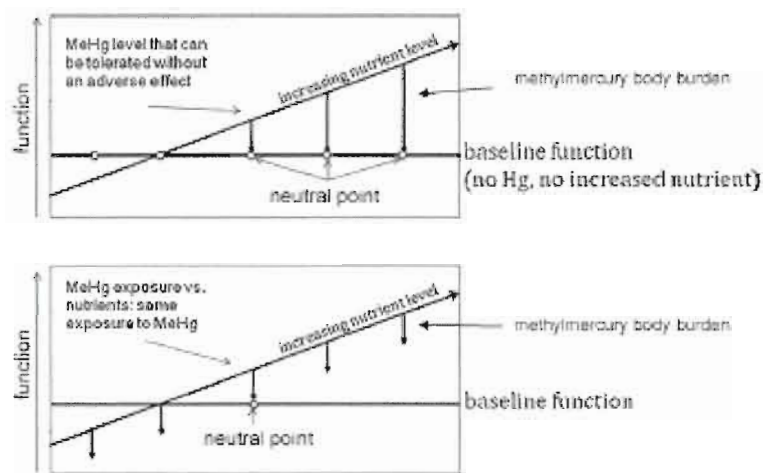


Figure 1.2 Schéma de l'interaction potentielle entre le MeHg et un nutriment bénéfique hypothétique provenant du poisson, tiré de Rice, 2008.

1.3.1 Le plomb

Le Pb est un métal lourd reconnu pour sa neurotoxicité (Bellinger, 2004). Alors que dans les pays industrialisés les principales sources de contamination environnementale ont été éliminées, plusieurs processus industriels continuent d'exposer des travailleurs au Pb.

Environ 10 à 20 % du Pb ingéré par les adultes est absorbé dans le sang au niveau de l'intestin (Ziegler *et al.*, 1978) et sa demi-vie dans le sang est de 30 à 40 jours (Landrigan et Todd, 1994). Le Pb sanguin est incorporé dans les tissus calcifiés tels les os et les dents, où il peut rester stocké jusqu'à 30 ans (O'Flaherty, 1995 ; Rabinowitz, 1991).

Les deux principaux mécanismes de toxicité du Pb sont son affinité pour les protéines et sa capacité d'imiter le calcium (Silbergeld, Waalkes et Rice, 2000). L'interruption du processus oxydatif-antioxydatif semble être un autre mécanisme de toxicité du Pb (Landrigan, Boffetta et Apostoli, 2000).

Les effets neurotoxiques du Pb chez les enfants ont fait l'objet d'innombrables études depuis les années 1970 aux États-Unis (Bellinger *et al.*, 1986 ; Bellinger, Leviton et Wateraux, 1989 ; Landrigan *et al.*, 1975 ; Landrigan *et al.*, 1975 ; Lanphear *et al.*, 2005 ; Needleman, Bellinger et Leviton, 1981). La neurotoxicité sous-clinique du Pb a le plus souvent été associée à des lésions persistantes au cerveau pouvant expliquer un déclin progressif des fonctions cognitives (Bellinger *et al.*, 1994 ; Hu *et al.*, 2006 ; Landrigan, Graham et Thomas, 1993 ; Lanphear *et al.*, 2005 ; Stewart *et al.*, 2006).

De nombreuses études animales ont montré les effets du Pb sur la rétine. La toxicité du Pb sur le système visuel pourrait passer par sa toxicité sur le système dopaminergique de la rétine. Une étude menée chez des singes exposés au Pb *in utero* et pendant neuf ans a montré une réduction de l'activité de la tyrosine hydroxylase (TH), l'enzyme déterminant le taux de synthèse des catécholamines tels la dopamine dans la rétine, sans toutefois montrer une perte de neurones dopaminergiques (Kohler *et al.*, 1997). Fox *et coll.* (1992; 1997; 2008) ont étudié la toxicité du Pb chez des rats. L'exposition au Pb pendant le développement et l'âge adulte entraîne une dégénérescence de la rétine reliée à une perte sélective de bâtonnets et de cellules bipolaires par apoptose (Fox *et al.*, 2008 ; Fox et Katz, 1992). Des électrorétinogrammes ont également montré une diminution de l'amplitude des ondes a et b dépendante de la dose de Pb administrée. L'exposition au Pb produit aussi une diminution de l'activité de la cGMP phosphodiesterase (PDE) donnant lieu à une augmentation des niveaux de cGMP de la rétine (Fox, Campbell et Blocker, 1997). Des changements dans les PEV et les électrorétinogrammes (augmentation de l'onde b sous condition scotopique) ont également été rapportés chez des singes exposés (Lilienthal *et al.*, 1994 ; Lilienthal *et al.*, 1988).

Le cortex visuel semble également être affecté par une exposition au Pb. L'exposition de singes à des doses élevées de Pb pendant leur développement entraîne une diminution de la densité neuronale et de l'arborisation des cellules pyramidales dans les aires V1 et V2 du cortex visuel, alors qu'aucun effet a été observé sur le nerf optique ou le noyau latéral genouillé (Reuhl *et al.*, 1989). Les potentiels visuels évoqués se sont aussi montrés affectés par une exposition au Pb chez des enfants (Altmann *et al.*, 1998 ; Otto *et al.*, 1985 ;

Pojda-Wilczek, Herba et Schneiberg, 2005).

1.3.2 Les acides gras oméga-3

Les poissons constituent la principale source d'acides gras polyinsaturés oméga-3 à longue chaîne, et de façon générale, les poissons marins contiennent plus d'oméga-3 que les poissons d'eau douce (Mahaffey, 2004). Les profils d'acides gras des poissons varient, et tous les poissons n'ont pas des niveaux similaires d'oméga-3. Une récente étude a montré que la composition des poissons amazoniens est extrêmement variable, même à l'intérieur d'une même espèce, et dépend de la saison et du type de nourriture disponible (Almeida et Franco, 2007). Par exemple, chez le *matrinxã* cultivé dans l'État d'Amazonas au Brésil, le pourcentage de EPA et de DHA s'est avéré plus élevé pendant la saison sèche (Almeida et Franco, 2007).

Les acides gras essentiels sont les oméga-6 et les oméga-3. Les oméga-6 comprennent par l'acide linoléique (LA) et l'acide arachidonique (AA) et se retrouvent principalement dans les huiles végétales; les oméga-3 comprennent l'acide linoléique (ALA), l'acide eicosapentaéique (EPA) et l'acide docosahexaéique (DHA) et se retrouvent principalement dans les poissons marins (Uauy-Dagach et Valenzuela, 1992).

Il existe une compétition entre les oméga-6 et les oméga-3 pour les mêmes réactions métaboliques. C'est pour cette raison que les études considèrent souvent le ratio oméga-3:oméga-6. Chez la population de l'Amérique du Nord, le ratio d'oméga-6 sur oméga-3 varie entre 15:1 et 20:1; pourtant, certaines études suggèrent que le ratio optimal serait de 1:1 (Simopoulos, 2001, 2004). La consommation excessive d'oméga-6 par rapport aux oméga-3 favorise l'apparition de certaines maladies. En effet, les métabolites des oméga-3 et des oméga-6 sont impliqués dans une série de cascades signalétiques. Alors que l'oxydation des oméga-6 mène à la production de métabolites pro-inflammatoires et pro-thrombotiques, l'oxydation des oméga-3 mène à la production de métabolites anti-inflammatoires et anti-thrombotiques (DeFilippis et Sperling, 2006).

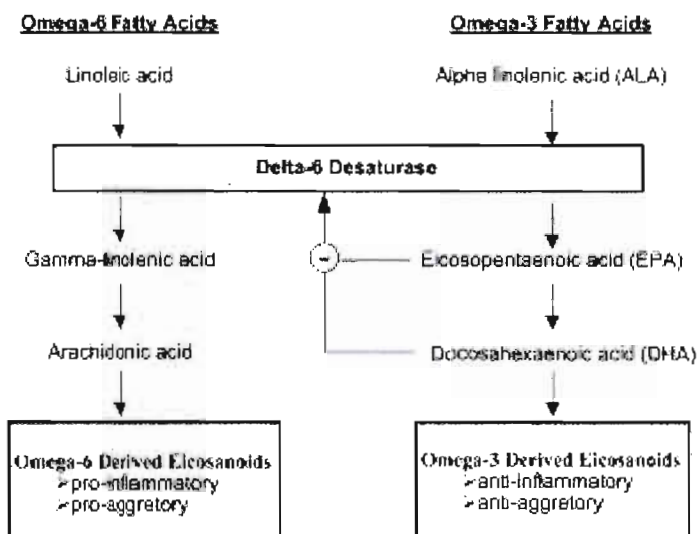


Figure 1.3 Métabolisme des oméga-6 et des oméga-3, tiré de DeFilippis et Sperling, 2006.

Depuis près d'un siècle, il est admis que certains acides gras sont essentiels pour un développement normal et pour le maintien de la santé (Burr et Burr, 1973). Plusieurs études ont montré que les oméga-3 sont nécessaires au bon développement du système nerveux des fœtus et des jeunes enfants (Cheatham, Colombo et Carlson, 2006 ; Forsyth et Carlson, 2001 ; Neuringer, Reisbick et Janowsky, 1994). Alors que la plupart des tissus présentent de très bas niveaux de DHA, les niveaux de DHA dans le cerveau et la rétine, particulièrement dans les photorécepteurs, sont très élevés (Bazan, 1989 ; Brenna et D'haeseleer, 2007 ; Calder et Yaqoob, 2009). Toutefois, la signification physiologique du DHA dans la rétine n'est pas encore totalement comprise.

Plusieurs études ont évalué le rôle des oméga-3 sur la neurotoxicité du Hg. L'étude longitudinale menée chez les enfants des Seychelles a montré que l'apport prénatal en oméga-3 était associé à des bénéfices neurologiques et que les effets bénéfiques acides gras polyinsaturés peuvent cacher les effets neurotoxiques d'une exposition prénatale au MeHg (Strain *et al.*, 2008). Au Canada, lors d'une étude réalisée auprès d'enfants Inuit d'âge préscolaire, les PEV ont été reliés à l'exposition au MeHg et aux BPC, mais aucune interaction avec les oméga-3 n'a été observée (Saint-Amour *et al.*, 2006).

Il a été démontré que les oméga-3 modulent l'initiation et la progression des maladies neurodégénératives. En effet, le DHA est impliqué dans la régulation de la mort cellulaire par apoptose et des signaux neuro-inflammatoires, dans le maintien de l'homéostasie cellulaire et la réparation de l'intégrité neurale et rétinienne (Palacios-Pelaez, Lukiw et Bazan).

En ce qui concerne la possible interaction entre le Hg et les oméga-3, plusieurs mécanismes sont suggérés. Comme les niveaux d'acides gras polyinsaturés sont élevés dans la rétine, un phénomène de peroxydation des lipides pourrait être activé par des conditions pro-oxydantes comme la présence du MeHg. L'administration de MeHg cause une libération de IL-6 des cellules gliales de la rétine une cytokine impliquée dans la régulation de l'inflammation aigue et chronique (Chang, 2007). Comme les oméga-3 sont à l'origine d'eicosanoides anti-inflammatoires, ils pourraient aider à prévenir les processus inflammatoires associés à la toxicité du Hg.

1.3.3 Le sélénium

Le Se est un oligoélément essentiel ayant des fonctions biologiques importantes, et un déficit, tout comme un excès de cet élément, peut mener à des conséquences néfastes sur la santé (Rayman, 2000). Diverses ressources alimentaires contribuent à l'apport en Se; les formes organiques (sélénométhionine et sélénocystéine) se retrouvent surtout dans les aliments et les formes inorganiques (sélénite, sélénate, etc.), dans l'eau potable et dans certains suppléments (Rayman, 2008).

Le Se est nécessaire à l'activité d'au moins 25 sélénoprotéines, des enzymes impliquées, entre autres, dans la protection de l'organisme contre le stress oxydatif et l'équilibre redox, tel qu'illustré à la Figure 1.4 (Reeves et Hoffmann, 2009). Plusieurs sélénoenzymes seraient indispensables pour le cerveau, notamment pour le protéger contre les dommages du stress oxydatif (Chen et Berry, 2003 ; Kohrle, 2005).

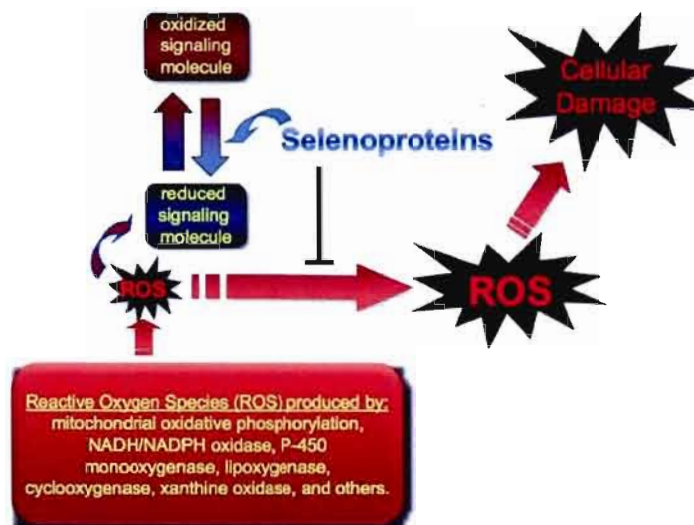


Figure 1.4 Rôles des sélénoprotéines dans la régulation du stress oxydatif et l'équilibre redox de la cascade signalétique, tiré de Reeves et Hoffmann, 2009.

Des études animales soutiennent que le Se pourrait protéger contre les effets toxiques du MeHg (Khan et Wang, 2009). Les sélénoprotéines pourraient jouer un important rôle antioxydant contre les effets des radicaux libres (ROS) générés par le MeHg et le Hg inorganique (Watanabe *et al.*, 1999). Le Se pourrait favoriser la déméthylation du MeHg *in vivo* (Ganther *et al.*, 1972 ; Ganther et Sunde, 2007). Le Se pourrait également favoriser la formation d'un complexe inerte avec le Hg en circulation ou lié à des sélénoprotéines dans le plasma, le cerveau ou les reins (Khan et Wang, 2009).

Des études récentes dans la région du Bas-Tapajós en Amazonie suggèrent que le Se et les sélénoprotéines pourraient être liés aux processus métaboliques de toxicité du MeHg. Une étude a montré que l'activité de la glutathione peroxydase (GPx) et les concentrations de molécules antioxydantes (GSH et catalase) diminuent avec l'augmentation des niveaux de Hg dans le sang, le plasma et les cheveux (Grotto *et al.*, 2010). Des résultats préliminaires montrent aussi que l'activité de la GPx augmente positivement avec le Se dans le plasma lorsque l'on tient compte de l'effet néfaste du Hg sur la GPx. Lorsque l'on ne tient pas compte du Hg, l'association entre le Se plasmatique et la GPx n'est pas significative. Pourtant, l'interaction entre les bioindicateurs de Se et de Hg n'a pas d'effet significatif sur l'activité de la GPx. Ceci suggère que l'augmentation du statut de Se pourrait aider à pallier

les effets néfastes du Hg sur la GPx, et possiblement sur les autres sélénoprotéines (Barbosa Jr., communication personnelle). D'autres chercheurs ayant travaillé sur les données du projet Caruso ont aussi montré que l'augmentation du Hg dans le plasma est corrélée à une hausse des métalloprotéinases matricielles (MMT-2 et MMT-9), lesquelles sont associées à une augmentation de la vulnérabilité des maladies cardiovasculaires, alors que l'augmentation du Se dans le plasma est associée à une réduction de la MMT-9 (Jacob-Ferreira *et al.*, 2009).

Des résultats récents de notre équipe suggèrent que le Se et le Hg ont des effets opposés sur la formation de cataractes séniles (Lemire *et al.*, 2010b). Cette étude montre que, le Hg dans le sang est associé à une prévalence plus élevée de cataractes tandis que le Se plasmatique, à une prévalence plus basse. Plusieurs sélénoprotéines pourraient être impliquées dans la protection du cristallin contre les radicaux libres qui causent la peroxydation des lipides dans le cristallin (Flohe, 2005).

Chez les populations nordiques ayant des niveaux élevés de Se et de Hg venant de la consommation de poissons et de mammifères marins, aucun effet du Se sur la santé neurologique des nouveau-nés et des enfants n'a été observé (Choi *et al.*, 2008 ; Despres *et al.*, 2005 ; Steuerwald *et al.*, 2000). Toutefois, Saint-Amour *et coll.* (2006), qui ont réalisé des PEV chez des enfants Inuit ont montré que le Se et le Hg avaient des effets opposés sur le temps de latence.

Une étude chez des poissons a montré que l'administration de sélénométhionine pouvait contrecarrer les déficits visuels causés par une exposition au MeHg (Weber *et al.*, 2008). L'évaluation électrophysiologique de la rétine des poissons a montré une association positive entre la dose de MeHg et la prolongation de l'hyperpolarisation des cellules de la rétine et la diminution de son excitabilité, alors que la sélénométhionine produit l'effet contraire.

Des chercheurs ont suggéré que le Se pourrait réduire les effets du stress oxydatif causé par le Pb (Ahamed *et Siddiqui*, 2007). Une étude a montré que l'exposition au Pb

engendre une diminution des niveaux de catécholamine dans le cortex et le cervelet, et que l'administration de Se pourrait prévenir cette diminution, protégeant ainsi le cerveau de la toxicité du Pb (Moshtaghi et al., 2007).

1.4 Les mesures de fonctions visuelles

Afin d'examiner les effets multiples du Hg, du Pb, des oméga-3 et du Se dans le contexte riverain amazonien, nous avons choisi des fonctions visuelles faciles à évaluer sur le terrain et dont les altérations peuvent être reliées à des changements spécifiques au niveau du système visuel. Dans le cadre de la présente thèse, nous avons analysé les données pour l'acuité visuelle de près et de loin, la sensibilité aux contrastes visuels de près et la vision des couleurs.

1.4.1 L'acuité visuelle

L'acuité visuelle est la capacité de résolution spatiale du système visuel. L'acuité visuelle représente seulement un aspect de la performance visuelle pour une zone donnée de la rétine; toutefois, comme elle est facile à mesurer et qu'elle est un bon outil de dépistage pour les fonctions visuelles, il s'agit de la mesure utilisée le plus fréquemment (ICO, 2002).

L'acuité visuelle est évaluée dans des conditions de grands contrastes visuels, c'est-à-dire que toutes les cibles sont présentées avec les mêmes contrastes alors que leur taille varie pendant le test (Owsley, 2003). Il existe différentes façons de mesurer l'acuité visuelle, dépendamment du type de tâche demandée. Les tâches de reconnaissances de cibles, qui sont les plus fréquemment utilisées pour la détermination clinique de l'acuité visuelle, requièrent la reconnaissance et l'identification d'une cible (Bailey et Lovie, 1976). La vision de loin est le plus souvent évaluée à 6 m du sujet au moyen de la charte de lettres de Snellen ou de la charte de E directionnel; l'acuité visuelle de près est mesurée à 40 cm du sujet au moyen de la charte de lettres de Allen ou de pictogrammes connus.

Chez l'humain, comme chez le singe, l'acuité visuelle est maximale au centre de la rétine, à la fovéa, et diminue abruptement à mesure que l'écœntricité augmente. Cette diminution est proportionnelle à la densité des cônes présents dans la rétine. Une étude réalisée chez des primates a montré que la topographie rétinienne et la magnification corticale du champ visuel sont étroitement liés à l'acuité visuelle (Rolls et Cowey, 1970)

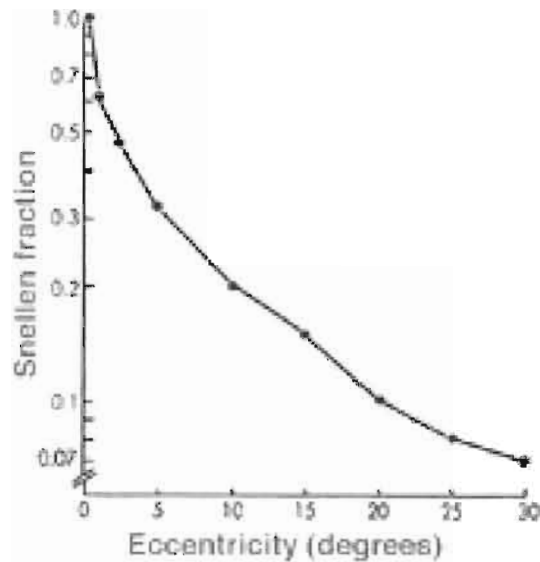


Figure 1.5 Diminution de l'acuité visuelle en fonction de l'écœntricité, tiré du site Webvision (Kolb, Fernandez et Nelson, 2011)

Des déficits d'acuité visuelle surviennent lorsque le focus d'une image ne se fait pas directement sur la rétine. Le réflexe d'accommodation permet au cristallin de changer sa courbure, en contractant les muscles ciliaires, afin de produire une image sur la rétine (Ferguson, 1985).

Les déficits d'acuité visuelle peuvent aussi être d'origine rétinienne. En effet, chez des singes, des lésions au centre de la rétine, à la fovéa et aux alentours, entraînent une réduction de l'acuité visuelle plus importante que des lésions du cortex strié correspondant à cette même zone rétinienne (Weiskrantz et Cowey, 1967). Les auteurs suggèrent que ce phénomène pourrait être dû à un étalement de l'information au niveau de la rétine ou du corps genouillé du système visuel. D'autres études sur les singes ont indiqué que des

atteintes sélectives aux voies parvocellulaires produisent des déficits d'acuité visuelle de loin (Merigan et Eskin, 1986 ; Merigan, Katz et Maunsell, 1991).

L'acuité visuelle de près et de loin n'évolue pas de la même façon avec l'âge. Alors que l'acuité visuelle de loin reste à peu près la même en vieillissant, l'acuité visuelle de près montre une forte détérioration à partir de la quarantaine et tend ensuite à se stabiliser dans la soixantaine (Morgan, 1986). La presbytie, la perte d'acuité visuelle de loin causée par l'âge, est le résultat de deux phénomènes : l'épaississement du cristallin et l'atrophie des muscles ciliaires (Spence et Mason, 1982). La dégradation de la qualité optique avec l'âge est causée par des changements morphologiques du cristallin, principalement dus à son épaississement et à un changement de sa densité (Alio et al., 2005). En vieillissant, le cristallin jaunit, devient moins souple et plus opaque; les cataractes apparaissent alors et la qualité de la vision diminue.

Le vieillissement engendre également une perte normale, non pathologique de neurones au niveau du système visuel central et périphérique (Spear, 1993). Des études animales ont montré que le vieillissement était relié à une diminution du nombre de bâtonnets et de la longueur du segment externe de ceux-ci, à une baisse du niveau d'opsine dans la rétine, à un amincissement de la couche rétinienne de fibres nerveuses suite à une perte de cellules ganglionnaires (Harwerth et Wheat, 2008 ; Harwerth, Wheat et Rangaswamy, 2008 ; Kolesnikov *et al.*, 2010).

Bien que moins frappante que la constriction du champ visuel, la diminution de l'acuité visuelle en lien avec l'exposition au MeHg a été rapportée lors de l'épisode de Niigata au Japon (Iwata, 1980) et en Irak (Sabelaish et Hilmi, 1976). Dans la plupart des études sur les effets du Hg sur la vision chez des populations exposées à des niveaux plus bas de Hg, l'acuité visuelle a été traitée jusqu'à maintenant comme une variable pour laquelle il fallait ajuster, et non comme une fonction visuelle spécifiquement susceptible d'être affectée par l'exposition au Hg.

Des études ont également rapportées que l'exposition au Pb pourrait avoir des effets

sur l'acuité visuelle. Des singes exposés au Pb pendant leur développement ont présenté des déficits de vision spatiale scotopique, malgré des niveaux normaux de Pb sanguin un an et demi après la fin de l'exposition (Bushnell *et al.*, 1977). Les auteurs suggèrent que les déficits visuels liés à l'exposition au Pb pourraient apparaître en premier au niveau de la vision des bâtonnets.

De nombreuses études ont rapporté un effet bénéfique des oméga-3, particulièrement du DHA, sur le développement de l'acuité visuelle chez les enfants. Les résultats les plus concluants proviennent d'études sur les effets bénéfiques des suppléments d'oméga-3 sur le développement du système visuel, en favorisant le bon développement des photorécepteurs de la rétine et le du cortex visuel (pour une revue de la littérature (Neuringer et Jeffrey, 2003). En effet, le DHA a été associé à un développement optimal du système visuel chez des enfants allaités, qui reçoivent des oméga-3 dans le lait maternel ou dans des formules enrichies aux oméga-3 (Hoffman, Boettcher et Diersen-Schade, 2009 ; Neuringer, 2000). Au Canada, dans une étude réalisée auprès de nouveau-nés Inuit dont les mères sont exposées au Hg par la consommation de poissons, le DHA mesuré dans le cordon ombilical a été associé à une meilleure acuité visuelle de loin chez les bébés (Jacobson *et al.*, 2008 ; Jacques *et al.*, 2011).

À notre connaissance, le rôle du Se sur l'acuité visuelle n'a pas été investigué de façon spécifique.

1.4.2 La sensibilité aux contrastes visuels de près

La sensibilité aux contrastes visuels mesure le contraste minimum nécessaire pour détecter la présence d'un patron dans un stimulus; le niveau de contraste qu'une personne est capable de détecter est appelé seuil de contraste (Owsley, 2003). La sensibilité aux contrastes est une fonction de la vision spatiale centrale qui reflète le fonctionnement des neurones des voies optiques et qui mesure l'output du système visuel de façon globale (Jindra et Zemon, 1989).

La sensibilité aux contrastes visuels peut être évaluée avec des tests psychophysiques montrant des dégradés sinusoïdaux à différentes fréquences spatiales exprimées en cycles par degré (cpd) et placés en ordre décroissant de contraste.

La sensibilité aux contrastes peut diminuer en raison de facteurs optiques ou neuraux (Figure 1.6). La sélectivité des fréquences spatiales présentées peut être attribuée à des neurones corticaux spécifiques (Bulens, Meerwaldt et Van der Wildt, 1988). Une diminution de la sensibilité aux contrastes représente donc une dysfonction neurologique, comme il a été démontré dans les cas de lésions cérébrales (Hayes et Merigan, 2007 ; Merigan, Katz et Maunsell, 1991) et de la maladie de Parkinson (Bulens, Meerwaldt et Van der Wildt, 1988). Une diminution de l'acuité visuelle entraîne généralement une réduction de la sensibilité aux contrastes aux fréquences élevées (Owsley, Sekuler et Siemsen, 1983), alors qu'une réduction aux fréquences intermédiaires ou basses se produit en raison d'altérations neurales (Greeves, Cole et Jacobs, 1988).

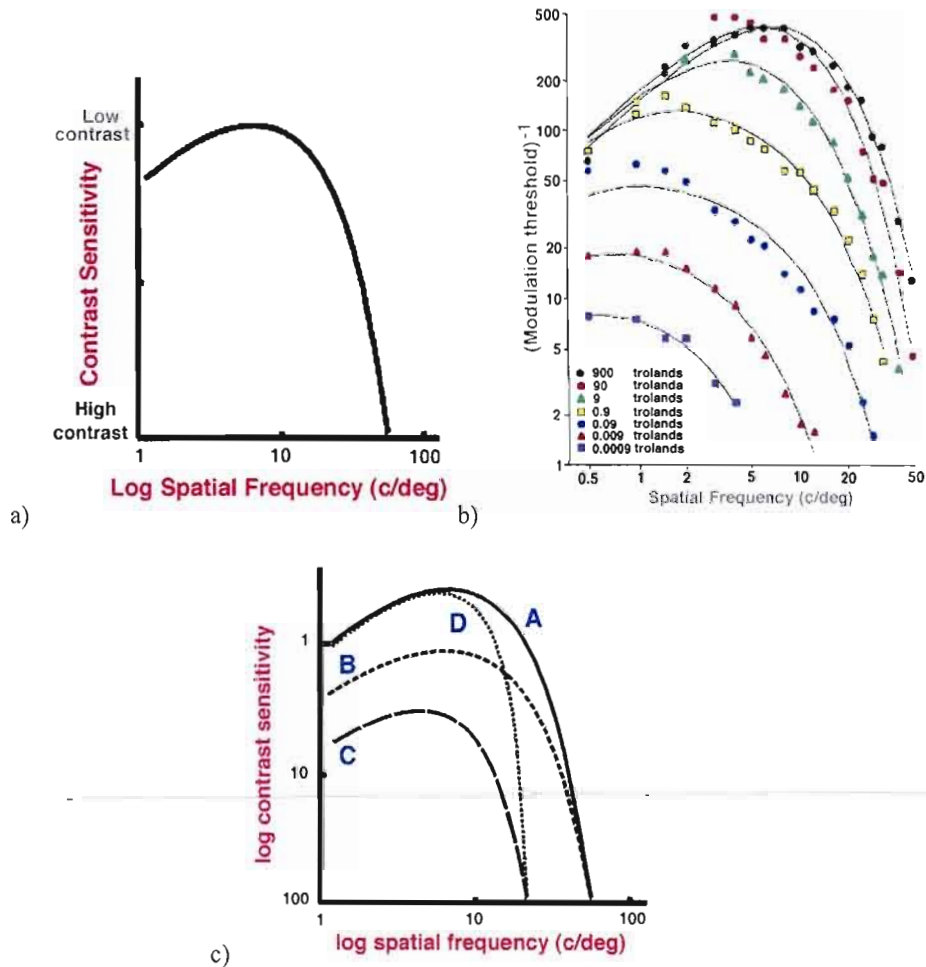


Figure 1.6 Profils de sensibilité aux contrastes visuels (a) normal, (b) selon différentes luminances et (c) selon différentes erreurs réfractives ou maladies (A : vision normale; B : sclérose en plaque; C : cataractes; D : erreur réfractive modérée), tiré du site Webvision (Kolb, Fernandez et Nelson, 2011).

Tel qu'illustré à la figure 1.7, une perte de sensibilité aux contrastes survient avec le vieillissement, et ce plus particulièrement aux fréquences intermédiaires et élevées (Morgan, 1986). Cette perte de sensibilité pourrait être le fruit d'altérations à plusieurs niveaux. L'opacité du cristallin survenant avec l'âge pourrait entraîner une diminution de la luminance sur la rétine qui serait responsable pour une perte de contrastes de la vision spatiale (Owsley, Sekuler et Siemsen, 1983). Une détérioration des bâtonnets avec l'âge pourrait aussi contribuer à une perte de sensibilité aux contrastes (Kolesnikov et al., 2010). Des

changements au niveau des voies magnocellulaires et parvocellulaires semblent également être responsables pour la diminution de la sensibilité aux contrastes observée avec l'âge (Elliott et Werner, 2010). En effet, les neurones magnocellulaires sont plus sensibles aux contrastes de luminance que les neurones parvocellulaires; toutefois, la perte fonctionnelle liée à l'âge semble plus importante pour les voies parvocellulaires (Livingstone et Hubel, 1987).

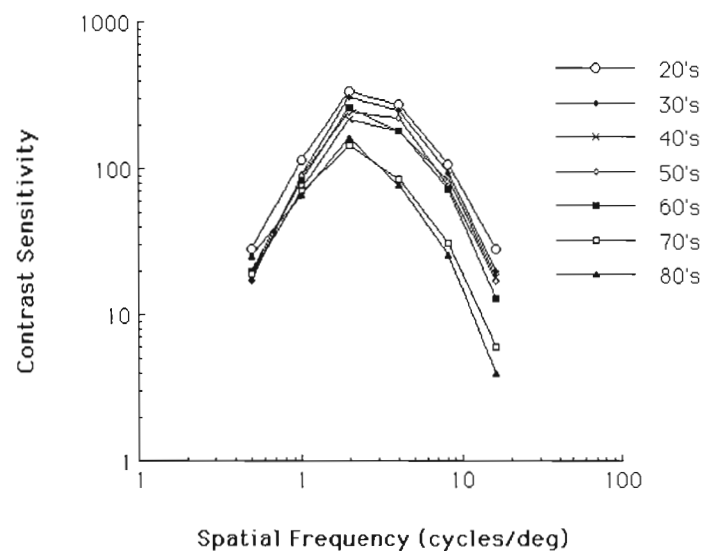


Figure 1.7 Profils de sensibilité aux contrastes en fonction de l'âge, tiré du site Webvision (Kolb, Fernandez et Nelson, 2011).

Outre l'âge, le statut nutritionnel pourrait aussi affecter la sensibilité aux contrastes visuels. Une étude réalisée dans le Nord-est du Brésil, auprès de seize garçons de 7 à 10 ans, a montré que la malnutrition en bas âge, estimée par les paramètres anthropométriques de Waterlow, est associée à une perte de sensibilité aux fréquences spatiales de 0,25, 1,0 et 2,0 cpd et à une sensibilité plus élevée à 8,0 cpd (Dos Santos et Alencar, 2010). Ces résultats suggèrent que la malnutrition pourrait affecter les voies magnocellulaires puisque les enfants malnutris avaient besoin de plus de contraste pour détecter les fréquences basses et intermédiaires; en revanche, la malnutrition ne semble pas affecter les voies parvocellulaires, impliquées dans l'analyse des hautes fréquences temporelles.

La réduction de la sensibilité aux contrastes en lien avec l'exposition au MeHg a d'abord été rapportée au Japon, chez des patients souffrant de la maladie de Minamata (Mukuno, Ishikawa et Okamura, 1981). Cette étude a utilisé les PEV et les dégradés sinusoïdaux d'Arden pour montrer la différence de sensibilité aux contrastes entre les patients et les contrôles, tous corrigés pour leur acuité visuelle. Les PVE par des stimuli de patron inversé à des fréquences de 0.5, 1, 2, 4 et 8 cpd se sont révélés anormaux chez tous les patients, avec une réduction de l'amplitude et du temps de latence; une diminution significative de la sensibilité aux contrastes en réponse aux dégradés sinusoïdaux a également été observée à toutes les fréquences (0.2, 0.4, 0.8, 1.6, 3.2, et 6.4 cpd), les différences les plus importantes se retrouvant à partir de 3.2 cpd.

La sensibilité aux contrastes a été évaluée par un test neuropsychologique de dégradés sinusoïdaux chez des enfants sept ans des Iles Féroé, exposés au MeHg *in utero* via la consommation de poissons et de mammifères marins de leur mère (Grandjean *et al.*, 2001). Aucune différence n'a été observée entre les enfants exposés et non exposés

Dans les études sur les singes ayant subi une exposition pré- et post-natale au MeHg sur une période de quatre ans, les fonctions des fréquences spatiales du système visuel étaient affectées même en l'absence de signe évident d'intoxication, la perte étant particulièrement importante dans les fréquences spatiales élevées (Rice et Gilbert, 1982, 1990).

Dans les études en Amazonie, la sensibilité visuelle aux contrastes en réponse à des dégradés sinusoïdaux a été utilisée pour évaluer l'effet de l'exposition au Hg provenant de la consommation de poissons (Lebel *et al.*, 1998 ; Lebel *et al.*, 1996). Lors de la première étude auprès d'un groupe de 29 personnes provenant de deux villages, aucune relation significative n'a été observée entre la sensibilité aux contrastes et les niveaux de Hg dans les cheveux, mais l'examen des profils de sensibilité aux contrastes montraient une sensibilité réduite chez trois jeunes personnes ayant une bonne acuité visuelle de près et de loin et sans histoire de travail dans les mines d'or ou de malaria (Lebel *et al.*, 1996). Une deuxième étude, réalisée auprès de 91 personnes de la région, a montré une association significative entre la perte de sensibilité aux contrastes et le Hg à des fréquences spatiales moyennes et élevées (6, 12 et 19

cpd), reflétant des dommages au niveau des voies neuro-optiques, lorsque les niveaux de Hg dans les cheveux étaient supérieurs à 20µg/g (Lebel *et al.*, 1998). Ces résultats étaient encore plus marquants chez les gens ayant moins de 35 ans; les auteurs suggèrent que ceci pourrait en partie être dû au fait que les plus jeunes pourraient avoir subi une exposition au Hg in utero.

Les effets de l'exposition au Hg inorganique sur la sensibilité aux contrastes ont été étudiés chez des enfants de l'Allemagne et des travailleurs du Brésil. Des enfants vivant dans une zone industrielle de l'Allemagne où l'on retrouve plusieurs contaminants ont été soumis à un test de dégradés sinusoïdaux. Leur excrétion de Hg dans l'urine au cours des 24 heures ayant précédé l'évaluation a été corrélée significativement à une réduction de la sensibilité aux contrastes à quatre des fréquences testées, soit à 1.5 et 3 cpd pour l'œil droit et à 3 et 18 cpd pour l'œil gauche; des tendances ont été observées à 6 et 12 cpd pour l'œil droit et à 6 cpd pour l'œil gauche (Altmann *et al.*, 1998).

Chez les travailleurs exposés aux vapeurs de Hg et présentant des niveaux moyens de Hg urinaires de 22.3 ± 9.3 µg/g créatinine, une réduction de la sensibilité aux contrastes a été observée à 12 cpd pour le pire œil, mais aucune corrélation avec les bioindicateurs de Hg (Barboni *et al.*, 2009). La sensibilité aux contrastes a été évaluée chez des anciens travailleurs d'une manufacture de lampes à l'aide des PEV à six fréquences spatiales allant de 0.2 à 30 cpd (Costa *et al.*, 2008). Alors qu'une réduction de la sensibilité aux contrastes a été observée aux fréquences basses et intermédiaires (2 et 4 cpd), aucune corrélation n'a pu être établie avec les paramètres d'exposition au Hg (Costa *et al.*, 2008). Dans une étude sur l'exposition au Hg inorganique chez des dentistes, la sensibilité aux contrastes a montré une réduction uniforme à toutes les fréquences spatiales (Canto Pereira *et al.*, 2005). La sensibilité aux contrastes à onze fréquences spatiales (0.2 à 30 cpd) a également été évaluée chez un groupe hétéroclite exposé au Hg et au MeHg, composé de 20 mineurs, six techniciens de laboratoire et deux riverains du Tapajós (Rodrigues *et al.*, 2007). Cette étude a montré une sensibilité aux contrastes plus faible que la normale dans les deux yeux chez six personnes (6 mineurs, un technicien et les deux riverains) et dans un œil chez un autre technicien; les pertes de sensibilités aux contrastes se retrouvaient entre les fréquences

spatiales intermédiaires, entre 0.8 et 10 cpd (Rodrigues et al., 2007). Cette étude n'a toutefois pas établi de corrélation entre l'exposition au Hg et la sensibilité aux contrastes.

Les mécanismes responsables pour la perte de sensibilité aux contrastes pourraient impliquer les voies parvocellulaires et magnocellulaires. Des études sur les singes ont montré que des atteintes sélectives aux voies magnocellulaires réduisent la sensibilité aux contrastes aux basses fréquences spatiales (Merigan et Maunsell, 1990) alors que des atteintes aux voies parvocellulaires réduisent la sensibilité aux contrastes à des fréquences spatiales moyennes et élevées (Merigan et Eskin, 1986 ; Merigan, Katz et Maunsell, 1991).

La sensibilité aux contrastes pourrait également être liée au fonctionnement de la rétine. En effet, la vision spatiale chez des singes est grandement affectée par des lésions au niveau du centre de la rétine; une réduction de la sensibilité aux fréquences spatiales élevées a été observée sous des conditions de luminance élevée, mais non sous des conditions de luminance moyenne ou faible (Merigan, Pasternak et Zehl, 1981). La diminution de la sensibilité aux contrastes suite à l'exposition au Hg inorganique serait causée par des effets du Hg sur la rétine, puisque des chercheurs ont observé une asymétrie des résultats entre les deux yeux d'une même personne (Costa *et al.*, 2008).

L'exposition au MeHg *in utero* et après la naissance a montré chez des singes des déficits de vision spatiale à luminance faible et élevée ainsi que des déficits de vision temporelle à de basses fréquences et à luminance élevée (Rice et Gilbert, 1990). Ces effets ont été observés en absence de constriction du champ visuel. Ces résultats suggèrent que les déficits visuels produits par l'exposition au MeHg pendant le développement sont différents de ceux produits chez l'adulte, et que le système visuel en développement aurait la capacité de se remodeler suite à une exposition toxique (Rice et Gilbert, 1990).

Chez des travailleurs exposés au Pb et présentant des niveaux sanguins de 47 µg/100mL, Cavalleri et coll. (1982) ont observé une importante diminution de la sensibilité aux contrastes en comparaison avec les contrôles. Les auteurs suggèrent que les dommages

occasionnés par le Pb pourraient se situer au niveau des fibres nerveuses centrales et périphériques, suggérant une neuropathie optique sous-clinique (Cavalleri et al., 1982).

À notre connaissance, les rôles des oméga-3 et du Se sur la sensibilité aux contrastes n'ont pas été investigués.

1.4.3 La vision des couleurs

La vision des couleurs est la capacité du système visuel à apprécier les différentes compositions physiques des longueurs d'ondes de la lumière qui stimulent la rétine (Pokorny, Smith et Verriest, 1979). La rétine possède trois types de cônes contenant des photopigments différents, qui absorbent différentes longueurs d'ondes: le bleu, le vert et le rouge (Figure 1.8). La vision des couleurs dépend donc de la superposition des différents spectres d'absorption de ces trois types de cônes ainsi que des interactions neuronales complexes avec la rétine et le cerveau. L'information transmise par les différents cônes est intégrée à différents niveaux des voies visuelles depuis les mécanismes rétiniens d'opposition de couleur jusqu'au cortex visuel, en particulier l'aire V4.

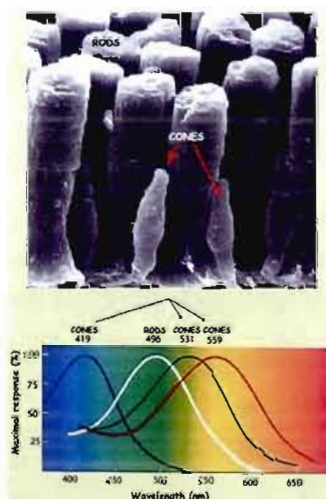


Figure 1.8 Longueurs d'ondes perçues par les bâtonnets et les trois types de cônes, tiré du site The Brain (Dubuc, 2011).

Alors que l'achromatopsie congénitale est causée par des déficits génétiques des cônes de la rétine, la perte acquise de vision des couleurs peut être le résultat de l'opacification du cristallin, d'altérations au niveau des voies neuro-optiques (Pokorny, Smith et Verriest, 1979) et de lésions au niveau de la zone V4 du cortex visuel, reconnue pour son rôle essentiel dans la perception des couleurs (Pokorny, Smith et Verriest, 1979).

La dégradation de la vision des couleurs chez les personnes âgées est un phénomène important, causé par un jaunissement progressif du noyau du cristallin (Pokorny, Smith et Verriest, 1979). Le facteur optique de la sénescence du cristallin est le principal responsable des changements observés dans la vision des couleurs avec l'âge (Nguyen-Tri, Overbury et Faubert, 2003).

Plusieurs tests permettent d'évaluer la vision des couleurs. Le plus commun et le plus utilisé est le test de Ishihara, qui sert à diagnostiquer le daltonisme. Les tests les plus fréquemment utilisés pour mesurer la perte acquise de vision des couleurs sont les tests d'arrangements des couleurs comme le test de Lanthony d-15 (Lanthony, 1978) et le test de Farnsworth-Munsell 100 hue panel (FM-100) (Farnsworth, 1957).

La vision des couleurs est reconnue pour sa sensibilité à l'exposition à des neurotoxines comme les solvants ou les métaux tels le Hg (Gobba, 2000 ; Gobba et Cavalleri, 2003 ; Iregren, Andersson et Nylén, 2002). Dans les cas d'intoxication, les changements les plus souvent observés sont pour l'axe jaune-bleu, bien que des combinaisons complexes au niveau des axes bleu-jaune et rouge-vert aient aussi été rapportés (Hart, 1992 ; Mergler et Blain, 1987). En ce qui concerne l'exposition au Hg, le test le plus souvent utilisé pour déterminer la perte acquise de vision des couleurs est le test de Lanthony D-15 désaturé (D-15 d), un test d'arrangement des couleurs qui permet de calculer l'indice de confusion des couleurs de Bowman (Iregren, Andersson et Nylén, 2002). Plus récemment, les potentiels visuels évoqués, une mesure électrophysiologique, ont été utilisés pour évaluer de façon objective la vision des couleurs, dans le but d'optimiser un protocole simple pouvant être utilisé dans les études épidémiologiques (Gomes *et al.*, 2006 ; Jacques *et al.*, 2011).

Les effets du Hg sur la vision des couleurs ont surtout été étudiés en milieu professionnel. En effet, la majorité des études sur la vision des couleurs ont été réalisées chez des travailleurs actifs exposés à des vapeurs de Hg inorganique (Barboni et al., 2009 ; Cavalleri et al., 1995 ; Urban et al., 2003) et chez des anciens travailleurs y ayant été exposés dans le passé (Feitosa-Santana et al., 2008 ; Feitosa-Santana et al., 2010 ; Feitosa-Santana et al., 2007 ; Rodrigues et al., 2007 ; Ventura et al., 2004). Ces études, qui ont comparé des groupes exposés et non-exposés, rapportent des déficits de vision des couleurs chez les gens exposés. Toutefois, Cavalleri et coll. (1995) ont été les seuls à établir une association significative entre les niveaux de Hg urinaire et la vision des couleurs. Ces résultats ont entraîné des améliorations des conditions de travail et 21 des travailleurs ayant initialement participé à l'étude ont été réévalués douze mois après la première évaluation (Cavalleri et Gobba, 1998). Les concentrations de Hg urinaire étaient environ 1/10 de ce qu'elles étaient un an auparavant, et l'indice de confusion des couleurs (ICC) montrait une amélioration significative par rapport à la première évaluation, en plus d'être similaire à l'ICC mesuré chez les contrôles vision des couleurs, suggérant une réversibilité des déficits de vision des couleurs suite à une diminution de l'exposition aux vapeurs de Hg (Cavalleri et Gobba, 1998).

Très peu d'études ont considéré les effets d'une exposition au MeHg par la consommation de poissons sur la vision des couleurs. Les études réalisées par notre équipe chez les adultes en Amazonie brésilienne ont été inconsistantes dans la démonstration d'une association négative entre l'exposition environnementale à faible dose au MeHg et la vision des couleurs (Lebel *et al.*, 1998 ; Lebel *et al.*, 1996). En effet, alors qu'une association entre les niveaux de Hg dans les cheveux et la vision des couleurs a été observée lors d'une étude pilote chez 26 personnes (Lebel *et al.*, 1996), il n'a pas été possible de voir la même relation chez un plus grand groupe (Lebel *et al.*, 1998). Rodrigues et coll. (2007) ont inclus des riverains du Tapajós dans leur étude comprenant majoritairement des chercheurs d'or anciennement exposés aux vapeurs de Hg, et ont constaté qu'un des riverains avait une moins bonne performance que les contrôles.

Les mécanismes à l'origine de la perte acquise de vision des couleurs liée à une exposition au Hg n'ont pas été totalement élucidés, mais plusieurs hypothèses ont été mises de l'avant. Une exposition toxique pourrait avoir une action directe sur le fonctionnement des cônes, entraîner un dérèglement de la neurotransmission ou une détérioration des axones formant les voies optiques (Gobba et Cavalleri, 2003).

La perte de vision des couleurs semble avoir une composante rétinienne importante tant avec l'exposition au MeHg. Alors que le Hg inorganique affecte les bâtonnets (Fox et Sillman, 1979), le MeHg affecte les cônes. En effet, le MeHg semble affecter de façon plus importante les cônes que les cellules bipolaires et les cellules de Müller, alors que les cellules amacrines semblent plus ou moins affectées par le MeHg (Goto et al., 2001).

Une étude menée chez des consommateurs de poissons du sud du Québec a montré que les niveaux de Hg dans le sang étaient associés à une réduction de l'activité des inhibiteurs de monoamine oxydase B (MAO-B) dans les plaquettes (Stamler et al., 2006). Par la suite, de bas niveaux de MAO-B ont été associés à une perte de vision des couleurs (Stamler et al., 2006). Les auteurs suggèrent que le système de neurotransmission monoaminergique pourrait être impliqué dans ce phénomène puisqu'il joue un rôle important dans le traitement de l'information visuelle; ils avancent aussi qu'en plus des changements au niveau de la rétine, un dérèglement à long terme des MAO dans le nerf optique et le cortex visuel pourrait être impliqué dans les déficits de vision des couleurs liés aux exposition toxiques.

Des électrorétinogrammes (ERG), réalisés chez des anciens travailleurs exposés aux vapeurs de Hg et ayant reçu un diagnostic d'intoxication professionnelle, ont montré des altérations des fonctions rétiniennes scotopiques, photopiques, périphériques, mi-périphériques et centrales par rapport aux contrôles, suggérant une implication de la rétine interne et externe ainsi que des bâtonnets et des cônes (Ventura et al., 2004). Aussi, des électrorétinogrammes (ERG) réalisés chez des chats ayant reçu régulièrement de faibles doses d'acétate de Hg pendant plusieurs semaines ont montré une diminution du temps de latence des ERG et une augmentation de l'amplitude de l'onde-b scotopique, suggérant une

augmentation de l'excitabilité de la rétine des chats exposés par rapport aux contrôles (Gitter et al., 1988).

À notre connaissance, aucune étude n'a évalué le rôle du Pb et des acides gras oméga-3 ou du Se sur la perte acquise de la vision des couleurs.

La biodiversité des écosystèmes amazoniens se traduit par une diversité alimentaire impressionnante. Un dilemme important se pose quant à la consommation de poissons, car cet aliment est à la fois le véhicule d'une substance hautement neurotoxique, le Hg, et d'une multitude d'éléments essentiels, tels le Se et les acides gras oméga-3. Le questionnement peut également s'étendre aux autres aliments qui composent la base de l'alimentation des riverains. En effet, la *farinha*, un aliment tout aussi central que le poisson, semble être une source de Pb, comme le suggère l'étude de Barbosa et al. (2009). La consommation de fruits pourraient aussi influencer l'absorption ou l'excrétion du Hg (Passos *et al.*, 2007 ; Passos *et al.*, 2003).

D'un côté, dans une région où les gens ont difficilement accès aux soins de santé, des atteintes sous-cliniques à la santé ou une exacerbation de certains phénomènes liés au vieillissement peuvent affecter la qualité de vie. De l'autre côté, les perceptions positives de la qualité de vie sont associées au mode de vie traditionnel caractérisé par la pêche et une grande consommation de poisson (Fillion *et al.*, 2009). Tout le dilemme se pose donc ici...

CHAPITRE II

NEUROTOXIC SEQUELAE OF MERCURY EXPOSURE: AN INTERVENTION AND FOLLOW-UP STUDY IN THE BRAZILIAN AMAZON

M. Fillion, A. Philibert, M. Lemire, C.J. Sousa Passos, B. Frenette,
J. R. D. Guimarães, D. Mergler

Cet article est publié dans la revue *EcoHealth*

Résumé

Depuis 1995, le Projet Caruso a utilisé une approche écosystémique à la santé humaine pour étudier l'exposition au mercure (Hg) chez des communautés consommatrices de poissons en Amazonie brésilienne et pour développer des interventions visant à maximiser l'apport nutritif provenant de l'alimentation traditionnelle et à minimiser les risques toxiques y étant associés. En 1995, en 2000 et en 2006, l'étude a fait le suivi de la consommation de poissons, des niveaux de Hg, et des fonctions visuelles et motrices chez trente-et-un villageois. Les questionnaires ont recueilli des informations socio-démographiques et alimentaires. Les niveaux de Hg dans les cheveux ont été mesurés. L'acuité visuelle, la vision des couleurs, la dextérité manuelle et la force de préhension ont été évaluées. Les données ont été analysées en utilisant des modèles linéaires généraux de mesures répétées. La consommation totale de poissons, similaire en 1995 et 2000, a diminué en 2006. La consommation de poissons carnivores a initialement diminué et est ensuite demeurée stable, alors que la consommation de poissons non-carnivores a d'abord augmenté pour ensuite diminuer. Le Hg dans les cheveux a diminué de 17,6 $\mu\text{g/g}$ à 7,8 $\mu\text{g/g}$. Les fonctions visuelles ont montré un déclin significatif au fil du temps, la perte étant plus importante chez les gens qui avaient $\geq 20 \mu\text{g/g}$ de Hg dans les cheveux en 1995. Les fonctions motrices ont montré une amélioration initiale, puis les performances sont retournées au niveau de 1995. La diminution de l'exposition au Hg est attribuée à l'intervention et aux changements socio-économiques dans le village. Alors que les déficits de fonction motrice pourraient montrer une certaine réversibilité, les fonctions visuelles pourraient décliner progressivement en lien avec l'exposition avant l'intervention.

Abstract

Since 1995, the Caruso Project used an Ecosystem Approach to Human Health to examine mercury (Hg) exposure in fish-eating communities in the Brazilian Amazon and develop interventions to maximise nutrition from traditional diet and minimize toxic risk. In 1995, 2000 and 2006, this study followed fish consumption, Hg levels, and visual and motor functions in thirty-one villagers. Questionnaires gathered information on socio-demographics and diet. Hair Hg levels were measured. Visual acuity, color vision, manual dexterity and grip strength were assessed. Data was analysed using general linear models of repeated measures. Total fish consumption, similar in 1995 and 2000, decreased in 2006. Carnivorous fish consumption initially decreased and then remained stable, whereas non-carnivorous fish consumption first increased and then decreased. Hair Hg declined from 17.6 $\mu\text{g/g}$ to 7.8 $\mu\text{g/g}$. Visual functions showed a significant decrease over time, with those with hair Hg ≥ 20 $\mu\text{g/g}$ in 1995 showing greater loss. Motor functions showed initial improvement and then returned to the 1995 performance level. Decrease in Hg exposure is attributed to the intervention and socio-economic changes in the village. While there may be a certain reversibility of motor deficits, visual capacities may decrease progressively with respect to exposure prior to the intervention.

2.1 Introduction

In the early nineties, attention began to focus on mercury (Hg) contamination in the Brazilian Amazon. Several studies on the Hg content of fish in the Amazonian river system showed that levels often surpassed 0.5 $\mu\text{g/g}$ fresh weight (Lacerda *et al.*, 1994 ; Malm *et al.*, 1995 ; Pfeiffer *et al.*, 1989), a value considered as a standard not to be exceeded for safe fish consumption. Reports on human Hg exposure in different regions of the Amazon indicated elevated hair Hg (H-Hg) concentrations ranging from a few $\mu\text{g/g}$ up to 300 $\mu\text{g/g}$, with median exposure values in the order of 2 $\mu\text{g/g}$ up to 20 $\mu\text{g/g}$ (for review see Passos and Mergler 2008). Neurofunctional deficits were linked to Hg exposure in both children (Chevrier *et al.*, 2009 ; Cordier *et al.*, 2002 ; Counter, 2003 ; Grandjean *et al.*, 1999 ; Murata *et al.*, 1999) and adults (Counter, 2003 ; da Costa *et al.*, 2008 ; Dolbec *et al.*, 2000 ; Harada, 1997 ; Lebel *et al.*, 1998 ; Lebel *et al.*, 1996 ; Rodrigues *et al.*, 2007 ; Yokoo *et al.*, 2003). Hg exposure in this region is of particular concern since a large portion of its population depends on fish as a dietary mainstay.

The Ecosystem Approach to Human Health is particularly well suited to study the complex pathways that link Hg pollution and human health, with a view to providing short and long term solutions. Interdisciplinary research, combining the natural, social and health sciences, grounded in gender and social equity considerations and community participation, are central to this approach that seeks to assure the appropriation of research results in designing sustainable solutions with the actors concerned (Forget et Lebel, 2003 ; Nielsen, 2001 ; Webb *et al.*, 2010). Furthermore, enhancing the overall health and sustainability of the ecosystem depends on the ability to understand the temporal and spatial interactions among natural resource use, land use change and human health (Murray et Sánchez-Choy, 2001). Between 1994 and 2006, the Caruso Project adopted an Ecosystem Approach to Human Health to examine Hg sources, transmission, absorption and toxicity for fish eating communities of the Tapajós River, a major tributary of the Amazon River (http://www.unites.uqam.ca/gmf/caruso/caruso_home.htm). In addition to providing scientific knowledge on Hg pollution and its effects, these studies served to elaborate

community-based risk prevention/health promotion strategies aimed at maximising nutritional input from traditional diet and minimizing toxic risk from dietary Hg exposure.

The work carried out by the biogeochemists and biologists of the Caruso project showed that, in the mid-Tapajós region, over 200 km downstream from the gold-mining areas, the major Hg source is slash-and-burn agricultural practices, which make the soils vulnerable to lixiviation and erosion, resulting in a transfer of the naturally occurring Hg into aquatic environments (Beliveau *et al.*, 2009 ; Farella *et al.*, 2006 ; Roulet *et al.*, 2000 ; Roulet *et al.*, 1999). When Hg is released into aquatic environments, it is methylated by bacteria present in river sediments to its organic form: methylmercury (MeHg) (Guimaraes *et al.*, 2000). In this form, it then becomes bioavailable to the ichthyofauna, where it can be biomagnified through every step of the food web up to humans (WHO, 1989). The high level predators present the highest concentrations of Hg (Lebel *et al.*, 1997 ; Sampaio da Silva *et al.*, 2009), reflected in the biomarkers of exposure in humans (Passos et Mergler, 2008).

Between 1995 and 2006, the Caruso project carried out a series of studies on Hg exposure and health with the villagers of Brasília Legal, situated on the banks of the Tapajós River (3°59'00"S, 55°30'00"W), in the State of Pará, Brazil (Figure 2.1). The first study served to examine the relations between exposure and effects, while the subsequent research questions were derived through an iterative process, in which community knowledge and intervention played a decisive role (Mertens *et al.*, 2005). In this article, we describe the village context and intervention strategies over time and examine the evolution of fish consumption practices, exposure and health outcomes for persons who participated in all of the studies.

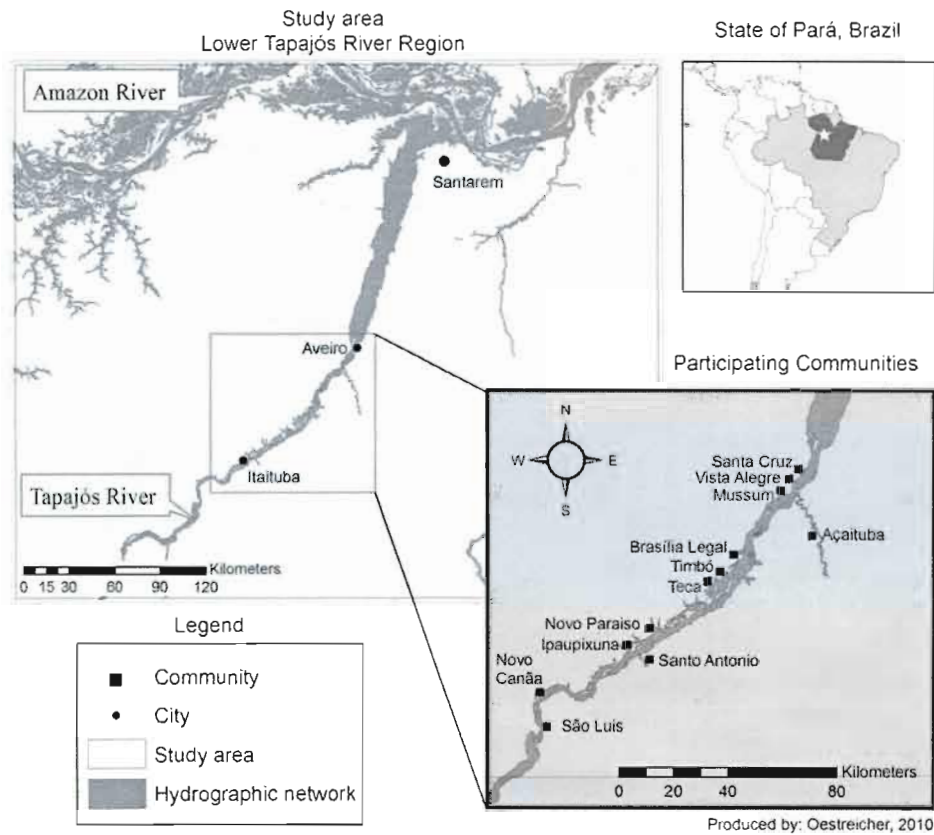


Figure 2.1 Map of the study area.

2.2 Methods

2.2.1 Chronology of the exposure and health studies

Three cross-sectional studies, followed by community-based interventions, were performed in 1995, 2000 and 2006. In each study, fish consumption, hair Hg and neurobehavioral outcomes were assessed. Because of important seasonal changes in fish availability resulting in variations in Hg exposure (Lebel *et al.*, 1997), all studies were carried out at the same season (April-May).

The results of the 1995 study showed high concentrations of H-Hg (median 12.9

$\mu\text{g/g}$) among the 96 villagers, who were not occupationally exposed to Hg vapours and were not working in gold mining areas (Lebel *et al.*, 1997). H-Hg concentration increased with fish meal frequency, varied seasonally with the bioavailability of carnivores and non-carnivores and was higher among those who ate predominantly carnivores (Lebel *et al.*, 1997). Motor and visual function deficits were associated with H-Hg (Lebel *et al.*, 1998).

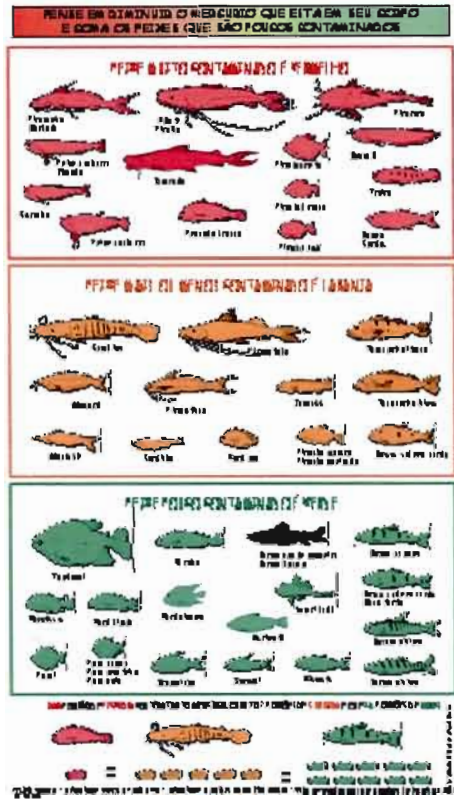
Between 1996 and 2000, the environment and health findings of the Caruso project were presented and discussed with the villagers. Studies on the social representation of health, fishing and Hg were undertaken by Brazilian students, who spent several months in the village. A landmark event was a 2-day long community meeting to discuss the results of the Caruso project. Plenary sessions were held, as were workshops with women (to discuss Hg exposure and health), fishermen (to discuss Hg concentrations in fish and methylation processes and potential 'hotspots'), farmers (to discuss agro-forestry practices) and local and regional authorities (to discuss policy-making). During the meeting, the villagers and researchers worked together and developed the slogan "eat more fish that don't eat other fish", which sought to encourage fish consumption while limiting Hg ingestion. An educational poster showing Hg level in fish related to the 43 fish species commonly eaten by the villagers was designed and later distributed in the community (Figure 2.2a).

In 2000, a second study was undertaken to further examine the relations between exposure and effects. When the results of this study were transmitted to and discussed with the villagers at a community meeting, one of the women asked whether there was something in their diet that would help eliminate Hg. The researchers translated this question into a series research projects which sought to identify factors that may influence Hg absorption and toxicity. The challenge was to maintain fish consumption while reducing Hg exposure. One study, coordinated by the village mid-wife, involved 26 village women who wrote down every day, everything that they eaten that day. At the end of the year, their monthly hair Hg concentrations were measured and examined with relation to food intake. The findings revealed that, for the same fish consumption, those who ate more fruit presented lower hair Hg concentrations (Passos *et al.*, 2003). This was later confirmed in regional epidemiologic studies carried out in 2003 and 2004 (Passos *et al.*, 2008 ; Passos *et al.*, 2007). Further

studies examined the role of selenium, which is found primarily in Brazil nuts (*Bertholletia excelsa*), but also in chicken, game meat, eggs and beef (Lemire *et al.*, 2010a). These studies suggested that high Se intake may play a role in offsetting some deleterious effects of Hg on age-related cataract and motor performances (Lemire *et al.*, 2010b ; Lemire *et al.*, Sous presse) and this, without evidence of Se toxicity (Lemire *et al.*, 2011).

The results of the 2006 study were discussed in a village meeting in 2008, and a new version of the illustrated booklet, with more details about the risks and benefits of fish consumption, was presented, discussed and distributed to the villagers (http://www.unites.uqam.ca/gmf/caruso/doc/cartilha_2008/Cartilha%20Caruso%202008.pdf). This booklet put more emphasis on an understanding of the environmental conditions that are propitious for Hg accumulation in fish, thereby providing villagers with a means of choosing their fishing spots and fish species to preferentially consume (Figure 2.2b).

a)



b)

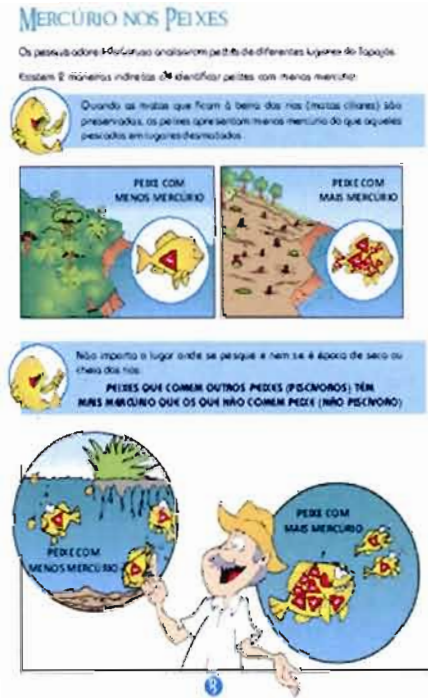


Figure 2.2 Educational posters used when returning the research results to the community in

a) 2006 and b) 2008

2.2.2 Study population

Ninety-six (96) villagers participated in the cross-sectional study in 1995, representing 39.7% of the total adult population of Brasília Legal at that time. In 2000, 102 people participated in the new study. From the original 1995 participants, between 1995 and 2000, one person had died and 42 (44.2%) were no longer in the village, most having left to seek work or to study elsewhere. From the remaining 53 persons, 6 refused to participate in 2000, leaving 47 persons (23 men and 24 women) who had been examined in both studies. In 2006, a regional study of 448 persons from 12 villages included 85 persons from the village of Brasília Legal, of whom 31 (20 women and 11 men) had also participated in the 1995 and 2000 studies. These 31 persons constitute the study group for the present analyses.

Each phase of the study was approved by the Ethics Review Boards of the University of Quebec at Montreal and of the Federal University of Rio de Janeiro. All participants signed an informed consent form, which was read to them. There was no remuneration for study participation.

2.2.3 Questionnaires

In 1995, 2000 and 2006, the same interview-administered questionnaire was applied to collect common socio-demographic characteristics, medical and occupational history and frequency of fish consumption (7 day recall of fish species at each meal) (Passos *et al.*, 2008). Fish consumption was grouped into carnivorous and non-carnivorous species based on their dietary habits and trophic classification (Ferreira, Zuanon et Santos, 1998). Fish is central to the subsistence activities in the village of Brasília Legal and participants were able to identify fish species.

In 2005, semi-structured face-to-face interviews were used to investigate participant's knowledge about Hg sources in their environment, Hg in fish species, Hg exposure and solutions to the Hg problem (Mertens *et al.*, 2008).

2.2.4 Assessment of Hg exposure

Hair strands from the root were taken from the occipital region and then placed in plastic bags, with the root end stapled, and stored until analysis. Strands were cut in sequential centimetres and each centimetre was analyzed for total Hg, according to the procedure described by (Bloom et Fitzgerald, 1988). In 1995, analyses for Hg determination were conducted in the laboratories of the Environmental Research Chair of the University of Québec in Montréal (Lebel *et al.*, 1997), using cold vapour atomic fluorescence spectrophotometry (CVAF). In 2000, H-Hg concentrations were analyzed in the Laboratório de Traçadores, Centro de Ciências da Saúde, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brazil. Precision and accuracy of Hg determination were ensured using internal hair standards, provided by the International Atomic Energy Association (Fillion *et al.*, 2006). In 2006, hair samples were analysed at the Laboratory of Indians and Northern Populations Health of Health Canada in Ottawa. Hair strands were cut into sequential centimetres and each centimetre was analysed for total Hg, according to the method described by (Farant *et al.*, 1981). Total H-Hg was determined by cold vapour atomic absorption using a mercury UV monitor (model 1235, Laboratory Data Control, Riviera Beach, Florida). In all of the studies, precision and accuracy of total H-Hg determination were ensured by the use of internal hair standards, provided by the Hair Mercury Interlaboratory Comparison Program, Health Canada, Ottawa, Canada.

2.2.5 Neurofunctional test battery

The neurofunctional test battery administered in the 1995, 2000 and 2006 studies included visual and motor functions. All tests were administered by trained Brazilian research assistants, who were not aware of participants' Hg exposure.

Visual acuity

Near visual acuity was assessed monocularly with the Allen Chart with images and distant visual acuity was assessed with the Tumbling E Snellen Chart. For the purpose of

statistical analyses, near and distant visual acuities were log transformed to obtain the minimum angle of resolution (logMAR). Mean logMAR were calculated for near and distant visual acuity. A higher value reflects poorer vision.

Color vision

Acquired color vision loss (ACVL) was evaluated monocularly using the Lanthony D-15 desaturated test, which requires the participants to arrange 15 color caps into a natural color order (Lanthony, 1978). The test was performed under standard conditions of illumination. The saturated version of this test was applied to detect color blindness among the participants. The Bowman's color confusion index (CCI) was calculated for each eye (Bowman, 1982) and the mean of both eyes was calculated. A CCI of 1.0 represents a perfect score, and as CCI increases, color vision decreases.

Manual dexterity

The Santa Ana manual dexterity test (Helsinki version) was used to assess manual dexterity (Hänninen et Lindstrom, 1979). The task consisted of lifting up square pegs with circular tops, turning them 180 degrees and replacing them in their holes as rapidly as possible. Following a training period, participants went through two trials of 30 seconds for each hand. The number of pegs successively turned was recorded. The number of pegs successfully turned during the two trials was averaged for the dominant and non-dominant hand.

Grip strength

A dynamometer (Lafayette Instruments, Model 78010) was used to measure maximum grip strength of both hands over two trials. Participants were asked to maintain maximum grip strength and performance was registered in kg. Mean values for the two trials were calculated for the dominant and non-dominant hand, and the mean score of both hands was averaged.

Statistical analyses

There were no missing values for the 31 persons retained for the present analyses.

Descriptive statistics were used to portray the population demographics, fish consumption, total H-Hg and neurofunctional test battery performance and knowledge about the Hg-related questions. Non-parametric mean comparisons (Wilcoxon/Kruskal-Wallis) were used to compare men and women and age categories within groups.

One-way repeated measures ANOVA (RM ANOVA) were performed to compare fish consumption, total H-Hg and neurofunctional performance between the three periods, testing for gender and 1995 age category (± 35 y), as well as for 1995 H-Hg category (± 20 $\mu\text{g/g}$) for neurofunctional tests RM ANOVAs. Mauchly's test of sphericity was used to test the equality of variances of the differences between levels of the repeated measures factor. If Mauchly's test indicated that the assumption of sphericity had been violated (Chi-square $p < 0.05$), therefore degrees of freedom had to be corrected. If epsilon was > 0.75 , the Huynh-Feldt correction was used. If epsilon was < 0.75 , the Greenhouse-Geisser correction was used. Pairwise comparisons were performed to detect at what year changes had occurred.

Data were analyzed using the JMP 7.0.1 (SAS Institute) and SPSS 16.0 softwares.

2.3 Results

2.3.1 Village conditions and lifestyle over time

Between 1995 and 2000, Brasília Legal was accessible only by water, a 12 to 18 hour boat trip from Santarém, a city of several hundred thousand people. During this period, approximately 500 persons, of whom 50% were children under 15 years of age, lived in the village, which had minimal infrastructure, with a primary school, a community health center with a health agent and a mid-wife. Electricity from a local generator was provided approximately for 3.5 hours per day. Most people in the village were involved in subsistence activities. Fish was the dietary mainstay; villagers had gardens for fruit and vegetables, most raised chickens and produced manioc flour (*farinha*) (Passos *et al.*, 2003).

Important changes occurred in the village of Brasília Legal between 2000 and 2006. A large sawmill, which employs many villagers, was built and operated (Demeda, 2010), resulting in an important reduction in the forest cover. The village became accessible by a dirt road from the nearby city of Itaituba. A faster boat offers public transportation, reducing the transit time from sixteen to five hours and a half to Santarém. Electricity, telecommunications and tap water are widespread. Twenty-four hour refrigeration became possible, making beef meat more accessible and several butcher shops have opened in the village. More money circulates in the community due to changes in work activities and new government policies which provide stipends to needy families.

2.3.2 Socio-demographic characteristics of the study group

Participants' age in 1995 varied between 16 and 54 years (mean 32.1 ± 10.2 y), with 13 persons (42%) above 35 y. Formal education varied between 2 and 12 y (mean 7.1 ± 3.2 y). Alcohol consumption was reported by 64.5% of the participants, but total consumption was low. Only 2 persons in the group reported smoking. Men and women were of similar age (30.9 ± 11.3 y and 32.7 ± 9.9 y respectively, Wilcoxon Signed Rank $p = 0.58$), but women had more years of formal education than men, although the difference was not significant (7.7 ± 3.4 y vs. 5.8 ± 2.6 y respectively, Wilcoxon Signed Rank $p=0.21$).

Table 2.1 presents the daily mean number of fish meals (total, carnivorous and non-carnivorous fish) over the week preceding the interview as well as the concentrations of total Hg in the first two centimetres of hair in 1995, 2000 and 2006.

There was a significant change in total fish consumption over the 1995-2006 period (Mauchly's test of sphericity: $W=0.870$, $p=0.152$; time within-subjects effect: Huynh-Feldt $F=14.98$, $p<0.0001$), which was uninfluenced by gender or age. The total number of fish meals was similar between 1995 and 2000, and then significantly decreased between 2000 and 2006 (adjusted: 1.0 and 0.50 respectively; within-subjects contrast $F=27.14$, $p<0.0001$); these differences were not influenced by age or gender.

Table 2.1 Fish consumption, H-Hg levels and results of the visual and motor assessment of the follow-up population for the three phases (N=31)

	1995		2000		2006	
	mean \pm SD (range)		mean \pm SD (range)		mean \pm SD (range)	
Mean fish meals/day	0.99 \pm 0.62 (0-2)		1.00 \pm 0.59 (0-2.3)		0.47 \pm 0.41 (0-1.3)	
Mean carnivorous fish meals/day	0.76 \pm 0.56 (0-2)		0.20 \pm 0.23 (0-0.9)		0.28 \pm 0.32 (0-1.3)	
Mean non-carnivorous fish meals/day	0.23 \pm 0.41 (0-1.6)		0.80 \pm 0.64 (0-2.3)		0.19 \pm 0.25 (0-1)	
Total H-Hg, $\mu\text{g/g}$	16.9 \pm 10.5 (4.9-47.0)		11.3 \pm 8.2 (3.1-34.4)		7.8 \pm 6.0 (2.0-24.3)	
Near visual acuity, mean logMAR	0.29 \pm 0.21 (0-1)		0.32 \pm 0.18 (0-1)		0.39 \pm 0.19 (0-1)	
Distant visual acuity, mean logMAR	0.01 \pm 0.19 (0-1)		0.04 \pm 0.22 (0-1)		0.14 \pm 0.24 (0-1)	
Color confusion index, mean CCI	1.42 \pm 0.40 (1.00-2.31)		1.57 \pm 0.43 (1.00-2.69)		1.50 \pm 0.39 (1.00-2.29)	
Manual dexterity, mean number of pegs	18.4 \pm 3.3 (13.3-25.8)		19.9 \pm 2.9 (14.3-27.3)		18.6 \pm 3.2 (9.8-25.5)	
Grip strength, mean kg	30.3 \pm 9.7 (18-53.5)		33.2 \pm 9.4 (21-55)		29.8 \pm 8.9 (18.5-52.5)	

For carnivorous fish consumption, there was a significant change over time (Mauchly's $W=0.649$, $p=0.003$; time within-subjects effect: Huynh-Feldt correction $F=17.76$, $p<0.0001$), which was also uninfluenced by gender or age category. Consumption of carnivorous fish significantly decreased between 1995 and 2000 (adjusted: 0.77 and 0.21 respectively; within-subjects contrast $F=21.37$, $p<0.0001$), but remained similar between 2000 and 2006. These inter-phase contrasts were not influenced by age or gender.

For non-carnivorous fish consumption, the change over time was likewise significant (Mauchly's $W=0.642$, $p=0.003$; time within-subjects effect: Huynh-Feldt correction $F=21.62$, $p<0.0001$) and not influenced by gender or age. Consumption of non-carnivorous fish significantly increased between 1995 and 2000 (adjusted: 0.28 and 0.84 respectively; within-subjects contrast $F=19.44$, $p<0.0001$), and then decreased between 2000 and 2006 (adjusted: 0.84 and 0.18 respectively; within-subjects contrast $F=30.94$, $p<0.0001$), independently of age and gender.

Overall, between 1995 and 2006, total fish consumption significantly decreased (1.0 and 0.50 respectively; within-subjects contrast $F=27.7$, $p<0.0001$) and consumption of carnivorous fish decreased (0.77 and 0.32 respectively; within-subjects contrast $F=19.27$, $p<0.0001$), while consumption of non-carnivorous remained similar (adjusted: 0.28 and 0.18 respectively; within-subjects contrast $F=1.92$, $p=0.177$). The overall decrease for total fish consumption was 50.0%, while consumption of carnivorous fish decreased by 58% (Figure 2.3).

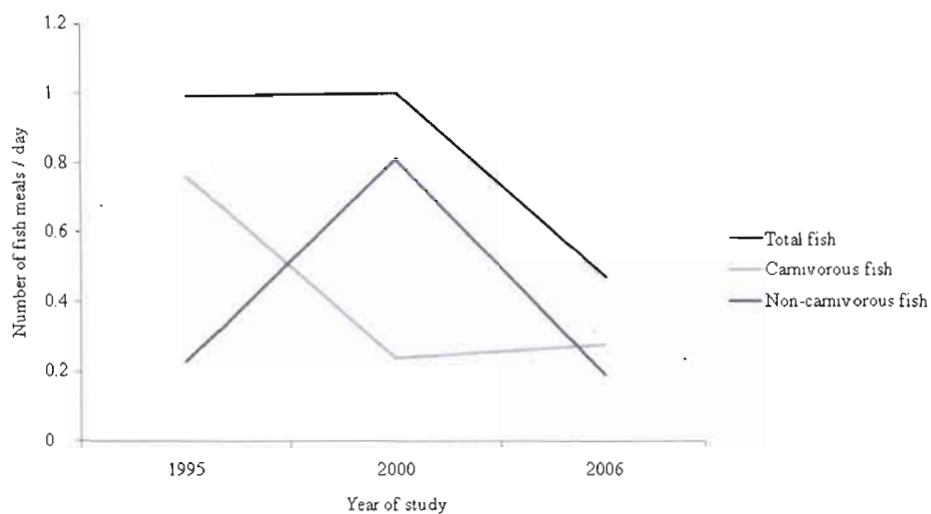


Figure 2.3 Mean changes in fish consumption over time.

There was a significant change in H-Hg over the 1995-2006 period (Mauchly's test of sphericity: $W=0.705$, $p=0.009$; time within-subjects effect: Huynh-Feldt $F=33.22$, $p<0.0001$), which was uninfluenced by gender or age. Total H-Hg decreased between 1995 and 2000 (adjusted: $17.9 \mu\text{g/g}$ and $11.6 \mu\text{g/g}$ respectively; within-subjects contrast $F=26.02$, $p<0.0001$), and continued to decrease between 2000 and 2006 (adjusted: $11.6 \mu\text{g/g}$ and $8.7 \mu\text{g/g}$ respectively; within-subjects contrast $F=15.89$, $p<0.0001$). The overall decrease in H-Hg over time was independent of gender and age, and highly significant (mean decrease: $9.09 \mu\text{g/g}$; median: $7.73 \mu\text{g/g}$; 53.8% decrease; $p<0.0001$).

Figure 2.4 shows the sequential analyses of H-Hg for the 21 women who were tested in 1995 and 2000. Overall H-Hg concentrations were significantly lower in the second period and month by month comparisons for the two time periods showed significant differences ($p < 0.05$), with the months preceding sampling in 2000 significantly lower than those preceding the 1995 sampling. It is interesting to note that the seasonal differences, which reflect the bioavailability of carnivorous and non-carnivorous fish species, are present in both periods.

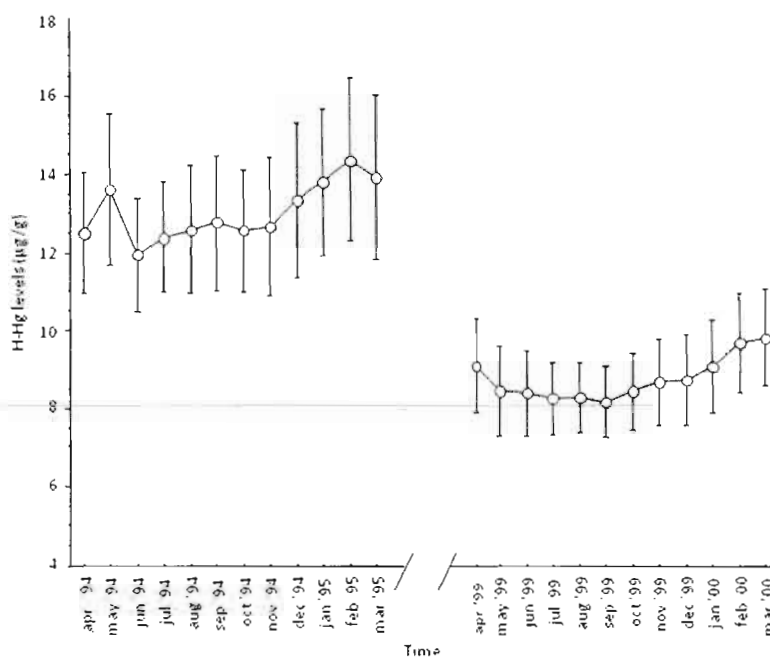


Figure 2.4 Sequential H-Hg levels in the 21 women who participated in the follow-up study.

Results of the questionnaire on knowledge about Hg administered in 2005 showed that only two persons (6.5%) in this group did not know the origin of Hg in their environment, while 12 (38.7%) said it was deforestation and 14 (45.2%) said it was gold mining. Most (87%) knew that fish that eat other fish contain more Hg than the others, and 84% knew that fish that do not eat other fish have less Hg. Almost all (30/31) knew that humans were exposed to Hg through fish consumption, but one person thought it was through water. When asked about how to reduce Hg exposure, two thirds (65.5%) indicated that they

had to eat less fish that have high Hg levels; 12.9% said they should vary their diet and 25.8% said they had to eat more fruit.

2.3.3 Visual functions assessment

Table 2.1 presents the visual test results of the follow-up population for the three testing periods. There was a significant change in near visual acuity over time (Mauchly's test of sphericity: $W=0.962$, $p=0.639$; time within-subjects effect: sphericity assumed $F=3.39$, $p=0.042$), uninfluenced by gender or age category. However, H-Hg category influenced the change over time (time*H-Hg within-subjects effect: sphericity assumed $F=3.16$, $p=0.052$) (Figure 2.5). There was no interaction between age and H-Hg ($p=0.849$). At all testing times, near visual acuity was better for people under 35 years (adjusted: in 1995: 0.20 vs. 0.42 logMAR units, $p=0.004$, in 2000: 0.24 vs. 0.42 logMAR units, $p=0.007$ and in 2006: 0.28 vs. 0.55 logMAR units, $p<0.0001$). Near visual acuity did not change between 1995 and 2000, and showed a tendency to worsen between 2000 and 2006 (adjusted: 0.359 logMAR units and 0.423 logMAR units respectively; within-subjects contrast $F=3.55$; $p=0.072$). Overall, near visual acuity decreased between 1995 and 2006 (within-subjects contrast $F=5.71$, $p=0.025$).

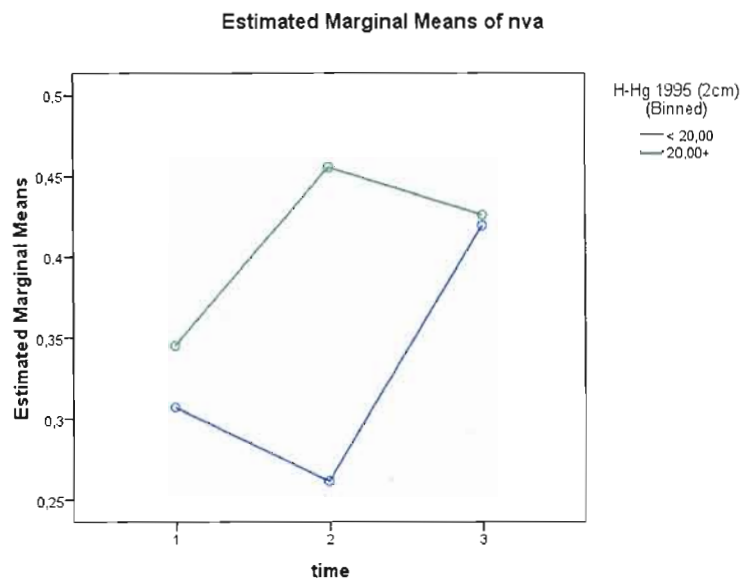


Figure 2.5 Changes significantly different in near visual acuity (LogMAR) over the study period, in relation to 1995 H-Hg category.

There was a change in distant visual acuity over the study period (Mauchly's test of sphericity: $W=0.762$, $p=0.038$; time within-subjects effect: Huynh-Feldt $F=9.24$, $p<0.0001$). This change was uninfluenced by gender, age or H-Hg category (Figure 2.6). There was no interaction between age and H-Hg ($p=0.332$). At all testing times, younger people had a better distant visual acuity (adjusted: in 1995: -0.04 vs. 0.08 logMAR units, $p=0.045$, in 2000: -0.03 vs. 0.13 logMAR units, $p=0.010$ and in 2006: 0.04 vs. 0.28 logMAR units; $p=0.001$). Distant visual acuity decreased between 2000 and 2006 (adjusted: 0.07 vs. 0.15 logMAR units, within-subjects contrast $F=6.42$, $p=0.018$). Overall, distant visual acuity decreased between 1995 and 2006 (within-subjects contrast $F=16.56$, $p<0.0001$).

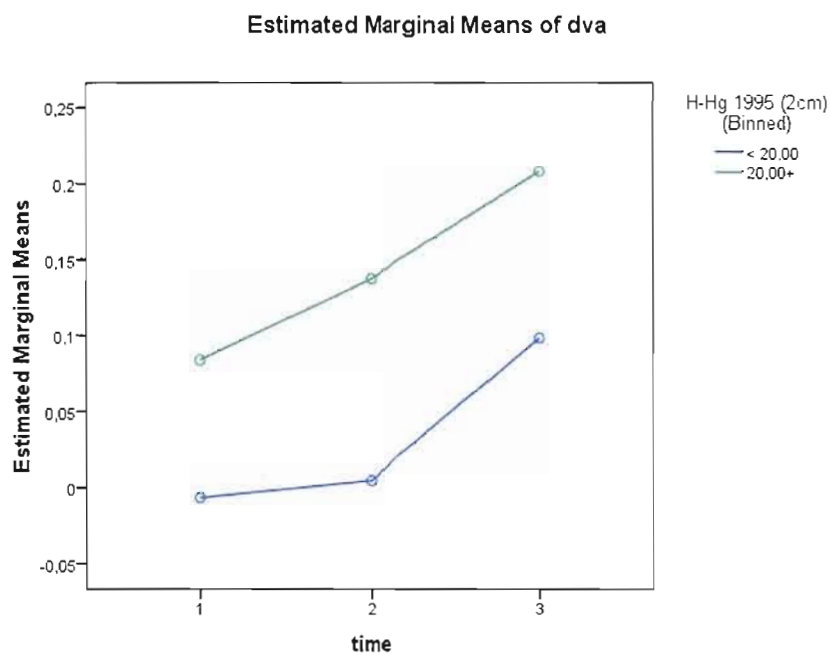


Figure 2.6 Changes not significantly different for distant visual acuity (LogMAR) over the study period, in relation to 1995 H-Hg category.

Color vision changed significantly over the study period (Mauchly's test of sphericity: $W=0.896$, $p=0.268$; time within-subjects effect: Huynh-Feldt $F=4.84$, $p=0.012$), and was uninfluenced by gender. There was a tendency for age to influence the change of CCI between times (time*age within-subjects effect: sphericity assumed $F=2.36$, $p=0.105$). The changes between testing times varied significantly with H-Hg (time*H-Hg within-subjects effect: sphericity assumed $F=3.71$, $p=0.031$), with those with higher H-Hg showing greater loss (Figure 2.7). There was no interaction between age and Hg ($p=0.818$). Color vision worsened between 1995 and 2000 (adjusted: 1.47 and 1.68 respectively; within-subjects contrast $F=13.44$; $p=0.001$), and showed a tendency to improve between 2000 and 2006 (adjusted: 1.68 and 1.54 respectively; within-subjects contrast $F=3.69$; $p=0.066$). Overall, between 1995 and 2006, color vision did not change ($p=0.376$). At all testing times, performance did not differ between men and women (adjusted: in 1995: $p=0.0.777$, in 2000; $p=0.89$ and in 2006: $p=0.735$). In 2000, younger people tended to perform better than older people (adjusted: 1.44 vs. 1.77; $p=0.065$). In 2000 and 2006, people with H-Hg over $20 \mu\text{g/g}$ in 1995 performed significantly more poorly than those who had had with less Hg at this period (adjusted: in 2000: 1.47 vs. 1.79; $p=0.042$ and in 2006: 1.39 vs. 1.73; $p=0.025$).

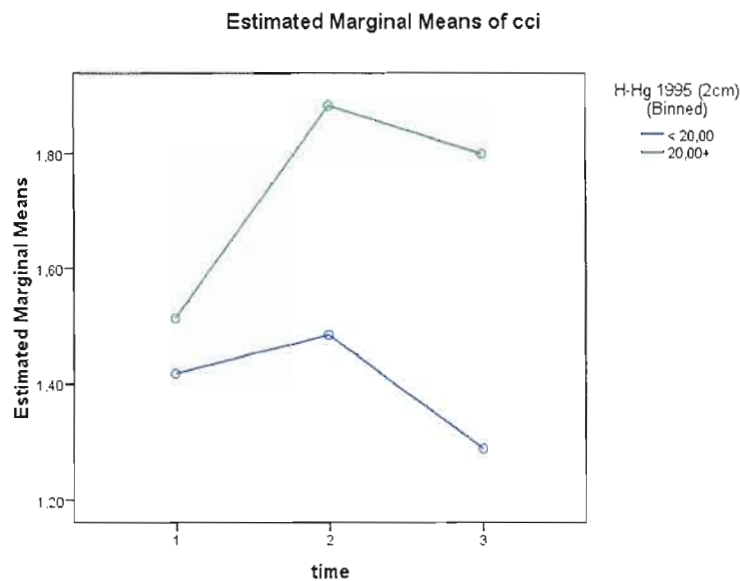


Figure 2.7 Changes significantly different in color confusion index (CCI) over the study period, in relation to 1995 H-Hg category.

2.3.4 Motor function

Table 2.1 presents the motor test results of the follow-up population for the three testing periods. There was a significant change in the Santa Ana test score over time (Mauchly's test of sphericity: $W=0.890$, $p=0.218$; time within-subjects effect: sphericity assumed $F=4.15$, $p=0.02$), which was not influenced by gender, age category or H-Hg category (Figure 2.8). These inter-phase contrasts in manual dexterity showed an improvement between the 1st and 2nd testing periods (adjusted: 18.4 and 19.8 pegs respectively; within-subjects contrast $F=6.32$, $p=0.018$), and a significant decrease between the 2nd and 3rd testing periods (adjusted: 19.8 and 18.2 respectively; within-subjects contrast $F=8.71$, $p=0.006$). There was no interaction between age and Hg ($p=0.992$). Overall, independently of gender, age and H-Hg, between 1995 and 2006, manual dexterity remained the same ($p=0.883$). In 2000 and 2006, people over 35 years in 1995 had significantly lower performance on the Santa Ana Test compared to the others (adjusted: in 2000: 21.2 vs. 18.2, $p=0.008$ and in 2006 : 20.0 vs. 16.6, $p=0.002$).

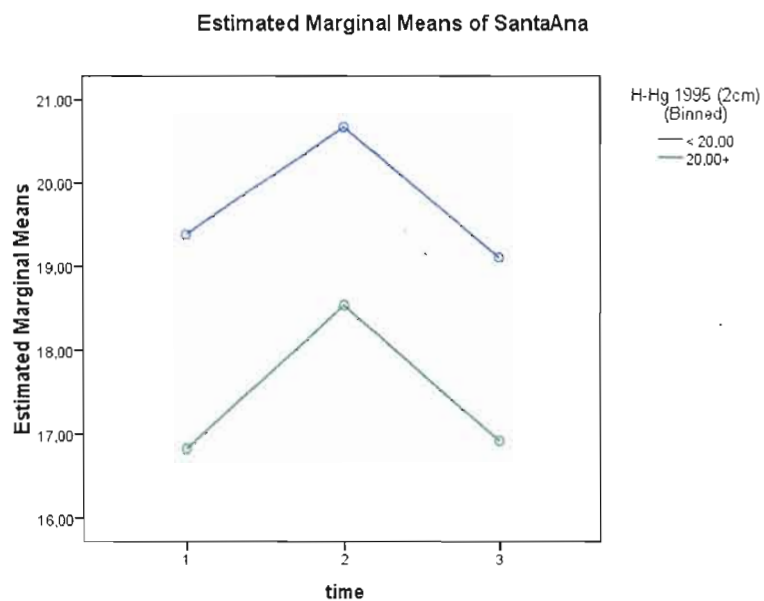


Figure 2.8 Changes not significant for manual dexterity over the study period, in relation to 1995 H-Hg category.

Grip strength showed a significant change over time (Mauchly's test of sphericity: $W=0.976$, $p=0.760$; time within-subjects effect: sphericity assumed $F=5.89$, $p=0.005$), uninfluenced by gender, age category or H-Hg (Figure 2.9). The inter-phase contrast showed a significant improvement between 1995 and 2000 (adjusted: 32.8 kg and 34.6 kg respectively; within-subjects contrast $F=4.47$, $p=0.045$) and then a decrease between 2000 and 2006 (adjusted: 34.6 kg and 31.8 kg respectively; within-subjects contrast $F=13.53$, $p=0.001$). There was no interaction between age and Hg ($p=0.910$). Overall, independently of gender, age and H-Hg, between 1995 and 2006, grip strength remained the same ($p=0.376$). At all testing times, men performed better than women (adjusted: in 1995: 41.4 kg vs. 25.1 kg; in 2000: 43.6 kg vs. 27.4 kg; in 2006: 39.8 kg vs. 25.0 kg; $p<0.0001$) and people under 35 years in 1995 performed better than the older people in 1995 and 2006 (in 1995: 33.4 kg vs. 26.0 kg, $p=0.04$ and in 2006: 33.3 kg vs. 25.0 kg, $p=0.002$ respectively). At all times, there was no influence of 1995 H-Hg category.

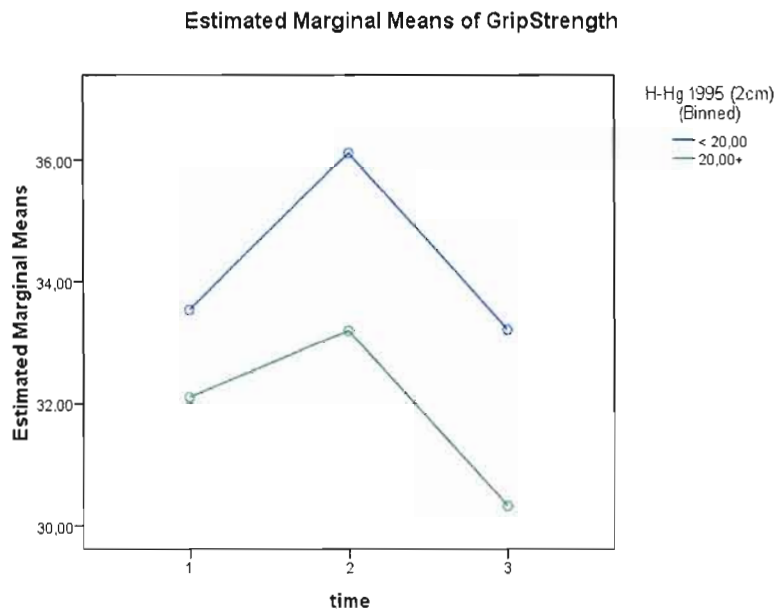


Figure 2.9 Changes not significant for grip strength over the study period, in relation to 1995 H-Hg category.

2.4 Discussion

Over the study period, there was a change in fish-eating habits which was reflected in a 54% decrease in H-Hg concentrations. Two patterns of change emerged over this time. In the initial period from 1995 to 2000, when there was little change in the socio-economic characteristics of the village, total fish consumption remained stable, but persons ate proportionally more non-carnivores at the end of the period compared to the beginning, an apparent adherence to the slogan of “eat more fish that don’t eat other fish”. Between 2000 and 2006, piscivorous fish consumption remained stable, but the consumption of non-piscivorous fish decreased, lowering total fish consumption. This latter dietary pattern probably reflects regional and local changes that occurred during this period. Although there was an important decline in H-Hg concentrations, they remain high according to the US Environmental Protection Agency reference dose which corresponds to 1 $\mu\text{g/g}$ of hair Hg (USEPA, 2001).

The findings from the 2005 semi-structured interviews on the knowledge about Hg sources in the environment, Hg accumulation in fish and solutions to the Hg problem show that these people knew how they are exposed to Hg, and almost two thirds knew that they could reduce their Hg exposure by eating less fish with high Hg levels.

Over the past years, agriculture, cattle raising and logging practices have gained importance in this Amazonian region (Fearnside, 2002), and locally in Brasília Legal, an industrial sawmill was built in 2004, bringing specialized professionals to the community and creating unqualified jobs for the local population. From that moment, local lifestyle started to change, bringing the realities of the “urbanized world” to this riverside community, including constant truck, car and motor bike traffic along a newly built road (Demeda, 2010). Moreover, people that used to be commercial and/or subsistence fishers, began to work full time in the sawmill and reduced their fishing activities (Demeda, 2010). Others opened stores, bars and restaurants to service the new industry. In this new reality, there was less subsistence fishing and money was available to buy meat at the grocery or butcher shops. The

decrease in Hg exposure between 2000 and 2006 probably reflects the transition from a fish-based to a more varied diet.

Visual functions did not improve following of reduction of Hg exposure. On the contrary, our results suggest the time-related decrease in visual functions is greater for those with previous Hg exposure. Near visual acuity, which in 1995 was similar for those with higher and lower Hg, by 2000, those who had had higher Hg exposure in 1995 presented significantly more loss compared to the others. By 2006, when the mean age was 43.2y, presbyopia was similar in both groups of exposure. The pattern of loss suggests that Hg accelerates presbyopia. Distant visual acuity likewise decreased over time, although over the 3 testing periods, loss was greater for those with higher Hg in 1995, the differences were not significant. Acquired color vision loss over time was significantly influenced by Hg exposure. While there was no significant difference with respect to Hg category in 1995, in both 2000 and 2006, greater loss was observed for those with higher Hg. These findings suggest that this may reflect delayed neurotoxicity or that color vision loss may be associated with cumulative Hg exposure or that Hg exposure may accelerate the aging process (Rice et Hayward, 1999). Studies in monkeys showed that developmental as well as post-natal MeHg exposure could accelerate the impairment in auditory functions observed with ageing (Rice, 1998 ; Rice et Gilbert, 1992). Prenatal MeHg exposure has also shown to affect visual contrast sensitivity in adult monkeys (Burbacher *et al.*, 2005). In a review of the contribution of animal studies to the understanding the neurodevelopmental toxicity of MeHg, Castoldi et al. suggest that there is a need to include the “quality of aging” as an additional endpoint in toxicity studies on MeHg (Castoldi *et al.*, 2008).

For motor functions, those with higher Hg in 1995 consistently showed poorer performance at each period, although the differences for this small group were not significant. Studies in this region on larger cohorts have observed dose-related deficits in the motor functions tested here (Dolbec *et al.*, 2000 ; Lebel *et al.*, 1998). The pattern of performance over time was similar for the two motor tests, with a significant improvement in the first period followed by a return to the 1995 level in 2006. Motor performance is age-sensitive and one would expect a important decrease in performance over time (Vandervoort,

2002). Improved performance between 1995 and 2000 parallels the decrease in H-Hg. Reversibility upon reduction of Hg exposure has already been shown in tremor, electromyography, and psychomotor tests in workers exposed to elemental Hg (Langolf *et al.*, 1978 ; Miller, Chaffin et Smith, 1975). This similarity of results between 1995 and 2006 may result from two processes : increased age over time which would decrease performance and decreasing Hg exposure which would be reflected in improved performance.

In 2006, during the house-to-house invitations to the meeting, and during the meeting, many residents from Brasília Legal said that Hg was no longer a preoccupation for them, since H-Hg levels in their community had gone down, and their fish consumption had greatly been replaced by meat since the sawmill had opened. These comments illustrate the fact that Brasília Legal is currently experiencing a nutritional transition driven by the recent socioeconomic changes in the community. Should Hg exposure continue to decline in this context, its effects on human health would still be a concern. Several studies suggest long-term effects of MeHg, even after cessation of exposure. Studies in workers occupationally exposed to inorganic Hg have shown the irreversibility of color vision loss several years after cessation of Hg exposure (Feitosa-Santana *et al.*, 2008 ; Feitosa-Santana *et al.*, 2007). In autopsies of people with Minamata disease, MeHg in the brain returned to its normal limit in severely affected victims, but total Hg remained elevated (Takeuchi, Eto et Tokunaga, 1989). In a Japanese population exposed to MeHg and suffering from Minamata disease, researchers observed the persistence of somatosensory disorders 30 years after the discontinuation of exposure to MeHg and hypothesised this was induced by diffused damage to the somatosensory cortex (Ninomiya *et al.*, 2005). In animal studies, delayed neurotoxicity was also observed on fine motor functions in monkeys with post-natal exposure to MeHg (Rice, 1989).

A limitation of this study is the small sample size. However, the primary benefit of Repeated Measures ANOVA is its statistical power relative to sample size. Since the same observation is used throughout different times, each observation serves as its own control, improving the precision of the analyses (Stevens, 1996). In fact, what is crucial in repeated

measures ANOVA is the assumption of sphericity, which was verified and corrected when necessary.

The results from this follow-up study suggest that the decrease in H-Hg has implications that go beyond the adoption of the slogan “eat more fish that do not eat other fish”. Even though the community-based dietary intervention encouraging people to select fish with less Hg seemed to be effective at reducing H-Hg between 1995 and 2000, the new socio-economic context between 2000 and 2006 could have had a greater influence on dietary choices. Moreover, our findings suggest that although there may be a certain reversibility of motor deficits, visual capacities may decrease progressively depending on exposure prior to the intervention or lifetime exposure. Longitudinal studies considering the impacts of current socioeconomic changes and nutritional transition are required to further our knowledge on the long term effects of Hg contamination in the Amazon.

CHAPITRE III

VISUAL ACUITY IN FISH-CONSUMERS OF THE BRAZILIAN AMAZON: RISKS AND BENEFITS FROM LOCAL DIET

M. Fillion, M. Lemire, A. Philibert, B. Frenette, H. A. Weiler, J. R. DeGuire,
J. R. D. Guimarães, F. Larribe, F. Barbosa Jr, D. Mergler

Cet article est publié dans *Public Health Nutrition*

Résumé

Objectif: Examiner les associations entre l'acuité visuelle de près et de loin et les bioindicateurs de Hg, de Pb, d'acides gras oméga-3 et de Se provenant de l'alimentation des communautés riveraines de la rivière Tapajós en Amazonie brésilienne.

Devis : La santé oculo-visuelle et les bioindicateurs de Hg (cheveux, sang total, plasma), de Pb (sang total), de Se (sang total et plasma) et d'acides gras omega-3 (phospholipids total du plasma) ont été déterminés lors d'une étude transversale.

Cadre: Le Bassin du Bas Tapajós (État du Pará, Brésil), de mai à juillet 2006).

Sujets : Deux cents quarante-trois adultes (≥ 15 ans) sans cataractes liées à l'âge ni pathologies oculaires diagnostiquées.

Résultats : L'acuité visuelle de près est négativement associée au Hg dans les cheveux et positivement associée au %DHA, avec un terme d'interaction Log Hg*age hautement significatif. La stratification pour l'âge a montré que les jeunes ont une bonne acuité visuelle, alors que les gens de 40 ans et plus présentent une presbytie clinique associée au Hg dans les cheveux ≥ 15 mg/g (OR=-3.93, 95% CI [1.25 – 14.18]) et au %DHA (OR=0.37, 95% CI [0.11 - 1.11]). Une tendance similaire liée à l'âge a été observée pour l'acuité visuelle de loin par rapport au Pb, mais l'association était plus faible.

Conclusions : Ces résultats suggèrent que le Hg et le Pb pourraient affecter l'acuité visuelle chez les personnes plus âgées, alors que le DHA semble être protecteur pour la perte d'acuité visuelle de près. Chez cette population, qui a peu accès aux soins de santé oculaire, l'alimentation pourrait avoir une influence importante sur le vieillissement visuo-oculaire.

Abstract

Objective: To examine the associations between near and distant visual acuity and biomarkers of Hg, Pb, n-3 fatty acids and Se from the local diet of fish-eating communities of the Tapajós River in the Brazilian Amazon.

Design: Visuo-ocular health and biomarkers of Hg (hair, whole blood, plasma), Pb (whole blood), Se (whole blood and plasma) and n-3 fatty acids (plasma total phospholipids) were assessed in a cross-sectional study.

Setting: Lower Tapajós River Basin (State of Para', Brazil), May to July 2006 Q2 .

Subjects: Two hundred and forty-three adults (≥ 15 years) without diagnosed age-related cataracts or ocular pathologies.

Results: Near visual acuity was negatively associated with hair Hg and positively associated with %DHA, with a highly significant Log Hg*age interaction term. Stratifying for age showed that while young people presented good acuity, for those aged ≥ 40 years, clinical presbyopia was associated with hair Hg ≥ 15 mg/g (OR=-3.93, 95% CI [1.25 - 14.18]) and %DHA (OR=0.37, 95% CI [0.11 - 1.11]). A similar age-related pattern was observed for distant visual acuity in relation to blood Pb, but the evidence was weaker.

Conclusions: These findings suggest that Hg and Pb may affect visual acuity in older persons, while DHA appears to be protective for near visual acuity loss. In this population, with little access to eye care, diet may have an important influence on visuo-ocular ageing.

3.1 Introduction

Methylmercury (MeHg) is a neurotoxic substance known to affect visual functions (Clarkson, 1993 ; Lebel *et al.*, 1998 ; Murata, Grandjean et Dakeishi, 2007). Visual impairments were studied in Japan, where people ingested contaminated fish following industrial releases of Hg and MeHg into Minamata Bay. Persons suffering from Minamata Disease with cortical lesions showed restricted visual fields (Korogi *et al.*, 1997) and impaired spatial contrast sensitivity (Mukuno, Ishikawa et Okamura, 1981). However, Mukuno et al. (1981) noted that visual acuity (VA) was not sensitive for detecting these cortical lesions.

More recent studies have looked at visual functions in adults exposed to lower levels of MeHg over their lifetime. In the Amazon, hair Hg (H-Hg) levels were associated with acquired color vision loss and reduced near visual contrast sensitivity, particularly in the middle and higher spatial frequencies (Lebel *et al.*, 1998 ; Lebel *et al.*, 1996). In fish consumers of the St. Lawrence River region, acquired color vision loss was linked to monoamine oxidase-B (MAO-B) activity, which, in turn was negatively associated with blood Hg (Stamler *et al.*, 2006 ; Stamler *et al.*, 2006). In these studies, VA was used as an independent variable to control for the possible effects of visual loss on the different visual functions.

In many areas of the Brazilian Amazon, fish is a dietary mainstay and fish-eating populations have among the highest Hg exposures observed today (Berzas Nevado *et al.*, 2010 ; Passos et Mergler, 2008). In this region, fish consumption is positively associated with omega-3 fatty acids (FA) in plasma phospholipids (A. Philibert, unpublished data). Omega-3 FA can have beneficial effects of on the adult and aging visual system (Cakiner-Egilmez, 2008 ; Jeffrey et Neuringer, 2009 ; Weisinger *et al.*, 2002), notably for near VA (Cheatham, Colombo et Carlson, 2006). Docosahexaenoic acid (DHA) plays an important structural role in the eye and brain, where it can influence the physical nature of cell membranes, eicosanoid generation, cell signalling and gene expression (Calder et Yaqoob, 2009).

Other elements, identified in communities in the Brazilian Amazon, may likewise affect visual functions. Recently, elevated blood lead (Pb) levels were reported in communities on the Tapajós region (Barbosa *et al.*, 2009). A possible source is farinha, a flour derived from roasted manioc; Pb may be present in the roasting metal plates and incorporated into the farinha during the artisanal transformation (Barbosa *et al.*, 2009). In primates, Pb has been associated with diminished temporal visual function, with no evidence for accelerated decline in contrast sensitivity (Rice et Hayward, 1999).

Biomarkers of selenium (Se) vary from normal to very high in this Amazonian region (Lemire *et al.*, 2006 ; Lemire *et al.*, 2009 ; Pinheiro *et al.*, 2005); local foods, such as Brazil nuts, are naturally rich in Se (Lemire *et al.*, 2010a). Se may play a protective role in age-related eye diseases such as cataracts and maculopathies (Flohe, 2005 ; Head, 2001 ; Lemire *et al.*, 2010b). In the Tapajós region, Se offsets Hg-related cataractogenesis (Lemire *et al.*, 2010b). However, no studies have examined Se and VA.

The objective of this study was to examine biomarkers of Hg, Pb, omega-3 FA and Se in relation to near and distant VA in a fish-eating population from the Tapajós region of the Brazilian Amazon.

3.2 Materials and methods

3.2.1 Study population

This study is part of an interdisciplinary project on Hg exposure and its effects on human health in the Lower Tapajós River Basin (State of Pará, Brazil, Figure 3.1) (CARUSO, 2011). A cross-sectional study whose objective was to examine factors that may influence Hg toxicity was carried out from May to July 2006. A total of 448 participants were recruited in 12 communities using a convenience sampling procedure since it is difficult to apply a random sampling strategy in this setting (Passos *et al.*, 2007). Recruitment is described elsewhere (Lemire *et al.*, 2010b).

The study was approved by the Ethics Review Boards of the University of Quebec at Montreal, of the Federal University of Rio de Janeiro and of the Faculty of Pharmaceutical Sciences of the University of São Paulo-Ribeirão Preto. All participants signed an informed consent form, which was read to them. There was no remuneration for study participation.

3.2.2 Socio-demographics and medical history

An interview-administered questionnaire was used to collect information on socio-demographics, occupational and residential history. Dietary information was collected with a 7 day food frequency questionnaire (Passos *et al.*, 2007). A trained nurse administered the questionnaire on medical history. Current medication was noted. None of the interviewers were aware of the participants' exposure levels.

3.2.3 Assessment of biomarkers of Hg, Pb and Se

Hair. Hair Hg has often been used as a biomarker for current and retrospective

exposure (Bastos *et al.*, 1998); it reflects Hg intake from fish consumption (for a review: (Mergler *et al.*, 2007). Hair strands from the occipital region were cut at the root and stored in plastic bags. The first two centimetres from the root were used to determine total hair Hg concentration (H-Hg) by cold vapour atomic absorption spectrometry (CVAAS), according to the method described in Farant *et al.* (Farant *et al.*, 1981). Analyses were carried out at the laboratories of the First Nations and Inuit Health Laboratory of Health Canada (Ottawa, Canada). Analytical quality control was ensured with certified reference hair samples, provided by the Hair Mercury Inter-laboratory Comparison Program of Health Canada, Ottawa, Canada.

Blood. A Brazilian phlebotomist collected 6-ml blood samples in “trace metal free” evacuated tubes (BD Vacutainer®) containing heparin as anticoagulant. Total Hg in blood (B-Hg) and plasma (P-Hg), total Pb in blood (B-Pb) and total Se in blood (B-Se) and plasma (P-Se) were determined by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS, Perkin Elmer DRC II). For Hg determination in whole blood and plasma, the method proposed by Palmer *et al.*, 2006 was adopted (Palmer *et al.*, 2006). For the other elements, the method proposed by Batista *et al.*, 2009 was used (Batista *et al.*, 2009). Samples were analyzed at the Laboratório de Toxicologia e Essencialidade de Metais, Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil. Quality control was guaranteed by analyzing secondary reference materials, either provided by the New York State Department of Health's PT program for trace elements in whole blood, or obtained from the external quality assessment scheme (EQAS) for trace elements operated by the Toxicology Center of the Quebec Public Health Institute (CTQ-INSP), Canada. Reference materials were analyzed before and after ten ordinary samples.

3.2.4 Plasma phospholipid fatty acid analysis

Plasma total phospholipid fatty acid (FA) were assessed for a subgroup of 349 people. For plasma separation, blood samples were centrifuged and pipetted into Eppendorf

tubes previously cleaned in a class 100 clean room and immediately frozen at -20°C before analysis. Total phospholipid FA were measured in plasma using a modified method of Bondia-Pons *et al.* (Bondia-Pons *et al.*, 2006). Analyses were carried out at McGill University, Ste-Anne-de-Bellevue, Canada. EPA and DHA were considered in the present study. The concentration of each phospholipid FA was expressed as an absolute concentration (mg/mL) and as % of total plasma phospholipid FA.

3.2.5 Visual functions assessment

Visual and ocular health examinations were carried out by four optometrists from the School of Optometry of the University of Montreal, trained prior to the study to minimize inter-observer bias. None were involved in assessment of toxins or nutrients.

The anterior segment of the eye was examined using slit-lamp biomicroscopy. The posterior segment of the retina and its periphery were examined during pupillary dilation using two mydriatic agents (tropicamide 1% w/v and phenylephrine 2.5% w/v). This procedure provided information on ocular pathologies for post hoc exclusion. The presence of pterygia, a corneal eye disease attributed to chronic ultraviolet-B exposure (Bradley *et al.*, 2010 ; West et Munoz, 2009), common in this region, was noted by the examiners.

Near and distant VA were assessed with the Allen and Tumbling E Charts, respectively for the right eye (OD) and the left eye (OS). For the purpose of statistical analysis, near and distant VA were log transformed to obtain the minimum angle of resolution (LogMAR) to convert the geometric sequence of a traditional chart into a linear scale. The different functional categories for near and distant VA defined by the International Council of Ophthalmology (ICO, 2002) are presented in Table 2. All examinations were made under the same conditions.

3.2.6 Statistical analyses

Descriptive statistics were used to illustrate the study population's general characteristics, the distribution of the biomarkers, as well as near and distant VA. Data normality was assessed with the Shapiro-Wilk W test. Since exposure data and VA measures are skewed both non-parametric (Wilcoxon/Kruskall-Wallis Rank Sums test and Spearman's ρ) and parametric analyses (Student's t and Pearson's r correlation) were performed. When non-parametric and parametric results were in agreement, only the former is presented. For the multiple regression models, variables were log transformed when necessary.

Multiple linear regressions were used to build five models for near and distant VA (LogMAR). The first model (M1) examined the relevant co-variables: age, sex, smoking (yes vs. no), drinking (yes vs. no) and examiner (2 vs. 1). In model 2 (M2), in addition to the previous co-variables, we separately tested the biomarkers of Hg (B-Hg and H-Hg) and retained the one showing the strongest association (H-Hg). In model 3 (M3), we added B-Pb. In model 4 (M4), we retained the previous explanatory variables and separately tested EPA, DHA and EPA+DHA, as well as their percentage in the total plasma phospholipid FA (%EPA, %DHA and %EPA+DHA). The omega-3 FA variable with the strongest association (%DHA) was retained in model 5 (M5), and we separately tested biomarkers of Se (B-Se and P-Se). The final model included age, sex, smoking, drinking, examiner, H-Hg, B-Pb, %DHA and B-Se. The contribution of pterygia was verified in each of the models. All models were tested for OD and OS; the results are presented for OD. Homoskedasticity was verified using Studentized residuals and outliers were excluded at $>|3|$.

Since delayed neurotoxicity has been demonstrated in animal studies (Rice et Hayward, 1999), the multiplicative interaction terms between age and Hg was likewise tested. The multiplicative interaction term between Hg and Se, Hg and Pb and Hg and omega-3 FA were also tested. The only significant interaction term was age*LogH-Hg. Data was stratified with respect to age category and the above multiple linear regression models were re-run.

For those over 40 y of age, multivariate logistic regression models (Odds Ratios and 95% Confidence Interval) were used to examine the associations between near and distant

visual impairment and biomarkers of Hg, Pb, Se and omega-3 FA. H-Hg was categorized at 15 $\mu\text{g/g}$ and B-Pb at 10 $\mu\text{g/dL}$, while Se was categorized at the median and omega-3 FA at the first tertile. Age, sex, current smoking habit (yes vs. no), alcohol consumption (yes vs. no) and examiner were included in all the models.

Results were defined as statistically significant at $p < 0.05$. Analyses were performed using JMP 8.0.1 (SAS Institute Inc.) and SPSS 16.0 software.

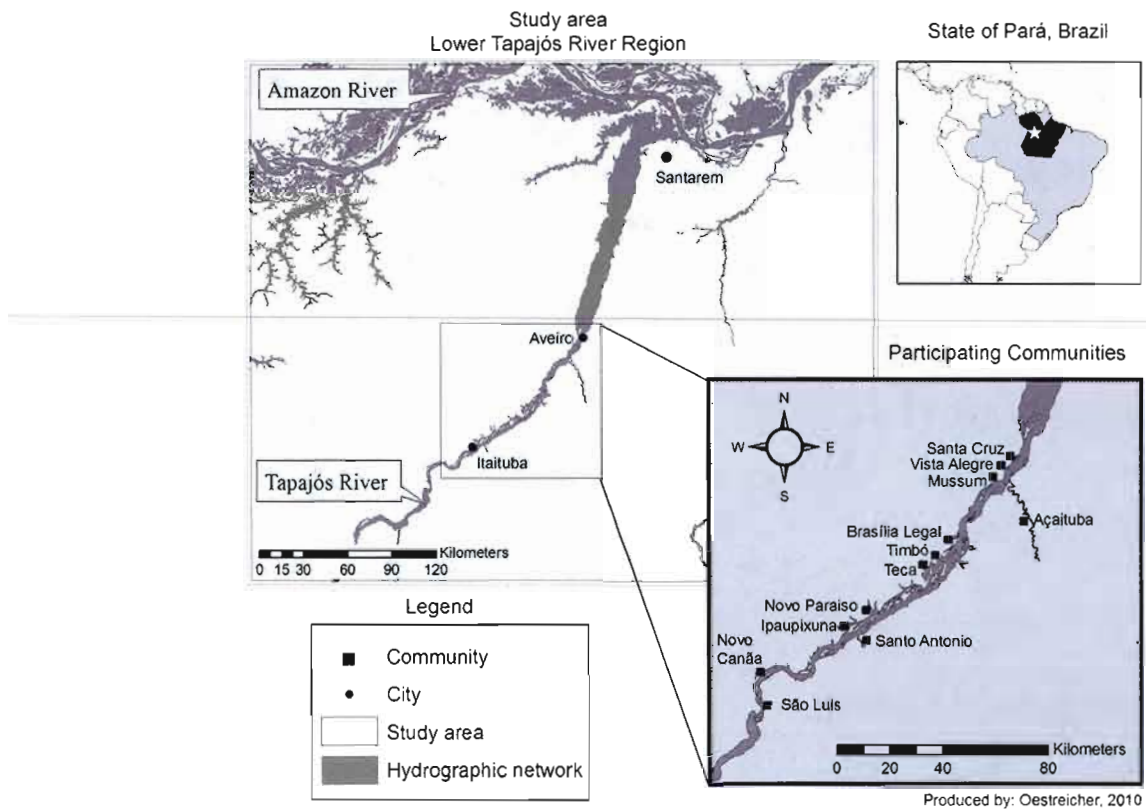


Figure 3.1 Map of the study area.

3.3 Results

The analyses considered 349 people for whom there were complete data on exposure and FA. Near and distant VA were not available in at least one eye for 16 and 4 persons, respectively. Persons reporting health conditions, diseases or medication, considered as possible etiological factors for poor near and distant VA or influencing Hg and/or Se metabolism, were excluded from the analyses: pregnancy (n=5), breastfeeding (n=5), reported diagnosed diabetes (n=5), psychotropic drugs (n=5), reported cerebro-vascular accident (n=11). Further exclusions were made with respect to diagnosed eye pathology in either eye (n=21 for OD and n=23 for OS). Cataracts were diagnosed in 45 people, who were likewise excluded from the analyses.

Analyses considered 243 persons whose socio-demographic characteristics are presented in Table 1. Alcohol, mostly beer, was consumed mainly during the weekend and on special occasions. Significantly more men reported drinking compared to women (73.5% vs. 48.4%, $p < 0.0001$). Among smokers, cigarette consumption was low (median: 8.7 cigarettes/day). There was no association between age and alcohol or tobacco consumption. Most (90%) had eaten at least one fish meal in the week preceding the interview.

Mean and median values of the biomarkers are presented in Table 3.1. H-Hg concentrations were higher in men compared to women (median 14.3 vs. 9.4 $\mu\text{g/g}$, Wilcoxon χ^2 $p < 0.0001$) and H-Hg levels tended to increase with age (Spearman's $\rho = 0.117$, $p = 0.07$). B-Se was similar in men and women and age did not influence B-Se status. B-Pb was higher in men than in women (14.4 vs. 7.3 $\mu\text{g/dL}$, Wilcoxon χ^2 $p < 0.0001$) and tended to increase with age ($\rho = 0.111$, $p = 0.08$). All omega-3 FA biomarkers were positively associated with age (Wilcoxon χ^2 $p < 0.0001$) and similar for men and women, except for the sum of EPA and DHA, which was significantly lower in men than in women (median: 0.024 vs. 0.031 mg/L , Wilcoxon χ^2 $p = 0.03$).

Table 3.1 Socio-demographic characteristics, bioindicators of exposure and nutrients and visual acuity

Characteristic	All (n=243)			
	N (%)	Mean \pm SD	Median	Range
Women, N (%)	126 (51.9)			
Men, N(%)	117 (48.1)			
Age, y		35.9 \pm 12.3	35.0	15-66
Education, y		5.8 \pm 3.4	4.0	0-16
Alcohol drinkers	147 (60.5)			
Current smokers	54 (22.0)			
H-Hg, μ g/g		14.4 \pm 10.5	11.5	1.0 – 57.9
B-Hg, μ g/L		51.6 \pm 37.0	41.8	1.7 -179.3
P-Hg, μ g/L		8.0 \pm 6.5	6.9	0.2 – 30.9
B-Se, μ g/L		313.4 \pm 215.5	250.6	103.3 – 1500.2
P-Se, μ g/L		178.8 \pm 120.1	141.3	53.6 – 913.2
B-Pb, μ g/dL		12.6 \pm 8.2	10.4	0.6 – 48.3
EPA, mg/mL		0.006 \pm 0.004	0.005	0.0 – 0.022
% EPA		0.44 \pm 0.23	0.44	0 – 1.19
DHA, mg/mL		0.024 \pm 0.014	0.02	0.003 – 0.085
% DHA		1.98 \pm 0.74	1.90	0.33 – 4.39
EPA+DHA		0.03 \pm 0.02	0.027	0.003 – 0.10
%(EPA+DHA)		2.41 \pm 0.89	2.40	0.43 – 5.22
Near visual acuity				
- OD, LogMAR units		0.36 \pm 0.22	0.18	0 – 1
- OS, LogMAR units		0.37 \pm 0.26	0.18	0.18 – 1
Distant visual acuity				
- OD, LogMAR units		0.09 \pm 0.21	0.00	-0.13 – 1
- OS, LogMAR units		0.10 \pm 0.25	0.00	-0.13 – 1.3
Moderate near visual impairment				
- OD, N (%)	62 (25.6)			
- OS, N (%)	63 (26)			
Moderate distant visual impairment				
- OD, N (%)	16 (6.6)			
- OS, N (%)	16 (6.6)			

Participants excluded for age-related cataracts were older than the participants included in these analyses (median: 58.5 vs 35.9y, $p<0.0001$). Indeed, the oldest study subjects here were 66 y old. As expected, near and distant VA was better in participants compared to those excluded. Biomarkers of Hg, Pb and omega-3 FA were similar in both groups, but B-Se was significantly lower in the excluded group (median: 202.6 vs 250.6 $\mu\text{g/mL}$, $p<0.0001$).

Near VA was similar for men and women in both eyes and decreased with age (OD: Spearman's $\rho=0.805$, $p<0.0001$; OS: Spearman's $\rho=0.753$, $p<0.0001$). Distant VA was the same for men and women and likewise decreased with age (OD: $\rho=0.5630$, $p<0.0001$; OS: $\rho=0.5925$, $p<0.0001$). Approximately 25% of the study group presented moderate near VA impairment, and 7% moderate distant VA impairment (Table 3.1). Pterygia was observed in 87 persons in at least one eye (36%).

The classification of VA according to functional categories differed between age groups (Table 3.2). Most of those under 40 y (85%) presented near VA in the normal range, while for the older group (40 to 66 y) it was the inverse: 85.9% had mild to profound near visual loss. For distant VA, 13% of the younger group presented mild to severe vision loss, while 55% of the older group were in these categories. Pterygia was likewise more prevalent in the older persons compared to the younger (53% vs. 26%, $p<0.0001$)

Table 3.2 Near and distant visual acuity and their functional category in the right eye

a) Near visual acuity			
Visual acuity	LogMAR	ICO category	<40 years old (N and %)
6/3.8 to 6/7.5	-0.1 to 0.1	Normal vision	133 (85.8%)
6/9.5 to 6/18	0.2 to 0.5	Mild vision loss	18 (11.6%)
6/24 to 6/48	0.6 to 0.9	Moderate vision loss	2 (1.3%)
6/60 to 3/60	1.0 to 1.3	Severe vision loss	2 (1.3%)
2/60	1.4 to 1.7	Profound vision loss	0
1/60 and less	1.8 to 2.0	Near blindness	0
No light perception	NA	Blindness	0
≥40 years old (N and %)			
			13 (14.1%)
			41 (44.6%)
			18 (19.6%)
			14 (15.2%)
			6 (6.5%)
			0
			0
b) Distant visual acuity			
Visual acuity	LogMAR	ICO category	<40 years old (N and %)
6/3.8 to 6/7.5	-0.1 to 0.1	Normal vision	140 (88.1%)
6/9.5 to 6/18	0.2 to 0.5	Mild vision loss	15 (9.4%)
6/24 to 6/48	0.6 to 0.9	Moderate vision loss	2 (1.3%)
6/60 to 3/60	1.0 to 1.3	Severe vision loss	2 (1.3%)
2/60	1.4 to 1.7	Profound vision loss	0
1/60 and less	1.8 to 2.0	Near blindness	0
No light perception	NA	Blindness	0
≥40 years old (N and %)			
			42 (44.7%)
			39 (41.5%)
			12 (12.8%)
			1 (1.1%)
			0
			0
			0

The associations between near VA and the relevant co-variables and biomarkers are presented in Table 3.3a. In the first model (M1), which contains only the co-variables, age was strongly and positively associated with near VA loss. When LogH-Hg was added to the model (M2), it was likewise positively associated with near VA loss. In the following models (M3 to M6), %DHA showed a negative association with near VA loss but LogB-Pb and LogB-Se did not show any association with the outcome. When %DHA was included in the model, the β estimate for LogH-Hg increased by almost 30%. The interaction term age*LogH-Hg was highly significant ($p=0.002$).

Since there was a highly significant interaction between age and LogH-Hg, results were stratified by age at 40 y old. No association was observed between LogH-Hg and near VA loss in younger people, whereas for older persons, there was a highly significant association with LogH-Hg (Table 3b). Within this age group, age still entered significantly in the model and near VA loss was negatively associated to %DHA. Entering %DHA in the model increased the β estimate for LogH-Hg by 50% and when LogB-Se was entered into the model, the β estimate for LogH-Hg further increased by 12% although LogB-Se did not reach the significance level ($\beta=-0.19$, $p=0.15$). Twenty-four percent (24%) of the variance of near VA was explained by the final model; LogH-Hg explained 6.5% of the variance, while age explained 3.5%. Similar results were found for the left eye.

In the group over 40 y of age, multivariate logistic regression analyses showed that, for the right eye, higher H-Hg ($\geq 15\mu\text{g/g}$) was associated with an increased OR of presenting clinical near visual impairment (3.93 [1.25 – 14.18]), whereas higher %DHA (\geq 1st tertile concentration of 1.88%) was associated with a with better vision OR (0.37 [0.11 – 1.11]). Similar results were obtained for the left eye.

The same process was followed for distant VA. In the entire study group, age, sex and examiner showed significant positive associations ($p<0.05$) with distant VA in both eyes. For the right eye, there was a tendency for LogB-Pb to be positively associated with distant VA loss ($\beta=0.074$, $p=0.08$) while none of the omega-3 FA measures nor LogB-Se were significantly associated to distant VA. For LogH-Hg, all of the estimates were in the positive

direction but did not reach significance level ($p < 0.05$). In the left eye, the association with LogB-Pb was not present. In both models, the interaction term between LogB-Pb and age was not significant.

In the population between 40 and 66 y old, age and sex presented significant positive associations with distant VA loss (Table 3c). In the right eye, LogB-Pb showed a positive association with a decrease in distant VA ($\beta = 0.19$, $p = 0.05$). Twenty-eight percent (28%) of the variance of distant VA was explained by the final model; LogB-Pb explained 4.9% of the variance, while age explained 14.6% and sex explained 3.5%.

For distant visual impairment among the older group, higher B-Pb ($\geq 10 \mu\text{g/dL}$) was associated with an adjusted OR for clinical moderate visual impairment (5.39 [1.10 – 34.55]). Similar results were found for the left eye.

Table 3.3 Results of multiple linear regression models for near and distant visual acuity loss in the right eye (OD), showing the β estimates and their level of significance

a) Near visual acuity for all participants (n=241)

	M1	M2	M3	M4	M5	M6
Age	0.016***	0.016***	0.016***	0.016***	0.016***	0.016***
Sex	0.009	0.014	0.010	0.014	0.015	0.016
Smoking	-0.023†	-0.021	-0.022†	-0.021	-0.021	-0.019
Drinking	0.017	0.018	0.019†	0.022†	0.022†	0.025*
Examiner	0.005	0.007	0.006	0.018	0.018	0.015
Log H-Hg	.	0.065*	0.072*	0.098**	0.10**	0.095**
Log B-Pb	.	.	-0.024	-0.023	-0.021	0.0033
%DHA	.	.	.	-0.040*	-0.040*	-0.044**
Log B-Se	-0.041	-0.042
Age*Log H-Hg	0.007**

b) Near visual acuity for participants between 40 and 66 years (n=92)

	M1	M2	M3	M4	M5
Age	0.007*	0.007†	0.007†	0.008*	0.008*
Sex	0.024	0.032	0.0334	0.040†	0.044†
Smoking	-0.048†	-0.034	-0.033	-0.026	-0.023
Drinking	0.008	0.013	0.013	0.033	0.029
Examiner	0.011	0.002	0.002	0.025	0.022
Log H-Hg	.	0.18**	0.17*	0.25***	0.28***
Log B-Pb	.	.	0.017	0.0014	0.030
%DHA	.	.	.	-0.095**	-0.10**
Log B-Se	-0.19

c) Distant visual acuity for participants between 40 and 66 years (n=92)

	M1	M2	M3	M4	M5
Age	0.014**	0.013**	0.013**	0.012**	0.012**
Sex	0.047†	0.053*	0.068**	0.066*	0.069**
Smoking	-0.033	-0.023	-0.010	-0.012	-0.010
Drinking	0.026	0.030	0.025	0.019	0.016
Examiner	0.031	0.024	0.025	0.012	0.016
Log H-Hg	.	0.13†	0.11	0.085	0.11
Log B-Pb	.	.	0.18†	0.18†	0.19*
%DHA	.	.	.	0.031	0.027
Log B-Se	-0.13

†: $P < 0.10$; *: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$; ***: $P < 0.0001$

3.4 Discussion

In this fish-eating population in the Brazilian Amazon, those under 40 y old presented good near and distant VA. Quite the opposite was observed for those between 40 and 66 y old, who presented at least mild visual loss for near and distant VA (85% and 55% respectively). Our findings suggest that after 40 y of age, near VA loss progresses more quickly with higher Hg exposure, while DHA may slow down this process. In this same age range, distant VA loss was associated with Pb exposure, but results were less consistent.

Presbyopia, the normal age-related loss of near VA, results from the eye's reduced ability to accommodate and depends upon lens elasticity, and ciliary muscle functioning (Noback *et al.*, 2005). It occurs around 40 y of age, develops relatively rapidly in the first decade and tends to stabilize around 60 y (Morgan, 1986). In this population, presbyopia likewise began around 40 y old, but there was a 4-fold increased risk for clinical near visual impairment for those with H-Hg levels of 15 $\mu\text{g/g}$ and higher.

Hg may contribute to the progressive decrease of power of accommodation by interfering with lens and/or ciliary muscle function. With aging, the lens increases in size and becomes less flexible and transparent (Pokorny, Smith et Verriest, 1979). Some reports suggest that Hg accumulates in the lens and may be involved in cataract formation (Gabal et Raslan, 1995 ; Winder *et al.*, 1980). In a study of this Amazon population, those above 65 y old showed a very high prevalence of age-related cataracts, with an Hg-related increase in risk (Lemire *et al.*, 2010b). Although persons with diagnosed cataracts were excluded from the present analysis, it is possible that the observed loss of near VA may be due to initial sub-clinical changes in the crystalline lens structure that conventional techniques could not identify. Hg may also interfere with some of the processes involved in the contraction of ciliary muscles. Both animal and human studies have demonstrated effects of Hg on motor functions (Clarkson et Magos, 2006), but no study has specifically investigated ciliary muscles.

To our knowledge, this study is the first to demonstrate that near VA is associated with DHA in adults. It has been suggested that dietary DHA is needed for the optimum functional maturation of the retina and visual cortex, with VA and mental development seemingly improved by extra DHA (Uauy et Dangour, 2006). Several studies have established a link between prenatal DHA and visual functions (Hoffman, Boettcher et Diersen-Schade, 2009 ; Hoffman *et al.*, 2004 ; Jacobson *et al.*, 2008 ; Malcolm *et al.*, 2003 ; SanGiovanni *et al.*, 2000). The fact that DHA seems to play a role in near VA and not in distant VA suggests that DHA may influence ocular structures rather than the retina or visual cortex.

In the present study, Se does not appear to be protective for near VA loss. An experimental study in adult zebrafish showed that developmental co-exposure to selenomethionine could reduce MeHg-induced visual deficits associated to visual responses to a rotating black bar under low light conditions (Weber *et al.*, 2008). It should be noted that in this population, there are few people with Se deficiency and it is possible that normal Se levels are sufficient to maintain visual functions. For age-related cataracts, in this same population, Lemire et al. (2010b) reported a synergistic effect of plasma Se and blood Hg, with a prevalence odds ratio of 16.4 [3.04 – 87.9] for those with low plasma Se and high blood Hg.

Our results suggest that distant VA loss may be associated to B-Pb levels in these middle-aged people, in whom we observed a five-fold increase in the probability of presenting clinical moderate visual impairment at B-Pb levels of 10 µg/dL or higher. Experiments on monkeys showed that selective lesions to the parvocellular pathway lead to deficits in distant VA (Merigan et Eskin, 1986 ; Merigan, Katz et Maunsell, 1991). Long-term developmental effects of Pb exposure on the visual system have been documented in animal models. Adult monkeys exposed to Pb pre- and postnatally showed a decrease in tyrosine hydroxylase in retinal neurons after a 35-month period of Pb-free diet, suggesting a persisting effect of Pb exposure on dopaminergic retinal amacrine cells (Kohler *et al.*, 1997). In rats, high-level gestational Pb exposure produced rod-selective toxicity, revealing the sensitivity and vulnerability of the developing retina to gestational Pb exposure (Fox *et al.*,

2008). In the present study, no association between distant VA and blood Pb was observed for participants under 40 y of age. For the older group, since Pb exposure in the study region was unknown until recently (Barbosa *et al.*, 2009), we do not know at what age exposure to Pb began, and whether the effect is due to cumulative, past or present exposure.

Since riverside people spend the major part of the day working outside, we also examined whether pterygia, a condition also known in this region as carne crescida and exacerbated by long-term exposure to sunlight (especially UV rays) and dust, influenced the results. As expected, the prevalence of pterygia is high in this population and increases with age, but it did not contribute to loss in near and distant VA in these mid-age people, nor did it affect the relation between any of the biomarkers and VA loss.

The degree of age-related loss in distant VA in this study is noteworthy. Although distant VA declines with age in people without any eye pathology, population studies indicate that the majority of the people maintain at least a fair distant acuity (20/40 or better) into their 80's (Gittings et Fozard, 1986 ; Vitale *et al.*, 2008). It has been suggested that this decline cannot be attributed to optical changes and must therefore be due to changes in the retina or central visual pathway; however, anatomical studies in humans and monkeys suggest that aging has only relatively minor effects on the retino-geniculo-striate pathway (Spear, 1993). In the present study, since people presenting with any type of ocular pathologies were excluded from the analyses, it is not likely that the age-related visual impairments observed were of ocular pathological origin.

Although this was not a random sample and one cannot extrapolate the prevalence data from this study to the entire population, it is interesting to compare the distribution of VA loss with data reported from other countries. The distribution distant visual loss with age is different from that reported in the United States' National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (Vitale *et al.*, 2008), where 33% of persons under 40 y of age presented myopia ($\leq -0.5D$ or 6/7.5). In the present study, only 12% of the people below 40 y old presented myopia. For those over 40 y old, 41.0% in the NHANES survey had myopia, while in this Amazonian population, 55% presented with distant VA poorer than

6/7.5. This higher prevalence of VA deficits in the Amazon population could be due to their elevated Hg levels, but could also be due to a selection bias: participation rate for the older group may have been higher among those with poor vision compared to those that did not require visual corrections.

In the Brazilian Amazon, where people have a limited access to health services, visual impairment often remains uncorrected. Other authors from Brazil have already pointed out the uncorrected refractive errors as the main cause of visual impairment in Brazil (Salomao, Mitsuhiro et Belfort Jr, 2009). In the present study, we were able to adequately refract 85% for near VA and 74% for distant VA. These findings support the assertion that uncorrected refractive errors are often overlooked and need to be assessed and reported as a cause of visual impairment (Resnikoff *et al.*, 2008).

CHAPITRE IV

NEAR VISUAL CONTRAST SENSITIVITY AND COLOUR VISION
IN FISH-EATING COMMUNITIES OF THE BRAZILIAN AMAZON

M. Fillion, M. Lemire, A. Philibert, B. Frenette, H. A. Weiler, J. R. DeGuire, J. R. D.
Guimarães, F. Barbosa Jr, D. Mergler

Cet article sera soumis pour publication dans *Neurotoxicology*

Résumé

Contexte: Les déficits de sensibilité aux contrastes visuels et de vision des couleurs ont été observés à la suite d'expositions au mercure (Hg) organique et inorganique. Les fonctions visuelles sont reconnues pour être sensibles à des toxines comme le Hg et le plomb (Pb), tandis que les acides gras oméga-3 et le sélénium (Se) peuvent avoir un effet protecteur. Dans la région du Tapajós en Amazonie brésilienne, tous ces éléments sont présents dans l'alimentation locale.

Objectif: Examiner comment la sensibilité aux contrastes visuels de près et la perte de vision des couleurs varient avec les biomarqueurs d'exposition aux substances toxiques (Hg et Pb) et les nutriments tels le Se et les oméga-3 dans les communautés riveraines du Tapajós.

Méthodes: Des examens visuo-oculaires complets ont été effectués. La sensibilité aux contrastes visuels de près et la vision des couleurs ont été évaluées chez 228 personnes (> 15 ans) sans diagnostic de cataractes liées à l'âge ou de pathologies oculaires et présentant une acuité visuelle de près réfractée à au moins 20/40. Les biomarqueurs de Hg (cheveux, sang total, plasma, urine), de Pb (sang total), de Se (cheveux, sang total, plasma, urine) et d'oméga-3 (phospholipides plasmatiques totales) ont été mesurés. Des régressions linéaires multiples ont été utilisées pour examiner les relations entre les fonctions visuelles et les biomarqueurs, en tenant compte de l'âge, du sexe, de la consommation d'alcool et du tabagisme.

Résultats: Une réduction de la sensibilité aux contrastes à toutes les fréquences spatiales a été associée aux biomarqueurs de Hg, les associations étant plus fortes pour le Hg urinaire. Le %EPA+DHA a été associé à de meilleures fonctions visuelles, indépendamment de Hg. Une fréquence spatiale intermédiaire de la sensibilité aux contrastes (12 cpd) a été corrélée négativement avec le Pb sanguin et positivement avec le Se plasmatique. La perte acquise de vision des couleurs a augmenté avec les biomarqueurs de Hg et diminué avec le Se plasmatique et dans une moindre mesure avec le %EPA+DHA.

Conclusions: Ces résultats suggèrent que l'alimentation locale dans les communautés riveraines de l'Amazonie contient des substances toxiques pouvant avoir des effets délétères sur la vision ainsi que des nutriments et des acides gras essentiels pouvant améliorer les fonctions visuelles. L'association avec le Hg urinaire nécessite d'être approfondie car elle

pourrait refléter des expositions chroniques plus élevées. Comme remédier à la source est un long processus, une meilleure connaissance des nutriments et des effets de l'alimentation traditionnelle sur la santé seraient nécessaires pour minimiser les effets néfastes de l'exposition au Hg et au Pb.

Abstract

Background: Deficits in visual contrast sensitivity and color vision have been observed following inorganic and organic mercury (Hg) exposure. Visual functions are known to be sensitive to toxins such as Hg and lead (Pb), while omega-3 fatty acids and selenium (Se) may be protective. In the Tapajós region of the Brazilian Amazon, all of these elements are present in the local diet.

Objective: Examine how near visual contrast sensitivity and color vision loss vary with biomarkers of toxic exposures (Hg and Pb) and the nutrients Se and omega-3 in riverside communities of the Tapajós.

Methods: Complete visuo-ocular examinations were performed. Near visual contrast sensitivity and color vision were assessed in 228 people (>15 y) without diagnosed age-related cataracts or ocular pathologies and near visual acuity refracted to at least 20/40. Biomarkers of Hg (hair, whole blood, plasma, urine), Pb (whole blood), Se (hair, whole blood, plasma, urine), and omega-3 FA (plasma total phospholipids) were measured. Multiple linear regressions were used to examine the relations between visual outcomes and biomarkers, taking into account age, sex, drinking and smoking.

Results: Reduced contrast sensitivity at all spatial frequencies was associated with biomarkers of Hg, with the strongest associations for urinary Hg. The percentage of EPA+DHA was associated to better visual function, independently of Hg. The intermediate spatial frequency of contrast sensitivity (12 cpd) was negatively related to blood Pb and positively related to plasma Se. Acquired color vision loss increased with biomarkers of Hg and decreased with plasma Se and to a lesser extent %EPA+DHA.

Conclusions: These findings suggest that the local diet of riverside communities of the Amazon contain toxic substance that can have deleterious effects on vision as well as nutrients and essential fatty acids that can improve visual function. The association with U-Hg requires further investigation since it may reflect higher chronic exposures. Since remediation at the source is a long process, a better knowledge of the nutrient content and health effects of traditional foods would be useful to minimize harmful effects of Hg and Pb exposure.

4.1 Introduction

Organic and inorganic mercury (Hg) neurotoxicity have long been recognized and alterations of visual functions are frequently reported signs of Hg intoxication. Minamata disease, a severe neurological disorder caused by methylmercury (MeHg) intoxication, was largely documented following the contamination episodes in Japan and Iraq, where populations were exposed to high doses of MeHg (for a review see (Watanabe et Satoh, 1996). In both incidents, visual deficits were reported and constriction of the visual field was a predominant sign among intoxicated individuals (Iwata, 1980 ; WHO, 1990). Visual contrast sensitivity, assessed in Japanese patients with Minamata disease (Mukuno, Ishikawa et Okamura, 1981), showed significantly lower contrast sensitivity compared to controls in the upper spatial frequencies on the Arden grating tests, administered at frequencies ranging from 0.2 to 6.4 cycles/degree (cpd). However the authors did not establish a direct association with Hg in this study.

Occupational exposure to inorganic Hg has also been associated with visual function deficits. Reduction in distant visual contrast sensitivity was found in workers chronically exposed to Hg vapour and presenting mean urinary Hg levels (U-Hg) of $22.3\mu\text{g/g}$ creatinine ± 9.3 (Barboni *et al.*, 2009). Contrast sensitivity was measured in former workers from a lamp manufacturing plant using the sweep visual evoked potential (sVEP) paradigm at 6 spatial frequencies (Costa *et al.*, 2008). While there was reduced contrast sensitivity in the low to middle spatial frequencies, no correlation with Hg exposure parameters was observed (Costa *et al.*, 2008). In a study on inorganic Hg exposure in dentists, contrast sensitivity showed uniform decrease at all spatial frequencies of luminance (Canto Pereira *et al.*, 2005). Several studies have reported color discrimination impairment among workers exposed to inorganic Hg compared to reference groups (Cavalleri *et al.*, 1995 ; Cavalleri et Gobba, 1998 ; Do Canto Pereira *et al.*, 2005 ; Feitosa-Santana *et al.*, 2007 ; Iregren, Andersson et Nylen, 2002 ; Ventura *et al.*, 2004), but only one study, where currently exposed workers were assessed, showed a dose relation between urinary Hg concentrations and color vision loss (Cavalleri *et al.*, 1995).

Mercury exposure in the Brazilian Amazon is both environmental and occupational. Environmental exposure occurs through fish consumption (Passos et Mergler, 2008), while gold miners are exposed to Hg, which is used to form an amalgam with sediments in order to extract gold (Berzas Nevado *et al.*, 2010). Rodrigues *et al.* (2007) examined visual functions of an Amazonian group composed of 20 gold miners, 6 laboratory assistants and 2 riverside dwellers. These authors observed that for 9 Hg-exposed subjects (6 gold miners, 1 technician, and 2 riverside dwellers), contrast sensitivity was lower than normal in both eyes, while another technician had lower contrast sensitivity in only one eye; the loss varied among subjects and were restricted to the intermediate frequencies, between 0.8 and 10 cpd (Rodrigues *et al.*, 2007). This study also reported that three gold miners and 1 riverside dweller performed more poorly than normal subjects in the color arrangement test. The authors did not report on associations between visual outcomes and participants' Hg exposure. Da Costa *et al.* (2008) conducted transient pattern electroretinogram (tPERG) and transient pattern visual evoked potential (tPVEP) in two Amazonian gold miners (29 and 37 years old). Delayed tPVEP responses (P100 component) were found in both gold miners and one showed low tPERG (P50 component) amplitudes at 0.5 cpd for both eyes, outside the normative data, and no response at 2 cpd for his right eye (da Costa *et al.*, 2008).

Fish constitute the dietary mainstay of populations living in the Tapajós River Basin area of the Brazilian Amazon. Studies in this region have shown that fish consumption is not only associated with Hg concentration in hair and blood (Passos et Mergler, 2008), but also with Hg in urine. Indeed, relatively high levels of inorganic Hg were reported in blood and urine of riverside dwellers unexposed to Hg vapour and without dental amalgams (Passos *et al.*, 2007). Omega-3 fatty acids also increase with fish consumption in this area (Philibert *et al.*, unpublished data), as does selenium (Lemire *et al.*, 2006), although the major source for Se is Brazil nuts (Lemire *et al.*, 2010a). Blood Se concentrations is in the normal to elevated range (Lemire *et al.*, 2006 ; Lemire *et al.*, 2009 ; Pinheiro *et al.*, 2005). Recently, elevated blood lead levels (B-Pb) were reported in communities of the Tapajós, with median levels of more than 10 µg/dL in this population unexposed to any known occupational Pb source (Barbosa *et al.*, 2009). The authors suggest that the artisanal metal plate used for the

transformation of manioc into flour (known as farinha) could be transferring Pb to the flour during the roasting process (Barbosa *et al.*, 2009).

While organic and inorganic Hg and Pb have been shown to be ophthalmo-toxic, omega-3 fatty acids and Se may be ophthalmo-protector. Omega-3 fatty acids have been long recognised as crucial for visual and ocular system development and maintenance (Forsyth et Carlson, 2001 ; Horrocks et Yeo, 1999). They play a role in the retina (Uauy *et al.*, 2001), especially in ganglion cells (Nguyen, Vingrys et Bui, 2008) and at the ocular level in the prevention of cataract formation (Townend *et al.*, 2007). Several studies suggest that Se may protect against the toxic effects of Hg (Watanabe, 2002), although harmful effects of excess Se have also been reported (Hasegawa *et al.*, 1996 ; Tiwary *et al.*, 2006 ; Vinceti *et al.*, 2001). On the other hand, Se has been shown to be protective against glaucoma, cataract and age related macular degeneration (Bartlett et Eperjesi, 2004 ; Brown *et al.*, 1998 ; Lemire *et al.*, 2010b).

Lebel *et al.* (1996; 1998) examined near visual contrast sensitivity and acquired dyschromatopsia in persons living in villages on the Tapajós River of the Brazilian Amazon. They reported an inverse association between H-Hg levels and near visual contrast sensitivity at intermediate and high frequencies (6, 12 and 18 cpd) (Lebel *et al.*, 1998). In an initial pilot study with 29 persons, the authors observed an association between H-Hg and color vision loss (Lebel *et al.*, 1996), but they did not obtain the same results when they repeated the study in a larger group from the same region the following year (Lebel *et al.*, 1998).

The objective of this study was to examine how near visual contrast sensitivity and color vision loss vary with biomarkers of toxic exposures (Hg and Pb) and the nutrients Se and omega-3 in an adult riverside population of the Tapajós River in the Brazilian Amazon.

4.2 Materials and methods

4.2.1 Study population

Since the mid-nineties, our research group has been involved in an interdisciplinary project on Hg exposure and its effects on human health in the Lower Tapajós River Basin (State of Pará, Brazil) (CARUSO, 2011). In this region, there are approximately 50 communities of diverse size and origin, with varying access to health care, education and goods. The results presented here are part of a cross-sectional study whose objective was to examine factors that may influence Hg toxicity. For this study, we selected 12 communities to reflect the diversity of regional populations, social conditions and ecosystems (Figure 4.1). Recruitment was based on a convenience sampling procedure since it is difficult to apply a random sampling strategy in this setting (Passos *et al.*, 2007).

Several weeks before the present study, each village was visited and persons 15 years and older were invited to participate on a voluntary basis. The study was explained at a village meeting and at home visits. A total of 448 persons, representing 25% of the adult population, volunteered to participate in the present study. Younger persons (15-40y) were underrepresented and mid-age people (40-65y) were overrepresented, while the distribution of the oldest (>65y) persons was similar to the underlying population (Lemire *et al.*, 2010b).

For each day of testing, a maximum of twelve persons were brought by boat to a technical school in the nearby city, Itaituba, where there was access to electricity and freezers for storing biological material. Each village was scheduled for a specific number of days. The boats arrived in the villages the previous day and made the trip during the night. The study was carried out from May to July 2006.

The study was approved by the Ethics Review Boards of the University of Quebec at Montreal, of the Federal University of Rio de Janeiro and of the Faculty of Pharmaceutical Sciences of the University of São Paulo-Ribeirão Preto. All participants signed an informed consent form, which was read to them. There was no remuneration for study participation.

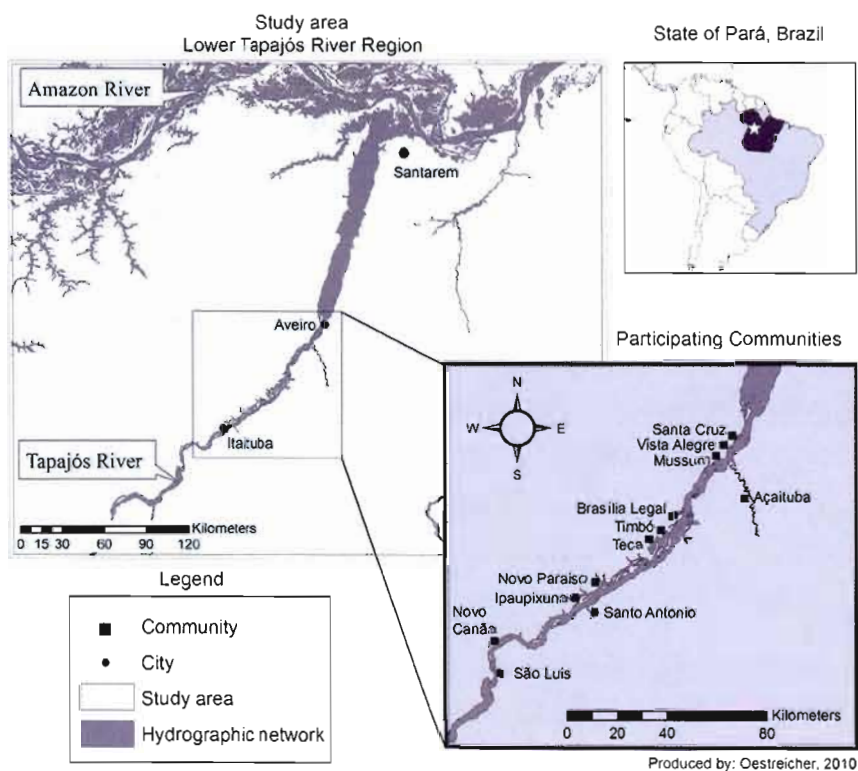


Figure 4.1 Map of the study area.

4.2.2 Socio-demographics and medical history

An interview-administered questionnaire was used to collect information on socio-demographics, occupational and residential history. A food frequency questionnaire (Passos *et al.*, 2007) was used to collect dietary information on the fish species consumed over the 7 days preceding the interview. A trained nurse administered the questionnaire on medical history. When the boats arrived in the village, research assistants visited each participant in their homes and noted the names of all currently used medication. None of the interviewers

were aware of the participants' exposure levels. Women who were pregnant (n=5) or breastfeeding (n=5), persons reporting diagnosed diabetes (n=5), use of psychotropic drugs (n=4), a cerebro-vascular accident (n=10) and those who reported having worked in gold mining in the past year (n=2) were excluded from the present analyses.

4.2.3 Assessment of biomarkers of Hg, Pb and Se

Hair. Hair has often been used as a biomarker for current and retrospective exposure to Hg (Bastos *et al.*, 1998), and a large number of studies have shown that this bioindicator reflects Hg intake from fish consumption (for a review see (Mergler *et al.*, 2007). This non-invasive method provides samples that can be stored for a long time without deterioration before being analyzed. Hair strands from the occipital region were cut at the root and stored in plastic bags, with the end root stapled. The first two centimetres from the root were used to determine hair total Hg concentration (H-Hg) by cold vapour atomic absorption spectrometry (CVAAS), according to the method described (Farant *et al.*, 1981). Analyses were carried out at the laboratories of the First Nations and Inuit Health Laboratory of Health Canada (Ottawa, Canada). Analytical quality control was ensured with certified reference hair samples, provided by the Hair Mercury Inter-laboratory Comparison Program of Health Canada, Ottawa, Canada.

Blood. For each participant, a Brazilian phlebotomist collected a 6-ml blood sample. Blood samples were collected in "trace metal free" evacuated tubes (BD Vacutainer®) containing heparin as anticoagulant. Total Hg in blood (B-Hg) and plasma (P-Hg), total Pb in blood (B-Pb) and total Se in blood (B-Se) and plasma (P-Se) were determined by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS, Perkin Elmer DRC II). For Hg determination in whole blood and plasma, the method proposed by Palmer *et al.* (2006) was adopted (Palmer *et al.*, 2006). For the other elements, the method proposed by Batista *et al.* (2009) was used (Batista *et al.*, 2009). Samples were analyzed at the Laboratório de Toxicologia e Essencialidade de Metais, Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de

São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil. Quality control was guaranteed by analyzing various secondary reference materials, either provided by the New York State Department of Health's PT program for trace elements in whole blood, or obtained from the external quality assessment scheme (EQAS) for trace elements operated by the Toxicology Center of the Quebec Public Health Institute (CTQ-INSP), Canada. Reference materials were analyzed before and after ten ordinary samples.

Urine. Urine was collected in sterile metal-free plastic containers, and then kept frozen at -20°C until analysis. Urinary total Hg (U-Hg) and Se (U-Se) was determined by ICP-MS (Perkin Elmer DRC II) according to the biomonitoring method proposed by Heitland and Koster (2006), at the Laboratório de Toxicologia e Essencialidade de Metais, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil (Heitland et Koster, 2006). Quality control was guaranteed by analyzing the Standard Reference Material (NIST 2670a Toxic Metals in Urine), provided by the National Institute of Standards and Technology (NIST), USA. The Urine Reference Material was analyzed before and after ten ordinary samples. Measured values were always within the provided reference or certified values. Creatinine was determined in urine by spectrophotometric flow-injection. For correction purposes, U-Hg and U-Se levels were divided by the creatinine individual value.

4.2.4 Plasma phospholipid fatty acid analysis

Plasma total phospholipid fatty acid (FA) were assessed for a subgroup of 349 people, as described in Philibert et al. (submitted). For plasma separation, blood samples were centrifuged and pipetted into Eppendorf tubes previously cleaned in a 100 clean room and immediately frozen at -20 ° C before analysis. Total phospholipid FA were measured in plasma using a modified method of Bondia-Pons et al. (Bondia-Pons *et al.*, 2006). Analyses were carried out at McGill University. EPA and DHA were considered in the present study. The concentration of each phospholipid FA was expressed as an absolute concentration (mg/L) and as percentage of total phospholipid FA.

4.2.5 Visual functions assessment

Visual and ocular health examinations were carried out by clinical optometrists from the School of Optometry of the University of Montreal, who were not involved in assessment of toxins or nutrients. The four optometrists trained prior to the field study to minimize inter-observer bias.

The anterior segment of the eye was examined using slit-lamp biomicroscopy. The posterior segment of the retina and its periphery were examined during pupillary dilation using two mydriatic agents (tropicamide 1% and phenylephrine 2.5%). Intra-ocular pressure was measured with a Perkins tonometer under topical anaesthesia. This procedure provided information on lens opacity, ocular pathologies and trauma that were used for post hoc exclusions. Persons with diagnosed cataracts (n=56) and ocular pathologies (n=14) were excluded from the present analyses.

The presence of pterygia, a corneal eye disease attributed to chronic ultraviolet-B exposure (Bradley *et al.*, 2010 ; West et Munoz, 2009), common in this region, was noted by the examiners.

Near visual acuity was assessed by the optometrists with the Allen Charts. Participants' were provided with corrective lenses to perform the visual tests when necessary, and refracted near visual acuity was noted. All examinations were made in the same room and under the same conditions of luminance. Persons for whom we were not able to refract to at least 20/40 (n=19) were excluded from the present analyses.

Near visual contrast sensitivity was determined monocularly for both eyes under standard lighting with the Vistech 6000 test system. This test is composed of three charts, each containing 45 circles (diameter of 1.3 cm) distributed in five rows of increasing sinusoidal grating frequency (1.5, 3, 6, 12, and 18 cpd). In each row the contrast diminishes from left to right and the person was required to indicate whether the gratings are upright, to the left, or to the right. Participants indicated the direction of the gratings with their hand.

The criteria for contrast threshold determination, at every frequency, was the same response on at least two of the three cards. This test was administered under the same conditions and by the same Brazilian research assistant who was unaware of the participants' exposure. For every participant, the score of both eyes was averaged for each spatial frequency tested. When only one eye could be tested, the value for that eye was used.

Acquired color vision loss was evaluated using the Lanthony D-15 desaturated test (Lanthony, 1978). This test has since been extensively used in studies of neurotoxic chemicals (Gobba, 2000 ; Iregren, Andersson et Nylén, 2002). The Lanthony D-15 desaturated test requires the participants to arrange 15 color caps into a natural color order (Lanthony, 1978). Since acquired color vision loss can be monolateral (Verriest, 1964), the test was carried out monocularly in both eyes. The Bowman's color confusion index (CCI) was calculated for each eye (Bowman, 1982). A CCI of 1.0 represents a perfect score, and as CCI increases, acquired color vision loss increases. The test was performed under standard conditions of illumination, in the same room ,by the same research assistant who was not aware of the participants' past and current Hg levels. The CCI of both eyes was averaged. When only one eye could be tested, the value for that eye was used.

4.2.6 Statistical analyses

Descriptive statistics were used to illustrate the study population's general characteristics, the distribution of the biomarkers, as well as near visual contrast sensitivity and color confusion index. Data normality was assessed with the Shapiro-Wilk W test. To compare averages and assess the strength of the relation between two variables, Student's t and Pearson's correlation tests were respectively used for normally distributed data, otherwise non-parametric analyses were performed (Wilcoxon/Kruskall-Wallis Rank Sums test and Spearman's ρ).

Multiple regression models were used to examine the factors associated with mean near visual contrast sensitivity and color vision loss. The following co-variables were included in all the models : age, sex, smoking (yes vs. no) and drinking (yes vs. no). The

different biomarkers of Hg (hair, whole blood, plasma and urine), Se (hair, whole blood, plasma and urine), omega-3 FA status (EPA, DHA, EPA+DHA, %EPA, %DHA and %EPA+DHA) and Pb (whole blood) were tested to determine the models that best predicted visual outcomes. Homoscedasticity was verified using Studentized residuals and outliers were excluded at $>|3|$.

Results were defined as statistically significant at $p < 0.05$. Analyses were performed using JMP 8.0.1 (SAS Institute Inc.) and SPSS 16.0 software .

4.3 Results

Socio-demographic characteristics of the 228 people included in the present analyses are presented in Table 4.1. Because of the exclusions for cataracts and ocular pathologies, the group was relatively young, with maximum age of 66y. Men were older than women (median: 35y vs. 31y, Wilcoxon/Kruskal-Wallis $p = 0.05$). Significantly more men reported drinking (70.3 vs. 51.8%, $p = 0.004$) and smoking (31.5 vs. 13.2%, $p = 0.001$) compared to women. Alcohol, mostly beer, was consumed mainly during the weekend and on special occasions. Among smokers, cigarette consumption was relatively low (median: 8 cigarettes/day). Tobacco and alcohol consumption were not related to age. A total of 91.7% of the participants had eaten at least one fish meal in the week preceding the interview.

The mean and median values of the biomarkers are also presented in Table 4.1. The median concentrations of Hg in all biomarkers were higher in men compared to women (B-Hg: 45.2 vs. 35.4 $\mu\text{g/L}$, Wilcoxon/Kruskal-Wallis $p = 0.002$; P-Hg: 7.9 vs. 5.3 $\mu\text{g/L}$, $p = 0.015$; H-Hg: 14.3 vs. 9.7 $\mu\text{g/g}$, $p = 0.001$; U-Hg: 1.9 vs. 0.8 $\mu\text{g/g cr}$, $p = 0.009$) and increased with age (B-Hg: Spearman's $\rho = 0.153$, $p = 0.02$; P-Hg: $\rho = 0.124$, $p = 0.06$; H-Hg: $\rho = 0.157$, $p = 0.02$; U-Hg: $\rho = 0.206$, $p = 0.006$). For all biomarkers of Se status, median levels were similar in men and women and there was no relation between age and any of the biomarkers. Median levels of B-Pb were higher in men than in women (14.0 vs. 7.4 $\mu\text{g/dL}$, Wilcoxon/Kruskal-Wallis $p < 0.0001$) and B-Pb increased with age (Spearman's $\rho = 0.173$, $p = 0.009$). All biomarkers of omega-3 FA were positively associated with age (EPA: Spearman's $\rho = 0.317$, $p < 0.0001$;

DHA: $\rho=0.285$, $p=0.0001$; EPA+DHA: $\rho=0.305$, $p<0.0001$; %EPA: $\rho=0.306$, $p<0.0001$; %DHA $\rho=0.250$, $p<0.0001$; %EPA+DHA: $\rho=0.292$, $p<0.0001$) and similar for men and women, except for DHA and EPA+DHA, which were higher in women than in men (median: 0.025 vs. 0.019 mg/L, Wilcoxon/Kruskal-Wallis $p=0.02$ and 0.030 vs. 0.024 mg/L, $p=0.05$ respectively).

Total, piscivorous and non-piscivorous fish consumption were similar for men and women. Total and piscivorous fish consumption was associated with age (Spearman's $\rho=0.118$, $p=0.07$ and $\rho=0.164$, $p=0.014$, respectively). Fish consumption was associated to H-Hg (total: Spearman's $\rho=0.436$, $p<0.0001$; piscivorous: $\rho=0.150$, $p=0.02$; non-piscivorous: $\rho=0.397$, $p<0.0001$) and to U-Hg (total: Spearman's $\rho=0.357$, $p<0.0001$; piscivorous: $\rho=0.152$, $p=0.04$; non-piscivorous: $\rho=0.297$, $p<0.0001$). Non-piscivorous fish consumption was associated to P-Se (Spearman's $\rho=0.136$, $p=0.04$). Total and non-piscivorous fish consumption were associated to B-Pb (Spearman's $\rho=0.162$, $p=0.02$ and Spearman's $\rho=0.146$, $p=0.03$, respectively). Total fish consumption was positively associated with measures of plasma phospholipid omega-3 FA (EPA: Spearman's $\rho=0.248$, $p=0.0002$; DHA: Spearman's $\rho=0.286$, $p<0.0001$; EPA+DHA: Spearman's $\rho=0.288$, $p<0.0001$; %EPA: Spearman's $\rho=0.282$, $p<0.0001$; %DHA: Spearman's $\rho=0.381$, $p<0.0001$; %EPA+DHA: Spearman's $\rho=0.397$, $p<0.0001$).

Mean visual contrast sensitivity at the five spatial frequencies and mean CCI are presented in Table 4.2. Overall, mean contrast sensitivity at all spatial frequencies was higher in men than women (median at 1.5 cpd: 53.0 vs. 46.5, Wilcoxon/Kruskal-Wallis $p=0.002$; at 3 cpd: 73.0 vs. 73.0, $p=0.005$; at 6 cpd: 72.0 vs. 72.0, $p=0.01$; at 12 cpd: 70.0 vs. 52.0, $p=0.01$; at 18 cpd: 23.0 vs. 19.0, $p=0.002$). Mean visual contrast sensitivity decreased with age at all spatial frequencies ($p<0.05$) except at 3 cpd ($p=0.372$). Mean CCI was similar between men and women and decreased with age (Spearman's $\rho=0.209$, $p=0.002$). Pterygia were diagnosed in 113 persons; pterygia were more present in men than in women (59.0 vs. 41.1%, $p=0.03$) and people presenting pterygia were older than people without (41 vs. 29y, $p<0.0001$).

Table 4.1 Socio-demographic characteristics, fish consumption and bioindicators of exposure and nutrients

	n	%	Mean \pm SD	Median	Range
Women	115	50.4			
Men	113	49.6			
Age, y	228		35.3 \pm 12.5	33.0	15-66
Education, y	227		5.8 \pm 3.4	4.0	0-16
Alcohol drinkers	139	61.0			
Current smokers	50	22.0			
Fish consumption					
Total meals/week	228		5.5 \pm 3.9	5	0-15
Piscivore meals/week	227		2.2 \pm 2.4	2	0-11
Non-piscivore meals/week	227		3.3 \pm 3.4	2	0-13
B-Hg, μ g/L	226		51.4 \pm 37.2	40.9	1.7-179.3
P-Hg, μ g/L	227		7.9 \pm 6.5	6.8	0.2-30.9
H-Hg, μ g/g	228		14.4 \pm 10.6	11.5	1.0-57.9
U-Hg, μ g/g creatinine	178		2.4 \pm 3.8	1.4	0.1-28.8
B-Se, μ g/L	226		317.7 \pm 220.6	252.0	103.3-1500.2
P-Se, μ g/L	226		182.3 \pm 124.9	144.5	53.6-913.2
H-Se, μ g/g	221		0.9 \pm 0.6	0.8	0.5-3.8
U-Se, μ g/g creatinine	177		71.1 \pm 129.4	39.7	2.3-1375.0
B-Pb, μ g/dL	226		12.8 \pm 8.4	10.5	0.6-48.3
EPA, mg/mL	228		0.006 \pm 0.004	0.005	0.0-0.022
DHA, mg/mL	228		0.025 \pm 0.014	0.021	0.003-0.085
EPA+DHA, mg/mL	228		0.030 \pm 0.017	0.027	0.003-0.100
% EPA	228		0.44 \pm 0.23	0.44	0-1.19
% DHA	228		1.97 \pm 0.73	1.89	0.33-4.39
%(EPA+DHA)	228		2.41 \pm 0.88	2.40	0.43-5.23

Table 4.2 Visual function outcomes

	n	Mean \pm SD	Median	Range
Mean visual contrast sensitivity				
1.5 cpd	228	48.4 \pm 7.2	53.0	11.0 – 71.0
3 cpd	228	74.6 \pm 12.0	73.0	17.0 – 123.5
6 cpd	228	75.2 \pm 15.3	72.0	20.0 – 128.0
12 cpd	228	59.5 \pm 23.3	61.0	0 – 109.0
18 cpd	227	21.1 \pm 10.1	21.0	0 – 53.0
Mean CCI	221	1.56 \pm 0.45	1.47	1.00 – 4.20

The biomarkers of risk and benefits of local diet were entered individually into multiple regression models which included age, sex, smoking and drinking (Table 4.3). H-Hg, U-Hg and B-Pb were associated with poorer performance in several spatial frequencies for near visual contrast sensitivity and for color vision loss. Plasma Se showed a significant association with an outcome measurement, being protective for color vision loss. The percentage EPA+DHA was not significantly associated with better performance on visual outcomes.

Since H-Hg and U-Hg were highly correlated (Spearman's $\rho=0.690$, $p<0.0001$), separate models were made for each. The results of the best multiple regression models for H-Hg and U-Hg are presented in Table 4.4. Age, sex, smoking and drinking were included in both models. Table 4.4a shows LogH-Hg associated with poorer performance on near visual contrast sensitivity at all spatial frequencies, but the relation did not reach statistical significance at 1.5 cpd ($p=0.10$) and 12 cpd ($p=0.11$). In this model, at 12 cpd, LogB-Pb was associated with poorer performance and P-Se with better performance. Better performance was also associated with %EPA+DHA at three spatial frequencies: 1.5, 3 and 6 cpd. Color vision loss was positively associated with LogH-Hg and negatively associated with LogP-Se. The model including LogB-Hg (not presented) showed results similar to the model with LogH-Hg, except that the associations were weaker.

Table 4.3 Results of regression models, adjusted for age, sex, smoking and drinking, for each biomarker separately, showing β estimates and level of significance

	n	β estimates					n
		LogH-Hg	LogB-Pb	LogP-Se	%EPA+DHA	LogU-Hg	
Spatial frequency							
1.5 cpd	221	-1.53	-1.72	0.75	0.65	173	-0.62
3 cpd	220	-5.26**	-1.75	-1.46	1.14	171	-1.74
6 cpd	222	-7.58**	-2.04	-4.59	1.33	172	-3.62*
12 cpd	224	-6.68	-13.04**	6.23	1.99	174	-5.19*
18 cpd	222	-4.30*	-3.52†	-0.13	0.24	173	-2.40*
CCI	215	0.12	0.18*	-0.26*	-0.02	168	0.14**

†: $p < 0.10$; *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.0001$

Table 4.4 Results of multiple regression models, adjusted for age, sex, smoking and drinking, showing β estimates and their level of significance

a) With H-Hg		β estimates				
	n	LogH-Hg	LogB-Pb	LogP-Se	%EPA+DHA	
Spatial frequency						
1.5 cpd	221	-2.26†	-1.07	2.31	0.80†	
3 cpd	220	-7.45**	2.63	1.54	1.77*	
6 cpd	222	-9.28**	1.33	-0.03	2.15*	
12 cpd	224	-7.41†	-12.46*	14.27*	2.37	
18 cpd	222	-4.65*	-2.21	3.24	0.60	
CCI	215	0.18*	0.14	-0.37**	-0.04	
b) With U-Hg		β estimates				
	n	LogU-Hg	LogB-Pb	LogP-Se	%EPA+DHA	
Spatial frequency						
1.5 cpd	173	-1.49†	-0.61	2.69	1.42**	
3 cpd	171	-3.05*	2.29	0.01	2.47**	
6 cpd	172	-5.77**	2.20	-4.77	4.14**	
12 cpd	174	-7.57**	-9.93*	11.97	5.72**	
18 cpd	173	-3.37**	-1.23	1.14	1.76*	
CCI	168	0.14**	0.09	-0.33*	-0.08*	

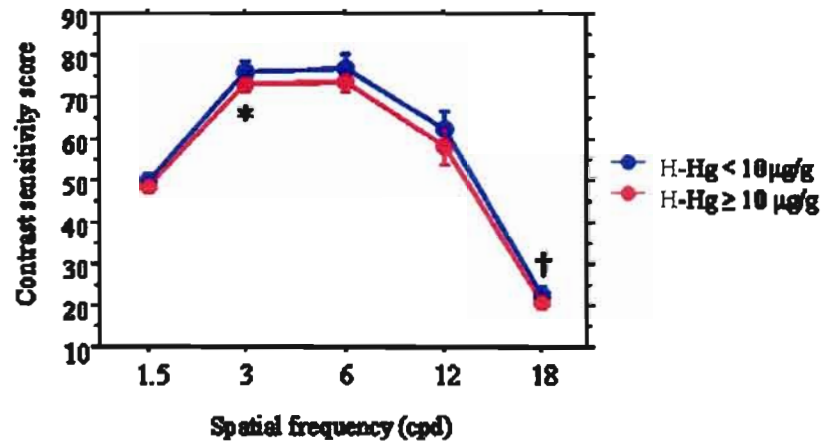
†: $p < 0.10$; *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.0001$

In the model that includes U-Hg (Table 4.4b), poorer performance on near visual contrast sensitivity was associated with LogU-Hg at all spatial frequencies, with a tendency at 1.5 cpd ($p=0.06$), and with LogB-Pb at 12 cpd. Better performance was significantly associated with %EPA+DHA at all spatial frequencies. LogP-Se showed no association with contrast sensitivity. Color vision loss was positively related to LogU-Hg and negatively related to LogP-Se and %EPA+DHA.

These models were run for the entire group without any exclusions, and similar results were obtained but the associations were weaker. None of the interaction terms (LogH-Hg*LogP-Se, LogH-Hg*LogB-Pb, LogH-Hg*%EPA+DHA, LogU-Hg*LogP-Se, LogU-Hg*LogB-Pb, LogU-Hg*%EPA) entered significantly into the respective models. The contribution of pterygia was tested in all the models and showed no significant association nor altered the multiple regression estimates.

Figure 4.2 illustrates near visual contrast sensitivity profiles, adjusted for age, sex, smoking, drinking, P-Se, B-Pb and %EPA+DHA with respect to H-Hg (<10 vs. ≥ 10 $\mu\text{g/g}$) and U-Hg (<1.4 vs. ≥ 1.4 $\mu\text{g/g}$ creatinine). Participants with higher H-Hg showed significantly reduced visual contrast sensitivity only at 3 cpd (median: 72.3 vs. 74.2, Wilcoxon/Kruskal-Wallis $p=0.03$) and there was a tendency at 18 cpd ($p=0.08$). Participants with higher U-Hg showed significantly reduced visual contrast sensitivity at almost all spatial frequencies (median: at 3 cpd: 71.5 vs. 74.2, Wilcoxon/Kruskal-Wallis $p=0.004$; at 6 cpd: 71.9 vs. 74.7, $p=0.03$; at 12 cpd: 54.7 vs. 61.5, $p=0.006$; at 18 cpd: 18.8 vs. 22.4, $p=0.006$).

a) H-Hg (H-Hg < 10 $\mu\text{g/g}$ vs. H-Hg \geq 10 $\mu\text{g/g}$)



b) U-Hg (U-Hg < 1.4 $\mu\text{g/g}$ creatinine vs. U-Hg \geq 1.4 $\mu\text{g/g}$ creatinine)

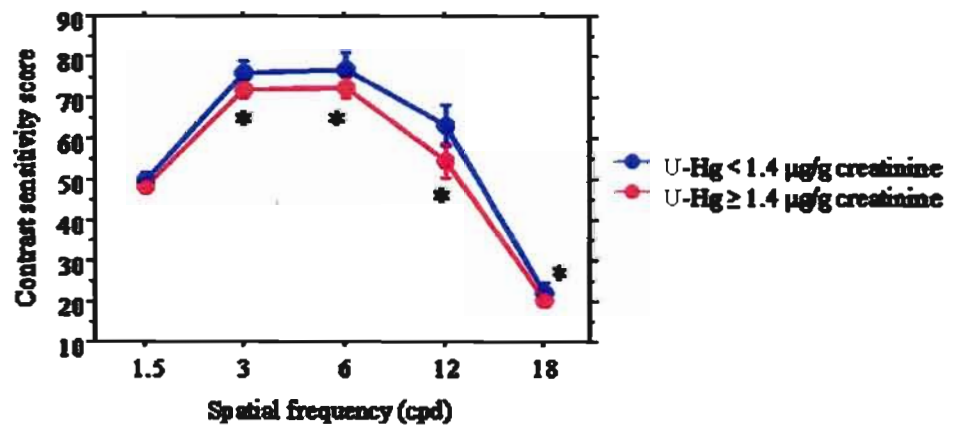


Figure 4.2 Mean near visual contrast sensitivity profiles with respect to a) H-Hg and b) U-Hg, adjusted for age, sex, smoking, drinking and P-Se, B-Pb and %EPA+DHA showing 95% CI (* $P \leq 0.05$; † $P \leq 0.10$; Wilcoxon/Kruskal-Wallis χ^2).

4.4 DISCUSSION

The findings of this study suggest that the toxic substances in the Amazonian diet, such as Hg and Pb, affect visual functions, while omega-3 FA and Se serve to improve these same functions. Surprisingly, in this fish-eating population not occupationally exposed to Hg vapours, the strongest associations were observed with U-Hg, which reflects inorganic Hg exposure (Morton *et al.*, 2004). These findings are all the more unexpected as U-Hg concentrations were very low compared to occupationally exposed workers (Barboni *et al.*, 2009 ; Cavalleri *et al.*, 1995) or gold miners (de Jesus *et al.*, 2001).

Several studies have reported associations between fish consumption and inorganic blood Hg and/or U-Hg (Abdelouahab *et al.*, 2008 ; Apostoli *et al.*, 2002 ; Carta *et al.*, 2002 ; Johnsson, Schutz et Sallsten, 2005 ; Passos *et al.*, 2007). Most of the authors attribute this relation to long term demethylation which occurs in the kidneys (Nordenhall, Dock et Vahter, 1995). In the present study, fish consumption was likewise positively related to U-Hg for total, piscivorous and non-piscivorous fish. It is known that demethylation also occurs in the brain following chronic exposure to MeHg (Friberg et Mottet, 1989 ; Takeuchi, Eto et Tokunaga, 1989 ; Vahter *et al.*, 1994). Autopsy of a Minamata patient, 26y after exposure, showed that MeHg level within the brain had returned to normal limits, but inorganic Hg remained high in microglial cells or macrophages over wide areas of the brain and in neurons of specific brain areas; Bergmann's glial cells and epithelial cells of the choroid plexus also contained mercury deposits (Takeuchi, Eto et Tokunaga, 1989). Long term MeHg exposure in monkeys likewise shows that inorganic Hg continues to accumulate in the brain even after the cessation of exposure (Vahter *et al.*, 1994). However, once transformed, the inorganic form exits the brain at a very slow rate (Friberg et Mottet, 1989). Since people of the riverside communities of the Amazon are in steady state of exposure, endogenous demethylation could be occurring.

Animal studies have shown that Hg accumulates in ocular structures (El-Sherbeeney, Odom et Smith, 2006 ; Warfvinge et Bruun, 1996, 2000). Mela *et al.* (2010) exposed fish to low levels of dietary MeHg and observed abundant Hg deposits in the outer and inner

segments of the photoreceptors and in the inner and outer nuclear layers; Hg accumulated mainly in the central region of the retina, where it was concentrated in cells present in the optic disc region, but not in the optic nerve fibers. However, the authors did not speciate Hg from these structures. If a demethylation process similar to what takes place in the brain takes place in the retina, this may be reflected in blood inorganic Hg and then in urine. Unfortunately, in the present study, we do not have a measure of inorganic B-Hg.

A further possibility is that there is a source of inorganic Hg in this region. Some authors have postulated that fires from biomass burning would increase airborne Hg (Veiga, Meech et Onate, 1994). Altmann et al. (1998) studied visual contrast sensitivity in pre-school children exposed to environmental inorganic Hg. Twenty-four hour U-Hg concentrations for children from different cities showed geometric means between 0.08 and 2.59 $\mu\text{g}/24\text{h}$ with the highest concentration at 2.9 $\mu\text{g}/24\text{h}$. The authors observed significant negative associations for contrast sensitivity loss with U-Hg at 1.5, 3 and 18 cpd in at least one eye, with tendencies at 6 and 12 cpd. In contrast, in the fish-community of the Faroe Islands, Grandjean et al (2001) observed no association between prenatal exposure to Hg and near visual contrast sensitivity in 7 year old children (Grandjean et al, 2001). Fatty acids were not assessed in this group, but, in a cohort of pregnant women from this region, serum concentrations of EPA increased with maternal marine food intake, while the tendency was less clear for DHA (Grandjean *et al.*, 2001)

Mechanisms explaining the visual function loss associated with Hg exposure could involve the parvocellular and magnocellular pathways, which are separate and parallel from the level of the retina through the higher visual centers. Rice and Gilbert (1990) studied the developmental effects of dietary MeHg on the primate spatial and temporal visual functions and observed deficits in high-frequency spatial visual function under high-luminance conditions, suggesting a preferential damage to the parvocellular pathway and relative sparing of the magnocellular stream. Canto Pereira et al. (2005), who studied occupational exposure to inorganic Hg in dentists, observed reduced contrast sensitivity at spatial frequencies ranging from 0.2 to 20 cpd, suggesting that magnocellular and parvocellular pathways would not be affected differentially by Hg. They suggest that Hg-induced damage

could occur before their differentiation at the level of the outer retina, or could affect the entire visual system in a diffuse way. Costa *et al.* (2008) observed an asymmetry in contrast sensitivity loss in workers formerly exposed to inorganic Hg, suggested that this would reflect a retinal effect rather than a cortical effect since both sides of the visual cortex receive information coming from both eyes (Costa *et al.*, 2008). The deficits in high-frequency spatial visual function under high-luminance observed by Rice and Gilbert (1990) in monkeys could also represent deficits in foveal vision, since the fovea represents the greatest sensitivity for high spatial frequency information (Skrandies, 1985). In the present study, the spatial frequency pattern loss may be different with the different biomarkers of Hg exposure. H-Hg shows stronger associations with adjusted near visual contrast sensitivity loss at lower spatial frequencies (3 and 6 cpd), while the strongest relations for U-Hg are at 12 and 18 cpd. Since hair and urinary Hg concentrations were highly correlated, we were unable to determine the relative contribution of each to contrast sensitivity function loss at each spatial frequency.

Acquired color vision deficits can be associated to a variety of lesions in different parts of the visual system. At the pre-retinal level, there is a subtle and gradual decrease in color vision with normal aging process, mainly due to the yellowing of the crystalline lens which results in a reduced sensitivity to blue light (Morgan, 1986). At the retinal level, a possible explanation is the accumulation of Hg in the retina following experimental exposure to MeHg (Mela *et al.*, 2010). It has been suggested that Hg could affect rods (Fox et Sillman, 1979) and MeHg could affect cones (Goto *et al.*, 2001). MeHg exposure could also disrupt monoaminergic neurotransmission in the visual system (Beyrouy *et al.*, 2006 ; Stamler *et al.*, 2006). The evaluation of retinal function by electroretinography showed possible retinal origins of color vision losses in Hg contaminated retired workers from a fluorescent lamp industry (Ventura *et al.*, 2004). In the present study, acquired color vision loss was associated both with H-Hg and U-Hg, with the latter showing a stronger association. Several studies report color vision loss in workers exposed to Hg vapors (Barboni *et al.*, 2009 ; Feitosa-Santana *et al.*, 2008 ; Feitosa-Santana *et al.*, 2010 ; Feitosa-Santana *et al.*, 2007 ; Gobba et Cavalleri, 2003 ; Rodrigues *et al.*, 2007 ; Urban *et al.*, 2003).

In the communities on the Tapajós, omega-3 FA increased with fish consumption, but levels were low compared to populations who eat marine fish and/or mammals. For example, Dewailly *et al.* (2003) reported an average of 8.0% for EPA+DHA in Inuit populations, whose diet includes marine mammals and 3.9%, in Cree, whose diet includes freshwater fish. The mean percent EPA+DHA (2.1%) in this Amazonian population is closer to the mean of 1.8% reported for a Quebec non-indigenous general population (Dewailly *et al.*, 2003). Despite the relatively low levels of omega-3 FA, a positive effect was observed for %EPA+DHA on near visual contrast sensitivity and color vision. Omega-3 FA are necessary for the visual system (Bazan, 1989 ; Calder *et al.*, 2009). Studies have shown that DHA has beneficial effects on the retina, where it contributes to optimizing ganglion cells function (Nguyen, Vingrys *et al.*, 2008). DHA deficiency has also been associated to a delay in rod recovery throughout life and an age-dependent loss in rod phototransduction sensitivity (Jeffrey *et al.*, 2009). In the present study, %EPA+DHA, but not DHA concentrations, were associated with improvement of visual functions. A recent study showed that oral administration of EPA in mice with endotoxin-induced uveitis inhibits the markers of inflammatory molecules in the retina (Suzuki *et al.*, 2010). Since Hg has shown to induce inflammatory processes (Kempuraj *et al.*, 2010), EPA could prevent Hg-induced inflammation in the retina. However, formation and bioactivity of lipid mediators in the eye are still relatively unexplored and of considerable interest (Liclican *et al.*, 2010).

Plasma Se was likewise associated with better performance on visual functions, but this beneficial effect was restricted to color vision and one intermediate spatial frequency (12 cpd) of contrast sensitivity in the H-Hg model, but not in the U-Hg model. Some authors have suggested that Se may play a protective role in age-related eye diseases such as cataracts and maculopathies (Flohe, 2005 ; Head, 2001). Recent findings from our team showed that P-Se was protective against age-related cataract formation in people exposed to Hg from fish consumption (Lemire *et al.*, 2010b). Several selenoproteins may be involved in lens protection against reactive oxygen species that causes protein cross-linking and lipid peroxidation in the lens (Flohe, 2005). Since both near visual contrast sensitivity and color vision loss have an optical components, Se may be acting directly on the lens to prevent oxidative stress caused by the toxic exposures.

Our results also suggest that Pb exposure reduces spatial contrast sensitivity at intermediate spatial frequency (12 cpd), but does not impair color vision. These results differ from what has been reported so far in the literature. In a study of adult monkeys' with a lifetime exposure to Pb, Rice and Hayward (1999) observed a reduction in temporal visual function, but not in spatial visual function (Rice et Hayward, 1999). The simultaneous effects of Hg and Pb on contrast sensitivity has also been studied in pre-school children from Germany, but no association between contrast sensitivity values and B-Pb was observed (Altmann *et al.*, 1998). Immunocytochemistry analyses of the retina of monkeys chronically exposed to Pb showed a decrease in tyrosine hydroxylase in dopaminergic amacrine cells, the rate limiting enzyme for catecholamine synthesis (Kohler *et al.*, 1997). In this population we do not know when Pb exposure began or for how long it has been occurring.

4.5 Conclusion

This study established a relationship between Hg and Pb exposure and near visual contrast sensitivity and acquired color vision loss in fish-eating adults of the Brazilian Amazon; omega-3 FA and Se were associated to better visual function. These findings are particularly interesting since they show that elements in the local diet of this population can improve visual function in the presence of toxic exposure. While the mechanisms of Hg toxicity on near visual contrast sensitivity and color vision are fairly well documented, there is a need to understand better how in the context of Hg exposure from fish consumption, visual deficits are associated to Hg. Since remediation in this region will take decades, there is also a need to better investigate how combination with other contaminants or nutrients can affect visual function in order to maximize nutritional inputs from local diet while reducing the toxic risks.

CONCLUSION

*Quelque part le long du Tapajós,
Retour des résultats communautaires
Quelques mots échangés avec Seu Zé, jadis grand pêcheur du village...*

*- Bonjour Seu Zé! Ça va? La pêche a été bonne aujourd'hui?
- Ôôôô, fille, ça fait longtemps que je ne vais pas pêcher... Depuis que je travaille à la scierie, je n'ai plus beaucoup de temps pour ça... Des fois j'y vais la fin de semaine, quand j'ai pas trop mal au dos... Ma femme va au marché acheter du bœuf pour la famille ces temps-ci... Je t'avoue que ça me manque, une bonne soupe au poisson le soir quand je rentre!*

Les temps changent à Brasília Legal. Les temps changent en Amazonie. Cette région est aujourd'hui bouleversée par une multitude de changements économiques, sociaux, politiques, écologiques qui placent ses habitants face à de nouveaux défis. Les nouvelles réalités influencent le mode de vie traditionnel et une transition nutritionnelle a déjà commencé à s'amorcer (Piperata, 2007).

En Amazonie, l'alimentation traditionnelle à base de poissons comporte des risques et des bénéfices pour la santé. L'objectif général de cette thèse était de caractériser, chez une population consommatrice de poissons, les effets toxiques du Hg et du Pb sur les fonctions visuelles et d'évaluer les bénéfices de cet aliment en lien avec le statut en acides gras oméga-3 et en Se, afin d'élaborer des stratégies d'intervention permettant de maximiser les bénéfices provenant de la consommation de poissons tout en minimisant le risque toxique lié à l'exposition alimentaire au Hg. Cette thèse est la première à quantifier les effets bénéfiques des oméga-3 et du Se sur des fonctions visuelles et à montrer des effets neurotoxiques du Pb sur des fonctions visuelles de la population riveraine du Tapajós.

La revue de la littérature montre que le Hg, tout comme le Pb, peuvent agir à différents niveaux du système visuel pour en affecter le fonctionnement. La littérature rapporte aussi de nombreux bénéfices associés aux oméga-3 et au Se. Bien que plusieurs modèles expérimentaux aient documenté de possibles mécanismes d'action, peu d'études épidémiologiques ont évalué les effets de la présence combinée de ces éléments chez des adultes. Pourtant, comme il a récemment été souligné par Rice (2008), une compréhension des interactions entre les facteurs multiples qui déterminent les effets comportementaux de l'exposition au MeHg est cruciale pour l'évaluation et la gestion du risque.

Les résultats du premier article montrent que depuis le début des recherches du projet Caruso à Brasília Legal, de nombreux changements sont survenus, certains semblent être en lien avec l'intervention communautaire qui y a été développée depuis les années 90, d'autres non. Les habitudes alimentaires ont changé : les gens ont commencé à consommer plus de poissons non carnivores, pour ensuite diminuer leur consommation de poissons de façon générale. Ces changements, qui ont eu pour effet une diminution constante des niveaux de Hg dans cette population, ne se sont toutefois pas accompagnés d'améliorations au niveau du système visuel, alors que les altérations des fonctions motrices semblent être réversibles. Cette étude montre donc l'importance de l'exposition passée au Hg sur l'évolution des fonctions visuelles avec le vieillissement. Une étude de suivi approfondie des effets du Hg sur une cohorte d'adultes à l'échelle régionale pourrait aider à clarifier les processus entre l'exposition au Hg et le vieillissement.

Le deuxième chapitre vient montrer que l'acuité visuelle, souvent considérée comme co-variable dans l'étude des fonctions visuelles, est négativement influencée par le Hg et le Pb, tandis que le Se et le DHA ont des effets bénéfiques. Cette étude approfondie la question du vieillissement soulevée dans l'étude de suivi des 31 personnes de Brasília Legal à propos des effets de l'exposition au Hg avec l'âge. De plus, alors que Lemire et coll. (2010b) ont montré que le Se plasmatique constitue le meilleur bioindicateur pour prédire les effets du Se, dans cet article, le meilleur indicateur était le Se sanguin. Ces résultats soulèvent donc des questions quant aux mécanismes de protections associées à chacun de ces compartiments.

Le troisième article vient d'une part corroborer les résultats que notre équipe avait trouvé dans les années 90, soit un effet neurotoxique du Hg sur la vision des couleurs et la sensibilité aux contrastes visuels aux fréquences spatiales intermédiaires et élevées. Cet article va toutefois plus loin, en montrant un effet toxique du Pb sur ces fonctions visuelles. Des effets bénéfiques du Se et des oméga 3 sont également rapportés. Une découverte pour le moins surprenante est la démonstration d'une association entre le Hg urinaire et les fonctions visuelles, association encore plus forte que pour le Hg dans les cheveux et dans le sang. Peu d'études se sont penchées sur les effets neurotoxiques du Hg dans l'urine chez des consommateurs de poissons non exposés aux vapeurs de Hg. Plus d'études seraient nécessaires afin d'investiguer quels sont les mécanismes en jeu et quelles sont les sources de Hg inorganique pour les habitants des communautés riveraines situées loin des zones d'extraction d'or.

Cette thèse est la première à identifier des effets liés à l'exposition au Pb sur la santé des riverains en Amazonie brésilienne. Barbosa et coll. (2009), qui ont rapporté des niveaux d'exposition élevés dans cette population, suggèrent que la plaque de métal artisanale utilisée pour torréfier le manioc cru pourrait être responsable pour l'exposition de cette population. Chez les riverains d'Amazonie brésilienne, la consommation de *farinha* est aussi centrale que la consommation de poissons. Dans le cas du Pb, comme dans le cas d'une multitude d'autres substances, l'exposition professionnelle et l'exposition environnementale sont étroitement reliées. D'une part, la consommation de farine de manioc pourrait être une source alimentaire pour les riverains ainsi que pour les citadins qui se procurent la farine artisanale dans les marchés publics. D'autres sources alimentaires pourraient également contribuer à l'exposition continue au Pb. D'autre part, le processus de transformation du manioc en farine pourrait être une source de Pb pour les gens qui respirent les vapeurs émanant de la plaque du four artisanale. Cette source pourrait également être importante pour les familles des producteurs, puisque les installations de fabrication sont souvent annexées aux maisons. D'autres études sont nécessaires afin de voir si une situation similaire est présente dans toutes les installations familiales de production de *farinha*. Si tel est le cas, le Brésil pourrait être aux prises avec un double problème de santé publique : l'exposition alimentaire des consommateurs de *farinha*, et l'exposition par voies respiratoires des

producteurs artisanaux et de leurs familles.

En plus du Hg et du Pb, d'autres substances toxiques pourraient être présentes dans l'environnement des riverains du Tapajós. En effet, des études ont montré que le manioc, quand il n'est pas apprêté adéquatement, peut être une source de composés cyanurés contribuant à l'apparition de troubles neurologiques (Teles, 2002 ; Tylleskar *et al.*, 1992). De plus, des études ont montré que de l'arsenic, une autre substance potentiellement toxique, était présent dans les sols amazoniens (Ravenscroft, Brammer et Richards, 2009). Les futures études devraient aborder cette question, afin de voir si cet arsenic se retrouve dans l'eau ou dans l'alimentation locale des riverains. Finalement, les pratiques agricoles modernes font de plus en plus appel à l'utilisation de pesticides, et il y a peu de suivi sur l'environnement ou la santé humaine (Waichman *et al.*, 2002). Les futures études évaluant les risques et bénéfices de l'alimentation locale devraient considérer les effets potentiels sur la santé de l'ensemble de ces substances.

Les deux chapitres sur les fonctions visuelles montrent des effets bénéfiques des oméga-3 sur les fonctions étudiées. Toutefois, les indicateurs ressortant comme meilleurs prédicteurs des effets bénéfiques des oméga-3 ne sont pas les mêmes. Les données à propos des effets des oméga-3 sur la vision proviennent surtout des études sur les suppléments de DHA chez les enfants prématurés et le développement des fonctions visuelles. Comme cette thèse étudie le système visuel adulte et vieillissant, soumis à une multitude de changements, le EPA, qui a entre autre une fonction anti-inflammatoire, pourrait jouer un rôle dans ce groupe d'âge.

Des études seraient également nécessaires pour caractériser les profils lipidiques des poissons de la région amazonienne afin de permettre de formuler des recommandations pour la consommation de poissons qui minimisent l'ingestion de Hg et maximisent l'apport en acides gras oméga-3.

Cette thèse suggère donc de nouvelles voies pour la recherche sur le rôle des co-expositions et des nutriments en lien avec l'exposition au Hg. Chez des populations exposées

à des niveaux élevés de Hg, un statut adéquat, et même élevé de Se, pourrait jouer un rôle crucial pour atténuer les effets toxiques du Hg. Plus d'études sont nécessaires pour comprendre l'origine de l'exposition au Pb et ses effets sur la population riveraine. Des études sont aussi nécessaires afin de comprendre les rôles des acides gras oméga-3 sur le système visuel adulte.

Plusieurs communautés riveraines d'Amazonie brésilienne connaissent en ce moment des bouleversements majeurs : installation d'industries forestières, asphaltage d'autoroutes, construction de barrages hydroélectriques, etc. Dans un contexte où des substances neurotoxiques ont déjà été identifiées dans cette population, et où de nouvelles activités humaines pourraient continuer de modifier l'environnement, des études sur les interrelations entre ces différents facteurs s'avèrent nécessaires pour comprendre les risques et bénéfices de l'alimentation locale. Ces études pourraient utiliser le modèle « expositions multiples, effets multiples », aussi connu sous le nom de modèle *MEME* (*Multiple Exposure-Multiple Effect*), qui fait ressortir la complexité des liens entre l'environnement et la santé. Les expositions dans différents contextes (à gauche) ont différents effets sur la santé (à droite); les expositions et les effets, tout comme leurs associations entre eux, sont affectés par les contextes dans lesquels ils se produisent. Les actions de remédiation peuvent cibler les expositions ou les effets sur la santé, et à long terme, les contextes sous-jacents (Briggs et World Health Organization., 2003).

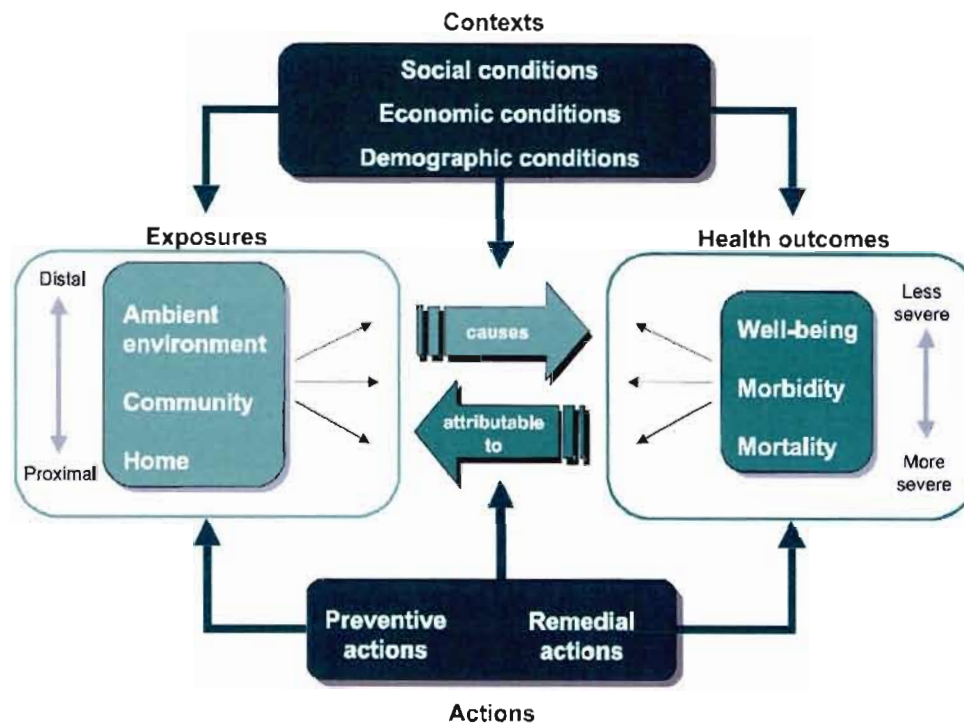


Figure C.1 Le modèle des expositions multiples et effets multiples, tiré de Briggs et al. 2003

D'un côté, dans une région où les gens ont difficilement accès aux soins de santé, des atteintes sous-cliniques à la santé ou une exacerbation de certains phénomènes liés au vieillissement peuvent affecter la qualité de vie. De l'autre côté, les perceptions positives de la qualité de vie sont associées au mode de vie traditionnel caractérisé par la pêche et une grande consommation de poissons (Fillion *et al.*, 2009).

En conclusion, comme le soulignait Rice (2008), les décisions de santé publique appropriées pourraient bénéficier de plus d'information à propos de la modification potentielle des effets néfastes de l'exposition au MeHg, que ce soit par des nutriments provenant du poisson et d'autres aspects de l'environnement social. Des recherches écosystémiques permettront de faire les liens entre les aspects environnementaux, sociaux et de santé dans cette population.

APPENDICE A

QUESTIONNAIRE DE L'ÉQUIPE SANTÉ

Universidade de Quebec em Montreal
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Projeto Caruso – Fase IV– Itaituba 2006

Caruso 4 : Uma pesquisa participativa sobre os impactos do mercúrio sobre a saúde humana na Amazônia brasileira a fim de construir soluções que maximizam os benefícios do consumo de peixe e minimizam os riscos toxicos ligados ao seu consumo

Nome do participante: _____
ID Comunidade: _____
ID Unidade Familiar: _____ ID Participante: _____
Número de tubo: _____ Número de relógio Polar: _____

LISTA DE VERIFICAÇÃO

Caro(a) colega, esta lista destina-se ao registro das atividades que já foram realizadas pelo participante do estudo. Por favor, queira marcar com um « X » referente à atividade pela qual você esta responsável, tão logo esta tenha sido realizada.

	Realizado!	Hora
Termo de esclarecimento da pesquisa		
Questionário de consumo alimentar		
Questionário medical		
Medidas antropométricas		
Pressão arterial		
Sintomas de toxicidade au selênio		
Testes visuais		
Teste de sensibilidade ao contraste		
Teste de cores		
Teste Santa Ana		
Teste do dinamômetro		
Teste do Groove Pegboard		
Teste de discriminação sensorial		
Exame clínico		

Título do Projeto de Pesquisa: Uma pesquisa participativa sobre os impactos do mercúrio sobre a saúde humana na Amazônia brasileira a fim de construir soluções que maximizam os benefícios do consumo de peixe e minimizam os riscos toxicos ligados ao seu consumo.

Coordenadores da Pesquisa:

Jean Rémy Davée Guimarães, PhD, UFRJ-Brasil

Donna Mergler, PhD, UQAM-Canadá (514) 987-3000 ramal 3355

Endereço do Pesquisador Responsável no Brasil:

Lab. de Traçadores, Inst. de Biofísica, Universidade Federal do Rio Janeiro

Bloco G, CCS, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro RJ CEP 21949-900 Brasil

Fones : 55 21 25615339 - 55 21 25626651

Fax : 55 21 22808193

E-mail: jeanrdg@biof.ufrj.br

TERMO DE ESCLARECIMENTO DA PESQUISA

O objetivo maior do projeto é realizar e avaliar soluções viáveis e sustentáveis para a redução da contaminação mercurial na população ribeirinha do Tapajós, assegurando a saúde do ecossistema. Neste sentido temos a esclarecer os seguintes itens:

O estudo está relacionado com os efeitos do mercúrio nas funções do sistema nervoso, do sistema cardiovascular e do sistema imunológico. Esta pesquisa será realizada por pesquisadores do Laboratório de Radioisótopos da UFRJ, Rio de Janeiro-Brasil, do grupo de pesquisa CINBIOSE, Universidade de Quebec, Montreal-Canadá e da Bloomberg School of Public Health da Johns Hopkins University, Baltimore, U.S.A.

A natureza do estudo envolve os seguintes elementos: a) avaliação de funções do sistema nervoso, usando testes não-invasivos do desempenho motor, visual e sensorial; b) avaliação de funções cardiovasculares, usando testes não-invasivos; c) coleta de amostras de sangue, cabelo e urina serão efetuadas para determinar os níveis de mercúrio, selênio e outros metais ligados à exposição ambiental, de ácidos graxos (benéficos para saúde) e de indicadores de neurotoxicidade e de imunotoxicidade.

Todas as precauções necessárias serão tomadas para minimizar as inconveniências e riscos à pessoa pesquisada.

Os benefícios advindos desta pesquisa resultam particularmente do estudo para diagnosticar e prevenir a contaminação mercurial envolvendo inclusive trabalhos de orientação à saúde e educação ambiental.

O sujeito da pesquisa tem a liberdade para decidir participar ou não da pesquisa e ainda retirar-se da mesma sem nenhum prejuízo próprio.

As instituições envolvidas na pesquisa (Universidade Federal do Rio de Janeiro e

Universidade de Quebec em Montreal) comprometem-se a amparar quaisquer danos ao sujeito, desde que devidamente comprovados serem decorrentes de qualquer negligências ou erros da pesquisa.

A informação obtida através de questionários, testes ou análises dentro do contexto da pesquisa são confidenciais e devem ser resguardados e mantidos em sigilo no Laboratório de Radioisótopos da UFRJ, no Laboratório CINBIOSE da UQAM e da Bloomberg School of Public Health da Johns Hopkins University. Cada indivíduo será identificado por um número.

Os pesquisadores se comprometem a fornecer os resultados individuais, mediante solicitação pelos sujeitos da pesquisa. Ao final do estudo, um encontro será organizado por todos os participantes a fim de divulgar os resultados globais e pessoais.

A informação obtida no estudo pode ser utilizada pelos responsáveis da pesquisa com total sigilo, à condição de que os elementos de natureza confidencial não sejam divulgados de maneira em que o sujeito da pesquisa possa ser reconhecido.

Os pesquisadores envolvidos nos estudos estarão à disposição para quaisquer esclarecimentos ao sujeito pesquisado, que poderá contactar particularmente a coordenação, conforme identificado acima.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Após ter sido devidamente informado sobre a pesquisa, você se sente perfeitamente esclarecido(a) sobre o conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. É, de livre vontade do Sr.(a), aceita participar da pesquisa cooperando com a coleta de material biológico para exame e entrevista com questionário para coleta de dados adicionais.

Local: _____, Data ____/____/____

Assinatura do Sujeito Pesquisado

Água de côco								
Popa de côco								
Pupunha								
Tucumã								
Açaí								
Castanha-do-Pará								
Leite de castanha-do-Pará								
Castanha-de-sapucaia								
Babaçu								
Abacaba								
Abacate								
Goiaba								
Jambo								
Acerola								
Suco de Maracuja								
Suco de Cupuaçu								
<i>Outras frutas</i>								

3. Quantas vezes você comeu carne durante a última semana?

De maneira geral, qual porção de carne você consome? _____ mg (Conforme ao modelo)

Carnes	Número de refeições para cada dia							
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 7	Total
Gado								
Carne								
Charque (jabá)								
Miúdos, <i>Qual?</i>								
Fígado								
Coração								
Rim								
<i>Outros?</i>								
Frango								
Ovos de galinha								
Carne								
Miúdos, <i>Qual?</i>								
Fígado								
Coração								
Rim								
<i>Outros?</i>								
Porco								

QUESTIONÁRIO DE HISTÓRIA MÉDICA E HISTÓRIA DE TRABALHO

IDENTIFICAÇÃO

Sexo : M () F ()

Idade :

Data de nascimento :

Grau de instrução :

Local de nascimento :

Residência :

Há quanto tempo reside nesta comunidade?:.....

De onde são os seus pais ? (estado e cidade)

Sua mãe:.....

Seu pai:

SAÚDE GERAL

Perguntas	sim	não	n.s.
1. Você faz uso de algum remédio?			
1.1. Qual remédio?			
1.2. Por quê?			
2. Você tem alguma doença de nascência ou herdada?			
2.1. Qual doença?			
3. Você é epilético ou tem crises convulsivas?			
3.1. Faz uso de medicação?			
3.2. Qual medicação?.....			
4. Você sente fadiga fácil?			
5. Você tem alguma doença nas juntas?			
5.1. dores articulares () artrite reumatóide () outras:.....			
6. Você sofre de perda de consciência?			
7. Você tem ou já teve problema de fígado ou vesícula?			
7.1. litiase () cirrose () hepatite () outros :.....			
8. Você já sofreu de problema de pulmão?			
9. Você apresenta dores nos quartos ou quadris?			
10. Você tem ou já teve problemas de rins (inchaço, infecções)?			
10.1. Qual(is)?			
11. Em comparação com seus familiares, você tem com mais frequência infecções, gripe ou resfriados?			
12. Você dorme bem?			
13. Você sofre de insônia?			
14. A senhora está grávida?			
15. A senhora teve filho recentemente? Quando?.....			
16. A senhora está amamentando?			

SAÚDE CARDIOVASCULAR

Perguntas	sim	não	n.s.
1. Você tem alguma doença do coração? 1.1. HAS () ICC () Qual? :.....			
2. Você usa remédio contra doença de coração?			
3. Você tem dor no peito?			
4. Você se cansa sem fazer exercício físico?			
5. Você sofre de palpitações?			
6. Você sofre de pressão alta?			
7. Você usa remédio contra pressão alta?			
8. Alguem da sua família sofre de pressão alta?			
9. Você sofre de diabete?			
10. Você já teve derrame cerebral? 10.1. Quando?..... 10.2. Quais foram as conseqüências?			
11. Alguém da sua família (pais, irmãos, etc.) morreu de infarto?			

DOENÇAS INFECTO-PARASITÁRIAS

Perguntas	sim	não	n.s.
Você apresenta parasita intestinal? 1.1. ascaris () ancylostoma () ameba () solitária () enterobius () outros:			
2. Você tem refluxo gástrico?			
3. Você tem caimbras abdominais?			
4. Você vomita frequentemente?			
5. Você precisa tomar antiácido?			
6. Você tem diarreia frequentemente?			

7. Você já teve malária? () () ()
7.1. Quantas vezes?

Benigna				Maligna			
Ano	Quin.	Outro	Tipo	Ano	Quin.	Outro	Tipo

8. Você já teve tuberculose? () () ()
8.1. Quantas vezes?
1 vez () Quando?
2 vezes () Quando?
3 vezes () Quando?
8.2. Qual foi o tratamento?

9. Você já teve febre amarela? () () ()

SAÚDE OCULAR

Perguntas	sim	não	n.s.
1. Você vê mal de longe?			
2. Você vê mal de perto?			
3. Você vê em dobro (duplicado)?			
4. Você tem dores nos olhos?			
5. Você observa perda de campo de visão?			
6. Você sofre ou já sofreu de:			
Catarata			
Blefarite			
Conjuntivite			
Carne crescida			
Pressão nos olhos			
Problema de retina			
Problema de cornea			
Olho cego			
Secura nos olhos			
Outros:.....			
.....			
7. Você tem a vista borrada?			
8. Você utiliza colírio?			
9. Você já foi operado dos olhos ou teve ferida grave?			
10. Você usa óculos para correção da vista? Longe () Perto ()			

INFORMAÇÕES ESPECÍFICAS DE NEUROLOGIA

Perguntas	S	N	n.s.
1. Você apresenta distúrbios de memória e dificuldades para lembrar fatos importantes?			
2. Você tem alguma dificuldade para identificar os objetos com o tato?			
3. Você tem ou já teve algum traumatismo, queimadura, ferida ou perda de membros?			
4. Já teve também fratura nas extremidades? mão direita () mão esquerda () perna direita () perna esquerda ()			
5. Você tem formigamento?			
5.1. mãos () pés () em torno da boca ()			
6. Você tem fadiga nas pernas e nos braços?			
7. Você sente dor nas pernas?			
8. Você sente dor nos braços?			
9. Você sente as mãos trêmulas?			
10. Você tem espasmos ou cãibras nos músculos?			
11. Você tem dificuldade para abotoar ou desabotoar a roupa?			
12. Você precisa de ajuda para se levantar de uma cadeira?			
13. Você tem dificuldade para andar?			
14. Você tem perda de equilíbrio ou uma postura vertical instável?			

15. Você sente dores de cabeça?			
15.1. com frequência () de vez em quando () raramente ()			
16. Você sente tonturas?			
16.1. com frequência () de vez em quando () raramente ()			
17. Você tem problemas para se concentrar?			
17.1. com frequência () de vez em quando () raramente ()			
18. Você se sente deprimido?			
18.1 com frequência () de vez em quando () raramente ()			
19. Você tem dificuldade para identificar objetos na obscuridade?			

SAÚDE DAS UNHAS E DOS CABELOS

Perguntas	S	N	n.s.
1. Você tem unhas fracas que quebram facilmente? Mão () Pé ()			
2. Elas quebram no pé da unha? Mão () Quais dedos?..... Pé () Quais dedos?.....			
2.1. Teve uma causa particular?.....			
2.2 A unha cresceu normalmente ou mais grossa e rugosa?			
3. Seus cabelos são secos?			
4. Seu couro cabeludo está irritado e coça?			
5. Seus cabelos caem? Nunca () De vez em quando () Frequentemente () Pouco () Mais ou menos () Muito ()			
6.1. Com o quê você lava os cabelos?.....			
7. Os pelos do seu corpo caem?			
7.1. Com facilidade () Com dificuldade ()			

SAÚDE DA PELE

Perguntas	S	N	n.s.
1. Você tem irritações ou erupções na pele?			
2. Você tem irritações nas sobrancelhas?			
3. Você tem manchas de cor amarelada ou avermelhada no lado exterior dos braços e pernas?			
4. Você tem alguma descoloração na pele?			
5. Você já teve hanseníase (lepra) ou outra doença de pele?			
5.1. Qual?.....			
6. Você precisa tomar remédios contra doenças de pele?			
6.1 Qual?			

SAÚDE BUCAL

Perguntas	sim	não	n.s.
1. Você sente sabor de metal na boca?			
2. Você sente (ou alguém observa) cheiro de alho na sua boca?			

3. Você tem obturações? Nenhumas () Menos que 5 () Mas que 5 ()			
---	--	--	--

INFORMAÇÕES RELATIVAS AO CONSUMO DE CIGARROS, BEBIDAS
ALCOÓLICAS E ENTORPECENTES

Perguntas	sim	não	n.s.
1. Você fuma cigarro ou cachimbo? () () Quanto por dia? Há quanto tempo?.....			
2. Você já fumou cigarro ou outras coisas?			
3. Você bebe?			
4. Você bebia antes?			
4.1. Parou há quanto tempo?			
5. Alguma vez você sentiu que deveria beber menos? "cut down"			
6. Alguém já pediu para que não bebesse tanto ou criticou seu modo de beber ? "annoy"			
7. Alguma vez você se arrependeu de ter bebido ? "guilty"			
8. Tem acontecido de ter vontade de beber ao acordar, mesmo que seja para não tremer as mãos ? "eye opener"			

De maneira geral, durante os fins de semana.....

Frequência	Cerveja	Cachaça	Outra(s) bebida(s):.....	Quantidade
Sábado				
Domingo				
Ocasão especial				
Nunca				

Durante a semana

Frequência	Cerveja	Cachaça	Outra(s) bebida(s):.....	Quantidade
Todos os dias				
Alguns dias na semana				
Ocasão especial				
Nunca				

Perguntas	sim	não	n.s.
1. Você consome droga? Qual(is)?.....			
2. Você já consumiu droga? 2.1. Qual(is)?.....			

INFORMAÇÕES RELATIVAS AO AMBIENTE DE TRABALHO

Perguntas	sim	não
1. Você trabalha? Há quanto tempo você trabalha (anos)?		
2. Com qual dessas ocupações você se identifica? (pode ser mais que uma)		
Agricultor		
Pescador		
Dona de casa		
Professor		
Funcionário(a) da escola		
Estudante		
Agente de saúde		
Carpinteiro		
Artesão, tipo de artesanato:		
Comerciante		
Outras atividades:		
3. Quais das atividades seguintes você pratica?		
Você roça?		
Você caça?		
Você cria gado?		
Você cria galinhas ou porco?		
Você coleta de frutas na floresta?		
Você pesca? () ()		
4. Qual tipo de pesca você pratica?		
Pescador comercial (vende diretamente para Itaituba)		
Pescador comercial (isopor)		
Pescador de subsistência (para consumo)		
5. Na sua casa, existe outro pescador?		

INFORMAÇÕES RELATIVAS A EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL

Perguntas	sim	não	n.s.
1. Você trabalha com alguma substância química?			
2. Você trabalhou com alguma substância química?			
2.1. Qual? Gasolina () Agrotóxicos () Óleos () outras:.....			
2.2. Com que frequência?			
Diariamente () Alguns dias na semana ()			
Algumas vezes por mês () Alguns meses por ano ()			
2.3. Quando você parou de trabalhar com estas substâncias?.....			
3. Durante este último ano, você trabalhou no garimpo?			
4. Você trabalha ou já trabalhou com mercúrio?			
4.1. Qual é (era) a frequência?			
Diariamente () Alguns dias/semana () Algumas vezes/mês () Alguns meses/ano ()			
4.2. Quando você foi em contato com mercúrio?			
a)..... (ano:19__)			
b)..... (ano:19__)			

c)..... (ano:19)

MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Altura: _____ cm

Peso: _____ kg

Cintura: _____ cm

Abdomen: _____ cm

PRESSÃO ARTERIAL

	1 Pressão sistolica (mmHg)	1 Pressão diastolica (mmHg)	2 Pressão sistolica (mmHg)	2 Pressão diastolica (mmHg)	3 Pressão sistolica (mmHg)	3 Pressão diastolica (mmHg)
Braquial						
Tornozelo (Ankle)						
Frêquência cardiaca						

Altura do coração na posição sentada: _____ cm

SINTOMAS DE TOXICIDADE AO SELÊNIO

AValiação das unhas e dos cabelos

Sintomas	sim	não
1. Sua impressão geral das unhas? Fragil () Normal () Forte ()		
2. Tem um espessamento simétrico (igual), estratificado e rugoso nas unhas das mãos?		
3. Tem unhas das mãos deformadas e frágeis (duras mas facilmente quebráveis)?		
4. Unhas quebradas no pé da raiz da unha? Mão () Quais dedos?..... Pé () Quais dedos?.....		
5. Se tem novas unhas crescendo, como está a nova unha? cresceu normalmente () mais grossa e rugosa ()		
6. Tem uma área branca no pé da unha? Mão () Quais dedos?..... Pé () Quais dedos?.....		
7. Linhas verticais sobre as unhas? Mão () Pé ()		
8. Linhas horizontais sobre as unhas? Mão () Pé ()		
9. Escurecimento das unhas? Mão () Pé ()		
10. Discoloração branca-amarelada ou vermelhada das unhas?		
11. Cutículas que crescem anormalmente?		
12. Cabelos secos e que quebram facilmente perto da raiz?		
13. Cabelos não têm brilho?		
14. Cabelos têm pontas quebradas?		
15. Irritações do couro cabeludo?		
16. Mycoses no couro cabeludo?		
17. Piolhos?		
18. Cabelos caem? A pessoa tem... Muito cabelos () Normal () Pouco cabelos () Muito pouco, careca ()		
19. Pelos do corpo caídos, depilados? A pessoa tem... Muito pelos () Normal () Pouco pelos ()		

AVALIAÇÃO DA PELE

Sintomas	sim	não
1. Irritações de pele, area avermelhadas e inchada, com bolhas podendo apresentar erupção ou com descascamento?		
Costa das mão		
Costa dos pés		
Exterior dos membros (braços, pernas)		
Nuca		
Sobrancelhas		
3. Pele amarelada ou vermelhada?		
4. Descoloração da pele?		

AVALIAÇÃO BUCAL

Perguntas	sim	não
1. Dentição fraca?		
2. Cárie?		
3. Perdeu dentes?		
3.1 Mas o menos quantos?		
4. Linhas marrons sobre os dentes?		
5. Dentes são gastos? (erodidos)		
6. Escurecimento ou descoloração dos dentes?		
7. Cheiro de alho na boca?		

TESTES VISUAIS

ACUIDADE VISUAL

VISAO DISTANTE 6 m	Olho direito			
	Olho esquerdo			
VISAO PROXIMA 40 cm	Olho direito			
	Olho esquerdo			

REFRAÇÃO

VISAO DISTANTE 6 m	Olho direito	
	Olho esquerdo	
VISAO PROXIMA 40 cm	Olho direito	
	Olho esquerdo	

DOMINANÇA OCULAR

Olho direito Olho esquerdo

SAÚDE OCULAR

		Medida (mmHg)	Hora
PRESSÃO INTRAOCULAR	Olho direito		
	Olho esquerdo		

		Medida do ângulo maior			
		1	2	3	4
ÂNGULO	Olho direito				
	Olho esquerdo				

Gotas

Proparacaína 0.5% fenilefrina 2.5% picamida 1%

Segmento anterior

	Olho direito	Olho esquerdo
NENHUM PROBLEMA		
Carne crescida		
Conjuntiva		
Córnea		

Cristalino			
Outros			

Segmento posterior

	Olho direito	Olho esquerdo
NENHUM PROBLEMA		
Nervo óptico		
Mácula		
Periferia		
Outros		

Diâmetro pupilar

OD _____ mm OE _____ mm

SENSIBILIDADE AO CONTRASTE

OLHO DIREITO

	1	2	3
A			
B			
C			
D			
E			

	SC
A	
B	
C	
D	
E	

OLHO ESQUERDO

	1	2	3
A			
B			
C			
D			
E			

	SC
A	
B	
C	
D	
E	

TESTE DE CORES (LANTHONY)

SATURADA

Bino															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

NÃO SATURADA

OD															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

OE															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

TESTES NEURO

TESTE SANTA ANA

MÃO DOMINANTE ? DIREITA () ESQUERDA ()

PARA CADA TENTATIVA, 30 SEGUNDOS			
MÃO DIREITA		MÃO ESQUERDA	
Tentativa	Numero	Tentativa	Numero
1		1	
2		2	

TESTE DO DINAMÔMETRO

FORÇA MÁXIMA

MÃO DIREITA		MÃO ESQUERDA	
Tentativa	Força (Kg)	Tentativa	Força (Kg)
1		1	

FADIGA DO MÚSCULO

MÃO DIREITA		MÃO ESQUERDA	
Tentativa	Tempo (segundos)	Tentativa	Tempo (segundos)
1		1	

TESTE GROOVED PEGBOARD

PRIMEIRA TENTATIVA

MÃO DIREITA	MÃO ESQUERDA
Tempo para completar o teste (segundos) -----	Tempo para completar o teste -----
Número de peões bem colocados -----	Número de peões bem colocados -----
Número de peões deixados -----	Número de peões deixados -----

SEGUNDA TENTATIVA

MÃO DIREITA	MÃO ESQUERDA
Tempo para completar o teste (segundos) -----	Tempo para completar o teste -----
Número de peões bem colocados -----	Número de peões bem colocados -----
Número de peões deixados -----	Número de peões deixados -----

TESTE DE DISCRIMINAÇÃO ENTRE DOIS PONTOS ESTÁTICOS

	ind d	aur d	ind e	aur e	halux d	halux e	Labio
15 mm							
14 mm							
13 mm							
12 mm							
11 mm							
10 mm							
9 mm							
8 mm							
7 mm							
6 mm							
5 mm							
4 mm							
3 mm							
2 mm							
1 ponto							

RÉFÉRENCES

- Abdelouahab, N., C. Vanier, M. Baldwin, S. Garceau, M. Lucotte et D. Mergler. 2008. «Ecosystem matters: fish consumption, mercury intake and exposure among fluvial lake fish-eaters». *Sci Total Environ.* vol. 407, no 1, p. 154-164. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18937964>.
- Ahamed, M., et M. K. Siddiqui. 2007. «Environmental lead toxicity and nutritional factors». *Clin Nutr.* vol. 26, no 4, p. 400-408. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17499891>.
- Alio, J. L., P. Schimchak, H. P. Negri et R. Montes-Mico. 2005. «Crystalline lens optical dysfunction through aging». *Ophthalmology.* vol. 112, no 11, p. 2022-2029. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16183126>.
- Almeida, N. M., et M. R. Franco. 2007. «Fatty acid composition of total lipids, neutral lipids and phospholipids in wild and farmed matrinxa (*Brycon cephalus*) in the Brazilian Amazon area». *J Sci Food Agric.* vol. 87, no 14, p. 2596-2603. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20836167>.
- Altmann, L., K. Sveinsson, U. Kramer, M. Weishoff-Houben, M. Turfeld, G. Winneke et H. Wiegand. 1998. «Visual functions in 6-year-old children in relation to lead and mercury levels». *Neurotoxicol Teratol.* vol. 20, no 1, p. 9-17. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9511165>.
- Alvarez, Y., M. L. Cederlund, D. C. Cottell, B. R. Bill, S. C. Ekker, J. Torres-Vazquez, B. M. Weinstein, D. R. Hyde, T. S. Vihtelic et B. N. Kennedy. 2007. «Genetic determinants of hyaloid and retinal vasculature in zebrafish». *BMC Dev Biol.* vol. 7, p. 114. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17937808>.
- Amorim, M. I., D. Mergler, M. O. Bahia, H. Dubeau, D. Miranda, J. Lebel, R. R. Burbano et M. Lucotte. 2000. «Cytogenetic damage related to low levels of methyl mercury contamination in the Brazilian Amazon». *An Acad Bras Cienc.* vol. 72, no 4, p. 497-507. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11151017>.

- Apostoli, P., I. Cortesi, A. Mangili, G. Elia, I. Drago, T. Gagliardi, L. Soleo, T. Valente, G. F. Sciarra, C. Aprea, A. Ronchi et C. Minoia. 2002. «Assessment of reference values for mercury in urine: the results of an Italian polycentric study». *Sci Total Environ.* vol. 289, no 1-3, p. 13-24. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12049389 >.
- Arezzo, J. C., R. Simson et N. E. Brennan. 1985. «Evoked potentials in the assessment of neurotoxicity in humans». *Neurobehav Toxicol Teratol.* vol. 7, no 4, p. 299-304. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3932892 >.
- Aschner, M. 1996. «Astrocytes as modulators of mercury-induced neurotoxicity». *Neurotoxicology.* vol. 17, no 3-4, p. 663-669. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9086487 >.
- Bailey, I. L., et J. E. Lovie. 1976. «New design principles for visual acuity letter charts». *Am J Optom Physiol Opt.* vol. 53, no 11, p. 740-745. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=998716 >.
- Barboni, M. T., C. Feitosa-Santana, E. C. Zachi, M. Lago, R. A. Teixeira, A. Taub, M. F. da Costa, L. C. Silveira et D. F. Ventura. 2009. «Preliminary findings on the effects of occupational exposure to mercury vapor below safety levels on visual and neuropsychological functions». *J Occup Environ Med.* vol. 51, no 12, p. 1403-1412. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19952794 >.
- Barbosa, F., Jr., M. Fillion, M. Lemire, C. J. Passos, J. L. Rodrigues, A. Philibert, J. R. Guimaraes et D. Mergler. 2009. «Elevated blood lead levels in a riverside population in the Brazilian Amazon». *Environ Res.* vol. 109, no 5, p. 594-599. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19389665 >.
- Barbosa, F., Jr., M. Fillion, M. Lemire, C. J. Sousa Passos, J. Lisboa Rodrigues, A. Philibert, J. R. Guimaraes et D. Mergler. 2009. «Elevated blood lead levels in a riverside population in the Brazilian Amazon». *Environ Res.* En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19389665 >.
- Bartlett, H., et F. Eperjesi. 2004. «An ideal ocular nutritional supplement?». *Ophthalmic Physiol Opt.* vol. 24, no 4, p. 339-349. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15228513 >.
- Bastos, W.R., O. Malm, W.C. Pfeiffer et D. Cleary. 1998. «Establishment and analytical quality control of laboratories for Hg determination in biological and geological samples in the Amazon-Brazil». *Ciência e Cultura.* vol. 50, no 4, p. 255-260.

- Basu, N., A. M. Scheuhammer, K. Rouvinen-Watt, R. D. Evans, V. L. Trudeau et L. H. Chan. 2010. «In vitro and whole animal evidence that methylmercury disrupts GABAergic systems in discrete brain regions in captive mink». *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. vol. 151, no 3, p. 379-385. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20060493>.
- Batista, B. L., J. L. Rodrigues, J. A. Nunes, V. C. Souza et F. Barbosa, Jr. 2009. «Exploiting dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry (DRC-ICP-MS) for sequential determination of trace elements in blood using a dilute-and-shoot procedure». *Anal Chim Acta*. vol. 639, no 1-2, p. 13-18. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19345753>.
- Bazan, N. G. 1989. «The metabolism of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the eye: the possible role of docosahexaenoic acid and docosanoids in retinal physiology and ocular pathology». *Prog Clin Biol Res*. vol. 312, p. 95-112. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2529559>.
- Beliveau, A., M. Lucotte, R. Davidson, L. O. Lopes et S. Paquet. 2009. «Early Hg mobility in cultivated tropical soils one year after slash-and-burn of the primary forest, in the Brazilian Amazon». *Sci Total Environ*. vol. 407, no 15, p. 4480-4489. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19428050>.
- Bellinger, D. C. 2004. «Lead». *Pediatrics*. vol. 113, no 4 Suppl, p. 1016-1022. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15060194>.
- Bellinger, D., H. Hu, L. Titlebaum et H. L. Needleman. 1994. «Attentional correlates of dentin and bone lead levels in adolescents». *Arch Environ Health*. vol. 49, no 2, p. 98-105. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8161248>.
- Bellinger, D., A. Leviton, H. L. Needleman, C. Waternaux et M. Rabinowitz. 1986. «Low-level lead exposure and infant development in the first year». *Neurobehav Toxicol Teratol*. vol. 8, no 2, p. 151-161. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2423895>.
- Bellinger, D., A. Leviton et C. Waternaux. 1989. «Lead, IQ and social class». *Int J Epidemiol*. vol. 18, no 1, p. 180-185. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2722362>.

- Berzas Nevado, J. J., R. C. Rodriguez Martin-Doimeadios, F. J. Guzman Bernardo, M. Jimenez Moreno, A. M. Herculano, J. L. do Nascimento et M. E. Crespo-Lopez. 2010. «Mercury in the Tapajos River basin, Brazilian Amazon: a review». *Environ Int.* vol. 36, no 6, p. 593-608. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20483161 >.
- Beyrouy, P., C. J. Stampler, J. N. Liu, K. M. Loua, S. Kubow et H. M. Chan. 2006. «Effects of prenatal methylmercury exposure on brain monoamine oxidase activity and neurobehaviour of rats». *Neurotoxicol Teratol.* vol. 28, no 2, p. 251-259. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16490344 >.
- Bidone, E. D., Z. C. Castilhos, T. M. Cid de Souza et L. D. Lacerda. 1997. «Fish contamination and human exposure to mercury in the Tapajos River Basin, Para State, Amazon, Brazil: a screening approach». *Bull Environ Contam Toxicol.* vol. 59, no 2, p. 194-201. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9211688 >.
- Bloom, N., et W.F. Fitzgerald. 1988. «Determination of volatile mercury species at the picogram level by low-temperature gas chromatography with cold-vapour atomic fluorescence detection». *Analytica Chimica Acta.* vol. 208, p. 151-161.
- Bok, D. 1993. «The retinal pigment epithelium: a versatile partner in vision». *J Cell Sci Suppl.* vol. 17, p. 189-195. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8144697 >.
- Bondia-Pons, I., S. Morera-Pons, A. I. Castellote et M. C. Lopez-Sabater. 2006. «Determination of phospholipid fatty acids in biological samples by solid-phase extraction and fast gas chromatography». *J Chromatogr A.* vol. 1116, no 1-2, p. 204-208. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16584741 >.
- Boudou, A., R. Maury-Brachet, M. Coquery, G. Durrieu et D. Cossa. 2005. «Synergic effect of gold mining and damming on mercury contamination in fish». *Environ Sci Technol.* vol. 39, no 8, p. 2448-2454. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15884334 >.
- Bowman, K.J. 1982. «A method for quantitative scoring of the Farnsworth-Munsell Panel D-15». *Acta Ophthalmologica.* vol. 60, p. 907-912.
- Bradley, J. C., W. Yang, R. H. Bradley, T. W. Reid et I. R. Schwab. 2010. «The science of pterygia». *Br J Ophthalmol.* vol. 94, no 7, p. 815-820. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19515643 >.

- Branches, F. J., T. B. Erickson, S. E. Aks et D. O. Hryhorczuk. 1993. «The price of gold: mercury exposure in the Amazonian rain forest». *J Toxicol Clin Toxicol*. vol. 31, no 2, p. 295-306. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8492342>.
- Brenna, J. T., et G. Y. Diau. 2007. «The influence of dietary docosahexaenoic acid and arachidonic acid on central nervous system polyunsaturated fatty acid composition». *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. vol. 77, no 5-6, p. 247-250. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18023566>.
- Briggs, D., et World Health Organization. 2003. *Making a difference : indicators to improve children's environmental health*. Geneva: World Health Organization.
- Brown, N. A., A. J. Bron, J. J. Harding et H. M. Dewar. 1998. «Nutrition supplements and the eye». *Eye*. vol. 12 (Pt 1), p. 127-133. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9614529>.
- Bulens, C., J. D. Meerwaldt et G. J. Van der Wildt. 1988. «Effect of stimulus orientation on contrast sensitivity in Parkinson's disease». *Neurology*. vol. 38, no 1, p. 76-81. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3336467>.
- Burbacher, T. M., K. S. Grant, D. B. Mayfield, S. G. Gilbert et D. C. Rice. 2005. «Prenatal methylmercury exposure affects spatial vision in adult monkeys». *Toxicol Appl Pharmacol*. vol. 208, no 1, p. 21-28. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16164958>.
- Burr, G. O., et M. M. Burr. 1973. «Nutrition classics from The Journal of Biological Chemistry 82:345-67, 1929. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet». *Nutr Rev*. vol. 31, no 8, p. 248-249. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4586201>.
- Bushnell, P. J., R. E. Bowman, J. R. Allen et R. J. Marlar. 1977. «Scotopic vision deficits in young monkeys exposed to lead». *Science*. vol. 196, no 4287, p. 333-335. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=403610>.
- Cakiner-Egilmez, T. 2008. «Omega 3 fatty acids and the eye». *Insight*. vol. 33, no 4, p. 20-25; quiz 26-27. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19227095>.
- Calder, P. C., et P. Yaqoob. 2009. «Omega-3 polyunsaturated fatty acids and human health outcomes». *Biofactors*. vol. 35, no 3, p. 266-272. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19391122>.

- Canto Pereira, L. H. M., M. Lago, M. F. Costa, A. R. Rodrigues, C. A. Saito, L. C. L. Silveira et D. F. Ventura. 2005. «Visual impairment related to occupational exposure in dentists». *Environmental Toxicology and Pharmacology*. vol. 19, no 3, p. 517-522.
- Carta, P., C. Flore, A. Ibba, M. Tocco, G. Aru, F. Mocci et F. R. Sanna. 2002. «[Urinary and blood markers of internal mercury dose in workers from a chlorakali plant and in subjects not occupationally exposed: relation to dental amalgam and fish consumption]». *Med Lav*. vol. 93, no 3, p. 176-183. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12197267>.
- CARUSO. 2011. «Mercury exposure and ecosystem health in the Amazon». En ligne. <http://www.unites.uqam.ca/gmf/caruso/caruso_home.htm>. Consulté le January 15.
- Castoldi, A. F., C. Johansson, N. Onishchenko, T. Coccini, E. Roda, M. Vahter, S. Ceccatelli et L. Manzo. 2008. «Human developmental neurotoxicity of methylmercury: impact of variables and risk modifiers». *Regul Toxicol Pharmacol*. vol. 51, no 2, p. 201-214. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18367301>.
- Castoldi, A. F., N. Onishchenko, C. Johansson, T. Coccini, E. Roda, M. Vahter, S. Ceccatelli et L. Manzo. 2008. «Neurodevelopmental toxicity of methylmercury: Laboratory animal data and their contribution to human risk assessment». *Regul Toxicol Pharmacol*. vol. 51, no 2, p. 215-229. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18482784>.
- Cavalleri, A., L. Belotti, F. Gobba, G. Luzzana, P. Rosa et P. Seghizzi. 1995. «Colour vision loss in workers exposed to elemental mercury vapour». *Toxicol Lett*. vol. 77, no 1-3, p. 351-356. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7618161>.
- Cavalleri, A., et F. Gobba. 1998. «Reversible color vision loss in occupational exposure to metallic mercury». *Environ Res*. vol. 77, no 2, p. 173-177. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9600811>.
- Cavalleri, A., F. Trimarchi, C. Gelmi, A. Baruffini, C. Minoia, G. Biscaldi et G. Gallo. 1982. «Effects of lead on the visual system of occupationally exposed subjects». *Scand J Work Environ Health*. vol. 8 Suppl 1, p. 148-151. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7100842>.
- Chang, J. Y. 2007. «Methylmercury causes glial IL-6 release». *Neurosci Lett*. vol. 416, no 3, p. 217-220. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17368937>.

- Charleston, J. S., R. L. Body, R. P. Bolender, N. K. Mottet, M. E. Vahter et T. M. Burbacher. 1996. «Changes in the number of astrocytes and microglia in the thalamus of the monkey *Macaca fascicularis* following long-term subclinical methylmercury exposure». *Neurotoxicology*. vol. 17, no 1, p. 127-138. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8784824>.
- Charleston, J. S., R. P. Bolender, N. K. Mottet, R. L. Body, M. E. Vahter et T. M. Burbacher. 1994. «Increases in the number of reactive glia in the visual cortex of *Macaca fascicularis* following subclinical long-term methyl mercury exposure». *Toxicol Appl Pharmacol*. vol. 129, no 2, p. 196-206. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7992310>.
- Cheatham, C. L., J. Colombo et S. E. Carlson. 2006. «N-3 fatty acids and cognitive and visual acuity development: methodologic and conceptual considerations». *Am J Clin Nutr*. vol. 83, no 6 Suppl, p. 1458S-1466S. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16841855>.
- Chen, J., et M. J. Berry. 2003. «Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases». *J Neurochem*. vol. 86, no 1, p. 1-12. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12807419>.
- Chevrier, C., K. Sullivan, R. F. White, C. Comtois, S. Cordier et P. Grandjean. 2009. «Qualitative assessment of visuospatial errors in mercury-exposed Amazonian children». *Neurotoxicology*. vol. 30, no 1, p. 37-46. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18992767>.
- Choi, A. L., E. Budtz-Jorgensen, P. J. Jorgensen, U. Steuerwald, F. Debes, P. Weihe et P. Grandjean. 2008. «Selenium as a potential protective factor against mercury developmental neurotoxicity». *Environ Res*. vol. 107, no 1, p. 45-52. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17854796>.
- Clarkson, T. W. 1993. «Mercury: major issues in environmental health». *Environ Health Perspect*. vol. 100, p. 31-38. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8354179>.
- Clarkson, T. W., et L. Magos. 2006. «The toxicology of mercury and its chemical compounds». *Crit Rev Toxicol*. vol. 36, no 8, p. 609-662. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16973445>.
- Clarkson, T. W., L. Magos et G. J. Myers. 2003. «The toxicology of mercury--current exposures and clinical manifestations». *N Engl J Med*. vol. 349, no 18, p. 1731-1737. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14585942>.

- Cordier, S., M. Garel, L. Mandereau, H. Morcel, P. Doineau, S. Gosme-Seguret, D. Josse, R. White et C. Amiel-Tison. 2002. «Neurodevelopmental investigations among methylmercury-exposed children in French Guiana». *Environ Res.* vol. 89, no 1, p. 1-11. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12051779>.
- Costa, M. F., S. Tomaz, J. M. de Souza, L. C. Silveira et D. F. Ventura. 2008. «Electrophysiological evidence for impairment of contrast sensitivity in mercury vapor occupational intoxication». *Environ Res.* vol. 107, no 1, p. 132-138. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18045587>.
- Counter, S. A. 2003. «Neurophysiological anomalies in brainstem responses of mercury-exposed children of Andean gold miners». *J Occup Environ Med.* vol. 45, no 1, p. 87-95. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12553183>.
- Crump, K. S., T. Kjellstrom, A. M. Shipp, A. Silvers et A. Stewart. 1998. «Influence of prenatal mercury exposure upon scholastic and psychological test performance: benchmark analysis of a New Zealand cohort». *Risk Anal.* vol. 18, no 6, p. 701-713. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9972579>.
- Cuvin-Aralar, M. L., et R. W. Furness. 1990. «Tissue distribution of mercury and selenium in minnows, *Phoxinus phoxinus*». *Bull Environ Contam Toxicol.* vol. 45, no 5, p. 775-782. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2265278>.
- da Costa, G. M., L. M. dos Anjos, G. S. Souza, B. D. Gomes, C. A. Saito, C. Pinheiro Mda, D. F. Ventura, M. da Silva Filho et L. C. Silveira. 2008. «Mercury toxicity in Amazon gold miners: visual dysfunction assessed by retinal and cortical electrophysiology». *Environ Res.* vol. 107, no 1, p. 98-107. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17889848>.
- Das, U. N. 2000. «Beneficial effect(s) of n-3 fatty acids in cardiovascular diseases: but, why and how?». *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* vol. 63, no 6, p. 351-362. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11133172>.
- de Jesus, I. M., E. C. de Oliveira Santos, E. da Silva Brabo, E. C. Loureiro, V. de Magalhaes Camara, A. F. Mascarenhas, D. F. da Silva et D. Cleary. 2001. «Exposure to elemental mercury in urban workers and gold miners from the Tapajos Region, Para, Brazil». *Bull Environ Contam Toxicol.* vol. 67, no 3, p. 317-323. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11479659>.

- DeFilippis, A. P., et L. S. Sperling. 2006. «Understanding omega-3's». *Am Heart J.* vol. 151, no 3, p. 564-570. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16504616>.
- Delcomyn, F. 1998. «Chapter 11: The Visual System». In *Foundations of Neurobiology*, D. Allen et S. Tenney, p. 253-285. New York: W. H. Freeman and Company.
- Demeda, K. 2010. «Quanto vale uma "onça"? Os significados das relações entre os Brasileiros e as suas paisagens na região do Tapajós, Oeste do Pará». Belém, Brasil, Instituto de Filosofia e Ciências Humanas, Universidade Federal do Pará, 161 p.
- Despres, C., A. Beuter, F. Richer, K. Poitras, A. Veilleux, P. Ayotte, E. Dewailly, D. Saint-Amour et G. Muckle. 2005. «Neuromotor functions in Inuit preschool children exposed to Pb, PCBs, and Hg». *Neurotoxicol Teratol.* vol. 27, no 2, p. 245-257. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15734276>.
- Dewailly, E., C. Blanchet, S. Gingras, S. Lemieux et B. J. Holub. 2003. «Fish consumption and blood lipids in three ethnic groups of Quebec (Canada)». *Lipids.* vol. 38, no 4, p. 359-365. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12848280>.
- Do Canto Pereira, L. H. M., M. Lago, M. F. Costa, A. R. Rodrigues, C. A. Saito, L. C. L. Silveira et D. F. Ventura. 2005. «Visual impairment related to occupational exposure in dentists». *Environmental Toxicology and Pharmacology.* vol. 19, no 3, p. 517-522.
- Dolbec, J., D. Mergler, F. Larribe, M. Roulet, J. Lebel et M. Lucotte. 2001. «Sequential analysis of hair mercury levels in relation to fish diet of an Amazonian population, Brazil». *Sci Total Environ.* vol. 271, no 1-3, p. 87-97. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11346043>.
- Dolbec, J., D. Mergler, C. J. Sousa Passos, S. Sousa de Morais et J. Lebel. 2000. «Methylmercury exposure affects motor performance of a riverine population of the Tapajós river, Brazilian Amazon». *Int Arch Occup Environ Health.* vol. 73, no 3, p. 195-203. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10787135>.
- Dos Santos, N. A., et C. C. Alencar. 2010. «Early malnutrition diffusely affects children contrast sensitivity to sine-wave gratings of different spatial frequencies». *Nutr Neurosci.* vol. 13, no 4, p. 189-194. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20670475>.
- Dowling, J. E. 1990. «Functional and pharmacological organization of the retina: Dopamine, interplexiform cells and neuromodulation». In *Vision and the Brain*, B. Cohen et I. Bodis-Wollner, p. 1-18. New York: Raven Press.
- Dubuc, B. 2011. «The Brain: From top to bottom». En ligne. <<http://thebrain.mcgill.ca/>>. Consulté le 20 janvier.

- Dyer, R. S. 1985. «The use of sensory evoked potentials in toxicology». *Fundam Appl Toxicol.* vol. 5, no 1, p. 24-40. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3886466>.
- El-Sherbeeney, A. M., J. V. Odom et J. E. Smith. 2006. «Visual system manifestations due to systemic exposure to mercury». *Cutan Ocul Toxicol.* vol. 25, no 3, p. 173-183. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16980243>.
- Elliott, S. L., et J. S. Werner. 2010. «Age-related changes in contrast gain related to the M and P pathways». *J Vis.* vol. 10, no 4, p. 4 1-15. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20465324>.
- Evans, H. L., R. H. Garman et B. Weiss. 1977. «Methylmercury: exposure duration and regional distribution as determinants of neurotoxicity in nonhuman primates». *Toxicol Appl Pharmacol.* vol. 41, no 1, p. 15-33. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=408941>.
- Farant, J.P., D. Brissette, L. Moncion, L. Bigras 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, no 1, p. 47-51.
- Farella, N., M. Lucotte, R. Davidson et S. Daigle. 2006. «Mercury release from deforested soils triggered by base cation enrichment». *Sci Total Environ.* vol. 368, no 1, p. 19-29. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16781764>.
- Farnsworth, D. 1957. «Testing for color deficiency in industry». *AMA Arch Ind Health.* vol. 16, no 2, p. 100-103. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=13443526>.
- Farooqui, A. A., W. Y. Ong, L. A. Horrocks, P. Chen et T. Farooqui. 2007. «Comparison of biochemical effects of statins and fish oil in brain: the battle of the titans». *Brain Res Rev.* vol. 56, no 2, p. 443-471. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17959252>.
- Fearnside, P. M. 2002. «Avanca Brasil: environmental and social consequences of Brazil's planned infrastructure in Amazonia». *Environ Manage.* vol. 30, no 6, p. 735-747. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12402090>.

- Feitosa-Santana, C., M. T. Barboni, N. N. Oiwa, G. V. Paramei, A. L. Simoes, M. F. Da Costa, L. C. Silveira et D. F. Ventura. 2008. «Irreversible color vision losses in patients with chronic mercury vapor intoxication». *Vis Neurosci.* vol. 25, no 3, p. 487-491. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18598423>.
- Feitosa-Santana, C., D. L. Binler, G. V. Paramei, N. N. Oiwa, M. T. Barboni, M. F. Costa, L. C. Silveira et D. F. Ventura. 2010. «Color-space distortions following long-term occupational exposure to mercury vapor». *Ophthalmic Physiol Opt.* vol. 30, no 5, p. 724-730. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20883360>.
- Feitosa-Santana, C., M. F. Costa, M. Lago et D. F. Ventura. 2007. «Long-term loss of color vision after exposure to mercury vapor». *Braz J Med Biol Res.* vol. 40, no 3, p. 409-414. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17334539>.
- Ferguson, J. H. 1985. «Chapter 6: Sensory reception». In *Mammalian Physiology*. p. 99-130. Columbus, Ohio: Charles E. Merrill Publishing Company
A Bell & Howell Company.
- Ferreira, E.J.G, JAS Zuanon et GM Santos. 1998. *Peixes comerciais do Médio Amazonas, Região de Santarém(PA)*. Brasília: IBAMA.
- Fillion, M., D. Mergler, C. J. Sousa Passos, F. Larribe, M. Lemire et J. R. Guimaraes. 2006. «A preliminary study of mercury exposure and blood pressure in the Brazilian Amazon». *Environ Health.* vol. 5, p. 29. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17032453>.
- Fillion, M., C. J. Passos, M. Lemire, B. Fournier, F. Mertens, J. R. Guimaraes et D. Mergler. 2009. «Quality of life and health perceptions among fish-eating communities of the Brazilian Amazon: an ecosystem approach to well-being». *Ecohealth.* vol. 6, no 1, p. 121-134. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19669837>.
- Flohe, L. 2005. «Selenium, selenoproteins and vision». *Dev Ophthalmol.* vol. 38, p. 89-102. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15604619>.
- Forget, G., et J. Lebel. 2003. «Approche écosystémique à la santé humaine». In *Environnement et santé publique: Fondements et pratiques*, M. Gérin, P. Gosselin, S. Cordier, C. Viau, P. Quénel et É. Dewailly, p. 593-638. Sainte-Hyacinthe, Québec: Edisem.
- Forsyth, J. S., et S. E. Carlson. 2001. «Long-chain polyunsaturated fatty acids in infant nutrition: effects on infant development». *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* vol. 4, no 2, p. 123-126. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11224656>.

- Fox, D. A., M. L. Campbell et Y. S. Blocker. 1997. «Functional alterations and apoptotic cell death in the retina following developmental or adult lead exposure». *Neurotoxicology*. vol. 18, no 3, p. 645-664. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9339814>.
- Fox, D. A., S. V. Kala, W. R. Hamilton, J. E. Johnson et J. P. O'Callaghan. 2008. «Low-level human equivalent gestational lead exposure produces supernormal scotopic electroretinograms, increased retinal neurogenesis, and decreased retinal dopamine utilization in rats». *Environ Health Perspect.* vol. 116, no 5, p. 618-625. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18470321>.
- Fox, D. A., et L. M. Katz. 1992. «Developmental lead exposure selectively alters the scotopic ERG component of dark and light adaptation and increases rod calcium content». *Vision Res.* vol. 32, no 2, p. 249-255. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1574840>.
- Fox, D. A., et A. J. Sillman. 1979. «Heavy metals affect rod, but not cone, photoreceptors». *Science*. vol. 206, no 4414, p. 78-80. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=314667>.
- Friberg, L.,-et N. K. Mottet. 1989. «Accumulation of methylmercury and inorganic mercury in the brain». *Biol Trace Elem Res.* vol. 21, p. 201-206. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2484587>.
- Gabal, M. S., et O. A. Raslan. 1995. «Ocular disorders among workers exposed to mercury». *J Egypt Public Health Assoc.* vol. 70, no 1-2, p. 1-14. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17214197>.
- Ganther, H. E. 1980. «Interactions of vitamin E and selenium with mercury and silver». *Ann N Y Acad Sci.* vol. 355, p. 212-226. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6940477>.
- Ganther, H. E., C. Goudie, M. L. Sunde, M. J. Kopecky et P. Wagner. 1972. «Selenium: relation to decreased toxicity of methylmercury added to diets containing tuna». *Science*. vol. 175, no 26, p. 1122-1124. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=5062150>.
- Ganther, H. E., et M. L. Sunde. 2007. «Factors in fish modifying methylmercury toxicity and metabolism». *Biol Trace Elem Res.* vol. 119, no 3, p. 221-233. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17916945>.

- Gitter, S., A. Pardo, N. Kariv et U. Yinon. 1988. «Enhanced electroretinogram in cats induced by exposure to mercury acetate». *Toxicology*. vol. 51, no 1, p. 67-76. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3413802>.
- Gittings, N. S., et J. L. Fozard. 1986. «Age related changes in visual acuity». *Exp Gerontol*. vol. 21, no 4-5, p. 423-433. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3493168>.
- Gobba, F. 2000. «Color vision: a sensitive indicator of exposure to neurotoxins». *Neurotoxicology*. vol. 21, no 5, p. 857-862. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11130291>.
- Gobba, F., et A. Cavalleri. 2003. «Color vision impairment in workers exposed to neurotoxic chemicals». *Neurotoxicology*. vol. 24, no 4-5, p. 693-702. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12900082>.
- Gomes, B. D., G. S. Souza, A. R. Rodrigues, C. A. Saito, L. C. Silveira et M. da Silva Filho. 2006. «Normal and dichromatic color discrimination measured with transient visual evoked potential». *Vis Neurosci*. vol. 23, no 3-4, p. 617-627. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16962005>.
- Goto, Y., J. Shigematsu, S. Tobimatsu, T. Sakamoto, N. Kinukawa et M. Kato. 2001. «Different vulnerability of rat retinal cells to methylmercury exposure». *Curr Eye Res*. vol. 23, no 3, p. 171-178. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11803478>.
- Grandjean, P., K. S. Bjerve, P. Weihe et U. Steuerwald. 2001. «Birthweight in a fishing community: significance of essential fatty acids and marine food contaminants». *Int J Epidemiol*. vol. 30, no 6, p. 1272-1278. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11821327>.
- Grandjean, P., E. Budtz-Jorgensen, R. F. White, P. J. Jorgensen, P. Weihe, F. Debes et N. Keiding. 1999. «Methylmercury exposure biomarkers as indicators of neurotoxicity in children aged 7 years». *Am J Epidemiol*. vol. 150, no 3, p. 301-305. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10430235>.
- Grandjean, P., K. Murata, E. Budtz-Jorgensen et P. Weihe. 2004. «Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth cohort». *J Pediatr*. vol. 144, no 2, p. 169-176. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14760255>.

- Grandjean, P., P. Weihe, R. F. White, F. Debes, S. Araki, K. Yokoyama, K. Murata, N. Sorensen, R. Dahl et P. J. Jorgensen. 1997. «Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury». *Neurotoxicol Teratol.* vol. 19, no 6, p. 417-428. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9392777>.
- Grandjean, P., R. F. White, A. Nielsen, D. Cleary et E. C. de Oliveira Santos. 1999. «Methylmercury neurotoxicity in Amazonian children downstream from gold mining». *Environ Health Perspect.* vol. 107, no 7, p. 587-591. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10379006>.
- Grandjean, P., R. F. White, K. Sullivan, F. Debes, K. Murata, D. A. Otto et P. Weihe. 2001. «Impact of contrast sensitivity performance on visually presented neurobehavioral tests in mercury-exposed children». *Neurotoxicol Teratol.* vol. 23, no 2, p. 141-146. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11348831>.
- Grandjean, P., R. F. White, P. Weihe et P. J. Jorgensen. 2003. «Neurotoxic risk caused by stable and variable exposure to methylmercury from seafood». *Ambul Pediatr.* vol. 3, no 1, p. 18-23. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12540249>.
- Greeves, A. L., B. L. Cole et R. J. Jacobs. 1988. «Assessment of contrast sensitivity of patients with macular disease using reduced contrast near visual acuity charts». *Ophthalmic Physiol Opt.* vol. 8, no 4, p. 371-377. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3253627>.
- Grotto, D., J. Valentini, M. Fillion, C. J. Passos, S. C. Garcia, D. Mergler et F. Barbosa, Jr. 2010. «Mercury exposure and oxidative stress in communities of the Brazilian Amazon». *Sci Total Environ.* vol. 408, no 4, p. 806-811. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19914681>.
- Guimaraes, J. R., M. Meili, L. D. Hylander, E. de Castro e Silva, M. Roulet, J. B. Mauro et R. de Lemos. 2000. «Mercury net methylation in five tropical flood plain regions of Brazil: high in the root zone of floating macrophyte mats but low in surface sediments and flooded soils». *Sci Total Environ.* vol. 261, no 1-3, p. 99-107. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11036981>.
- Guimaraes, J. R., M. Roulet, M. Lucotte et D. Mergler. 2000. «Mercury methylation along a lake-forest transect in the Tapajos river floodplain, Brazilian Amazon: seasonal and vertical variations». *Sci Total Environ.* vol. 261, no 1-3, p. 91-98. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11036980>.

- Hänninen, H., et K Lindstrom. 1979. *Behavioral test battery for toxicopsychological studies*. Helsinki.
- Hansson, H. A. 1966. «Selective effects of metabolic inhibitors on retinal cultures». *Exp Eye Res.* vol. 5, no 4, p. 335-354. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=5954525 >.
- Harada, M. 1997. «Neurotoxicity of methylmercury; Minamata and the Amazon». In *Mineral and Metal Neurotoxicology*, M Yasui, MJ Strong, K Ota et MA Verity, p. 177-188. Boca Raton, Florida: CRC Press.
- Harada, M., J. Nakanishi, E. Yasoda, M. C. Pinheiro, T. Oikawa, G. de Assis Guimaraes, B. da Silva Cardoso, T. Kizaki et H. Ohno. 2001. «Mercury pollution in the Tapajos River basin, Amazon: mercury level of head hair and health effects». *Environ Int.* vol. 27, no 4, p. 285-290. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11686639 >.
- Harris, W. S. 2004. «Are omega-3 fatty acids the most important nutritional modulators of coronary heart disease risk?». *Curr Atheroscler Rep.* vol. 6, no 6, p. 447-452. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15485590 >.
- Hart, W. M. 1992. «Color vision». In *Adler's physiology of the eye: clinical application*, W. M. Hart, p. 708-727. St. Louis (MO): Mosby.
- Harwerth, R. S., et J. L. Wheat. 2008. «Modeling the effects of aging on retinal ganglion cell density and nerve fiber layer thickness». *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* vol. 246, no 2, p. 305-314. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17934750 >.
- Harwerth, R. S., J. L. Wheat et N. V. Rangaswamy. 2008. «Age-related losses of retinal ganglion cells and axons». *Invest Ophthalmol Vis Sci.* vol. 49, no 10, p. 4437-4443. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18539947 >.
- Hasegawa, T., M. Mihara, K. Nakamuro et Y. Sayato. 1996. «Mechanisms of selenium methylation and toxicity in mice treated with selenocystine». *Arch Toxicol.* vol. 71, no 1-2, p. 31-38. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9010583 >.
- Hayes, R. D., et W. H. Merigan. 2007. «Mechanisms of Sensitivity Loss due to Visual Cortex Lesions in Humans and Macaques». *Cereb Cortex.* vol. 17, no 5, p. 1117-1128. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16769744 >.

- Head, K. A. 2001. «Natural therapies for ocular disorders, part two: cataracts and glaucoma». *Altern Med Rev.* vol. 6, no 2, p. 141-166. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11302779 >.
- Heitland, P., et H. D. Koster. 2006. «Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany by ICP-MS». *J Trace Elem Med Biol.* vol. 20, no 4, p. 253-262. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17098585 >.
- Hoffman, D. R., J. A. Boettcher et D. A. Diersen-Schade. 2009. «Toward optimizing vision and cognition in term infants by dietary docosahexaenoic and arachidonic acid supplementation: a review of randomized controlled trials». *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* vol. 81, no 2-3, p. 151-158. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19505812 >.
- Hoffman, D. R., R. C. Theuer, Y. S. Castaneda, D. H. Wheaton, R. G. Bosworth, A. R. O'Connor, S. E. Morale, L. E. Wiedemann et E. E. Birch. 2004. «Maturation of visual acuity is accelerated in breast-fed term infants fed baby food containing DHA-enriched egg yolk». *J Nutr.* vol. 134, no 9, p. 2307-2313. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15333721 >.
- Horrocks, L. A., et Y. K. Yeo. 1999. «Health benefits of docosahexaenoic acid (DHA)». *Pharmacol Res.* vol. 40, no 3, p. 211-225. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10479465 >.
- Hu, H., M. M. Tellez-Rojo, D. Bellinger, D. Smith, A. S. Ettinger, H. Lamadrid-Figueroa, J. Schwartz, L. Schnaas, A. Mercado-Garcia et M. Hernandez-Avila. 2006. «Fetal lead exposure at each stage of pregnancy as a predictor of infant mental development». *Environ Health Perspect.* vol. 114, no 11, p. 1730-1735. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17107860 >.
- ICO (2002). Visual Standards - Aspects and Ranges of Vision Loss with Emphasis on Population Surveys. Report prepared for the International Council of Ophthalmology. Sydney, Australia: 35 p
- Iregren, A., M. Andersson et P. Nylen. 2002. «Color vision and occupational chemical exposures: I. An overview of tests and effects». *Neurotoxicology.* vol. 23, no 6, p. 719-733. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12520762 >.
- Iwata, K. 1980. «Neurophthalmologic indices of Minamata Disease in Niigata». In *Neurotoxicity of the Visual System*, W.H. Merigan et B. Weiss, p. 165-185. New York: Raven.

- Jacob-Ferreira, A. L., C. J. Passos, A. A. Jordao, M. Fillion, D. Mergler, M. Lemire, R. F. Gerlach, F. Barbosa Jr et J. E. Tanus-Santos. 2009. «Mercury Exposure Increases Circulating Net Matrix Metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 Activities». *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19594729>.
- Jacobson, J. L., S. W. Jacobson, G. Muckle, M. Kaplan-Estrin, P. Ayotte et E. Dewailly. 2008. «Beneficial effects of a polyunsaturated fatty acid on infant development: evidence from the inuit of arctic Quebec». *J Pediatr*. vol. 152, no 3, p. 356-364. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18280840>.
- Jacques, C., E. Levy, G. Muckle, S. W. Jacobson, C. Bastien, E. Dewailly, P. Ayotte, J. L. Jacobson et D. Saint-Amour. 2011. «Long-term effects of prenatal omega-3 fatty acid intake on visual function in school-age children». *J Pediatr*. vol. 158, no 1, p. 83-90, 90 e81. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20797725>.
- Jeffrey, B. G., et M. Neuringer. 2009. «Age-related decline in rod phototransduction sensitivity in rhesus monkeys fed an n-3 fatty acid-deficient diet». *Invest Ophthalmol Vis Sci*. vol. 50, no 9, p. 4360-4367. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19369246>.
- Jindra, L. F., et V. Zemon. 1989. «Contrast sensitivity testing: a more complete assessment of vision». *J Cataract Refract Surg*. vol. 15, no 2, p. 141-148. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2724114>.
- Johnsson, C., A. Schutz et G. Sallsten. 2005. «Impact of consumption of freshwater fish on mercury levels in hair, blood, urine, and alveolar air». *J Toxicol Environ Health A*. vol. 68, no 2, p. 129-140. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15762551>.
- Kairada, K., K. Hirayama, A. Yasutake, A. Matsumura et R. Okamura. 1988. «Mercury accumulation in lens following single administration of methylmercury». *Jpn J Ophthalmol*. vol. 32, no 3, p. 275-280. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3230712>.
- Karten, H. J., K. T. Keyser et N. C. Brecha. 1990. «Biochemical and morphological heterogeneity of retinal ganglion cells». In *Vision and the Brain*, B. Cohen et I. Bodis-Wollner, p. 19-33. New York: Raven Press.
- Kempuraj, D., S. Asadi, B. Zhang, A. Manola, J. Hogan, E. Peterson et T. C. Theoharides. 2010. «Mercury induces inflammatory mediator release from human mast cells». *J Neuroinflammation*. vol. 7, p. 20. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20222982>.

- Khan, M. A., et F. Wang. 2009. «Mercury-selenium compounds and their toxicological significance: toward a molecular understanding of the mercury-selenium antagonism». *Environ Toxicol Chem.* vol. 28, no 8, p. 1567-1577. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19374471>.
- Kohler, K., H. Lilienthal, E. Guenther, G. Winneke et E. Zrenner. 1997. «Persistent decrease of the dopamine-synthesizing enzyme tyrosine hydroxylase in the rhesus monkey retina after chronic lead exposure». *Neurotoxicology.* vol. 18, no 3, p. 623-632. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9339812>.
- Kohrle, J. 2005. «Selenium and the control of thyroid hormone metabolism». *Thyroid.* vol. 15, no 8, p. 841-853. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16131327>.
- Kolb, H. (2009). Neurotransmitters in the Retina. The Organization of the Retina and Visual System. H. Kolb, E. Fernandez et R. Nelson, University of Utah Health Sciences Center En ligne. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11546/>>.
- Kolb, H., E. Fernandez et A. Nelson. 2011. «Webvision: The organization of the retina and visual system». En ligne. <<http://webvision.med.utah.edu/>>. Consulté le 20 janvier.
- Kolesnikov, A. V., J. Fan, R. K. Crouch et V. J. Kefalov. 2010. «Age-related deterioration of rod vision in mice». *J Neurosci.* vol. 30, no 33, p. 11222-11231. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20720130>.
- Korogi, Y., M. Takahashi, T. Hirai, I. Ikushima, M. Kitajima, T. Sugahara, Y. Shigematsu, T. Okajima et K. Mukuno. 1997. «Representation of the visual field in the striate cortex: comparison of MR findings with visual field deficits in organic mercury poisoning (Minamata disease)». *AJNR Am J Neuroradiol.* vol. 18, no 6, p. 1127-1130. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9194440>.
- Korogi, Y., M. Takahashi, T. Okajima et K. Eto. 1998. «MR findings of Minamata disease--organic mercury poisoning». *J Magn Reson Imaging.* vol. 8, no 2, p. 308-316. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9562057>.
- Lacerda, L. D., E. D. Bidone, A. F. Guimaraes et W. C. Pfeiffer. 1994. «Mercury concentrations in fish from the Itacaiunas-Parauapebas River system, Carajas region, Amazon». *An Acad Bras Cienc.* vol. 66, no 3, p. 373-379. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7872580>.

- Lacerda, L. D., M. de Souza et M. G. Ribeiro. 2004. «The effects of land use change on mercury distribution in soils of Alta Floresta, Southern Amazon». *Environ Pollut.* vol. 129, no 2, p. 247-255. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14987810 >.
- Landrigan, P. J., P. Boffetta et P. Apostoli. 2000. «The reproductive toxicity and carcinogenicity of lead: a critical review». *Am J Ind Med.* vol. 38, no 3, p. 231-243. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10940961 >.
- Landrigan, P. J., S. H. Gehlbach, B. F. Rosenblum, J. M. Shoults, R. M. Candelaria, W. F. Barthel, J. A. Liddle, A. L. Smrek, N. W. Staehling et J. F. Sanders. 1975. «Epidemic lead absorption near an ore smelter. The role of particulate lead». *N Engl J Med.* vol. 292, no 3, p. 123-129. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1196336 >.
- Landrigan, P. J., D. G. Graham et R. D. Thomas. 1993. «Strategies for the prevention of environmental neurotoxic illness». *Environ Res.* vol. 61, no 1, p. 157-163. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8472670 >.
- Landrigan, P. J., et A. C. Todd. 1994. «Lead poisoning». *West J Med.* vol. 161, no 2, p. 153-159. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7941534 >.
- Landrigan, P. J., R. H. Whitworth, R. W. Baloh, N. W. Staehling, W. F. Barthel et B. F. Rosenblum. 1975. «Neuropsychological dysfunction in children with chronic low-level lead absorption». *Lancet.* vol. 1, no 7909, p. 708-712. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=47481 >.
- Langolf, G. D., D. B. Chaffin, R. Henderson et H. P. Whittle. 1978. «Evaluation of workers exposed to elemental mercury using quantitative tests of tremor and neuromuscular functions». *Am Ind Hyg Assoc J.* vol. 39, no 12, p. 976-984. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=742601 >.
- Lanphear, B. P., R. Hornung, J. Khoury, K. Yolton, P. Baghurst, D. C. Bellinger, R. L. Canfield, K. N. Dietrich, R. Bornschein, T. Greene, S. J. Rothenberg, H. L. Needleman, L. Schnaas, G. Wasserman, J. Graziano et R. Roberts. 2005. «Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis». *Environ Health Perspect.* vol. 113, no 7, p. 894-899. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16002379 >.
- Lanthyony, P. 1978. «The new color test». *Documenta Ophthalmologica.* vol. 46, no 1, p. 191-199.

- Lebel, J., D. Mergler, F. Branches, M. Lucotte, M. Amorim, F. Larribe et J. Dolbec. 1998. «Neurotoxic effects of low-level methylmercury contamination in the Amazonian Basin». *Environ Res.* vol. 79, no 1, p. 20-32. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9756677>.
- Lebel, J., D. Mergler, M. Lucotte, M. Amorim, J. Dolbec, D. Miranda, G. Arantes, I. Rheault et P. Pichet. 1996. «Evidence of early nervous system dysfunction in Amazonian populations exposed to low-levels of methylmercury». *Neurotoxicology.* vol. 17, no 1, p. 157-167. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8784826>.
- Lebel, J., M. Roulet, D. Mergler, M. Lucotte et F. Larribe. 1997. «Fish diet and mercury exposure in a riparian amazonian population». *Water, Air and Soil Pollution.* vol. 97, p. 31-44.
- Lemire, M., M. Fillion, F. Barbosa, Jr., J. R. Guimaraes et D. Mergler. 2010a. «Elevated levels of selenium in the typical diet of Amazonian riverside populations». *Sci Total Environ.* vol. 408, no 19, p. 4076-4084. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20646739>.
- Lemire, M., M. Fillion, B. Frenette, A. Mayer, A. Philibert, C. J. Passos, J. R. Guimaraes, F. Barbosa Jr, Jr. et D. Mergler. 2010b. «Selenium and Mercury in the Brazilian Amazon: Opposing Influences on - Age-Related Cataracts». *Environ Health Perspect.* En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20716509>.
- Lemire, M., M. Fillion, B. Frenette, C. J. Passos, J. R. Guimarães, F. Barbosa Jr. et D. Mergler. Sous presse. «Selenium from dietary sources and motor functions in the Brazilian Amazon».
- Lemire, M., D. Mergler, M. Fillion, C. J. Passos, J. R. Guimaraes, R. Davidson et M. Lucotte. 2006. «Elevated blood selenium levels in the Brazilian Amazon». *Sci Total Environ.* vol. 366, no 1, p. 101-111. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16289298>.
- Lemire, M., D. Mergler, G. Huel, C. J. Passos, M. Fillion, A. Philibert, J. R. Guimaraes, I. Rheault, J. Borduas et G. Normand. 2009. «Biomarkers of selenium status in the Amazonian context: blood, urine and sequential hair segments». *J Expo Sci Environ Epidemiol.* vol. 19, no 2, p. 213-222. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18446187>.
- Lemire, M., A. Philibert, M. Fillion, C. J. Passos, J. R. Guimaraes, F. Barbosa, Jr. et D. Mergler. 2011. «No evidence of selenosis from a selenium-rich diet in the Brazilian Amazon». *Environ Int.* En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21856002>.

- Licican, E. L., et K. Gronert. 2010. «Molecular circuits of resolution in the eye». *ScientificWorldJournal*. vol. 10, p. 1029-1047. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20526534>.
- Lilienthal, H., K. Kohler, M. Turfeld et G. Winneke. 1994. «Persistent increases in scotopic B-wave amplitudes after lead exposure in monkeys». *Exp Eye Res*. vol. 59, no 2, p. 203-209. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7835409>.
- Lilienthal, H., C. Lenaerts, G. Winneke et R. Hennekes. 1988. «Alteration of the visual evoked potential and the electroretinogram in lead-treated monkeys». *Neurotoxicol Teratol*. vol. 10, no 5, p. 417-422. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3246999>.
- Livingstone, M. S., et D. H. Hubel. 1987. «Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, color, movement, and depth». *J Neurosci*. vol. 7, no 11, p. 3416-3468. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3316524>.
- Mahaffey, K. R. 2004. «Fish and shellfish as dietary sources of methylmercury and the omega-3 fatty acids, eicosahexaenoic acid and docosahexaenoic acid: risks and benefits». *Environ Res*. vol. 95, no 3, p. 414-428. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15220075>.
- Malcolm, C. A., D. L. McCulloch, C. Montgomery, A. Shepherd et L. T. Weaver. 2003. «Maternal docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and visual evoked potential development in term infants: a double blind, prospective, randomised trial». *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. vol. 88, no 5, p. F383-390. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12937042>.
- Malm, O., F. J. Branches, H. Akagi, M. B. Castro, W. C. Pfeiffer, M. Harada, W. R. Bastos et H. Kato. 1995. «Mercury and methylmercury in fish and human hair from the Tapajos river basin, Brazil». *Sci Total Environ*. vol. 175, no 2, p. 141-150. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8560242>.
- Mela, M., S. Cambier, N. Mesmer-Dudons, A. Legeay, S. R. Grotzner, C. A. de Oliveira Ribeiro, D. F. Ventura et J. C. Massabuau. 2010. «Methylmercury localization in Danio rerio retina after trophic and subchronic exposure: a basis for neurotoxicology». *Neurotoxicology*. vol. 31, no 5, p. 448-453. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20450934>.

- Mergler, D., H. A. Anderson, L. H. Chan, K. R. Mahaffey, M. Murray, M. Sakamoto et A. H. Stern. 2007. «Methylmercury exposure and health effects in humans: a worldwide concern». *Ambio*. vol. 36, no 1, p. 3-11. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17408186>.
- Mergler, D., et L. Blain. 1987. «Assessing color vision loss among solvent-exposed workers». *Am J Ind Med*. vol. 12, no 2, p. 195-203. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3661572>.
- Merigan, W. H., et T. A. Eskin. 1986. «Spatio-temporal vision of macaques with severe loss of P beta retinal ganglion cells». *Vision Res*. vol. 26, no 11, p. 1751-1761. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3617516>.
- Merigan, W. H., L. M. Katz et J. H. Maunsell. 1991. «The effects of parvocellular lateral geniculate lesions on the acuity and contrast sensitivity of macaque monkeys». *J Neurosci*. vol. 11, no 4, p. 994-1001. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2010820>.
- Merigan, W. H., et J. H. Maunsell. 1990. «Macaque vision after magnocellular lateral geniculate lesions». *Vis Neurosci*. vol. 5, no 4, p. 347-352. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2265149>.
- Merigan, W. H., T. Pasternak et D. Zehl. 1981. «Spatial and temporal vision of macaques after central retinal lesions». *Invest Ophthalmol Vis Sci*. vol. 21, no 1 Pt 1, p. 17-26. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7195892>.
- Mertens, F., J. Saint-Charles, D. Mergler et C. J. Passos. 2005. «Network Approach for Analyzing and Promoting Equity in Participatory Ecohealth Research». *Ecohealth*. vol. 2, p. 113-126.
- Mertens, F., J. Saint-Charles, M. Lucotte et D. Mergler. 2008. «Emergence and robustness of a community discussion network on mercury contamination and health in the Brazilian Amazon». *Health Educ Behav*. vol. 35, no 4, p. 509-521. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18678885>.
- Miller, J. M., D. B. Chaffin et R. G. Smith. 1975. «Subclinical psychomotor and neuromuscular changes in workers exposed to inorganic mercury». *Am Ind Hyg Assoc J*. vol. 36, no 10, p. 725-733. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1180206>.

- Moller-Madsen, B. 1990. «Localization of mercury in CNS of the rat. II. Intraperitoneal injection of methylmercuric chloride (CH₃HgCl) and mercuric chloride (HgCl₂)». *Toxicol Appl Pharmacol.* vol. 103, no 2, p. 303-323. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2330591>.
- Morgan, M. W. 1986. «Changes in Visual Function in the Aging Eye». In *Vision and Aging: General and Clinical Perspectives*, A. A. Rosenbloom et M. W. Morgan, p. 121-134. New York: Fairchild Publications.
- Morton, J., H. J. Mason, K. A. Ritchie et M. White. 2004. «Comparison of hair, nails and urine for biological monitoring of low level inorganic mercury exposure in dental workers». *Biomarkers.* vol. 9, no 1, p. 47-55. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15204310>.
- Moshtaghi, A. A., M. Ani, E. Aghadavod et M. Fazilati. 2007. «Protective effects of selenium and zinc on changes in catecholamine levels of brain regions in lead intoxicated rat». *Pak J Biol Sci.* vol. 10, no 17, p. 2964-2967. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19090209>.
- Mukuno, K., S. Ishikawa et R. Okamura. 1981. «Grating test of contrast sensitivity in patients with Minamata disease». *Br J Ophthalmol.* vol. 65, no 4, p. 284-290. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7236573>.
- Murata, K., P. Grandjean et M. Dakeishi. 2007. «Neurophysiological evidence of methylmercury neurotoxicity». *Am J Ind Med.* vol. 50, no 10, p. 765-771. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17450510>.
- Murata, K., P. Weihe, A. Renzoni, F. Debes, R. Vasconcelos, F. Zino, S. Araki, P. J. Jorgensen, R. F. White et P. Grandjean. 1999. «Delayed evoked potentials in children exposed to methylmercury from seafood». *Neurotoxicol Teratol.* vol. 21, no 4, p. 343-348. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10440477>.
- Murray, T.P., et J. Sánchez-Choy. 2001. «Health, biodiversity, and natural resource use on the Amazon frontier: an ecosystem approach». *Cadernos de Saúde Pública.* vol. 17, no Suppl., p. 181-191.
- Myers, G. J., S. W. Thurston, A. T. Pearson, P. W. Davidson, C. Cox, C. F. Shamlaye, E. Cernichiari et T. W. Clarkson. 2009. «Postnatal exposure to methyl mercury from fish consumption: a review and new data from the Seychelles Child Development Study». *Neurotoxicology.* vol. 30, no 3, p. 338-349. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19442817>.

- Needleman, H. L., D. Bellinger et A. Leviton. 1981. «Does lead at low dose affect intelligence in children?». *Pediatrics*. vol. 68, no 6, p. 894-896. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7322729>.
- Neuringer, M. 2000. «Infant vision and retinal function in studies of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids: methods, results, and implications». *Am J Clin Nutr*. vol. 71, no 1 Suppl, p. 256S-267S. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10617981>.
- Neuringer, M., et B. G. Jeffrey. 2003. «Visual development: Neural basis and new assessment methods». *J Pediatr*. vol. 143, no 4 Suppl, p. S87-95. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14597918>.
- Neuringer, M., S. Reisbick et J. Janowsky. 1994. «The role of n-3 fatty acids in visual and cognitive development: current evidence and methods of assessment». *J Pediatr*. vol. 125, no 5 Pt 2, p. S39-47. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7965452>.
- Nguyen-Tri, D., O. Overbury et J. Faubert. 2003. «The role of lenticular senescence in age-related color vision changes». *Invest Ophthalmol Vis Sci*. vol. 44, no 8, p. 3698-3704. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12882826>.
- Nguyen, C. T., A. J. Vingrys et B. V. Bui. 2008. «Dietary omega-3 fatty acids and ganglion cell function». *Invest Ophthalmol Vis Sci*. vol. 49, no 8, p. 3586-3594. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18469188>.
- Nielsen, N. O. 2001. «Ecosystem approaches to human health». *Cad Saude Publica*. vol. 17 Suppl, p. 69-75. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11426267>.
- Ninomiya, T., K. Imamura, M. Kuwahata, M. Kindaichi, M. Susa et S. Ekino. 2005. «Reappraisal of somatosensory disorders in methylmercury poisoning». *Neurotoxicol Teratol*. vol. 27, no 4, p. 643-653. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16087068>.
- Noback, C. R., N. L. Strominger, R. J. Demarest et D. A. Ruggiero. 2005. *The Human Nervous System: Structure and Function*, 6th. ed. Totowa, New Jersey: Humana Press.
- Nordenhall, K., L. Dock et M. Vahter. 1995. «Transplacental and lactational exposure to mercury in hamster pups after maternal administration of methyl mercury in late gestation». *Pharmacol Toxicol*. vol. 77, no 2, p. 130-135. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8584503>.

- NRC (2000). Toxicological Effects of Methylmercury. National Academy Press. Washington, DC
- O'Flaherty, E. J. 1995. «Physiologically based models for bone-seeking elements. V. Lead absorption and disposition in childhood». *Toxicol Appl Pharmacol.* vol. 131, no 2, p. 297-308. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7716770>.
- O'Kusky, J. R., et E. G. McGeer. 1989. «Methylmercury-induced movement and postural disorders in developing rat: high-affinity uptake of choline, glutamate, and gamma-aminobutyric acid in the cerebral cortex and caudate-putamen». *J Neurochem.* vol. 53, no 4, p. 999-1006. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2570131>.
- Odom, J. V., M. Bach, M. Brigell, G. E. Holder, D. L. McCulloch, A. P. Tormene et Vaegan. 2010. «ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update)». *Doc Ophthalmol.* vol. 120, no 1, p. 111-119. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19826847>.
- Oken, E., R. O. Wright, K. P. Kleinman, D. Bellinger, C. J. Amarasinghwardena, H. Hu, J. W. Rich-Edwards et M. W. Gillman. 2005. «Maternal fish consumption, hair mercury, and infant cognition in a U.S. Cohort». *Environ Health Perspect.* vol. 113, no 10, p. 1376-1380. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16203250>.
- Otto, D., G. Robinson, S. Baumann, S. Schroeder, P. Mushak, D. Kleinbaum et L. Boone. 1985. «5-year follow-up study of children with low-to-moderate lead absorption: electrophysiological evaluation». *Environ Res.* vol. 38, no 1, p. 168-186. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4076105>.
- Owsley, C. 2003. «Contrast sensitivity». *Ophthalmol Clin North Am.* vol. 16, no 2, p. 171-177. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12809156>.
- Owsley, C., R. Sekuler et D. Siemsen. 1983. «Contrast sensitivity throughout adulthood». *Vision Res.* vol. 23, no 7, p. 689-699. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6613011>.
- Palacios-Pelaez, R., W. J. Lukiw et N. G. Bazan. «Omega-3 essential fatty acids modulate initiation and progression of neurodegenerative disease». *Mol Neurobiol.* vol. 41, no 2-3, p. 367-374. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20467837>.

- Palmer, C. D., M.E. Lewis, C.M. Geraghty, F. Barbosa, Jr. et P.J. Parsons. 2006. «Determination of lead, cadmium and mercury in blood for assessment of environmental exposure: a comparison between inductively coupled plasma-mass spectrometry and atomic absorption spectrometry». *Spectrochimica Acta Part B*. vol. 61, no 8, p. 980-990.
- Pasik, P., R. Molinar-Rode et T. Pasik. 1990. «Chemically specified systems in the dorsal lateral geniculate nucleus of mammal». In *Vision and the Brain*, B. Cohen et I. Bodis-Wollner, p. 43-83. New York: Raven Press.
- Passos, C. J., D. S. Da Silva, M. Lemire, M. Fillion, J. R. Guimaraes, M. Lucotte et D. Mergler. 2008. «Daily mercury intake in fish-eating populations in the Brazilian Amazon». *J Expo Sci Environ Epidemiol*. vol. 18, no 1, p. 76-87. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17805232>.
- Passos, C. J., D Mergler, E. Gaspar, S. Morais, M. Lucotte, F. Larribe et S. de Grobois. 2001. «Caracterização do consumo alimentar de uma população ribeirinha na Amazônia Brasileira». *Revista Saúde e Ambiente*. vol. 4, no 1/2, p. 72-84.
- Passos, C. J., et D. Mergler. 2006. «Data use in a toxicokinetic model to reconstruct methylmercury intake». *J Expo Sci Environ Epidemiol*. vol. 16, no 4, p. 299. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16845374>.
- , 2008. «Human mercury exposure and adverse health effects in the Amazon: a review». *Cad Saude Publica*. vol. 24 Suppl 4, p. s503-520. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18797727>.
- Passos, C. J., D. Mergler, M. Fillion, M. Lemire, F. Mertens, J. R. Guimaraes et A. Philibert. 2007. «Epidemiologic confirmation that fruit consumption influences mercury exposure in riparian communities in the Brazilian Amazon». *Environ Res*. vol. 105, no 2, p. 183-193. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17374370>.
- Passos, C. J., D. Mergler, E. Gaspar, S. Morais, M. Lucotte, F. Larribe, R. Davidson et S. de Grosbois. 2003. «Eating tropical fruit reduces mercury exposure from fish consumption in the Brazilian Amazon». *Environ Res*. vol. 93, no 2, p. 123-130. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12963396>.
- Passos, C. J., D. Mergler, M. Lemire, M. Fillion et J. R. Guimaraes. 2007. «Fish consumption and bioindicators of inorganic mercury exposure». *Sci Total Environ*. vol. 373, no 1, p. 68-76. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17198723>.

- Pfeiffer, W. C., L. D. de Lacerda, O. Malm, C. M. Souza, E. G. da Silveira et W. R. Bastos. 1989. «Mercury concentrations in inland waters of gold-mining areas in Rondonia, Brazil». *Sci Total Environ.* vol. 87-88, p. 233-240. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2609151>.
- Philibert, A., M. Fillion, J. R. DeGuire, H. Weiler, C. J. Passos, M. Lemire et D Mergler. soumis. «Plasma phospholipid omega-3 fatty acids and freshwater fish consumption in the Brazilian Amazon».
- Philibert, A., C. Vanier, N. Abdelouahab, H. M. Chan et D. Mergler. 2006. «Fish intake and serum fatty acid profiles from freshwater fish». *Am J Clin Nutr.* vol. 84, no 6, p. 1299-1307. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17158409>.
- Pinheiro, M. C., G. A. Guimaraes, J. Nakanishi, T. Oikawa, J. L. Vieira, M. Quaresma, B. Cardoso et W. Amoras. 2000. «[Total mercury in hair samples of inhabitants of Tapajos River, Para State, Brazil]». *Rev Soc Bras Med Trop.* vol. 33, no 2, p. 181-184. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10881131>.
- Pinheiro, M. C., R. C. Muller, J. E. Sarkis, J. L. Vieira, T. Oikawa, M. S. Gomes, G. A. Guimaraes, J. L. do Nascimento et L. C. Silveira. 2005. «Mercury and selenium concentrations in hair samples of women in fertile age from Amazon riverside communities». *Sci Total Environ.* vol. 349, no 1-3, p. 284-288. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16091288>.
- Piperata, B. A. 2007. «Nutritional status of Ribeirinhos in Brazil and the nutrition transition». *American Journal of Physical Anthropology.* vol. 133, p. 868-878.
- Pojda-Wilczek, D., E. Herba et B. Schneiberg. 2005. «[Visual evoked potentials in children with high blood lead level]». *Klin Oczna.* vol. 107, no 10-12, p. 658-661. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16619813>.
- Pokorny, J., V. C. Smith et G. Verriest. 1979. «Physiological and Theoretical Bases of Normal Color Vision». In *Congenital and Acquired Color Vision Defects*, J. Pokorny, V. C. Smith, G. Verriest et A. J. L. G. Pinckers, p. 57-70. Ne York: Grune & Stratton.
- Rabinowitz, M. B. 1991. «Toxicokinetics of bone lead». *Environ Health Perspect.* vol. 91, p. 33-37. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2040248>.
- Ravenscroft, P., H. Brammer et K. Richards. 2009. «Arsenic in South and Central America, Africa, Australasia and Oceania». In *Arsenic pollution: A global synthesis* p. 455-491: Wiley-Blackwell.

- Rayman, M. P. 2000. «The importance of selenium to human health». *Lancet*. vol. 356, no 9225, p. 233-241. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10963212 >.
- 2008. «Food-chain selenium and human health: emphasis on intake». *Br J Nutr*. vol. 100, no 2, p. 254-268. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18346308 >.
- Reeves, M. A., et P. R. Hoffmann. 2009. «The human selenoproteome: recent insights into functions and regulation». *Cell Mol Life Sci*. vol. 66, no 15, p. 2457-2478. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19399585 >.
- Resnikoff, S., D. Pascolini, S.P. Mariottia et G.P. Pokharela. 2008. «Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refractive errors in 2004». *Bulletin of the World Health Organization*. vol. 86, no 1, p. 63-70.
- Reuhl, K. R., D. C. Rice, S. G. Gilbert et J. Mallett. 1989. «Effects of chronic developmental lead exposure on monkey neuroanatomy: visual system». *Toxicol Appl Pharmacol*. vol. 99, no 3, p. 501-509. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2749736 >.
- Rice, D. C. 1989. «Delayed neurotoxicity in monkeys exposed developmentally to methylmercury». *Neurotoxicology*. vol. 10, no 4, p. 645-650. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2562538 >.
- 1996. «Evidence for delayed neurotoxicity produced by methylmercury». *Neurotoxicology*. vol. 17, no 3-4, p. 583-596. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9086479 >.
- 1998. «Age-related increase in auditory impairment in monkeys exposed in utero plus postnatally to methylmercury». *Toxicol Sci*. vol. 44, no 2, p. 191-196. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9742657 >.
- 2008. «Overview of modifiers of methylmercury neurotoxicity: chemicals, nutrients, and the social environment». *Neurotoxicology*. vol. 29, no 5, p. 761-766. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18722469 >.
- Rice, D. C., et S. G. Gilbert. 1982. «Early chronic low-level methylmercury poisoning in monkeys impairs spatial vision». *Science*. vol. 216, no 4547, p. 759-761. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7079739 >.

- , 1990. «Effects of developmental exposure to methyl mercury on spatial and temporal visual function in monkeys». *Toxicol Appl Pharmacol.* vol. 102, no 1, p. 151-163. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2296766>.
- , 1992. «Exposure to methyl mercury from birth to adulthood impairs high-frequency hearing in monkeys». *Toxicol Appl Pharmacol.* vol. 115, no 1, p. 6-10. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1631895>.
- Rice, D. C., et S. Hayward. 1999. «Comparison of visual function at adulthood and during aging in monkeys exposed to lead or methylmercury». *Neurotoxicology.* vol. 20, no 5, p. 767-784. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10591513>.
- Rodier, P. M., et B. Kates. 1988. «Histological localization of methylmercury in mouse brain and kidney by emulsion autoradiography of 203Hg». *Toxicol Appl Pharmacol.* vol. 92, no 2, p. 224-234. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3341035>.
- Rodrigues, A. R., C. R. Souza, A. M. Braga, P. S. Rodrigues, A. T. Silveira, E. T. Damin, M. I. Cortes, A. J. Castro, G. A. Mello, J. L. Vieira, M. C. Pinheiro, D. F. Ventura et L. C. Silveira. 2007. «Mercury toxicity in the Amazon: contrast sensitivity and color discrimination of subjects exposed to mercury». *Braz J Med Biol Res.* vol. 40, no 3, p. 415-424. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17334540>.
- Rolls, E. T., et A. Cowey. 1970. «Topography of the retina and striate cortex and its relationship to visual acuity in rhesus monkeys and squirrel monkeys». *Exp Brain Res.* vol. 10, no 3, p. 298-310. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4986000>.
- Rooney, J. P. 2007. «The role of thiols, dithiols, nutritional factors and interacting ligands in the toxicology of mercury». *Toxicology.* vol. 234, no 3, p. 145-156. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17408840>.
- Roulet, M., J.R.D. Guimarães et M. Lucotte. 2001. «Methylmercury production and accumulation in sediments and soils of an Amazonian floodplain – Effect of seasonal inundation? ». *Water, Air and Soil Pollution.* vol. 128, p. 41-60.
- Roulet, M., M. Lucotte, R. Canuel, N. Farella, M. Courcelles, J.R.D. Guimarães, D. Mergler et M. Amorim. 2000. «Increase in mercury contamination recorded in lacustrine sediments following deforestation in the central Amazon». *Chemical Geology.* vol. 165, p. 243-261.

- Roulet, M., M. Lucotte, A. Saint-Aubin, S. Tran, I. Rheault, N. Farella, E. De Jesus Da silva, J. Dezencourt, C. J. Sousa Passos, G. Santos Soares, J. R. Guimaraes, D. Mergler et M. Amorim. 1998. «The geochemistry of mercury in central Amazonian soils developed on the Alter-do-Chao formation of the lower Tapajos River Valley, Para state, Brazil». *Sci Total Environ.* vol. 223, no 1, p. 1-24. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9850600 >.
- Roulet, M.
Lucotte, M., N. Farella, G. Serique, H. Coelho, C.J.S. Passos, E. de Jesus da Silva, P.S. de Andrade, D. Mergler, J.R. Guimarães et M. Amorim. 1999. «Effects of recent human colonization on the presence of mercury in Amazonian ecosystems». *Water, Air and Soil Pollution.* vol. 112, p. 297-313.
- Sabelaish, S., et G. Hilmi. 1976. «Ocular manifestations of mercury poisoning». *Bull World Health Organ.* vol. 53 suppl, p. 83-86. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1086169 >.
- Saint-Amour, D., M. S. Roy, C. Bastien, P. Ayotte, E. Dewailly, C. Despres, S. Gingras et G. Muckle. 2006. «Alterations of visual evoked potentials in preschool Inuit children exposed to methylmercury and polychlorinated biphenyls from a marine diet». *Neurotoxicology.* vol. 27, no 4, p. 567-578. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16620993 >.
- Salomao, S. R., M. R. Mitsuhiro et R. Belfort Jr. 2009. «Visual impairment and blindness: an overview of prevalence and causes in Brazil». *An Acad Bras Cienc.* vol. 81, no 3, p. 539-549. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19722022 >.
- Sampaio da Silva, D., M. Lucotte, S. Paquet et R. Davidson. 2009. «Influence of ecological factors and of land use on mercury levels in fish in the Tapajos River basin, Amazon». *Environ Res.* vol. 109, no 4, p. 432-446. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19356749 >.
- SanGiovanni, J. P., S. Parra-Cabrera, G. A. Colditz, C. S. Berkey et J. T. Dwyer. 2000. «Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants». *Pediatrics.* vol. 105, no 6, p. 1292-1298. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10835071 >.
- Santos, E. C., I. M. Jesus, E. S. Brabo, E. C. Loureiro, A. F. Mascarenhas, J. Weirich, V. M. Camara et D. Cleary. 2000. «Mercury exposures in riverside Amazon communities in Para, Brazil». *Environ Res.* vol. 84, no 2, p. 100-107. En ligne. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11068923 >.

- Santos, E.O. 2001. «Enquêtes sanitaires et contaminations mercurielles en Amazonie brésilienne». In *Le mercure en Amazonie : Rôle de l'homme et de l'environnement, risques sanitaires*, J.P. Carmouze, M. Lucotte et A. Boudou. Paris: IRD.
- Silbergeld, E. K., M. Waalkes et J. M. Rice. 2000. «Lead as a carcinogen: experimental evidence and mechanisms of action». *Am J Ind Med.* vol. 38, no 3, p. 316-323. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10940970>.
- Silva, I. A., J. F. Nyland, A. Gorman, A. Perisse, A. M. Ventura, E. C. Santos, J. M. Souza, C. L. Burek, N. R. Rose et E. K. Silbergeld. 2004. «Mercury exposure, malaria, and serum antinuclear/antinucleolar antibodies in Amazon populations in Brazil: a cross-sectional study». *Environ Health.* vol. 3, no 1, p. 11. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15522122>.
- Simopoulos, A. P. 2001. «The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence». *J Nutr.* vol. 131, no 11 Suppl, p. 3065S-3073S. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11694649>.
- , 2004. «The traditional diet of Greece and cancer». *Eur J Cancer Prev.* vol. 13, no 3, p. 219-230. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15167223>.
- Sinclair, A. J., K. J. Murphy et D. Li. 2000. «Marine lipids: overview "news insights and lipid composition of Lyprinol"». *Allerg Immunol (Paris).* vol. 32, no 7, p. 261-271. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11094639>.
- Skrandies, W. 1985. «Human contrast sensitivity: regional retinal differences». *Hum Neurobiol.* vol. 4, no 2, p. 97-99. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4030428>.
- Spear, P. D. 1993. «Neural bases of visual deficits during aging». *Vision Res.* vol. 33, no 18, p. 2589-2609. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8296455>.
- Spence, A. P., et E. B. Mason. 1982. «Chapitre 15: Sens». In *Anatomie et physiologie animale: Une approche intégrée*, p. 395-436. Montréal: Éditions du Renouveau pédagogique inc.
- Stamler, C. J., N. Abdelouahab, C. Vanier, D. Mergler et H. M. Chan. 2006. «Relationship between platelet monoamine oxidase-B (MAO-B) activity and mercury exposure in fish consumers from the Lake St. Pierre region of Que., Canada». *Neurotoxicology.* vol. 27, no 3, p. 429-436. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16494947>.

- Stamler, C. J., D. Mergler, N. Abdelouahab, C. Vanier et H. M. Chan. 2006. «Associations between platelet monoamine oxidase-B activity and acquired colour vision loss in a fish-eating population». *Neurotoxicol Teratol.* vol. 28, no 4, p. 446-452. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16806814>.
- Steuerwald, U., P. Weihe, P. J. Jorgensen, K. Bjerve, J. Brock, B. Heinzow, E. Budtz-Jorgensen et P. Grandjean. 2000. «Maternal seafood diet, methylmercury exposure, and neonatal neurologic function». *J Pediatr.* vol. 136, no 5, p. 599-605. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10802490>.
- Stevens, J. 1996. *Applied multivariate statistics for the social sciences*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Stewart, W. F., B. S. Schwartz, C. Davatzikos, D. Shen, D. Liu, X. Wu, A. C. Todd, W. Shi, S. Bassett et D. Youssef. 2006. «Past adult lead exposure is linked to neurodegeneration measured by brain MRI». *Neurology.* vol. 66, no 10, p. 1476-1484. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16717205>.
- Strain, J. J., P. W. Davidson, M. P. Bonham, E. M. Duffy, A. Stokes-Riner, S. W. Thurston, J. M. Wallace, P. J. Robson, C. F. Shamlaye, L. A. Georger, J. Sloane-Reeves, E. Cernichiari, R. L. Canfield, C. Cox, L. S. Huang, J. Janciuras, G. J. Myers et T. W. Clarkson. 2008. «Associations of maternal long-chain polyunsaturated fatty acids, methyl mercury, and infant development in the Seychelles Child Development Nutrition Study». *Neurotoxicology.* vol. 29, no 5, p. 776-782. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18590765>.
- Suzuki, M., K. Noda, S. Kubota, M. Hirasawa, Y. Ozawa, K. Tsubota, N. Mizuki et S. Ishida. 2010. «Eicosapentaenoic acid suppresses ocular inflammation in endotoxin-induced uveitis». *Mol Vis.* vol. 16, p. 1382-1388. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20664801>.
- Takeuchi, T., K. Eto et H. Tokunaga. 1989. «Mercury level and histochemical distribution in a human brain with Minamata disease following a long-term clinical course of twenty-six years». *Neurotoxicology.* vol. 10, no 4, p. 651-657. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2562539>.
- Teles, F. F. 2002. «Chronic poisoning by hydrogen cyanide in cassava and its prevention in Africa and Latin America». *Food Nutr Bull.* vol. 23, no 4, p. 407-412. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16619750>.

- Telmer, K., M. Costa, R. Simoes Angelica, E. S. Araujo et Y. Maurice. 2006. «The source and fate of sediment and mercury in the Tapajos River, Para, Brazilian Amazon: Ground- and space-based evidence». *J Environ Manage.* vol. 81, no 2, p. 101-113. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16824670>.
- Tiwary, A. K., B. L. Stegelmeier, K. E. Panter, L. F. James et J. O. Hall. 2006. «Comparative toxicosis of sodium selenite and selenomethionine in lambs». *J Vet Diagn Invest.* vol. 18, no 1, p. 61-70. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16566258>.
- Townend, B. S., M. E. Townend, V. Flood, G. Burlutsky, E. Rochtchina, J. J. Wang et P. Mitchell. 2007. «Dietary macronutrient intake and five-year incident cataract: the blue mountains eye study». *Am J Ophthalmol.* vol. 143, no 6, p. 932-939. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17459316>.
- Tylleskar, T., M. Banea, N. Bikangi, R. D. Cooke, N. H. Poulter et H. Rosling. 1992. «Cassava cyanogens and konzo, an upper motoneuron disease found in Africa». *Lancet.* vol. 339, no 8787, p. 208-211. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1346173>.
- Uauy-Dagach, R., et A. Valenzuela. 1992. «Marine oils as a source of omega-3 fatty acids in the diet: how to optimize the health benefits». *Prog Food Nutr Sci.* vol. 16, no 3, p. 199-243. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1438808>.
- Uauy, R., et A. D. Dangour. 2006. «Nutrition in brain development and aging: role of essential fatty acids». *Nutr Rev.* vol. 64, no 5 Pt 2, p. S24-33; discussion S72-91. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16770950>.
- Uauy, R., D. R. Hoffman, P. Peirano, D. G. Birch et E. E. Birch. 2001. «Essential fatty acids in visual and brain development». *Lipids.* vol. 36, no 9, p. 885-895. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11724460>.
- Urban, P., F. Gobba, J. Nerudova, E. Lukas, Z. Cabelkova et M. Cikrt. 2003. «Color discrimination impairment in workers exposed to mercury vapor». *Neurotoxicology.* vol. 24, no 4-5, p. 711-716. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12900084>.
- Urban, P., E. Lukas, J. Nerudova, Z. Cabelkova et M. Cikrt. 1999. «Neurological and electrophysiological examinations on three groups of workers with different levels of exposure to mercury vapors». *Eur J Neurol.* vol. 6, no 5, p. 571-577. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10457390>.

- USEPA (2001). Water Quality Criterion for the Protection of Human Health: Methylmercury. Office of Science and Technology et Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC 20460 En ligne.
<http://water.epa.gov/scitech/swguidance/standards/criteria/aqlife/pollutants/methylmercury/upload/2009_01_15_criteria_methylmercury_mercury-criterion.pdf>.
- Vahter, 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 methyl mercury». *Toxicol Appl Pharmacol.* vol. 124, no 2, p. 221-229. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8122267>.
- van Wijngaarden, E., C. Beck, C. F. Shamlaye, E. Cernichiari, P. W. Davidson, G. J. Myers et T. W. Clarkson. 2006. «Benchmark concentrations for methyl mercury obtained from the 9-year follow-up of the Seychelles Child Development Study». *Neurotoxicology.* vol. 27, no 5, p. 702-709. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16806480>.
- Vandervoort, A. A. 2002. «Aging of the human neuromuscular system». *Muscle Nerve.* vol. 25, no 1, p. 17-25. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11754180>.
- Veiga, M. M., J. A. Meech et N. Onate. 1994. «Mercury pollution from deforestation». *Nature.* vol. 368, no 6474, p. 816-817. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8159239>.
- Ventura, D. F., M. T. Costa, M. F. Costa, A. Berezovsky, S. R. Salomao, A. L. Simoes, M. Lago, L. H. Pereira, M. A. Faria, J. M. De Souza et L. C. Silveira. 2004. «Multifocal and full-field electroretinogram changes associated with color-vision loss in mercury vapor exposure». *Vis Neurosci.* vol. 21, no 3, p. 421-429. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15518224>.
- Verriest, G. 1964. «[Acquired Color Perception Defects]». *Mem Acad R Med Belg.* vol. 18, p. 35-327. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14218315>.
- Vinceti, M., E. T. Wei, C. Malagoli, M. Bergomi et G. Vivoli. 2001 «Adverse health effects of selenium in humans». *Rev Environ Health.* vol. 16, no 4, p. 233-251. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12041880>.
- Vitale, S., L. Ellwein, M. F. Cotch, F. L. Ferris, 3rd et R. Sperduto. 2008. «Prevalence of refractive error in the United States, 1999-2004». *Arch Ophthalmol.* vol. 126, no 8, p. 1111-1119. En ligne.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18695106>.

- Waichman, A. V., J. Rombke, M. O. Ribeiro et N. C. Nina. 2002. «Use and fate of pesticides in the Amazon State, Brazil: risk to human health and the environment». *Environ Sci Pollut Res Int.* vol. 9, no 6, p. 423-428. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12515352>.
- Warfvinge, K., et A. Bruun. 1996. «Mercury accumulation in the squirrel monkey eye after mercury vapour exposure». *Toxicology.* vol. 107, no 3, p. 189-200. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8604479>.
- 2000. «Mercury distribution in the squirrel monkey retina after in Utero exposure to mercury vapor». *Environ Res.* vol. 83, no 2, p. 102-109. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10856182>.
- Watanabe, C. 2002. «Modification of mercury toxicity by selenium: practical importance?». *Tohoku J Exp Med.* vol. 196, no 2, p. 71-77. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12498318>.
- Watanabe, C., et H. Satoh. 1996. «Evolution of our understanding of methylmercury as a health threat». *Environ Health Perspect.* vol. 104 Suppl 2, p. 367-379. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9182044>.
- Watanabe, C., K. Yoshida, Y. Kasanuma, Y. Kun et H. Satoh. 1999. «In utero methylmercury exposure differentially affects the activities of selenoenzymes in the fetal mouse brain». *Environ Res.* vol. 80, no 3, p. 208-214. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10092441>.
- Webb, J. C., D. Mergler, M. W. Parkes, J. Saint-Charles, J. Spiegel, D. Waltner-Toews, A. Yassi et R. F. Woollard. 2010. «Tools for thoughtful action: the role of ecosystem approaches to health in enhancing public health». *Can J Public Health.* vol. 101, no 6, p. 439-441. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21370776>.
- Weber, D. N., V. P. Connaughton, J. A. Dellinger, D. Klemmer, A. Udvadia et M. J. Carvan, 3rd. 2008. «Selenomethionine reduces visual deficits due to developmental methylmercury exposures». *Physiol Behav.* vol. 93, no 1-2, p. 250-260. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17905328>.
- Weisinger, H. S., J. A. Armitage, B. G. Jeffrey, D. C. Mitchell, T. Moriguchi, A. J. Sinclair, R. S. Weisinger et N. Salem, Jr. 2002. «Retinal sensitivity loss in third-generation n-3 PUFA-deficient rats». *Lipids.* vol. 37, no 8, p. 759-765. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12371746>.
- Weiskrantz, L., et A. Cowey. 1967. «Comparison of the effects of striate cortex and retinal lesions on

visual acuity in the monkey». *Science*. vol. 155, no 758, p. 104-106. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4959132>.

West, S., et B. Munoz. 2009. «Prevalence of pterygium in Latinos: Proyecto VER». *Br J Ophthalmol*. vol. 93, no 10, p. 1287-1290. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19570772>.

WHO (1989). Environmental Health Criteria 86: Mercury: environmental aspects. International Programme on Chemical Safety. Geneva

----- (1990). Environmental Health Criteria 101: Methylmercury. International Program on Chemical Safety. Geneva, World Health Organization: 144 p

Winder, A. F., N. J. Astbury, G. A. Sheridah et M. Ruben. 1980. «Penetration of mercury from ophthalmic preservatives into the human eye». *Lancet*. vol. 2, no 8188, p. 237-239. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6105399>.

Yokoo, E. M., J. G. Valente, L. Grattan, S. L. Schmidt, I. Platt et E. K. Silbergeld. 2003. «Low level methylmercury exposure affects neuropsychological function in adults». *Environ Health*. vol. 2, no 1, p. 8. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12844364>.

Ziegler, E. E., B. B. Edwards, R. L. Jensen, K. R. Mahaffey et S. J. Fomon. 1978. «Absorption and retention of lead by infants». *Pediatr Res*. vol. 12, no 1, p. 29-34. En ligne. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=643372>.