

Nourrir des souris avec un régime alimentaire contenant de la chair de poisson de Guyane française : un modèle de l'intoxication au mercure des amérindiens Wayanas.

Auteurs : Jean-Paul Bourdineaud¹, professeur à l'Université de Bordeaux 1, jp.bourdineaud@epoc.u-bordeaux1.fr
Magalie Baudrimont¹, maître de conférences à l'Université de Bordeaux 1, m.baudrimont@epoc.u-bordeaux1.fr
Daniel Brèthes², chargé de recherche au CNRS, daniel.brethes@ibgc.u-bordeaux2.fr
Masatake Fujimura³, chef du service de pathologie au NMID, fujimura@nimd.go.jp
Patrice Gonzalez¹, chargé de recherche au CNRS, p.gonzalez@epoc.u-bordeaux1.fr
Muriel Laclau^{1,2,4}, ingénieur de recherche contractuelle
Aline Marighetto⁴, chargée de recherche au CNRS, a.marighetto@cnic.u-bordeaux1.fr
Régine Maury-Brachet¹, ingénieur de recherche, r.maury-brachet@epoc.u-bordeaux1.fr
Rodrigue Rossignol⁵, chargé de recherche à l'INSERM, rossig@u-bordeaux2.fr
William Rostène⁶, directeur de recherche à l'INSERM, william.rostene@inserm.fr
Masumi Sawada³, chercheur au NIMD, sawada@nimd.go.jp

Adresses :¹Université de Bordeaux 1-CNRS, UMR 5805 EPOC, Station Marine d'Arcachon, place du Docteur Peyneau, Arcachon, 33120, France, ²Institut de Biochimie et Génétique Cellulaires, UMR 5095 CNRS - Université Victor Segalen Bordeaux 2, 1 rue Camille Saint-Saëns, Bordeaux, 33077 cedex, France, ³National Institute for Minamata Disease, Pathology Section, Department of Basic Medical Sciences, 4058-18 Hama, Minamata, Kumamoto 867-0008, Japan, ⁴Laboratoire de Neurosciences Cognitives, Université de Bordeaux 1 - CNRS UMR 5106, Avenue des Facultés, Talence, 33405, France, ⁵Physiopathologie Mitochondriale, Université Victor Segalen Bordeaux2 – INSERM U688, 146 rue Léo Saignat, Bordeaux, 33076 cedex, France, et ⁶Centre de Recherches Saint-Antoine, INSERM U732, Hôpital Saint-Antoine, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, Paris, 75571 cedex 12, France.

Problématique et objectif : dans le bassin amazonien, les populations amérindiennes et riveraines des fleuves sont contaminées au méthylmercure (MeHg) par consommation de poissons, la chaîne alimentaire étant elle-même contaminée par l'activité d'orpaillage et par le lessivage des sols naturellement riches en mercure. En 2005, 83 % des adultes et 54 % des enfants amérindiens Wayanas vivant sur les berges du haut Maroni en Guyane française présentaient une concentration en mercure dans les cheveux dépassant la limite fixée par l'Organisation Mondiale de la Santé (10 µg/g) ; en 1997, ces valeurs étaient de 64 % et 50 %, respectivement, ce qui signifie que le problème s'aggrave (Quénel *et al.*, 2007). Une étude portant sur les enfants du Haut-Maroni a montré une association entre l'imprégnation mercurielle et des déficits concernant la motricité et l'organisation visuospatiale (Cordier *et al.*, 2002 ; Chevrier *et al.*, 2009).

Cependant, des données contradictoires ont été collectées quant au lien entre contamination mercurielle et impact sur la santé des populations amazoniennes. Les amérindiens Mundurucus (état de Pará, Brésil) présentent des moyennes élevées de mercure dans les cheveux (14 à 16 µg/g) mais sans présenter de signes ouverts d'intoxication mercurielle (Santos *et al.*, 2002). Le même état de fait fut observé dans les villages de Brasília Legal et de São Luís do Tapajós (état de Pará, Brésil) (Santos *et al.*, 2000). En revanche, le long du fleuve Tapajós, d'autres chercheurs ont pu établir une corrélation entre imprégnation capillaire au mercure et effets sur la santé concernant la motricité et la vision (Dolbec *et al.*,

2000 ; Grandjean *et al.*, 1999 ; Lebel *et al.*, 1996 et 1998). Également, deux études épidémiologiques apparaissent contradictoires : celles des Seychelles et des Féroé. Aux Seychelles, aucune association entre l'exposition maternelle au MeHg via une consommation de poisson très élevée (12 repas par semaine) et le développement neurologique des enfants n'a pu être établie (Myers *et al.*, 2003). En revanche, aux îles Féroé, où les habitants consomment de la viande de cétacés, un lien fut établi entre l'exposition prénatale au MeHg et des déficits neurologiques et des risques cardiovasculaires à l'âge de 7 ans (Grandjean *et al.*, 1999 ; Sørensen *et al.*, 1999). Mais la situation est rendue d'autant plus confuse que l'étude des Seychelles reconnaît néanmoins une augmentation de la pression sanguine diastolique à l'âge de 15 ans chez les garçons ayant subi une forte exposition au mercure pendant la vie fœtale (Thurston *et al.*, 2007), et que pour ce qui concerne l'étude des îles Féroé, des critiques prétendent que les déficits neurologiques observés sont dus aux xénobiotiques polychlorobiphényles également présents dans la chair des cétacés consommés, même si ces déficits neurologiques ont pu être attribués spécifiquement au MeHg, et le rôle éventuel des organochlorés écarté sur une base épidémiologique (Grandjean *et al.*, 2003).

Puisque les études épidémiologiques disponibles à ce jour sont contradictoires, et parce que de toute manière corrélation ne vaut pas preuve de lien de causalité, il nous est apparu indispensable de conduire une expérience de contamination au MeHg par voie alimentaire sur un mammifère modèle, la souris, et à une pression de contamination mimant celle subie par les amérindiens Wayanas, afin de déterminer si cette contamination mercurielle était dangereuse pour leur santé. Plus précisément, des souris ont été nourries avec une alimentation contenant du poisson contaminé au mercure et pêché en Guyane française. Les conséquences de ce régime en termes d'accumulation de mercure total dans les tissus (inorganique et organique), de perturbation de l'expression génique et de la bioénergétique mitochondriale, d'impact cérébraux, et de modifications du comportement furent questionnées et analysées sur une période de 19 mois.

Méthodologie : un régime alimentaire fut préparé avec de la chair lyophilisée du poisson carnivore *Hoplias aimara* car cette espèce représente 27% de l'apport alimentaire en mercure des Wayanas et 11% du total de chair de poisson consommée. Ce régime contenait 0,15% de chair d'aimara, ce qui donnait une teneur en MeHg des croquettes alimentaires égale à 5 ng par g. Les souris pesant en moyenne 25 g, et consommant presque 5 g de croquettes par jour, ceci conduisait donc à exercer une pression de contamination mercurielle de 1 ng de MeHg par jour et par gramme de masse corporelle, qui est précisément celle affectant les amérindiens Wayanas (Fréry *et al.*, 2001). Le régime alimentaire de base (RM1, Dietex France) est entièrement végétal et contient 1,4 ng de mercure inorganique par gramme (et non pas du MeHg ; le mercure inorganique passe difficilement la barrière intestinale contrairement à la forme organique). La composition nutritionnelle des régimes avec et sans chair d'aimara a été analysée et les croquettes contenaient 2,7% de lipides, 14,5% de protéines et 49% de glucides assimilables (Bourdineaud *et al.*, 2008). L'approche classique en toxicologie consistant à diluer du MeHg directement dans l'eau de boisson ou la nourriture a été écartée car nous voulions mimer le plus finement possible la contamination mercurielle par consommation de poisson ; or, il a été montré que l'effet du MeHg différait selon qu'il était ajouté à la nourriture pur ou associé à la chair de poisson (Berntssen *et al.*, 2004).

Résultats

Accumulation du mercure dans les tissus : pour les souris nourries avec le régime à l'aimara, l'accumulation de mercure total était très nette dans tous les tissus dès le premier mois mais restait stable entre 1 et 7 mois avec une reprise d'augmentation de la concentration en mercure au mois 14, suivie d'une baisse au mois 19 (**tableau 1**). Le tissu accumulant le

plus le mercure était le rein avec un facteur de bioconcentration (rapport de la concentration de mercure dans un tissu sur celle dans la nourriture) égal à 20 entre 1 à 7 mois, 102 à 14 mois, et 46 à 19 mois. Le second tissu accumulateur était le foie avec un facteur de bioconcentration compris entre 1,4 et 2 entre 1 et 7 mois, et égal à 16 à 14 mois, et 8 à 19 mois.

Tableau 1. Accumulation de mercure (ng Hg/g poids frais) dans plusieurs tissus pendant 19 mois de contamination à 25 ng Hg/jour/souris.

Tissu (<i>n</i> = 3)	Durée d'exposition (mois)					
	1	3	7	14	19	
	Contamin.	Contamin.	Contrôle	Contamin.	Contamin.	Contamin.
Poils	81 ± 47	158 ± 8	4,5 ± 1,7	152 ± 23	733 ± 201	322 ± 59
Reins	116 ± 20	99 ± 5	2,1 ± 0,1	102 ± 9	511 ± 1035	232 ± 42
Foie	6,7 ± 1,2	11 ± 2	1,6 ± 0,2	11 ± 0,8	77 ± 11	42 ± 10
Muscles	8 ± 1	5,7 ± 0,3	0,6 ± 0,4	6,2 ± 0,5	53 ± 11	32 ± 7
Hippocampe	6 ± 1	10 ± 2	< ld	3,6 ± 1,8	46 ± 4	nd
Cerveau	5 ± 1	5,1 ± 0,2	< ld	4,3 ± 1,8	35 ± 3	21 ± 1
Poumons	2,5 ± 1,5	5 ± 1	< ld	6 ± 0,9	74 ± 7	30 ± 21
Intestins	2,1 ± 0,9	5,3 ± 0,5	< ld	2,8 ± 0,3	48 ± 9	21 ± 2
Cœur	1,8 ± 0,7	5,2 ± 1,7	< ld	3,4 ± 2,7	43 ± 9	29 ± 1
Rate	1,5 ± 0,3	5,4 ± 0,9	< ld	< dl	45 ± 3	18 ± 3
Estomac	1,2 ± 0,3	4,4 ± 3	< ld	7,4 ± 1	nq	23 ± 5
Peau	1,2 ± 0,4	5,5 ± 3	< ld	11,5 ± 6,3	24 ± 5	nq

< ld : valeur inférieure à la limite de détection; nq : valeur non quantifiée.

Tableau 2. Expression génique différentielle après 3 et 7 mois de contamination à 25 ng Hg/jour/souris

Les nombres < 1 désignent des gènes différentiellement réprimés; / : expression identique aux contrôles; nq : non quantifié.

Fonctions métaboliques	Gènes	Hippocampe		Muscles		Reins	
		3	7	3	7	3	7
		Respiration mitochondriale	<i>Cox1</i>	0,25	/	7	/
Réponse au stress oxydant	<i>Sodmt</i>	2	/	6	18	12	/
	<i>Sod3</i>	2	/	6	18	12	/
	<i>Hsp70</i>	/	/	6	nq	3	nq
	<i>Hsp25</i>	/	/	12	571	17	/
Processus de détoxication	<i>Mt1</i>	/	/	nq	nq	12	/
	<i>Mt2</i>	/	/	8	11	10	/
	<i>Gsta4</i>	/	/	11	2188	13	/
	<i>mdr1</i>	0,0625	/	10	45	84	/
Apoptose	<i>Bax</i>	3	/	4	31	6	5

Cox1 : sous-unité 1 de la cytochrome-c-oxidase; *Gst* : glutathion-S-transférase; *Hsp* : heat shock protein; *mdr1* : multidrug resistance protein; *Mt* : métallothionéine; *Sod3* : superoxyde-dismutase (Cu/Zn) extracellulaire ; *Sodmt* : superoxyde-dismutase mitochondriale (Mn).

Déméthylation et teneur en métallothionéines : la déméthylation du MeHg fut analysée dans le foie, les reins, le cerveau, et les muscles gastrocnémiens (extraits du mollet). La

déméthylation fut observée dès 3 mois dans les reins et le foie (30 % dans chaque tissu) et se révéla plus intense encore à 7 mois avec 70 % de déméthylation dans le foie et les reins, et 10 % dans les muscles. Aucune déméthylation ne fut observée dans le cerveau. Parallèlement, la teneur en métallothionéines fut quantifiée car ces protéines (protégeant la cellule par chélation et donc séquestration des deux espèces inorganique et méthylée du mercure) voient l'expression de leurs gènes régulée positivement par le mercure inorganique mais non pas par la forme méthylée du mercure. Dans les tissus des souris non contaminées, la teneur en métallothionéines enregistrée était de 1 nmol/g (poids frais) dans le foie, 1,5 nmol/g dans les reins, 0,8 nmol/g dans les muscles, et 7 nmol/g dans le cerveau. Après 3 mois de contamination, il fut observé une augmentation de 40 % de la teneur en métallothionéines dans les reins, et après 7 mois une augmentation de 100 % dans les reins et 119 % dans les muscles. Il apparaît ainsi que les seuls tissus dans lesquels la contamination s'accompagne d'une augmentation de la teneur en métallothionéines sont précisément ceux dans lesquels la déméthylation survient. Nous tenons ceci pour une véritable signature moléculaire de la contamination mercurielle.

Expression génique différentielle : 10 gènes embrassant plusieurs domaines métaboliques de la vie cellulaire furent sélectionnés pour leur réponse connue aux polluants environnementaux. Dès 3 mois, l'analyse de l'expression génique montrait une expression différentielle nette de gènes impliqués dans la réponse au stress, la respiration mitochondriale (génératrice d'énergie pour la cellule), les processus de détoxification et l'apoptose (mort cellulaire), dans les muscles et les reins chez les souris contaminées à l'aimara (**tableau 2**). Après 7 mois, cette réponse fléchissait dans les reins mais perdurait dans les muscles bien que la concentration en mercure ne variait pas dans ces tissus entre 3 et 7 mois. Aux très faibles doses, il n'y a donc pas obligatoirement de relation directe entre la réponse génétique et le degré d'imprégnation tissulaire, d'autant plus que les muscles accumulent 16 fois moins de mercure que les reins. À 3 mois dans l'hippocampe (une structure cérébrale jouant un rôle dans la mémoire), une réponse au stress oxydant se manifestait par l'induction de l'expression des gènes des superoxyde-dismutases, et un impact sur la respiration mitochondriale et la vie cellulaire était illustré par la répression du gène *cox1* (une sous-unité du complexe enzymatique consommant l'oxygène) et par l'induction du gène pro-apoptotique *bax*. Les mécanismes de détoxification cellulaire ne répondaient pas à la contamination et même pis, le gène *mdr1* (Mdr1 est une pompe protéique membranaire expulsant les xénobiotiques organiques et les métaux) était réprimé 16 fois, fait qui à lui seul peut expliquer la sensibilité du cerveau au MeHg et donc la neurotoxicité de ce poison. À 7 mois, la réponse génétique dans l'hippocampe disparaissait.

Bioénergétique mitochondriale : les mitochondries, centrales énergétiques des tissus, sont la cible de nombreux polluants, et la chaîne respiratoire mitochondriale qui repose sur un transfert d'électrons peut être perturbée par l'accumulation anormale de métaux lourds, entraînant alors des pathologies neuromusculaires. L'étude de la bioénergétique mitochondriale chez les souris contaminées à l'aimara montrait sur des mitochondries isolées de reins des impacts dès 3 mois, avec une chute de la vitesse respiratoire à l'état 3 (en présence d'ADP ajouté qui stimule l'activité de l'ATP-synthase), de l'activité de la cytochrome-*c*-oxydase (COX, enzyme consommant l'oxygène), et de la synthèse d'ATP. Ces effets n'étaient plus observés à 7 mois ; cependant, après 19 mois, la COX voyait son activité diminuée. Dans les mitochondries isolées de cerveau, en revanche, une diminution de la respiration à l'état 3 et de la COX était toujours observée après 7 mois (**tableau 3**) ; ces effets s'estompaient après 19 mois.

Impacts cérébraux : les animaux nourris pendant 3 mois avec le régime à l'aimara accumulaient une très faible dose de mercure dans le cerveau (5 ng/g), et pourtant présentaient une baisse significative de la densité cellulaire dans le cortex préfrontal (**1457 ± 53** cellules/mm² chez les souris contrôles et **1090 ± 47** cellules/mm² chez les contaminées) et

dans l'hippocampe (dans la corne d'Ammon, entre 14 et 25 % de diminution selon la localisation au sein de cette structure cérébrale, mais pas dans le gyrus denté), ainsi qu'une baisse significative de la concentration de la chimiokine CCL2/MCP1 dans les parties médianes et postérieures du cerveau (47 % et 33 %, respectivement). Cet effet perdurait après 7 mois dans la partie antérieure du cerveau (32 %). Le dosage des neurotransmetteurs cérébraux montrait, chez les animaux nourris à l'aimara pendant 3 mois, une diminution de la noradrénaline dans le cervelet et le mésencéphale, et de la dopamine dans le mésencéphale, et une augmentation de 5-hydroxyindole-acetic-acid (un métabolite de la sérotonine) dans l'hippocampe. Ces effets n'étaient plus observés après 7 mois.

Tableau 3. Bioénergétique mitochondriale dans le cerveau et les reins

	3 mois		7 mois		19 mois	
	C (n = 6)	P (n = 5)	C (n = 6)	P (n = 6)	C (n = 6)	P (n = 6)
Reins						
^a Respiration (état 3)	56.3 ± 1.7	* 40.6 ± 6.4	98 ± 2.2	96 ± 3.1	61 ± 3.5	63 ± 0.8
^a Activité COX	806 ± 73	* 545 ± 47	1382 ± 61	1399 ± 22	968 ± 45	* 703 ± 58
^b Synthèse d'ATP	238 ± 74	* 153 ± 41	195 ± 56	168 ± 21	88 ± 20	156 ± 7
Cerveau						
^a Respiration (état 3)	34.7 ± 3.8	* 28.3 ± 1.6	101.8 ± 2.7	* 82.2 ± 2.7	98 ± 8	98 ± 1
^a Activité COX	237 ± 21	222 ± 32	681 ± 30	* 589 ± 18	613 ± 34	586 ± 15
^b Synthèse d'ATP	146 ± 12	* 165 ± 3	129 ± 30	147 ± 5	122 ± 14	156 ± 6

^a Consommation d'oxygène (nmole O/mn/mg protéine); ^b Synthèse d'ATP (nmol ATP/min/mg protéine).
C : nourriture contrôlée; P : nourriture contenant le poisson contaminé. Les astérisques désignent les valeurs des souris contaminées statistiquement validées comme différentes de celles des contrôles.

Modifications du comportement : l'étude comportementale a montré une chute de la prise de boisson (mais pas de la prise alimentaire) chez les souris nourries à l'aimara, effet perdurant jusqu'à 14 mois. Ces souris présentaient après 2 et 12 mois de contamination une détérioration accélérée de la mémoire de travail quand l'exigence cognitive de la tâche augmentait. L'activité locomotrice était également diminuée après 7 et 13 mois.

Conclusion : un régime alimentaire à base végétarienne contenant 0,15 % de poisson contaminé au mercure et consommé par les Wayanas (contenant une dose aussi faible que 5 ng de MeHg par g) est capable de déclencher chez la souris des désordres et dommages présentant toutes les caractéristiques d'une contamination mercurielle. De plus, il est apparu que les perturbations observées étaient les plus importantes à 3 mois de contamination, soulignant la plus grande sensibilité des jeunes animaux au MeHg. La diminution de la densité cellulaire dans l'hippocampe et le cortex préfrontal souligne la neurotoxicité du MeHg à ces très faibles doses.

Originalité de l'étude et des résultats : l'originalité de l'étude tient d'abord dans l'ajout de chair de poisson dans l'alimentation (et non pas de MeHg pur), poisson consommé avec prédilection par les Wayanas et pêché en Guyane française, puis dans la dose administrée qui

est plus de mille fois inférieure à celles jusqu'alors utilisées chez la souris dans l'eau de boisson ou dans la nourriture. L'originalité des résultats réside en ceci que des perturbations touchant l'expression génétique, l'activité respiratoire mitochondriale, le comportement ou la densité des cellules cérébrales surviennent pour des doses de MeHg accumulées dans les tissus très faibles (de l'ordre de 100 ng/g dans les reins et de 10 ng/g dans le cerveau) ; à titre de comparaison, la teneur en Hg dans le cerveau des malades morts pendant la phase aiguë de l'empoisonnement au mercure à Minamata, avait pour valeur médiane 23,4 µg/g, soit 2340 fois plus que dans le cerveau de nos souris contaminées (Ekino *et al.*, 2007).

Perspective de valorisation sociétale attendue et implications sanitaires : le 21 octobre 2002, l'agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) adoptait, à propos des risques sanitaires liés à l'exposition au MeHg, une dose hebdomadaire tolérable provisoire (DHTP) pour le MeHg de **3,3 µg** de MeHg/kg de poids corporel (p.c.) par semaine. En 2003, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a réévalué la DHTP pour le MeHg, la rabaisant à **1,6 µg** de MeHg/kg p.c./semaine. En 2004, l'Afssa réagissait à cette nouvelle norme et estimait qu'il n'apparaissait pas fondé de remettre en cause, pour la population générale, les recommandations de consommation de poisson formulées dans l'avis du 21 octobre 2002 (Afssa, 2004). Pourtant, il existe aux États-Unis une norme encore plus drastique que celle de l'OMS, émise par l'agence de protection environnementale, qui fixait en 2001 une DHTP de **0,7 µg** de MeHg/kg p.c./semaine (US EPA, 2001). La commission européenne jugeait cette norme appropriée pour l'Europe (European Commission, 2002). Curieusement, l'avis de l'Afssa ne mentionne ni la norme états-unienne ni la recommandation européenne. Nous considérons que nos travaux doivent amener à reconsidérer la norme d'exposition de la population au MeHg : en effet, la dose hebdomadaire subie par les souris dans cette expérience était de 7 ng de MeHg/g p.c./semaine soit 2 fois plus que la norme de l'Afssa ; or, des effets notables sont observés et il apparaît donc peu justifié de recommander une dose seulement 2 fois moindre que celle qui provoque une chute de la densité cellulaire dans le cerveau. Nous proposons que la norme la plus protectrice actuellement en vigueur bénéficie à la population et devienne valeur universelle, et donc que la DHTP états-unienne soit adoptée en France (elle est 10 fois inférieure à la dose à laquelle nous notons des effets). Nos travaux ont également une incidence quant à la situation concernant les populations côtières de France métropolitaine où les femmes en âge de procréer ingèrent une dose moyenne variant entre 1,1 et 1,6 µg MeHg/kg p.c./semaine (32 % dépassent la DHTP fixée par l'OMS), et les 5 % de la population constitués par les plus forts consommateurs de poissons ingèrent une dose moyenne de 3,6 µg MeHg/kg p.c./semaine, plus de 2 fois la DHTP édictée par l'OMS (étude CALIPSO, 2006, Afssa – INRA, coordonnateur : Jean-Charles Leblanc).

Références

Afssa. **Avis relatif à la réévaluation des risques sanitaires du méthylmercure liés à la consommation des produits de la pêche au regard de la nouvelle dose hebdomadaire tolérable provisoire (DHTP)**. 16 mars 2004.

Berntssen MH, Hylland K, Lundebye AK, Julshamn K. **Higher faecal excretion and lower tissue accumulation of mercury in Wistar rats from contaminated fish than from methylmercury chloride added to fish**. *Food Chem Toxicol* 2004, **42(8)**:1359-1366.

Bourdineaud JP, Bellance N, Bénard G, Brèthes D, Fujimura M, Gonzalez P, Marighetto A, Maury-Brachet R, Mormède C, Pédrón V, Philippin JN, Rossignol R, Rostène W, Sawada M, Laclau M. **Feeding mice with diets containing mercury-contaminated fish flesh from French Guiana: a model for the mercurial intoxication of the Wayana Amerindians**. *Environ Health* 2008, **7**:53.

Chevrier C, Sullivan K, White RF, Comtois C, Cordier S, Grandjean P. **Qualitative assessment of visuospatial**

errors in mercury-exposed Amazonian children. *Neurotoxicology* 2009, **30(1)**:37-46.

Cordier S, Garel M, Mandereau L, Morcel H, Doineau P, Gosme-Seguret S, Josse D, White R, Amiel-Tison C. **Neurodevelopmental investigations among methylmercury-exposed children in French Guiana.** *Environ Res* 2002, **89(1)**:1-11.

Dolbec J, Mergler D, Sousa Passos CJ, Sousa de Morais S, Lebel J. **Methylmercury exposure affects motor performance of a riverine population of the Tapajós river, Brazilian Amazon.** *Int Arch Occup Environ Health* 2000, **73(3)**:195-203.

Ekino S, Susa M, Ninomiya T, Imamura K, Kitamura T. **Minamata disease revisited: an update on the acute and chronic manifestations of methyl mercury poisoning.** *J Neurol Sci* 2007, **262(1-2)**:131-144.

European Commission, 2002. **Health effects and risk assessment.** In : *Working group on mercury, ambient air pollution by mercury (Hg), position paper on mercury. Air Quality, Daughter Directives, European Commission (Chapter 6).*

Fréry N, Maury-Brachet R, Maillot E, Deheeger M, de Mérona B, Boudou A. **Gold-mining activities and mercury contamination of native amerindian communities in French Guiana: key role of fish in dietary uptake.** *Environ Health Perspect* 2001, **109(5)**:449-456.

Grandjean P, Budtz-Jørgensen E, White RF, Jørgensen PJ, Weihe P, Debes F, Keiding N. **Methylmercury exposure biomarkers as indicators of neurotoxicity in children aged 7 years.** *Am J Epidemiol* 1999, **150(3)**:301-305.

Grandjean P, Budtz-Jørgensen E, Steuerwald U, Heinzow B, Needham LL, Jørgensen PJ, Weihe P. **Attenuated growth of breast-fed children exposed to increased concentrations of methylmercury and polychlorinated biphenyls.** *FASEB J* 2003, **17(6)**:699-701.

Lebel J, Mergler D, Lucotte M, Amorim M, Dolbec J, Miranda D, Arantès G, Rheault I, Pichet P. **Evidence of early nervous system dysfunction in Amazonian populations exposed to low levels of methylmercury.** *Neurotoxicology* 1996, **17(1)**:157-167.

Lebel J, Mergler D, Branches F, Lucotte M, Amorim M, Larribe F, Dolbec J. **Neurotoxic effects of low-level methylmercury contamination in the Amazonian Basin.** *Environ Res* 1998, **79(1)**:20-32.

Myers GJ, Davidson PW, Cox C, Shamlaye C, Palumbo, Cernichiari E, Sloane-Reeves J, Wilding GE, Kost J, Huang L, Clarkson TW. **Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study.** *Lancet* 2003, **361**:1686-1692.

Quénel P, Salviuc P, Godard E. **Le mercure en Guyane : risques sanitaires et enjeux de santé publique.** *Bulletin d'Alerte et de Surveillance Antilles Guyane* 2007, **7**.

Santos EC, Jesus IM, Brabo ES, Loureiro EC, Mascarenhas AF, Weirich J, Câmara VM, Cleary D. **Mercury exposures in riverside Amazon communities in Pará, Brazil.** *Environ Res* 2000, **84(2)**:100-107.

Santos EC, de Jesus IM, Câmara Vde M, Brabo E, Loureiro EC, Mascarenhas A, Weirich J, Luiz RR, Cleary D. **Mercury exposure in Munduruku Indians from the community of Sai Cinza, State of Pará, Brazil.** *Environ Res* 2002, **90(2)**:98-103.

Sørensen N, Murata K, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, Grandjean P. **Prenatal methylmercury exposure as a cardiovascular risk factor at seven years of age.** *Epidemiology* 1999, **10(4)**:370-375.

Thurston SW, Bovet P, Myers GJ, Davidson PW, Georger LA, Shamlaye C, Clarkson TW. **Does prenatal methylmercury exposure from fish consumption affect blood pressure in childhood?** *Neurotoxicology* 2007, **28(5)**:924-930.

US EPA (US Environmental Protection Agency), 2001. **Water Quality Criterion for the Protection of Human Health: Methylmercury.** US EPA, Washington, DC.