Hausse inquiétante de la prévalence de l'autisme : **Devrions-nous nous inquiéter des pesticides?**

Revue de littérature

AUTEURS

Louise Hénault-Ethier, Ph.D.[1*]
Electra Dalamagas, MSW[2]
Pascal Priori, M.Sc[3]
Isabelle Pitrou, M.D. Ph.D.[4]

MONTRÉAL, le 5 septembre 2019

AIPS

Autisme Montréal
OBNL depuis 1981

FONDATION DAVID SUZUKI
Un monde. Une nature.

AFFILIATIONS :

[1] **Fondation David Suzuki**
50, rue Sainte-Catherine O., bureau 540, Montréal (Québec) H2X 3V4
*Auteure-ressource : lHenault-Ethier@davidsuzuki.org

[2] **Autisme Montréal**
4450, rue Saint-Hubert, local 320, Montréal (Québec) H2J 2W9

[3] **Alliance pour l'interdiction des pesticides systémiques**
12B, rue Principale Nord, Sutton (Québec) J0E 2K0

[4] **Madame Isabelle Pitrou**
8388 rue Drolet, Montréal, Quebec, H2P 2H7

FONDATION DAVID SUZUKI
Un monde. Une nature.

50, rue Saint-Catherine Ouest, bureau 540
Montréal (Québec) H2X 3V4
514-871-4932
info@davidsuzuki.org

AVIS AUX LECTEURS

L'objectif du présent rapport est de souligner l'impact des pesticides sur la santé et le neurodéveloppement avant la conception, in utero et durant la petite enfance. Ce rapport ne vise en aucun cas à banaliser, dénigrer ou manquer de respect envers les personnes autistes, qui sont des citoyens à part entière et méritent que leur inclusion sociale soit promue et soutenue.

LISTE D'ACRONYMES

ADN : Acide désoxyribonucléique

CDC : Centers for disease control and prevention

DDE : Dichlorodiphényldichloroéthylène

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

DRO : Dérivés réactifs de l'oxygène

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

GSH : Glutathion

IRPeQ : Indicateur de risque des pesticides du Québec

PE : Perturbateur endocrinien

PGE2 : Prostaglandine E2

TDAH : Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

TSP : Troubles du spectre de l'autisme

TABLE DES MATIÈRES

Avis aux lecteurs i

1. Hausse inquiétante de la prévalence de l'autisme 1

2. Contributions des facteurs génétiques, environnementaux et des diagnostics à la prévalence élevée de l'autisme 4

3. L'impact de l'exposition à des substances toxiques sur le neurodéveloppement 5

3.1 Vulnérabilité développementale pendant la grossesse 6

3.2 Mécanismes biochimiques perturbés par l'exposition aux substances toxiques 7

4. Données épidémiologiques démontrant un lien entre l'autisme et les pesticides 8

4.1 Pesticides associés à l'autisme 10

5. Voies d'exposition 12

6. Altérations biologiques attribuables aux pesticides pendant le développement neurologique 14

6.1 Impact des pesticides sur le développement neurologique des enfants 15

6.2 Perturbations métaboliques et biochimiques causées par les pesticides et leur rôle dans l'autisme 16

7. Autres effets des pesticides sur la santé 18

8. Rôle de la société dans la protection des prochaines générations 19

9. Recommandations d'actions 21

9.1 Administration fédérale 22

9.2 Administration provinciale 23

9.3 Administration municipale 24

10. Conclusion 25

Méthodologie 26

Remerciements 26

Références 27

Annexes

Annexe 1 34

Annexe 2 36

Annexe 3 41

1

HAUSSE INQUIÉTANTE DE LA PRÉVALENCE DE L'AUTISME

L'autisme[1] est un trouble neurodéveloppemental complexe qui touche 1 enfant sur 66 au Canada et 1 enfant sur 64 au Québec [3] (Figure 1). Entre 2001 et 2017, le nombre d'élèves autistes dans les écoles publiques au Québec a augmenté de 808 % [4] (Figure 2). L'autisme se propage également à un rythme alarmant à l'échelle mondiale [1]. Selon les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), l'autisme est maintenant un *« problème urgent de santé publique »*[5] compte tenu de l'augmentation rapide de sa prévalence, qui s'élève à 1 enfant sur 59 aux États-Unis.

Des chercheurs renommés, des experts en médecine, des épidémiologistes, et des spécialistes du développement des enfants en sont venus à sonner l'alarme et croient que nous sommes aux prises avec une **pandémie d'effets toxiques sur le développement neurologique** à l'échelle mondiale [6, 7]. Outre l'autisme, le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) et d'autres déficits cognitifs non diagnostiqués qui se manifestent de façon plus subtile et insidieuse peuvent également être associés à une neurotoxicité développementale chez un grand nombre d'enfants, un phénomène inquiétant qualifié de « purge chimique des capacités cognitives » traduit librement de « chemical brain drain » en anglais [6].

L'autisme perturbe diverses facettes du développement d'un enfant, dont la communication, le comportement, les interactions sociales ainsi que les fonctions cognitives, motrices et sensorielles. Bien que chaque enfant soit unique et n'ait pas les mêmes besoins, capacités et degrés de fonctionnement intellectuel qu'un autre, bon nombre d'entre eux nécessiteront une aide soutenue tout au long de leur vie. Et même si l'autisme est caractérisé par des déficits persistants dans la communication et l'interaction sociale, des comportements, intérêts ou activités restreints et répétitifs, une adhésion inflexible aux routines, ainsi qu'une hyper ou une hypo-réactivité aux stimuli sensoriels[8], bien d'autres variables entrent généralement en ligne de compte dans le diagnostic et ajoutent à la complexité de ce trouble. Pour en citer quelques-unes, mentionnons la présence d'une déficience intellectuelle connexe, l'absence de communication verbale, la non-reconnaissance des dangers physiques ou sociaux, l'errance, l'hyperactivité, l'automutilation (se cogner la tête, se mordre les mains ou se gratter) et des comportements agressifs. Plusieurs problèmes de santé sont aussi associés à l'autisme, comme des problèmes gastro-intestinaux (constipation, problèmes digestifs, reflux, rigidité alimentaire), des troubles du sommeil, l'épilepsie et des allergies, auxquels peuvent s'ajouter l'anxiété, la dépression, le TDAH ou le trouble obsessif compulsif[9]

1. Pour faciliter la lecture de ce document, le mot « autisme » sera utilisé en référence à tous les troubles du spectre de l'autisme (TSA) ainsi qu'à l'appellation antérieure *« troubles envahissants du développement »*[2] et au syndrome d'Asperger[8].

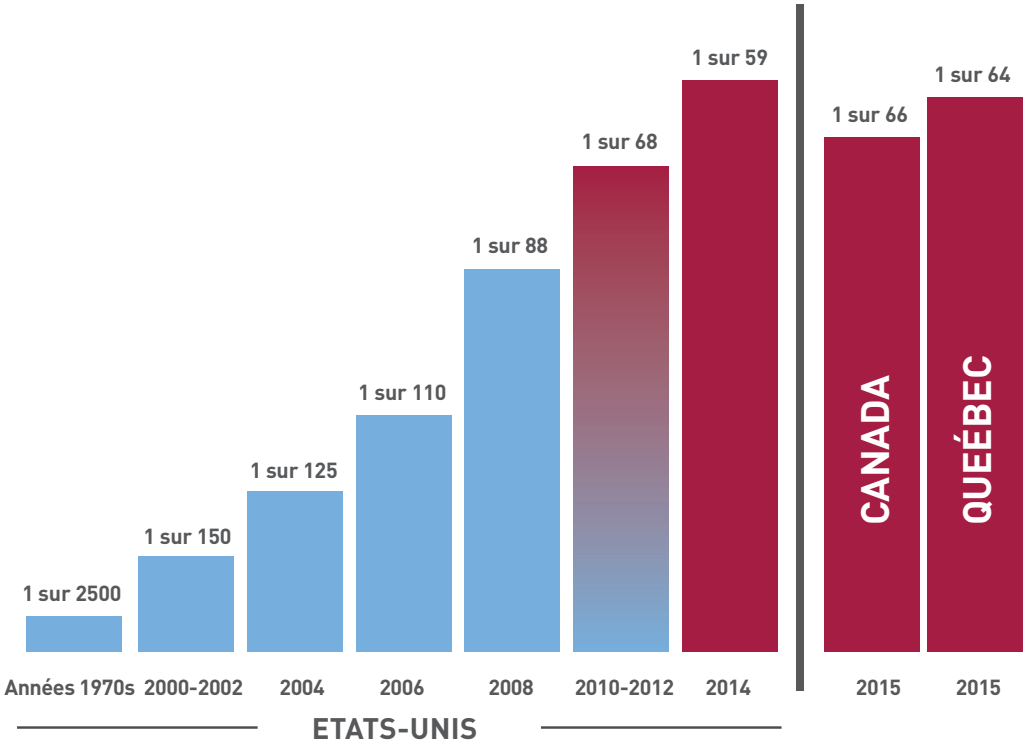


FIGURE 1 : Hausse de la prévalence de l'autisme au fil des années aux États-Unis et les plus récentes statistiques pour le Canada et le Québec. Les auteurs ont produit ce graphique en compilant les statistiques des CDC[10-12] et de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC)[3]. Selon l'ASPC, il n'existe pas de statistiques pour le Québec et le Canada avant 2015.

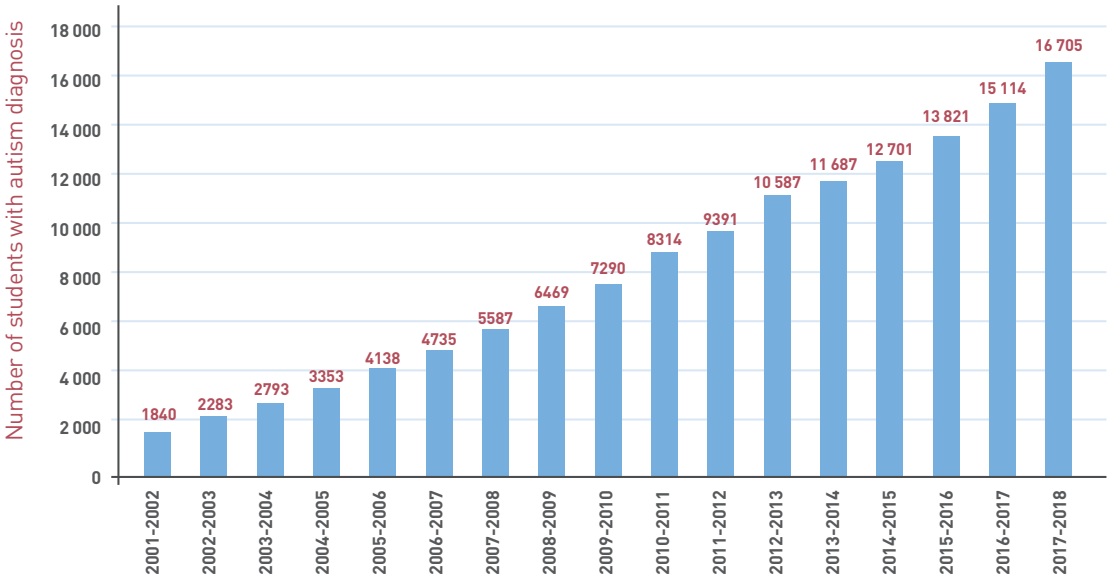
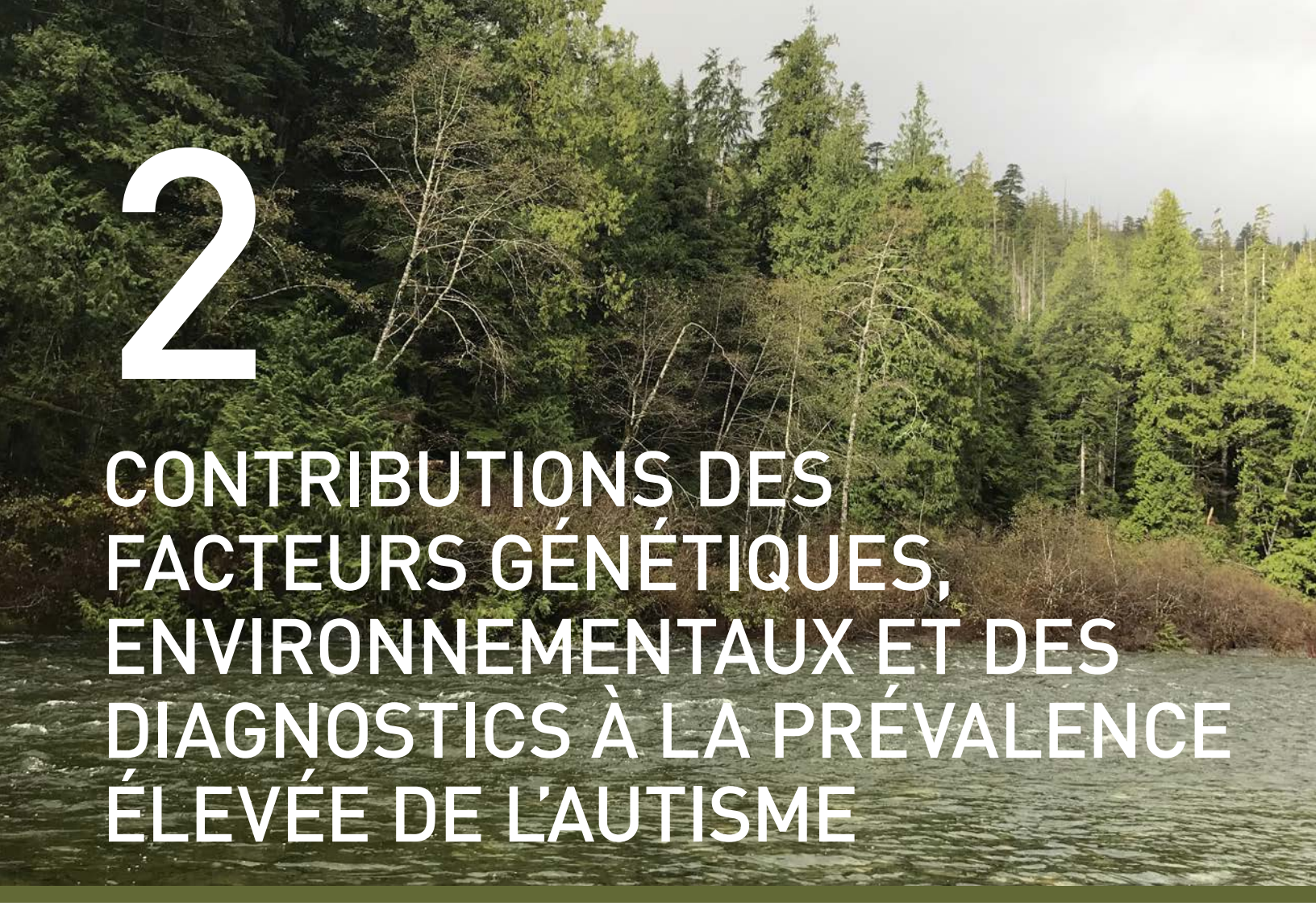


FIGURE 2 : Augmentation du nombre d'élèves ayant reçu un diagnostic d'autisme entre 2001 et 2017 au Québec. Les auteurs ont produit ce graphique en compilant les statistiques du ministère de l'Éducation et de l'Enseignement supérieur du Québec[4].



2

CONTRIBUTIONS DES FACTEURS GÉNÉTIQUES, ENVIRONNEMENTAUX ET DES DIAGNOSTICS À LA PRÉVALENCE ÉLEVÉE DE L'AUTISME

S'il est vrai que l'autisme est caractérisé par une forte hétérogénéité phénotypique, il est aussi probable qu'une myriade de mécanismes et de processus biochimiques puissent mener à un diagnostic d'autisme[1]. Il est généralement convenu que les causes de ce trouble sont attribuables à une interaction complexe entre une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux. Les études indiquent que les **facteurs environnementaux jouent un rôle bien plus important qu'on le croyait auparavant** et que la vulnérabilité génétique ne peut à elle seule rendre compte de l'augmentation actuelle de la prévalence de l'autisme dans le monde[6, 7, 14-21].

- Étant donné que les gènes évoluent lentement, ils ne peuvent être les seuls responsables de la hausse rapide de l'autisme[18].
- Ce trouble est bel et bien caractérisée par des vulnérabilités génétiques, mais on ne peut l'attribuer à un seul gène[14, 15].
- Seulement quelque 10 % des cas d'autisme sont liés à d'autres troubles neurodéveloppementaux d'origine génétique[10, 15].
- Par ailleurs, la révision des critères de diagnostic et la connaissance plus répandue du trouble peuvent jouer un rôle, mais elles ne peuvent expliquer à elles seules la hausse rapide des cas d'autisme qui est observée en ce moment à l'échelle mondiale[18, 20]. Ces facteurs ne peuvent expliquer que 20 %[22] à 33 %[20] de la prévalence accrue de l'autisme.

Il est donc essentiel de mieux comprendre la contribution des facteurs environnementaux.

3

L'IMPACT DE L'EXPOSITION À DES SUBSTANCES TOXIQUES SUR LE NEURODÉVELOPPEMENT

De nombreux facteurs environnementaux contribuent à l'apparition de l'autisme, mais on ne peut attribuer l'épidémie actuelle de cas de ce trouble à un seul d'entre eux (voir l'Annexe 1). Néanmoins, **les substances toxiques présentes dans l'environnement sont particulièrement préoccupantes**[1]**.** Le lien entre l'autisme et l'exposition aux substances toxiques qui se trouvent dans l'environnement n'est pas nouveau[1, 6, 7, 16-21, 23, 24] . Le développement du cerveau et du système nerveux central de l'humain est extraordinairement complexe et suit une séquence de nombreux événements qui surviennent à des moments bien précis durant la grossesse et qui sont sensibles aux interactions continues entre les facteurs génétiques et environnementaux[6, 18, 21]. De nombreuses études montrent qu'à certains moments critiques pendant le neurodéveloppement, des interactions complexes et synergiques surviennent entre les facteurs génétiques et certaines substances toxiques dans l'environnement, ce qui accroît les risques d'autisme[16, 25].

3.1 VULNÉRABILITÉ DÉVELOPPEMENTALE PENDANT LA GROSSESSE

Le développement du cerveau humain est très sensible à l'exposition aux substances toxiques. D'importantes fenêtres de vulnérabilité pour le développement existent à certains moments précis, en particulier *in utero*, mais également en bas âge et pendant l'enfance[6] (Figure 3). Par exemple, les barrières hématoencéphalique et placentaire ne protègent que partiellement le fœtus contre l'exposition à ces substances durant la grossesse[18]. En outre, les capacités de détoxification des embryons, des fœtus, des nouveau-nés et des enfants ne sont pas encore pleinement fonctionnelles en comparaison avec les capacités d'un adulte, ce qui rend ceux-ci bien plus vulnérables aux substances chimiques qui se trouvent dans leur environnement[26, 27].

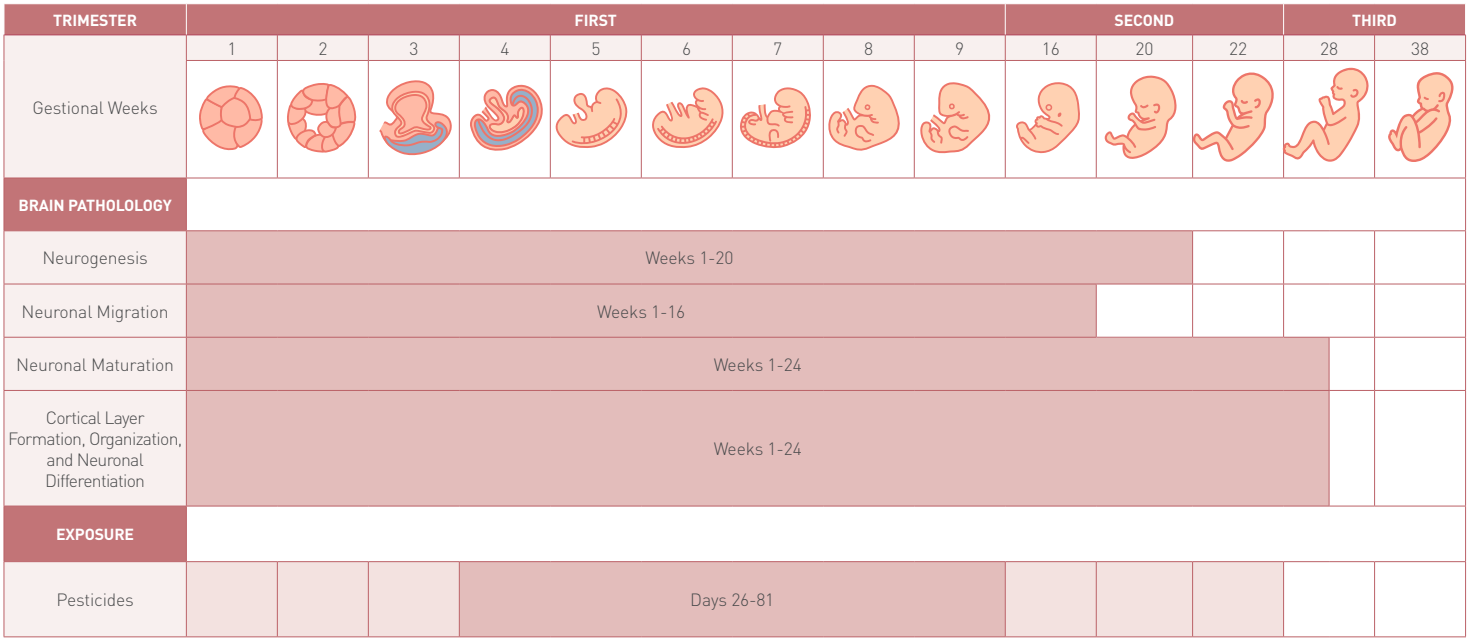


FIGURE 3 : Périodes critiques du développement du cerveau et de vulnérabilité aux pesticides selon les études sur les troubles du spectre de l'autisme[14]

Par ailleurs, le développement du cerveau humain ne se déroule pas seulement dans l'utérus, il se poursuit tout au long de l'enfance, de l'adolescence[28] et même à l'âge adulte selon certains auteurs[29]. **Le cerveau humain en développement est extrêmement vulnérable aux substances chimiques, lesquelles peuvent causer des lésions cérébrales permanentes même si elles sont présentes à une concentration qui n'aurait pas ou que peu d'effets néfastes chez un adulte**[6]. Par conséquent, les enfants présentent un risque élevé de troubles du développement compte tenu de leurs vulnérabilité élevée aux substances toxiques présentes dans l'environnement[7, 19].

3.2 MÉCANISMES BIOCHIMIQUES PERTURBÉS PAR L'EXPOSITION AUX SUBSTANCES TOXIQUES

Un consensus se forge de plus en plus quant au fait que l'autisme a un fondement biologique et qu'il ne devrait pas seulement être défini sur la base dÐobservations comportementales[30], comme c'est le cas actuellement[8]. Les marqueurs biologiques associés à l'autisme incluent l'inflammation, le stress oxydatif, la dysfonction mitochondriale et la perturbation endocrinienne. Ces altérations physiopathologiques constituent des mécanismes importants liés au développement de l'autisme[18, 26, 30]. Ces réactions sont aussi des conséquences fréquentes d'une exposition à des substances toxiques présentes dans l'environnement (voir entre autres les références suivantes : inflammation[31], stress oxydatif[32], dysfonction mitochondriale[33] et perturbation endocrinienne[34]).

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont connus pour contribuer au développement de déficits cognitifs et de troubles du développement[35]. Un niveau adéquat des hormones thyroïdiennes est particulièrement important pour le développement normal du cerveau[35]. L'exposition prénatale à diverses substances chimiques qui perturbent les hormones thyroïdiennes maternelles est un mécanisme biologique qui pourrait représenter une explication plausible de la hausse actuelle de troubles neurodéveloppementaux[18, 36], incluant l'autisme et le TDAH[35]. **Le système nerveux central est particulièrement vulnérable et sensible aux effets nocifs des substances qui perturbent les hormones thyroïdiennes, tant chez la mère que le fœtus, pendant les premières phases du développement**[6, 18, 21, 35, 36]. **L'hypothyroïdisme maternel multiplie par quatre le risque d'autisme**[37]; il est donc logique d'examiner les liens entre les substances chimiques qui perturbent les mécanismes de signalisation des hormones thyroïdiennes et le risque de développer l'autisme chez l'humain. Par ailleurs, bien que le lien entre l'autisme et l'exposition gestationnelle aux perturbateurs endocriniens soit fréquemment abordé dans les recherches épidémiologiques, il existe quelques exceptions[37].

De nombreuses substances toxiques, par exemple les pesticides, les phtalates, les biphényles polychlorés (BPC), les solvants, les polluants atmosphériques et les métaux lourds, ont été associées à l'autisme[1, 16, 38]. Dans une revue de la littérature en particulier, 92 % des études, soit 34 sur 37, signalaient un lien entre l'autisme et l'exposition à des substances toxiques dans l'environnement[16]. Cette même étude révélait que **les liens les plus probants entre l'autisme et ces substances étaient pour les polluants atmosphériques et les pesticides**[16]. De plus, **des études visant à mesurer la concentration de substances toxiques dans le sang ou l'urine à l'aide de biomarqueurs ont aussi mis en lumière un lien entre l'autisme et les concentrations de solvants, de phtalates et, encore une fois, de pesticides**[16].

4

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DÉMONTRANT UN LIEN ENTRE L'AUTISME ET LES PESTICIDES

Les insecticides sont conçus pour perturber la transmission synaptique dans le système nerveux central, mais «leurs propriétés neurotoxiques pourraient avoir des conséquences inattendues sur le cerveau des enfants»[31]. **Selon des études épidémiologiques sur les substances toxiques présentes dans l'environnement, le développement de l'autisme serait fréquemment associé à l'exposition aux pesticides**[1, 7, 16-20, 23, 24, 35, 36, 39]. Les études épidémiologiques portant sur l'exposition aux pesticides tiennent compte de facteurs environnementaux (par exemple proximité entre le domicile et un site contaminé par des pesticides) ou reposent sur des biomarqueurs (par exemple quantification des pesticides dans les liquides corporels), puisque l'exposition volontaire aux pesticides chez des femmes enceintes ou des bébés dans le cadre d'une étude serait non éthique.

Des études épidémiologiques ont révélé que **la proximité du domicile de la mère avec une zone d'épandage de pesticides agricoles, avant qu'elle ne devienne enceinte ainsi que durant sa grossesse augmente[19] - jusqu'à 60 %** (RC = 2,0; IC à 95 % : 1,1 à 3,6)[17] **- le risque pour un fœtus de développer l'autisme**. La première étude exposant des données de biomarqueurs liant l'exposition aux pesticides au début de la grossesse et l'autisme impliquent une quantification du p,p'-DDE (un métabolite de l'insecticide DDT) dans le sérum maternel[40]. **Les enfants des mères qui avaient été les plus exposées au p,p'-DDE** (75e centile du groupe exposé) **présentaient un risque plus élevé de 32% de développer l'autisme** (RC = 1,3; IC à 95 % : 1,0 à 1,7). De plus, **les risques d'être atteint à la fois d'autisme et d'une déficience intellectuelle étaient plus que doublés dans ce groupe fortement exposé au produit** (RC = 2,2; IC à 95 % = 1,3 à 3,7)[40].

Dans les deux types d'études épidémiologiques, **les pesticides faisaient partie des substances toxiques le plus fortement associées à l'autisme** lorsque l'exposition estimée ou mesurée pendant la grossesse était prise en considération[16, 17]. Ce constat n'est pas surprenant puisque la grossesse est une période au cours de laquelle le système nerveux central du fœtus se développe très rapidement. Certaines études signalent même que les risques de développer l'autisme peuvent être multipliés entre deux à cinq fois, si la mère a été exposée à des pesticides pendant sa grossesse[16]. **Les pesticides représentent une grande source d'inquiétude, puisque la recherche démontre qu'une exposition aux pesticides - tant à l'intérieur des maisons qu'à l'extérieur - peut affecter le développement neurologique d'un enfant avant même sa conception**[7, 17]. Les études scientifiques plus récentes indiquent que même si une exposition prénatale à des pesticides est le facteur qui contribue le plus au développement de l'autisme[10], **une exposition à des pesticides en bas âge accroît de 50 % le risque qu'un enfant autiste ait également une déficience intellectuelle**[41]. Par contre, les données établissant un lien entre l'autisme et l'exposition aux pesticides pendant la grossesse sont plus probantes que celles portant sur une exposition pendant l'enfance[16]. **Une étude par Roberts et al. a également démontré l'existence d'une relation dose-réponse entre l'exposition aux pesticides organochlorés et le risque de développer l'autisme, c'est-à-dire que plus l'exposition est élevée, plus le risque d'autisme est grand**[21, 23, 41, 42].

De plus, la **toxicité neurologique de nombreux pesticides, en particulier les insecticides, qui sont des substances neurotoxiques**[17], **n'a pas été étudiée durant leur homologation**[6], **malgré le fait que ces substances sont connues pour être des perturbateurs endocriniens**.

4.1 PESTICIDES ASSOCIÉS À L'AUTISME

Selon la documentation scientifique, de nombreux pesticides ont un lien avec l'autisme, même à de faibles niveaux d'exposition jugés inférieurs au seuil de toxicité[43]. Les insecticides qui agissent sur le système nerveux sont évidemment des cibles à étudier pour leur rôle potentiel dans le développement de l'autisme. Parmi les familles de pesticides qui ont déjà été associées à l'autisme, mentionnons les carbamates[17], les composés organochlorés[21, 43], les composés organophosphorés[17, 21, 41, 44, 45], les pyréthrinoïdes[17, 21, 41], les néonicotinoïdes[46], les composés organobromés[41] et les dérivés des lactones macrocycliques[41]. Les insecticides à base de composés organochlorés, de composés organophosphorés ou de pyréthrinoïdes exercent un effet sur les synapses en voie de développement (les connexions entre les neurones), ce qui pourrait expliquer l'association avec les troubles du neurodéveloppement[47]. Quant aux ingrédients actifs insecticides associés à l'autisme, on trouve le DDT et son dérivé (le DDE)[40], le chlorpyrifos[17, 41, 43, 44], le diazinon[41, 43], le malathion[41], l'avermectine[41], la perméthrine[41], la cyperméthrine[43], la bifenthrin[44], l'imidaclopride[46], le dicofol[18, 43], l'endosulfan[18, 43] et le bromométhane[41]. Outre les insecticides, des herbicides (glyphosate[41, 48] et glufosinate-ammonium[49, 50]), des fongicides (myclobutanil[41], phosphine[51], pyraclostrobine, trifloxystrobine, famoxadone et fénamidone[52]) et des rodenticides (roténone[52]) ont aussi été répertoriés dans les études montrant une corrélation avec l'autisme. **Bon nombre de ces pesticides sont toujours homologués pour la vente au Canada selon l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada** (Tableau 1). Pour en savoir plus sur l'historique des pesticides, ou encore sur les données épidémiologiques ou mécanistiques établissant un lien entre l'autisme et certains pesticides, veuillez consulter l'Annexe 2. Pour de plus amples renseignements sur le type d'étude épidémiologique ou les évaluations de l'exposition réalisées dans le cadre de diverses études primaires, veuillez consulter l'Annexe 3.

En outre, la succession de pesticides qui ont été commercialisés, et dont l'usage a ensuite été restreint, ou complètement interdit met en relief l'épée de Damoclès que représentent les substitutions malencontreuses[59, 60]. Les autorisations exceptionnelles accordées pour l'utilisation de pesticides normalement interdits inquiètent aussi les observateurs en raison de leur fréquence élevée[61]. Tout cela sans compter certains pesticides laissés en héritage qui ont été interdits à plusieurs endroits, mais qui demeurent présents dans l'environnement, les aliments et l'eau en raison de leur longue persistance (par exemple le DDT, qui a été interdit progressivement vers le milieu des années 1970, peut persister dans l'environnement pendant des centaines d'années). **Les classes de pesticides qui soulèvent le plus d'inquiétudes relativement à l'autisme sont les insecticides, car ils ciblent le système nerveux. Malheureusement, les tests obligatoires pour l'homologation de nombreux pesticides ne comprennent pas d'analyses poussées portant sur le développement neurologique**[60]. Si les tests obligatoires de toxicité aiguë ne révèlent pas un effet quelconque de façon évidente, il est bien possible que celui-ci ne soit pas étudié plus en profondeur. L'absence d'évaluation de certains risques est notoire pour plusieurs effets subtils à long terme sur la santé humaine découlant d'une utilisation de pesticides en situation réelle (contrairement aux tests obligatoires réalisés dans un environnement contrôlé avant l'homologation). Les troubles du développement, comme l'autisme, en sont un exemple. En remplaçant au fil des ans les composés organochlorés par des composés organophosphorés, puis des pyréthrinoïdes et enfin des néonicotinoïdes, nous avons laissé et laissons encore une charge toxique potentiellement liée à des problèmes de santé qui peuvent transcender les générations et entraîner des conséquences dont on ne peut encore mesurer la portée.

TABLEAU 1 : Pesticides mentionnés dans des études portant sur l'association avec l'autisme et leur statut d'homologation au Canada.

CATÉGORIE DE PESTICIDES	FAMILLE CHIMIQUE	INGRÉDIENT ACTIF	RÉFÉRENCE	PRODUITS HOMOLOGUÉS AU CANADA[1]
Insecticides	Carbamates		[17]	76
	Composés organochlorés		[21, 43]	
		DDT et DDE (son métabolite)	[40]	0
		Dicofol	[18, 43]	2
		Endosulfan	[18, 43]	0
	Composés organophosphorés		[17, 21, 44, 45]	12
		Chlorpyrifos	[17, 41, 43, 44]	24
		Diazinon	[41, 43]	9
		Malathion	[41]	32
	Pyréthroïdes		[17, 21]	
		Perméthrine	[41]	345
		Cyperméthrine	[43]	9
		Bifenthrine	[44]	3
	Néonicotinoïdes	Imidaclopride	[46]	65
	Composés organobromés	Bromométhane	[41]	5
Herbicides	Acides phosphoniques, composés organophosphorés	Glyphosate	[22, 41, 48, 53-56]	448
		Glufosinate-ammonium	[49, 50, 57]	60
Fongicides	Composés inorganiques	Phosphine	[51]	27
	Strobilurines	Pyraclostrobine	[52]	5
		Trifloxystrobine	[46]	1
	Oxazolidinédiones	Famoxadone	[52]	2
	Imidazolones	Fénamidone	[52]	1
	Triazoles	Myclobutanil	[41]	4
Rodenticides		Roténone	[52]	4

Remarques : [1] Le nombre de produits homologués au Canada est le résultat d'une recherche effectuée en juin 2019 dans la base de données des étiquettes de pesticides de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada[58].

5 VOIES D'EXPOSITION AUX PESTICIDES

En plus d'être exposée librement aux pesticides durant leur application à l'intérieur ou à l'extérieur, la population générale est également exposée aux pesticides et à leurs métabolites par l'entremise de l'eau potable, des aliments, de la pollution atmosphérique, de la poussière, des insectifuges ainsi que des traitements contre les poux et les tiques chez les animaux domestiques[19, 23, 45, 62-65]. Dans le cas des enfants, la principale voie d'exposition à de nombreux pesticides, par exemple la perméthrine, est l'ingestion d'aliments contaminés[66]. À cet égard, il a été démontré que l'alimentation biologique diminuait la charge de pesticides chez les enfants[67], tant en milieu rural qu'en milieu urbain[68]. L'exposition domestique par l'entremise de l'air et de la poussière est tout aussi importante dans les maisons où des pesticides ont été utilisés ainsi que dans les maisons d'agriculteurs[69]. Le contact avec des surfaces ou des vêtements contaminés pourrait constituer une autre voie d'exposition non négligeable pour les enfants et les conjoints d'agriculteurs[69, 70].

L'exposition aux pesticides est extrêmement répandue. Par exemple, la plupart des résidences aux États-Unis présentent des concentrations d'insecticides mesurables (détectées en analysant des papiers absorbant frottés sur des planchers; l'insecticide le plus fréquent étant la perméthrine (89 %)[71]. La cyperméthrine (46 %) est aussi couramment détectée[71, 72]. Les populations à faible revenu sont très exposées à ces produits : la perméthrine a été détectée dans 100 % des logements subventionnés de la région de Boston (Massachusetts) où des prélèvements ont été effectués, tandis que la cyperméthrine a été détectée dans 90 % de ces logements[73]. Les concentrations de poussières représentent un indicateur utile de l'exposition des adultes et des enfants aux pesticides[69]. L'omniprésence des pesticides dans notre environnement explique sans surprise pourquoi des pesticides et leurs métabolites sont détectés chez presque tous les enfants. Par exemple, une étude réalisée au Québec en 2004 a montré que 98,7% des 442 échantillons d'urine prélevés chez des enfants de 3 à 7 ans contenaient des résidus de pesticides organophosphorés[74]. Une autre étude menée en Californie a révélé que la majorité des enfants › 72 %) présentaient des métabolites de pesticides dans leur urine, notamment des résidus de pesticides à base de composés organophosphorés ou de pyréthroïdes[68], lesquels sont associés à l'autisme. En Chine, 100 % des enfants et des adultes testés dans les régions rurales présentaient des résidus d'imidaclopride dans leur urine, contre 95 % des sujets en milieu urbain[75]. Une revue de littérature scientifique de sept études portant sur les concentrations de glyphosate dans l'urine a révélé que la fréquence de détection de ce pesticide à une concentration supérieure aux limites de détection se situait entre 30 % et 80 %, mais a rejeté la possibilité d'effets sur la santé, car les concentrations signalées étaient inférieures à la dose journalière acceptable (DJA) ou au niveau acceptable d'exposition de l'opérateur (NAEO)[76] (même si aucune étude poussée des effets toxiques sur le développement neurologique n'a été prise en considération pour l'homologation du glyphosate, étant donné que ce type d'étude n'était jamais requis)[77]. L'une des études faisant l'objet de cette recherche a été réalisée aux États-Unis chez des sujets qui évitaient expressément les pesticides et les aliments modifiés génétiquement. Des résidus de glyphosate ont malgré tout été détectés dans le lait maternel de 30 % des 10 sujets testés et dans l'urine de 37 % des 35 adultes et enfants testés[78].

Comme de nombreux pesticides et leurs produits de décomposition sont faiblement biodégradables, ils peuvent s'accumuler dans l'environnement[79]. Leurs effets néfastes sur les adultes et les enfants exposés sont donc susceptibles de se poursuivre bien longtemps après la fin de leur utilisation.

6

ALTÉRATIONS BIOLOGIQUES ATTRIBUABLES AUX PESTICIDES PENDANT LE DÉVELOPPEMENT NEUROLOGIQUE

6.1 IMPACT DES PESTICIDES SUR LE DÉVELOPPEMENT NEUROLOGIQUE DES ENFANTS

La capacité de perturbation endocrinienne des pesticides (par exemple la fonction thyroïdienne) est bien connue, tout comme leur tendance à perturber les signaux essentiels pour le neurodéveloppement[18, 35]. La perturbation des signaux hormonaux pendant le développement du cerveau peut avoir de profondes répercussions sur l'enfant à naître. Par exemple, au cours des 10 à 12 premières semaines d'une grossesse, le fœtus est totalement dépendant du fonctionnement de la glande thyroïde de sa mère[36]. Les hormones thyroïdiennes sont essentielles pour le développement normal du cerveau, puisqu'elles exercent, à des moments bien précis, une influence sur la neurogenèse, la migration neuronale, la différenciation des cellules neuronales et gliales, la myélinisation et la synaptogenèse[36]. Par conséquent, une fonction thyroïdienne adéquate chez la mère joue un rôle essentiel dans le développement du cerveau et les fonctions cérébrales du fœtus[18, 35, 44]. **Selon les conclusions d'études, l'hypothyroïdisme maternel entraine un risque quatre fois plus élevé pour un fœtus de développer l'autisme[35] et même une dysfonction thyroïdienne modérée peut nuire au développement cognitif de l'enfant et accroître l'occurrence de troubles du développement**[36]. On suspecte que le développement de l'autisme s'amorce au cours des 8 à 14 premières semaines de la grossesse[15].

Des études portant sur des femmes enceintes ont montré que celles dont les échantillons de sérum ou de plasma de cordon ombilical présentaient des concentrations plus élevées de pesticides étaient plus susceptibles de porter un enfant qui serait plus tard atteint d'autisme[14, 18, 38].

Pendant la grossesse, les barrières hématoencéphalique et placentaire permettent aux nutriments essentiels de passer de la mère et au fœtus, ainsi que d'atteindre le système nerveux central du fœtus[18]. **Certains pesticides arrivent cependant à traverser ces barrières** à l'aide de transporteurs normalement destinés à d'autres molécules de signalisation, comme la prostaglandine E2 (PGE2)[18]. Voilà pourquoi ces pesticides parviennent à perturber divers signaux biochimiques intervenant dans le développement du cerveau et du corps d'un fœtus[18]. Le développement prénatal du cerveau repose sur des signaux très ciblés tributaires de voies biologiques clés qui régulent dans les moindres détails l'expression des gènes. Ces voies peuvent être activées ou désactivées, ou bien produire des gradients de concentration en fonction des différentes étapes du développement[18].

Les pesticides affectent aussi le développement neurologique en perturbant la fonction endocrinienne, par exemple la voie de signalisation du médiateur PGE2, qui est essentielle pour le développement et le fonctionnement du cerveau[18]. **Ils peuvent également causer une dysfonction mitochondriale et nuire aux signaux neuronaux (acétylcholine, sérotonine, GABA, canaux sodiques et calciques)**[16, 17, 39, 44]. Par exemple, l'acétylcholine est un neurotransmetteur ciblé spécifiquement par plusieurs pesticides. Elle joue normalement un rôle essentiel dans l'apprentissage, l'attention et la mémoire. Or, on sait maintenant que sa concentration est réduite dans les lobes frontal et pariétal des enfants présentant l'autisme.

6.2 PERTURBATIONS MÉTABOLIQUES ET BIOCHIMIQUES CAUSÉES PAR LES PESTICIDES ET LEUR RÔLE DANS L'AUTISME

L'exposition aux pesticides conduit à de nombreuses perturbations biochimiques, notamment un dérèglement immunitaire, des aberrations hormonales, une carence en nutriments, des altérations épigénétiques ou des mutations génétiques *de novo*[15, 16]. Les pesticides peuvent aussi induire un stress oxydatif qui mène à une production de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) pouvant diminuer la fonction mitochondriale (laquelle intervient dans la respiration cellulaire). Une diminution de la fonction mitochondriale est un trait récurrent de l'autisme[18]. En effet, certaines personnes atteintes d'autisme présentent des anomalies physiologiques, dont un stress oxydatif et de faibles niveaux de glutathion (GSH) [16]. Le stress oxydatif altère grandement diverses structures biologiques, comme les membranes cellulaires, les lipides, les protéines et les acides nucléiques, en plus de jouer un rôle dans de nombreuses tumeurs malignes[80]. Or le glutathion (GSH) est l'une des substances avec la plus forte capacité de piégeage des DRO, protégeant le corps contre le stress oxydatif. Les hommes, qui sont atteints d'autisme dans une proportion beaucoup plus importante que les femmes (ratio de 4:1), sont connus pour avoir un stress oxydatif plus élevé, des niveaux de GSH plus faibles, et sont également plus sensibles aux effets de diverses substances toxiques, dont les pesticides[16].

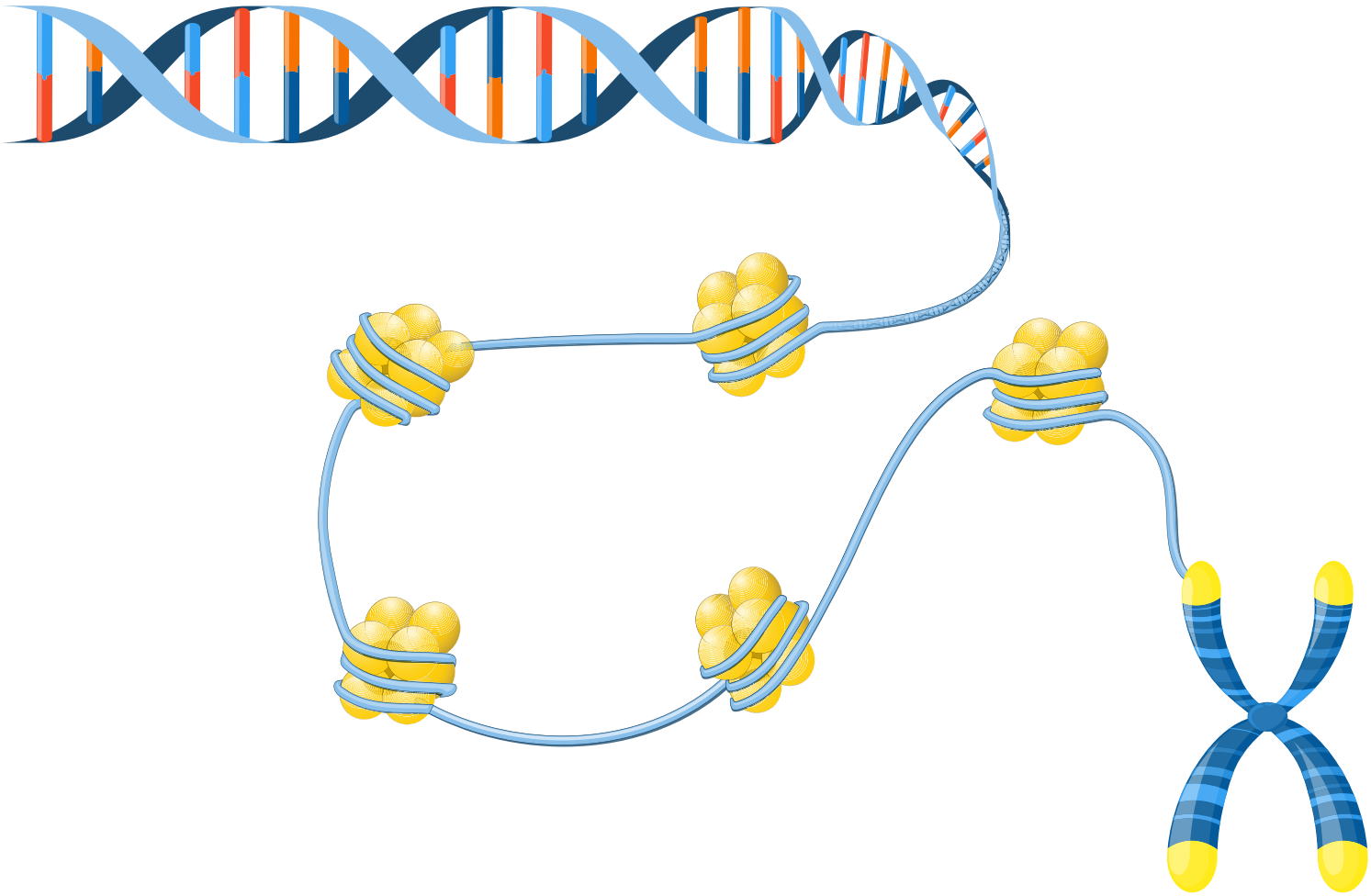
Il est donc possible que les enfants présentant l'autisme soient plus vulnérables aux actions synergiques des pesticides sur les mécanismes biochimiques, lesquelles sont en même temps endommagés par ces derniers tout en subissant une baisse de la capacité de désintoxication. De fait, des études ont montré que le gène *PON1*, un gène de réponse environnementale essentiel pour la détoxication des pesticides, présente un certain polymorphisme chez les personnes présentant l'autisme[16]. Il se peut que la paraoxonase, l'enzyme responsable de la dégradation des composés organophosphorés, soit moins active chez les enfants autistes, ce qui les rendrait plus vulnérables à cette famille d'insecticides[81]. Par conséquent, **il est possible qu'ils métabolisent les substances toxiques d'une façon différente et qu'ils subissent leurs effets toxiques à une plus faible concentration en comparaison avec des enfants dont le développement neurologique est normal**[16, 39].

Certains pesticides, dont le glyphosate, affectent aussi la « voie du shikimate » du microbiote intestinal humain, la production de neurotransmetteurs, comme la sérotonine, et la synthèse du sulfate. Cette synthèse plus faible accroît d'ailleurs la présence de certains biomarqueurs (*p*-crésol, carence en sulfate sérique) liés à l'autisme[15].

Plusieurs études ont montré qu'un déséquilibre entre les neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs découlant d'une altération des systèmes glutamatergique et GABAergique pourrait être un mécanisme pathologique courant pour l'autisme et le TDAH[82]. Le GABA (acide gamma-aminobutyrique) est un neurotransmetteur inhibiteur qui est essentiel pour que le cerveau se développe et fonctionne normalement[82]. L'autisme a été associé à une altération des voies GABAergiques, qui est attribuable à des variations génétiques et à une modulation des interactions neuronales affectant l'équilibre cérébral entre les neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs[16]. De nombreux pesticides, comme les pyréthrinoïdes, perturbent aussi la voie de signalisation du GABA[14].

Par ailleurs, la méthylation de l'ADN, un mécanisme grâce auquel des groupements méthyles sont ajoutés à la molécule d'ADN, est un processus épigénétique très important qui permet

une expression différenciée des gènes. La méthylation est un élément clé parmi les différents mécanismes de régulation de l'expression génétique chez les vertébrés[83]. Elle pourrait aussi jouer un rôle dans le caractère héréditaire de certains traits[84]. **Des études indiquent que les pesticides appliqués par des professionnels à l'extérieur ou à l'intérieur des maisons pourraient avoir une plus forte incidence sur la méthylation de l'ADN placentaire que d'autres facteurs**[19]. **Ainsi, les pesticides peuvent perturber de multiples mécanismes biochimiques simultanément avec les mécanismes épigénétiques impliqués dans le développement du fœtus et du placenta. Les mutations épigénétiques pourraient donc n'être qu'un effet indésirable concomitant des agents mutagènes auxquels un fœtus en développement est exposé durant la grossesse**[15].



7 AUTRES EFFETS DES PESTICIDES SUR LA SANTÉ

Outre l'autisme, l'exposition aux pesticides cause une série de problèmes sur le plan de la santé et du développement. Elle provoque des anomalies structurelles au cerveau, une circonférence crânienne réduite et des déficits persistants sur le plan neurocomportemental[6] Ceux-ci incluent notamment une perte de points de quotient intellectuel associé à une déficience intellectuelle, le TDAH, ainsi qu'une perturbation des fonctions cognitives et motrices. Elle est également associée à des problèmes de fécondité chez les hommes et les femmes, à l'obésité infantile et adulte, au diabète[35, 36, 85] et à la leucémie infantile[86]. Pour cette raison, les enfants sont plus susceptibles, jusqu'à l'âge adulte, d'être atteints d'un des nombreux troubles de santé découlant d'une exposition aux pesticides. De plus, **l'exposition aux pesticides des parents et des grands-parents peut être liée à des problèmes de santé chez les enfants ou les petits-enfants, même si ceux-ci n'y ont pas été exposés**. C'est le cas, par exemple, de certains cas d'obésité chez des enfants dont les grands-parents ont été exposés à l'insecticide DDT. Ce phénomène est probablement dû à des facteurs épigénétiques, comme la méthylation de l'ADN[87]. Plus simplement, étant donné que de nombreux pesticides sont très persistants dans l'environnement[79], ils peuvent avoir une incidence sur la santé bien après leur application ou la restriction de leur utilisation.

8 RÔLE DE LA SOCIÉTÉ DANS LA PROTECTION DES PROCHAINES GÉNÉRATIONS

Les effets néfastes à long terme des pesticides ont été qualifiés de « pandémie silencieuse »[88]. Les troubles neurodéveloppementaux qui en découlent représentent un coût financier bien trop lourd pour les personnes atteintes, leur famille, les collectivités et la société en général[1, 35]. Ces coûts comprennent les honoraires des médecins ainsi que les coûts pour le système de santé, les programmes d'éducation spécialisés, les services d'hébergement spécialisés, l'aide sociale et le soutien à l'emploi[1]. Selon un rapport rédigé en 2014 sur les coûts associés au soutien d'une personne autiste au Canada, la facture pour la prestation de soins à une personne atteinte d'une forme grave d'autisme pendant toute sa vie est plus élevée que celle pour une personne neurotypique d'environ 5,5 millions de dollars, et cela ne comprend que le temps consacré aux soins. Lorsqu'un adolescent ou un adulte qui est atteint d'une forme grave d'autisme nécessite des services résidentiels, le coût annuel d'hébergement, qui comprend le temps consacré aux soins prodigués par les intervenants, peut s'élever à 400 dollars par jour, soit environ 150 000 dollars par année [89]. Selon les statistiques de 2011 ayant trait aux États-Unis, le coût annuel total pour les soins aux enfants autistes se situerait entre 11,5 et 60,9 milliards de dollars. Ce coût économique important se décline en une variété de coûts directs et indirects, par exemple, les

soins médicaux, l'adaptation scolaire incluant des écoles spécialisées et une plus faible productivité des parents au travail [7][90]. Un autre rapport aux États-Unis montre que le coût des soins pour les Américains présentant l'autisme a atteint 268 milliards de dollars en 2015 et s'élèvera à 461 milliards de dollars en 2025 si des interventions et des soins plus efficaces ne sont pas mis en place pour s'occuper d'eux pendant toute leur vie [91].

Les familles peuvent subir une perte de revenu net d'environ 14 % en plus de faire face à des problèmes qui limitent leur capacité à travailler[1]. Les familles, en particulier les parents, éprouvent un surcroît de stress et doivent surmonter des difficultés psychologiques en raison de la nécessité de réorganiser tout leur quotidien en fonction des besoins de l'enfant[1].

Il est essentiel et urgent de protéger les enfants des prochaines générations et leur famille. La question qui s'impose est la suivante : **Que fait-on pour protéger les futures mères et leurs fœtus de l'exposition aux pesticides**[19]?

Notre société, nos dirigeants et nos organismes de santé publique doivent prendre des mesures pour réduire l'exposition généralisée aux substances chimiques qui compromettent le développement cérébral des fœtus[7]. Étant donné que les études scientifiques signalent de façon répétées un lien entre l'exposition *in utero* aux pesticides et les troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant, les cliniciens doivent informer les parents, les femmes enceintes, ainsi que les parents prospectifs, à propos des stratégies pour prévenir l'exposition. Le consensus qui se dessine est suffisant pour justifier la prudence en ce qui concerne l'exposition des femmes enceintes aux pesticides en raison de leurs effets potentiels sur le développement neurologique des enfants. Les décideurs doivent agir en conséquence[2, 7].

Puisque des facteurs non génétiques influencent les processus qui interviennent dans le développement neurologique pendant la période prénatale, il est essentiel d'agir sur les facteurs qui ont été associés à l'autisme et qui peuvent être modifiés pour les femmes prévoyant devenir enceintes [16]. La mise en œuvre de campagnes de sensibilisation portant sur les effets néfastes potentiels des pesticides pour les fÐtus, les enfants et les femmes qui souhaitent devenir enceintes pourrait contribuer à l'intégrité du développement cérébral des enfants et à la santé globale des prochaines générations. L'autisme constitue l'une des très nombreuses maladies chroniques dont la prévalence a connu une hausse similaire : asthme, diabète de type 1, syndrome métabolique, schizophrénie, troubles du sommeil, obésité, etc.[1] Ces maladies ont toutes une origine précoce, peuvent présenter plusieurs comorbidités et être associées à des facteurs environnementaux qui n'ont pas été décrits de façon précise[1]. « Une stratégie efficace de réduction des risques environnementaux associés à l'autisme aura sans doute des effets qui pourraient s'étendre à d'autres maladies touchant le développement. »[1]

Même si la recherche indique que la prise de suppléments d'acide folique à des doses plus élevées avant la conception et au début de la grossesse réduit le risque de développer l'autisme dans le cas d'un fœtus exposé à des pesticides pendant la grossesse[14], cette option n'élimine pas complètement le risque[24].

Le risque potentiel pour les fœtus et les enfants demeure donc trop élevé. Par conséquent, **la diminution de l'exposition à des substances chimiques nocives, comme les pesticides, est un pas incontournable que la société doit franchir.** À la lumière de la pandémie actuelle d'effets toxiques sur le développement neurologique, des moyens peuvent et doivent être pris sans attendre pour limiter l'exposition aux pesticides[35].

9 RECOMMANDATIONS D'ACTIONS

La responsabilité de réduire la toxicité neurologique nécessite la prise de mesures collectives qui seront prises[6]. **Pour relever un tel défi, un plan d'action concerté comprenant des stratégies concrètes et exhaustives doit rapidement être élaboré et mis en application non seulement par les gouvernements fédéral et provinciaux au Canada, mais aussi à l'échelle internationale**. Voici quelques-unes des stratégies qui devraient encadrer ces efforts au Canada :

9.1 Administration fédérale

- Annuler ou restreindre l'homologation de toutes les substances ayant des effets toxiques démontrés sur le développement neurologique, sur la reproduction et tous les perturbateurs endocriniens, indépendamment de leurs propriétés cancérogènes.

- Réformer la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* et la *Loi sur les produits antiparasitaires*, notamment en faisant reposer les processus d'enregistrement et de réévaluation des pesticides sur des études scientifiques indépendantes plutôt que sur des études réalisées par le secteur industriel. Ces études devraient comprendre les volets suivants :

  - une évaluation approfondie de la formulation complète du pesticide plutôt que de ses ingrédients actifs seulement;

  - une évaluation des effets à long terme sur la santé humaine et l'environnement;

  - un examen approfondi dans le cas de tout pesticide pouvant affecter les neurotransmetteurs ou les signaux endocriniens afin de déterminer les effets sur le développement;

  - la détermination des effets cumulatifs et synergiques dans le cadre de l'évaluation des risques en fonction des types d'utilisation des pesticides sur le terrain et de l'utilisation combinée d'autres pesticides dans l'environnement.

- Santé Canada doit réduire les « limites maximales de résidus » pour pesticides qui sont permis dans les aliments[45], l'eau et l'air à des niveaux qui sont sûrs pour les populations vulnérables, notamment les femmes enceintes et les enfants.

- Trouver et évaluer des solutions de rechange aux substances toxiques, et obliger le secteur industriel à démontrer qu'il n'existe pas de substituts plus sûrs.

- Rendre obligatoires la lutte intégrée et la promotion de méthodes de lutte non toxiques ou minimalement toxiques pour régler les problèmes que posent les organismes nuisibles en milieu résidentiel et agricole[45].

- Rendre obligatoire l'apposition d'étiquettes de mise en garde avec des symboles ou des couleurs faciles à reconnaître sur les produits toxiques vendus au grand public.

- Interdire les annonces publicitaires sur les pesticides dans tous les médias.

- Interdire toute forme de rabais pour les pesticides.

- Interdire qu'aux points de vente, les pesticides puissent être placés dans les zones où la circulation est élevée (entrée ou sortie d'un magasin, à proximité d'une caisse enregistreuse, etc.).

- Ne pas autoriser la vente de pesticides dans les supermarchés ou les pharmacies.

- Obliger les entreprises qui fabriquent des pesticides à financer la recherche scientifique indépendante en cours qui porte sur les effets des pesticides sur la santé humaine et l'environnement en utilisant une structure de gouvernance qui prévient toute forme de conflit d'intérêts.

9.2 Administration provinciale

- Interdire ou restreindre l'utilisation de pesticides qui ont des effets toxiques sur la reproduction et le développement neurologique, ainsi que les perturbateurs endocriniens, qu'ils aient ou non des effets cancérogènes.

- Améliorer et mettre à jour l'Indicateur de risque des pesticides du Québec (IRPeQ) -Santé et environnement. Cet indicateur doit reposer sur des données scientifiques indépendantes et à jour.

- Mettre en place un système numérique obligatoire pour suivre et déclarer toutes les applications de pesticides, pas seulement les applications des pesticides ayant le plus haut niveau de risque comme c'est le cas actuellement.

- Améliorer les systèmes de déclaration obligatoire pour les ventes au détail ou en gros de façon à ce qu'ils comprennent un outil numérique de transmission de l'information, ce qui permettra de produire des cartes régionales indiquant la nature et le volume exacte des pesticides. Que ce soit en France ou en Californie, de tels données ont démontré leur utilité pour réaliser des études épidémiologiques sur les pesticides

- Organiser une campagne accélérée de prévention et de sensibilisation qui sera menée par les établissements de santé publique[36] dans le but de protéger la santé et le développement des enfants des prochaines générations et de les prémunir contre les risques liés aux pesticides.

- Adopter une stratégie exhaustive de sensibilisation et de formation à l'intention des professionnels de la santé, notamment les médecins, les obstétriciens, les pédiatres, les psychologues, les spécialistes du développement, les thérapeutes pour enfants et le personnel infirmier, sur les effets que les produits toxiques dans l'environnement, comme les pesticides, peuvent avoir sur les fÐtus. Étendre si possible la formation à tous les professionnels paramédicaux, par exemple les sages-femmes, qui ont une mission de soins préventifs et de suivi auprès des femmes enceintes.

- Mettre en place une formation obligatoire pour les agriculteurs, les jardiniers professionnels et les exterminateurs sur les effets des pesticides sur la santé.

- Mettre rapidement en Ðuvre des mesures économiques de dissuasion, comme une écotaxe additionnelle, au moment de l'achat ou de l'application de pesticides, surtout dans le cas d'une utilisation agricole. Les recettes de cette écotaxe pourraient être réinvesties dans l'élaboration de stratégies d'agriculture biologique.

- Offrir une incitation financière bonifiée aux agriculteurs pour qu'ils passent à l'agriculture biologique.

- Dans les zones urbaines, restreindre davantage l'utilisation des pesticides à l'intérieur et à l'extérieur des résidences et des bâtiments, notamment les établissements de santé, les écoles et les garderies.

- Dans les zones agricoles, restreindre l'utilisation des pesticides dans une zone d'au moins 2 km autour des maisons et des bâtiments et le long des routes publiques[16].

- Obliger les agriculteurs à annoncer publiquement à l'avance les applications de pesticides dans les champs (en tenant aussi compte de la direction du vent) pour réduire au minimum toute exposition liés à la dérive aérienne des pesticides. Les campagnes de sensibilisation devraient aussi comporter des stratégies de protection des enfants et des maisons, comme fermer les fenêtres, éteindre les systèmes de climatisation et empêcher les enfants de jouer à l'extérieur pendant et après l'application, etc.

- Imposer des amendes salées aux entreprises et aux individus qui contreviennent aux divers règlements.

9.3 Administration municipale

- Interdire l'utilisation des pesticides cosmétiques à l'extérieur des maisons dans les municipalités qui n'ont pas encore un règlement à cet égard.

- Interdire la vente de pesticides dans les municipalités dont les règlements en restreignent l'utilisation.

- Pour favoriser l'adhésion du public et donner un ton positif aux réductions des pesticides, adhérer à des programmes de certification qui font la promotion de la biodiversité et de la réduction de l'utilisation des pesticides. Par exemple, voir le programme *Ville amie des monarques* de la Fondation David Suzuki.

- Mener des campagnes d'information et de sensibilisation qui visent à atteindre les objectifs suivants :

  - Décourager l'utilisation de pesticides à l'intérieur en expliquant aux citoyens et aux entreprises les risques que posent les pesticides pour la santé humaine et l'environnement.

  - Approfondir les connaissances de base sur les insectes, ce qui peut accroître la tolérance du public à la cohabitation avec les insectes qui ne présentent pas de problèmes pour la santé ou l'intégrité des bâtiments, et ainsi réduire l'utilisation des pesticides à l'intérieur.

  - Encourager les comportements et les mesures qui permettent de réduire de façon marquée et stratégique les risques d'infestations résidentielles, comme prévenir la pénétration des insectes (en scellant les fissures et les ouvertures dans les murs des maisons), réduire l'attrait pour les insectes nuisibles (en améliorant le rangement des aliments et des déchets), réduire la nourriture et les sources d'eau disponibles pour les insectes nuisibles (en améliorant le nettoyage des maisons et les comportements des résidents) et limiter le risque de transport actif des insectes, notamment les punaises de lit, à l'intérieur des maisons (en inspectant les meubles et les plantes avant de les rentrer à l'intérieur et en mettant les bagages en quarantaine au retour d'un voyage).

10

CONCLUSION

Les ramifications de l'exposition aux pesticides sont potentiellement dévastatrices pour les fœtus et les très jeunes enfants. Elles se traduisent par une série de risques associés au développement neurologique, de sorte que les pesticides constituent maintenant un enjeu de santé publique. **Bien que ceux-ci fassent partie des nombreuses substances chimiques associées au développement de l'autisme, les pesticides sont parmi ceux que nous pouvons et devons restreindre fortement à travers des mesures collectives pour protéger les premiers stades du développement du cerveau**[41]. La société ne peut plus se permettre de fermer les yeux sur ce problème. Les risques et les coûts sont simplement trop élevés. Les motivations qui sous-tendent l'approbation de l'utilisation des pesticides ne doivent pas aller à l'encontre de la santé et de la sécurité du public. Il faut collectivement prendre les devants pour limiter l'exposition aux pesticides, notamment lors de périodes critiques tels que la grossesse et la petite enfance. Un programme de sensibilisation aux effets de l'exposition aux pesticides doit être mené et être articulé autour d'une campagne d'information et des stratégies de prévention auxquelles devra participer tout un éventail de professionnels de la santé et d'organismes gouvernementaux.

MÉTHODOLOGIE

Cette revue de la littérature a été réalisée entre octobre 2017 et juillet 2019 à l'aide du moteur de recherche académique Google Scholar et de divers mots clés tels que « pesticide », « autisme », « trouble du spectre de l'autisme », « organochlorés », « organophosphorés », « pyréthrinoïdes », « glyphosate », « DDT », etc. Des articles de recherche primaires détaillant des analyses de laboratoire sur des sujets animaux, des études mécanistiques et des études épidémiologiques ont été examinés. Des analyses de la littérature ont également été incluses, bien que les documents de recherche originaux aient été cités là où ils étaient nécessaires et accessibles. Au total, 158 études ont été incluses dans la revue de littérature actuelle. Cet examen n'a pas été conçu pour être exhaustif et ne constitue pas une méta-analyse d'articles publiés. Cependant, aucune étude ayant omis de signaler une association entre pesticides et autisme n'a été intentionnellement rejetée: ces résultats ont été cités comme négatifs. L'objectif de cette revue de littérature est de sensibiliser à l'abondance de la littérature scientifique associant les pesticides à l'autisme, d'encourager les décisions sociétales basées sur le principe de précaution en dépit des limites actuelles de la connaissance pour éviter d'autres dommages, et d'encourager la poursuite des recherches pour mieux élucider les modes d'action potentiels et explorer si les corrélations impliquent également une causalité.

REMERCIEMENTS

Les auteurs aimeraient exprimer leur gratitude envers l'Association canadienne des médecins pour l'environnement (ACME) pour son aide et sa contribution financière dans la réalisation de ce rapport. De plus, ils tiennent tout spécialement à remercier les personnes présentant l'autisme, comme Greta Thunberg, dont la passion pour la protection de l'environnement contribue à rendre notre monde meilleur.

RÉFÉRENCES

1. Dietert, R.R., J.M. Dietert, and J.C. DeWitt, *Environmental risk factors for autism.* Emerging health threats journal, 2011. **4**(1): p. 7111.

2. Rosas, L.G. and B. Eskenazi, *Pesticides and child neurodevelopment.* Current opinion in pediatrics, 2008. **20**(2): p. 191-197.

3. Public Health Agency of Canada, *Autism Spectrum Disorder among Children and Youth in Canada 2018 - A Report of the National Autism Spectrum Disorder Surveillance System. https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseases-conditions/autism-spectrum-disorder-children-youth-canada-2018/autism-spectrum-disorder-children-youth-canada-2018.pdf.* 2018.

4. Ministère de l'Éducation et de l'Enseignement supérieur, *Effectif scolaire handicapé ou en difficulté d'adaptation ou d'apprentissage du code 50 (trouble du spectre de l'autisme) (Tableaux multiples).* 2001-2002 to 2017-2018: Québec.

5. Baio, J., L. Wiggins, and D.L. Christensen, *Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - Autism and Development Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2014.* Surveillance summaries, 2018. **67**(6): p. 1-23.

6. Grandjean, P. and P.J. Landrigan, *Neurobehavioural effects of developmental toxicity.* The Lancet. Neurology, 2014. **13**(3): p. 330-338.

7. Bennett, D., et al., *Project TENDR: Targeting Environmental Neuro-Developmental Risks The TENDR Consensus Statement.* Environmental Health Perspectives, 2016. **124**(7): p. A118-A122.

8. American Psychiatric Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®).* 2013: American Psychiatric Pub.

9. Autism Speaks, *Autism and Health: a special report by autism speaks*, in *Advances in Understanding and Treating the Health Conditions that Frequently Accompany Autism*. 2017.

10. Center for Diseases Control, *Autism Spectrum Disorder.* 2018.

11. Center for Diseases Control, *CDC (2014) Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010* 2014.

12. Center for Diseases Control, *Prevalence of the Autism Spectrum Disorders (ASDs) in Multiple Areas of the United States, 2000 and 2002.* 2007.

13. Public Health Agency of Canada, *Autism Spectrum Disorder Among Children and Youth in Canada 2018*. 2018.

14. Schmidt, R.J., K. Lyall, and I. Hertz-Picciotto, *Environment and Autism: Current State of the Science.* Cutting edge psychiatry in practice, 2014. **1**(4): p. 21-38.

15. Sealey, L.A., et al., *Environmental factors in the development of autism spectrum disorders.* Environment International, 2016. **88**: p. 288-298.

16. Rossignol, D.A., S.J. Genuis, and R.E. Frye, *Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review.* Translational Psychiatry, 2014. **4**(2): p. e360.

17. Shelton, J.F., et al., *Neurodevelopmental Disorders and Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticides: The CHARGE Study.* Environmental Health Perspectives, 2014. **122**(10): p. 1103-1109.

18. Wong, C.T., J. Wais, and D.A. Crawford, *Prenatal exposure to common environmental factors affects brain lipids and increases risk of developing autism spectrum disorders.* European Journal of Neuroscience, 2015. **42**(10): p. 2742-2760.

19. Schmidt, R.J., et al., *Self-reported pregnancy exposures and placental DNA methylation in the MARBLES prospective autism sibling study.* Environmental Epigenetics, 2016. **2**(4).

20. Ye, B.S., A.O.W. Leung, and M.H. Wong, *The association of environmental toxicants and autism spectrum disorders in children.* Environmental Pollution, 2017. **227**: p. 234-242.

21. de Cock, M., Y.G.H. Maas, and M. van de Bor, *Does perinatal exposure to endocrine disruptors induce autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders? Review: Exposure to EDCs and neurodevelopmental disorders.* Acta Paediatrica, 2012. **101**(8): p. 811-818.

22. Nevison, C.D., *A comparison of temporal trends in United States autism prevalence to trends in suspected environmental factors.* Environmental Health, 2014. **13**(1): p. 73.

23. Muñoz-Quezada, M.T., et al., *Neurodevelopmental effects in children associated with exposure to organophosphate pesticides: A systematic review.* Neurotoxicology, 2013. **39**: p. 158-168.

24. Schmidt, R.J., et al., *Combined prenatal pesticide exposure and folic acid intake in relation to autism spectrum disorder.* Environmental health perspectives, 2017. **125**(9): p. 097007.

25. Tordjman, S., et al., *Gene × Environment Interactions in Autism Spectrum Disorders: Role of Epigenetic Mechanisms.* Frontiers in Psychiatry, 2014. **5**.

26. Parker, W., et al., *The role of oxidative stress, inflammation and acetaminophen exposure from birth to early childhood in the induction of autism.* Journal of International Medical Research, 2017. **45**(2): p. 407-438.

27. Ginsberg, G., et al., *Pediatric pharmacokinetic data: implications for environmental risk assessment for children.* Pediatrics-English Edition, 2004. **113**(4): p. 973-983.

28. Epstein, H.T., *Stages in human brain development.* Developmental Brain Research, 1986. **30**(1): p. 114-119.

29. Johnson, M.H., *Functional brain development in humans.* Nature Reviews Neuroscience, 2001. **2**(7): p. 475.

30. Rossignol, D.A. and R.E. Frye, *Evidence linking oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation in the brain of individuals with autism.* Frontiers in physiology, 2014. **5**: p. 150.

31. Wong, J., B.E. Magun, and L.J. Wood, *Lung inflammation caused by inhaled toxicants: a review.* International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2016. **11**: p. 1391.

32. Ahmad, S., *Oxidative stress from environmental pollutants.* Archives of insect biochemistry and physiology, 1995. **29**(2): p. 135-157.

33. Meyer, J.N., et al., *Mitochondria as a target of environmental toxicants.* Toxicological sciences, 2013. **134**(1): p. 1-17.

34. Maqbool, F., et al., *Review of endocrine disorders associated with environmental toxicants and possible involved mechanisms.* Life sciences, 2016. **145**: p. 265-273.

35. Bellanger, M., et al., *Neurobehavioral Deficits, Diseases, and Associated Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(4): p. 1256-1266.

36. Mughal, B.B., J.-B. Fini, and B.A. Demeneix, *Thyroid-disrupting chemicals and brain development: an update.* Endocrine Connections, 2018. **7**(4): p. R160-R186.

37. Román, G.C., et al., *Association of gestational maternal hypothyroxinemia and increased autism risk.* Annals of neurology, 2013. **74**(5): p. 733-742.

38. Lyall, K., et al., *Polychlorinated Biphenyl and Organochlorine Pesticide Concentrations in Maternal Mid-Pregnancy Serum Samples: Association with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability.* Environmental Health Perspectives, 2017. **125**(3): p. 474-480.

39. Hicks, S.D., et al., *Neurodevelopmental Delay Diagnosis Rates Are Increased in a Region with Aerial Pesticide Application.* Frontiers in Pediatrics, 2017. **5**.

40. Brown, A.S., et al., *Association of Maternal Insecticide Levels With Autism in Offspring From a National Birth Cohort.* American Journal of Psychiatry, 2018. **175**(11): p. 1094-1101.

41. Ehrenstein, O.S.v., et al., *Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study.* BMJ, 2019. **364**: p. l962.

42. Roberts, E.M., et al., *Maternal Residence Near Agricultural Pesticide Applications and Autism Spectrum Disorders among Children in the California Central Valley.* Environmental Health Perspectives, 2007. **115**(10): p. 1482-1489.

43. Roberts, J.R., E.H. Dawley, and J.R. Reigart, *Children's low-level pesticide exposure and associations with autism and ADHD: a review.* Pediatric Research, 2019. **85**(2): p. 234-241.

44. Shelton, J.F., I. Hertz-Picciotto, and I.N. Pessah, *Tipping the Balance of Autism Risk: Potential Mechanisms Linking Pesticides and Autism.* Environmental Health Perspectives, 2012. **120**(7): p. 944-951.

45. Roberts, J.R., C.J. Karr, and H. Council On Environmental, *Pesticide Exposure in Children.* PEDIATRICS, 2012. **130**(6): p. e1765-e1788.

46. Keil, A.P., J.L. Daniels, and I. Hertz-Picciotto, *Autism spectrum disorder, flea and tick medication, and adjustments for exposure misclassification: the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case–control study.* Environmental Health, 2014. **13**(1): p. 3.

47. Vester, A. and W. Caudle, *The synapse as a central target for neurodevelopmental susceptibility to pesticides.* Toxics, 2016. **4**(3): p. 18.

48. Samsel, A. and S. Seneff, *Glyphosate's Suppression of Cytochrome P450 Enzymes and Amino Acid Biosynthesis by the Gut Microbiome: Pathways to Modern Diseases.* Entropy, 2013. **15**(12): p. 1416-1463.

49. Laugeray, A., et al., *Pre-and postnatal exposure to low dose glufosinate ammonium induces autism-like phenotypes in mice.* Frontiers in behavioral neuroscience, 2014. **8**: p. 390.

50. Herzine, A., et al., *Perinatal exposure to glufosinate ammonium herbicide impairs neurogenesis and neuroblast migration through cytoskeleton destabilization.* Frontiers in cellular neuroscience, 2016. **10**: p. 191.

51. Garry, V.F., et al., *Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA.* Environmental health perspectives, 2002. **110**(suppl 3): p. 441-449.

52. Pearson, B.L., et al., *Identification of chemicals that mimic transcriptional changes associated with autism, brain aging and neurodegeneration.* Nature Communications, 2016. **7**: p. 11173.

53. Swanson, N.L., et al., *Genetically engineered crops, glyphosate and the deterioration of health in the United States of America.* Journal of Organic Systems, 2014. **9**(2): p. 6-37.

54. Beecham, J.E. and S. Seneff, *Is there a link between autism and glyphosate-formulated herbicides?* Journal of Autism, 2016. **3**(1): p. 1.

55. Beecham, J. and S. Seneff, *The possible link between autism and glyphosate acting as glycine mimetic—A review of evidence from the literature with analysis.* J. Molec. Genet. Med, 2015. **9**: p. 4.

56. Samsel, A. and S. Seneff, *Glyphosate, pathways to modern diseases III: Manganese, neurological diseases, and associated pathologies.* Surgical neurology international, 2015. **6**.

57. Feat-Vetel, J., et al., *Multiple effects of the herbicide glufosinate-ammonium and its main metabolite on neural stem cells from the subventricular zone of newborn mice.* Neurotoxicology, 2018. **69**: p. 152-163.

58. Pest Management Regulatory Agency, *Label search results.* 2019.

59. Donley, N., *The USA lags behind other agricultural nations in banning harmful pesticides.* Environmental Health, 2019. **18**(1): p. 44.

60. Bennett, D., et al., *Project TENDR: targeting environmental neuro-developmental risks the TENDR consensus statement.* Environmental health perspectives, 2016. **124**(7): p. A118-A122.

61. Storck, V., D.G. Karpouzas, and F. Martin-Laurent, *Towards a better pesticide policy for the European Union.* Science of the Total Environment, 2017. **575**: p. 1027-1033.

62. Agence canadienne d'inspections des aliments, *Sauvegarder grâce à la science : Dépistage du glyphosate en 2015-2016, Direction générale des sciences de l'ACIA.* 2017. p. 4.

63. Chen, M., et al., *Quantitative analysis of neonicotinoid insecticide residues in foods: implication for dietary exposures.* Journal of agricultural and food chemistry, 2014. **62**(26): p. 6082-6090.

64. MAPAQ, *Synthèse - Résidus de pesticides dans les fruits et légumes frais vendus au Québec 2007-2011.* UNKNOWN: p. 10.

65. Hénault-Ethier, L., N. Soumis, and M. Bouchard, *Health and environmental impacts of pyrethroid insecticides: What we know, what we don't know and what we should do about it. Executive Summary and Scientific Literature Review.* 2016.

66. Morgan, M.K., et al., *An observational study of 127 preschool children at their homes and daycare centers in Ohio: environmental pathways to cis-and trans-permethrin exposure.* Environmental research, 2007. **104**(2): p. 266-274.

67. Magnér, J., et al., *Human exposure to pesticides from food.* IVL Report U, 2015. **5080**.

68. Bradman, A., et al., *Effect of organic diet intervention on pesticide exposures in young children living in low-income urban and agricultural communities.* Environmental health perspectives, 2015. **123**(10): p. 1086-1093.

69. Deziel, N.C., et al., *An algorithm for quantitatively estimating non-occupational pesticide exposure intensity for spouses in the Agricultural Health Study.* Journal of exposure science & environmental epidemiology, 2019. **29**(3): p. 344.

70. Hyland, C. and O. Laribi, *Review of take-home pesticide exposure pathway in children living in agricultural areas.* Environmental research, 2017. **156**: p. 559-570.

71. Stout II, D.M., et al., *American Healthy Homes Survey: a national study of residential pesticides measured from floor wipes.* Environmental science & technology, 2009. **43**(12): p. 4294-4300.

72. Adgate, J.L., et al., *Pesticide storage and use patterns in Minnesota households with children.* Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 2000. **10**(2): p. 159.

73. Julien, R., et al., *Pesticide loadings of select organophosphate and pyrethroid pesticides in urban public housing.* Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 2008. **18**(2): p. 167.

74. Valcke, M., O. Samuel, and D. Belleville, *Caractérisation de l'exposition aux pesticides utilisés en milieu résidentiel chez des enfants québécois âgés de 3 à 7 ans. Sainte-Foy: Institut national de santé publique du Québec. 135p.* 2004.

75. Wang, L., et al., *Occurrence and profile characteristics of the pesticide imidacloprid, preservative parabens, and their metabolites in human urine from rural and urban China.* Environmental science & technology, 2015. **49**(24): p. 14633-14640.

76. Niemann, L., et al., *A critical review of glyphosate findings in human urine samples and comparison with the exposure of operators and consumers.* Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, 2015. **10**(1): p. 3-12.

77. SAGE Pesticides, *Glyphosate - Fiche toxicologique santé*. 2019.

78. Honeycutt, Z., *Glyphosate testing report: Findings in American mothers' breast milk, urine and water.* 2014.

79. Edwards, C.A., *Persistent pesticides in the environment.* Persistent pesticides in the environment., 1973(Ed. 2).

80. Zitka, O., et al., *Redox status expressed as GSH: GSSG ratio as a marker for oxidative stress in paediatric tumour patients.* Oncology letters, 2012. **4**(6): p. 1247-1253.

81. PaĐca, S.P., et al., *High levels of homocysteine and low serum paraoxonase 1 arylesterase activity in children with autism.* Life sciences, 2006. **78**(19): p. 2244-2248.

82. Purkayastha, P., et al., *A review on GABA/glutamate pathway for therapeutic intervention of ASD and ADHD.* Current medicinal chemistry, 2015. **22**(15): p. 1850-1859.

83. Razin, A. and A.D. Riggs, *DNA methylation and gene function.* Science, 1980. **210**(4470): p. 604-610.

84. Bird, A., *DNA methylation patterns and epigenetic memory.* Genes & development, 2002. **16**(1): p. 6-21.

85. Trasande, L., et al., *Burden of disease and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union: an updated analysis.* Andrology, 2016. **4**(4): p. 565-572.

86. Bailey, H.D., et al., *Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: Findings from the childhood leukemia international consortium.* International Journal of Cancer, 2014. **135**(9): p. 2157-2172.

87. Skinner, M.K., et al., *Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity.* BMC medicine, 2013. **11**(1): p. 228.

88. Grandjean, P. and P.J. Landrigan, *Developmental neurotoxicity of industrial chemicals.* The Lancet, 2006. **368**(9553): p. 2167-2178.

89. Dudley, C. and J. Emery, *The value of caregiver time: Costs of support and care for individuals living with autism spectrum disorder.* SPP Research Paper, 2014(7-1).

90. Buescher, A.V., et al., *Costs of autism spectrum disorders in the United Kingdom and the United States.* JAMA pediatrics, 2014. **168**(8): p. 721-728.

91. Autism Speaks, *Autism Facts and Figures - Economic Costs*. 2019.

92. al-Haddad, B.J.S., et al., *Long-term Risk of Neuropsychiatric Disease After Exposure to Infection In UteroNeuropsychiatric Disease After Exposure to Infection In UteroNeuropsychiatric Disease After Exposure to Infection In Utero.* JAMA Psychiatry, 2019. **76**(6): p. 594-602.

93. Hornig, M., et al., *Prenatal fever and autism risk.* Molecular psychiatry, 2018. **23**(3): p. 759.

94. Zerbo, O., et al., *Maternal infection during pregnancy and autism spectrum disorders.* Journal of autism and developmental disorders, 2015. **45**(12): p. 4015-4025.

95. Allard, M.J., et al., *A sexually dichotomous, autistic-like phenotype is induced by Group B Streptococcus maternofetal immune activation.* Autism Research, 2017. **10**(2): p. 233-245.

96. Brown, A.S., et al., *Elevated maternal C-reactive protein and autism in a national birth cohort.* Molecular psychiatry, 2014. **19**(2): p. 259.

97. Patel, S., et al., *Social impairments in autism spectrum disorder are related to maternal immune history profile.* Molecular psychiatry, 2018. **23**(8): p. 1794.

98. Theoharides, T.C., *Is a subtype of autism an allergy of the brain?* Clinical Therapeutics, 2013. **35**(5): p. 584-591.

99. Chien, Y.-L., et al., *Prenatal and perinatal risk factors and the clinical implications on autism spectrum disorder.* Autism, 2018: p. 1362361318772813.

100. Getahun, D., et al., *Association of perinatal risk factors with autism spectrum disorder.* American journal of perinatology, 2017. **7**(03): p. 295-304.

101. Xiang, A.H., et al., *Association of maternal diabetes with autism in offspring.* Jama, 2015. **313**(14): p. 1425-1434.

102. Verhaeghe, L., et al., *Extremely preterm born children at very high risk for developing autism spectrum disorder.* Child Psychiatry & Human Development, 2016. **47**(5): p. 729-739.

103. Agrawal, S., et al., *Prevalence of autism spectrum disorder in preterm infants: a meta-analysis.* Pediatrics, 2018. **142**(3): p. e20180134.

104. Cherskov, A., et al., *Polycystic ovary syndrome and autism: A test of the prenatal sex steroid theory.* Translational psychiatry, 2018. **8**(1): p. 136.

105. Masarwa, R., et al., *Prenatal exposure to acetaminophen and risk for attention deficit hyperactivity disorder and autistic Spectrum disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis of cohort studies.* American journal of epidemiology, 2018. **187**(8): p. 1817-1827.

106. Bornehag, C.-G., et al., *Prenatal exposure to acetaminophen and children's language development at 30 months.* European Psychiatry, 2018. **51**: p. 98-103.

107. Avella-Garcia, C.B., et al., *Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms.* International journal of epidemiology, 2016. **45**(6): p. 1987-1996.

108. Hagberg, K.W., A.L. Robijn, and S. Jick, *Maternal depression and antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in offspring.* Clinical epidemiology, 2018. **10**: p. 1599.

109. Mezzacappa, A., et al., *Risk for autism spectrum disorders according to period of prenatal antidepressant exposure: a systematic review and meta-analysis.* JAMA pediatrics, 2017. **171**(6): p. 555-563.

110. Rai, D., et al., *Antidepressants during pregnancy and autism in offspring: population based cohort study.* bmj, 2017. **358**: p. j2811.

111. Miyazaki, K., N. Narita, and M. Narita, *Maternal administration of thalidomide or valproic acid causes abnormal serotonergic neurons in the offspring: implication for pathogenesis of autism.* International Journal of Developmental Neuroscience, 2005. **23**(2-3): p. 287-297.

112. Levine, S.Z., et al., *Association of maternal use of folic acid and multivitamin supplements in the periods before and during pregnancy with the risk of autism spectrum disorder in offspring.* JAMA psychiatry, 2018. **75**(2): p. 176-184.

113. DeVilbiss, E.A., et al., *Antenatal nutritional supplementation and autism spectrum disorders in the Stockholm youth cohort: population based cohort study.* Bmj, 2017. **359**: p. j4273.

114. Arora, M., et al., *Fetal and postnatal metal dysregulation in autism.* Nature communications, 2017. **8**: p. 15493.

115. Schmidt, R.J., et al., *Association of maternal prenatal vitamin use with risk for autism spectrum disorder recurrence in young siblings.* JAMA psychiatry, 2019.

116. Curtin, P., et al., *Dynamical features in fetal and postnatal zinc-copper metabolic cycles predict the emergence of autism spectrum disorder.* Science advances, 2018. **4**(5): p. eaat1293.

117. Vinkhuyzen, A.A., et al., *Gestational vitamin D deficiency and autism spectrum disorder.* BJPsych open, 2017. **3**(2): p. 85-90.

118. Vuillermot, S., et al., *Vitamin D treatment during pregnancy prevents autism-related phenotypes in a mouse model of maternal immune activation.* Molecular autism, 2017. **8**(1): p. 9.

119. Mackay, D.F., et al., *Month of conception and learning disabilities: a record-linkage study of 801,592 children.* American journal of epidemiology, 2016. **184**(7): p. 485-493.

120. Tran, N.Q.V. and K. Miyake, *Neurodevelopmental disorders and environmental toxicants: epigenetics as an underlying mechanism.* International journal of genomics, 2017. **2017**.

121. Golding, J., et al., *Grand-maternal smoking in pregnancy and grandchild's autistic traits and diagnosed autism.* Scientific reports, 2017. **7**: p. 46179.

122. Durkin, M.S., et al., *Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder.* American journal of epidemiology, 2008. **168**(11): p. 1268-1276.

123. Parner, E.T., et al., *Parental age and autism spectrum disorders.* Annals of epidemiology, 2012. **22**(3): p. 143-150.

124. Croen, L.A., et al., *Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders.* Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2007. **161**(4): p. 334-340.

125. Volk, H.E., et al., *Autism spectrum disorder: interaction of air pollution with the MET receptor tyrosine kinase gene.* Epidemiology (Cambridge, Mass.), 2014. **25**(1): p. 44-47.

126. Talbott, E.O., et al., *Air toxics and the risk of autism spectrum disorder: the results of a population based case–control study in southwestern Pennsylvania.* Environmental Health, 2015. **14**(1): p. 80.

127. Pagalan, L., et al. *Associations between Prenatal Exposure to Air Pollutants and Developing Autism: A Population-Based Cohort Study in Metro Vancouver, Canada*. in *ISEE Conference Abstracts*. 2018.

128. Volk, H.E., et al., *Residential proximity to freeways and autism in the CHARGE study.* Environmental health perspectives, 2010. **119**(6): p. 873-877.

129. United States Environmental Protection Agency, *DDT: A brief history and status*. 2016.

130. EscuderÐGilabert, L., et al., *Permeability and toxicological profile estimation of organochlorine compounds by biopartitioning micellar chromatography.* Biomedical Chromatography, 2009. **23**(4): p. 382-389.

131. Brun, G.L., et al., *Long-term atmospheric deposition of current-use and banned pesticides in Atlantic Canada; 1980–2000.* Chemosphere, 2008. **71**(2): p. 314-327.

132. Crinnion, W.J., *Chlorinated pesticides: threats to health and importance of detection.* Alternative medicine review, 2009. **14**(4).

133. Roberts, E.M. and P.B. English, *Bayesian modeling of time□dependent vulnerability to environmental hazards: an example using autism and pesticide data.* Statistics in medicine, 2013. **32**(13): p. 2308-2319.

134. Torres-Sánchez, L., et al., *Prenatal p, p-DDE exposure and neurodevelopment among children 3.5–5 years of age.* Environmental health perspectives, 2012. **121**(2): p. 263-268.

135. Kelce, W.R., et al., *Persistent DDT metabolite p, p'–DDE is a potent androgen receptor antagonist.* Nature, 1995. **375**(6532): p. 581.

136. Strous, R.D., et al., *Lowered DHEA-S plasma levels in adult individuals with autistic disorder.* European neuropsychopharmacology, 2005. **15**(3): p. 305-309.

137. Costa, L.G., *Current issues in organophosphate toxicology.* Clinica chimica acta, 2006. **366**(1-2): p. 1-13.

138. Eskenazi, B., et al., *Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children.* Environmental health perspectives, 2007. **115**(5): p. 792-798.

139. Rauh, V.A., et al., *Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children.* Pediatrics, 2006. **118**(6): p. e1845.

140. Boas, M., U. Feldt-Rasmussen, and K.M. Main, *Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals.* Molecular and cellular endocrinology, 2012. **355**(2): p. 240-248.

141. Harari, R., et al., *Neurobehavioral deficits and increased blood pressure in school-age children prenatally exposed to pesticides.* Environmental Health Perspectives, 2010. **118**(6): p. 890-896.

142. Engel, S.M., et al., *Prenatal exposure to organophosphates, paraoxonase 1, and cognitive development in childhood.* Environmental health perspectives, 2011. **119**(8): p. 1182-1188.

143. Malaviya, M., R. Husain, and P. Seth, *Perinatal effects of two pyrethroid insecticides on brain neurotransmitter function in the neonatal rat.* Veterinary and human toxicology, 1993. **35**(2): p. 119-122.

144. Ministère du Développement durable, E.e.L.c.l.c.c., *Critères pour déterminer les ingrédients actifs les plus à risque.* 2017.

145. Rauh, V., et al., *Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide.* Environmental health perspectives, 2011. **119**(8): p. 1196-1201.

146. Rauh, V.A., et al., *Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2012. **109**(20): p. 7871-7876.

147. Kaur, P., et al., *Impaired mitochondrial energy metabolism and neuronal apoptotic cell death after chronic dichlorvos (OP) exposure in rat brain.* Neurotoxicology, 2007. **28**(6): p. 1208-1219.

148. Moore, P.D., C.G. Yedjou, and P.B. Tchounwou, *Malathion□induced oxidative stress, cytotoxicity, and genotoxicity in human liver carcinoma (HepG2) cells.* Environmental toxicology, 2010. **25**(3): p. 221-226.

149. Williams, M.K., et al., *Changes in pest infestation levels, self-reported pesticide use, and permethrin exposure during pregnancy after the 2000–2001 US Environmental Protection Agency restriction of organophosphates.* Environmental health perspectives, 2008. **116**(12): p. 1681-1688.

150. Barr, D.B., et al., *Urinary concentrations of metabolites of pyrethroid insecticides in the general US population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002.* Environmental health perspectives, 2010. **118**(6): p. 742-748.

151. de Araujo, J.S., I.F. Delgado, and F.J. Paumgartten, *Glyphosate and adverse pregnancy outcomes, a systematic review of observational studies.* BMC Public Health, 2016. **16**(1): p. 472.

152. Fluegge, K. and K. Fluegge, *Glyphosate Use Predicts Healthcare Utilization for ADHD in the Healthcare Cost and Utilization Project net (HCUPnet): A Two-Way Fixed-Effects Analysis.* Polish Journal of Environmental Studies, 2016. **25**(4).

153. Mesnage, R. and M.N. Antoniou, *Facts and fallacies in the debate on glyphosate toxicity.* Frontiers in public health, 2017. **5**: p. 316.

154. Faria, M.A., *Glyphosate, neurological diseases–and the scientific method.* Surgical neurology international, 2015. **6**.

155. Samsel, A. and S. Seneff, *Glyphosate, pathways to modern diseases II: Celiac sprue and gluten intolerance.* Interdisciplinary toxicology, 2013. **6**(4): p. 159-184.

156. Slattery, J., et al., *Enteric ecosystem disruption in autism spectrum disorder: can the microbiota and macrobiota be restored?* Current pharmaceutical design, 2016. **22**(40): p. 6107-6121.

157. Bérubé, A., et al., *Final Notice of Objection to Re-evaluation Decision RVD2017-01, Glyphosate, April 28 2017.* 2017. p. 58.

158. Zhang, L., et al., *Bioaccumulation, behavior changes and physiological disruptions with gender-dependent in lizards (Eremias argus) after exposure to glufosinate-ammonium and l-glufosinate-ammonium.* Chemosphere, 2019. **226**: p. 817-824.

ANNEXES

ANNEXE 1 :

Liste non exhaustive des facteurs de risque environnementaux jouant un rôle dans le développement de l'autisme

FACTEURS DE RISQUE	COMMENTAIRES	REFERENCE
Activation immunitaire maternelle	Les infections, les allergies, l'asthme, le stress, la fièvre et l'inflammation qui peuvent affecter la mère pendant la grossesse sont associés au risque de développer l'autisme et à la gravité de la maladie. Les infections bactériennes, comme celles à streptocoques, pourraient activer le système immunitaire maternofœtal et causer des phénotypes autistiques.	[92-98]
Complications pendant la grossesse ou à l'accouchement	Des facteurs prénataux et périnataux (par exemple pré-éclampsie, hydramnios, oligoamnios, placenta prævia, nœud au cordon ombilical, diabète gestationnel, manque d'oxygène) sont associés à la gravité des symptômes de l'autisme. Les grands prématurés présentent un risque très élevé de développer l'autisme.	[99-103]
Déséquilibre hormonal chez la mère	Une hypothèse relative aux hormones stéroïdes sexuelles prénatales a été formulée sur la base des liens entre le déséquilibre hormonal maternel et l'autisme chez l'enfant. Des concentrations élevées de nombreuses hormones (androgènes, progestérone, cortisol) dans le liquide amniotique sont associées à l'autisme. Certains troubles, par exemple le syndrome des ovaires polykystiques, pouvant faire augmenter les concentrations d'androgènes ont été liés à un taux accru de traits autistiques chez les mères et aussi chez leurs enfants.	[104]
Utilisation d'acétaminophène (Tylenol) pendant la grossesse et en bas âge	La prise d'acétaminophène pendant la grossesse est associée à l'hyperactivité, au TDAH et à l'autisme (le lien avec l'autisme étant plus fort chez les hommes). Le lien entre l'acétaminophène et l'autisme est encore plus fort chez les bébés et les jeunes enfants, sans doute en raison des plus faibles capacités de détoxification. Il est donc suggéré que la prise d'acétaminophène soit limitée chez les femmes, les bébés et les jeunes enfants.	[26, 105-107]
Dépression pendant la grossesse ou utilisation d'antidépresseurs avant ou durant la grossesse	Une dépression pendant la grossesse est associée à un risque accru de développer l'autisme chez l'enfant, sans égard à la prise d'antidépresseurs. Cependant, il existe aussi un lien entre la prise d'antidépresseurs par la mère et le risque pour un enfant de développer l'autisme, lequel est d'autant plus fort si ces médicaments ont été pris avant la conception.	[108-110]

FACTEURS DE RISQUE	COMMENTAIRES	REFERENCE
Prise d'autres médicaments pendant la grossesse	La prise de thalidomide et d'acide valproïque pendant la grossesse occasionne un développement anormal des neurones, qui peut être en cause dans l'apparition de l'autisme chez l'enfant.	[111]
Carence nutritionnelle pendant la grossesse	La prise d'acide folique et de multivitamines par la mère avant et pendant la grossesse est associée à une réduction significative du risque d'autisme chez l'enfant, en particulier dans les familles à risque élevé. La prise d'acide folique peut atténuer le risque de développer l'autisme attribuable à une exposition aux pesticides. Il y a également un lien entre l'autisme chez l'enfant et une absorption plus faible d'éléments essentiels comme le manganèse et le zinc. Un dérèglement du métabolisme des métaux (notamment les cycles du zinc et du cuivre) est fréquent chez les enfants atteints d'autisme. Une carence en vitamine D pendant la grossesse est associée à un risque accru pour un enfant de développer l'autisme, mais est facilement évitable par la prise de suppléments.	[14, 24, 112-119]
Consommation de tabac par la mère ou la grand-mère pendant la grossesse	Selon certaines études, mais pas toutes, le tabagisme maternel pendant la grossesse est associé à un risque plus élevé d'autisme et de TDAH chez l'enfant. L'usage de tabac par la grand-mère s'accompagne d'un risque accru de développer l'autisme chez ses petits-enfants. Ce phénomène pourrait s'expliquer par l'exposition des ovaires en développement aux substances toxiques de la cigarette ou par des mutations de l'ADN mitochondrial qui se manifestent dans la deuxième génération.	[120, 121]
Âge parental élevé	Un âge avancé, que ce soit du père ou de la mère, augmente le risque d'autisme et entraîne des conséquences sur la planification de la santé publique et l'analyse de l'étiologie de l'autisme.	[122-124]
Substances toxiques présentes dans l'environnement, perturbateurs endocriniens, produits chimiques dérivés du plastique, métaux lourds, polluants atmosphériques, produits de consommation et pesticides	Des concentrations élevées de certains composés organochlorés pendant la grossesse (BPC, pesticides organochlorés) sont associées à l'autisme. Une exposition prénatale à l'arsenic ou au manganèse et une exposition postnatale au plomb sont liées à un plus faible QI et à des troubles du développement. Les enfants présentant l'autisme peuvent avoir absorbé une plus grande quantité de plomb, qui est une neurotoxine. La pollution atmosphérique au cours de la grossesse peut s'accompagner d'un risque accru d'autisme chez l'enfant, qui s'expliquerait par une interaction entre les polluants atmosphériques et les gènes de l'enfant. Les polluants atmosphériques préoccupants selon les études sur l'autisme sont entre autres les matières particulaires, les métaux lourds, le styrène, le chrome, les HAP, le chlorure de méthylène ou les autres polluants qui proviennent des autoroutes. Certains symptômes de l'autisme (par exemple la réactivité émotionnelle, l'agressivité, l'inattention ainsi que les troubles cognitifs, moteurs et langagiers) peuvent être associés à une exposition aux produits chimiques dérivés du plastique, comme les bisphénols ou les phtalates (mais pas selon toutes les études). Plusieurs perturbateurs endocriniens affectent la signalisation thyroïdienne et peuvent être en cause dans l'apparition de l'autisme.	[14, 16, 18, 36, 38, 114, 120, 125-128]

ANNEXE 2

Historique, données épidémiologiques et mécanismes liant certains pesticides à l'autisme

INSECTICIDES

Composés organochlorés – Initialement utilisés pour lutter contre la malaria transmise par les moustiques, les composés organochlorés, comme le DDT, ont été interdits aux États Unis en 1972[129]. Outre le DDT, l'endosulfan et le dicofol sont des exemples de composés organochlorés[18]. Ces composés peuvent traverser l'intestin, la peau et la barrière hématoencéphalique[130]. Compte tenu du fait qu'ils sont très persistants, ils sont encore présents dans l'environnement longtemps après leur application et continuent de représenter un risque pour la santé humaine[131, 132]. Cela dit, à la lumière de la tendance à la hausse des cas d'autisme et de la tendance généralement à la baisse de l'utilisation des pesticides organochlorés, on ne peut attribuer à cette seule famille de pesticides tout le fardeau des tendances épidémiologiques actuelles[22]. Il existe malgré tout un lien entre l'autisme et l'exposition aux composés organochlorés au cours du premier trimestre chez les personnes vivant à proximité de terres agricoles[42]. Les périodes critiques de vulnérabilité aux insecticides organochlorés qui ont été liés à l'autisme vont d'un mois avant la conception jusqu'à cinq mois après la conception et de deux à huit mois environ après la naissance[133]. Bien qu'une étude n'ait pas permis d'établir une relation dose-réponse entre l'autisme et l'exposition prénatale aux pesticides organochlorés, d'autres études portant sur les tendances non linéaires et accompagnées d'analyses par déciles sont requises. Une récente étude épidémiologique dans le sud de la Californie visant à quantifier le

trans-nonachlore et le p,p'-DDE dans les échantillons de sérum maternel au milieu de la grossesse a démontré avec l'aide de biomarqueurs sériques le risque accru pour un fœtus de développer l'autisme suite à une exposition maternelle aux insecticides lors de la grossesse[38]. Outre son lien avec l'autisme, l'exposition maternelle au DDT et au DDE est associée à des accouchements prématurés et à un faible âge gestationnel à la naissance[40]. Le DDE contribuerait également à une réduction des scores cognitifs, verbaux, de mémoire et neurodéveloppementaux ainsi qu'à d'autres problèmes liés au neurodéveloppement[134], comme un réflexe automatique plus faible, des effets sur le plan psychomoteur et mental, des problèmes d'attention, l'hyperactivité et des troubles envahissants du développement, soit l'ancienne appellation des troubles du spectre de l'autisme[2]. L'un des mécanismes d'action proposés est par l'entremise de la modulation des signaux hormonaux androgènes. Le DDE est un inhibiteur de liaison aux récepteurs androgènes, un inducteur de l'activité transcriptionnelle androgène et un modulateur de l'action androgène[135]. De faibles concentrations de déhydroépiandrostérone (DHEA) ont d'ailleurs été observées chez des adultes présentant l'autisme[136].

Composés organophosphorés – Mis au point pour remplacer les composés organochlorés, dont la toxicité est plus élevée, les composés organophosphorés posent malheureusement eux aussi un risque pour la santé humaine[18]. Leur persistance dans l'environnement est faible ou modérée (demi-vie de 11 à 180 jours dans les sols aérobies), mais ils ont été abondamment utilisés en milieu agricole et résidentiel. Le chlorpyrifos, le dichlorvos et le malathion sont des exemples de composés organophosphorés[18]. Malgré leur interdiction en milieu résidentiel en 2001 par l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis, ces composés continuent d'être utilisés en milieu agricole. Ils tuent les insectes nuisibles en inhibant l'acétylcholinestérase et en causant des lésions nerveuses[137].

Une analyse documentaire exhaustive a permis de mettre en lumière une association entre une forte exposition aux composés organophosphorés et une atteinte du développement neurologique (dans 26 études sur 27)[23]. Cette réaction était proportionnelle à la dose dans 11 des 12 études qui évaluaient l'exposition à ces composés[23]. Des études longitudinales portant sur l'exposition aux composés organophosphorés ont mis en évidence des déficits cognitifs (mémoire à court terme) chez les enfants âgés de 7 ans, des déficits comportementaux (attention) chez les bambins et des déficits moteurs (réflexes anormaux) chez les nouveau-nés[23]. Une exposition aux composés organophosphorés utilisés dans l'agriculture à tout moment au cours de la grossesse est associée à un risque accru de développer l'autisme[42]. Selon une étude réalisée en 2019, l'exposition prénatale à trois composés organophosphorés, soit le chlorpyrifos (RC = 1,13, IC à 95 % : 1,1 à 1,2), le diazinon (RC = 1,1, IC à 95 % : 1,0 à 1,2) et le malathion (RC = 1,1, IC à 95 % : 1,0 à 1,2), s'accompagne d'un risque plus élevé de troubles du spectre de l'autisme[41]. Dans le cas d'un trouble du spectre de l'autisme accompagné d'une déficience intellectuelle, les rapports de cotes estimés étaient plus élevés d'environ 30 % pour une exposition prénatale au chlorpyrifos (RC = 1,3, IC à 95 % : 1,0 à 1,6) et au diazinon (RC = 1,41, IC à 95 % : 1,2 à 1,7)[41].

Selon deux études distinctes, des symptômes de troubles envahissants du développement, l'ancienne appellation des troubles du spectre de l'autisme, ont été associés à une concentration accrue de métabolites de composés organophosphorés dans l'urine[138] ou dans le plasma sanguin de cordon ombilical[139]. Il a été démontré que les composés organophosphorés perturbaient l'hormone thyroïdienne, soit dans les modèles animaux soit chez l'humain[140], ce qui

pourrait représenter un mécanisme biologique plausible à l'origine de l'autisme. Ces composés peuvent également conduire à d'autres déficits comportementaux et cognitifs[141, 142], ainsi qu'à des différences sur le plan du volume cérébral[143]. En Europe, l'exposition aux composés organophosphorés a été associée à un plus faible score sur l'échelle de QI et à une déficience intellectuelle, lesquels engendrent des coûts annuels de 46,8 à 194 milliards d'euros[35].

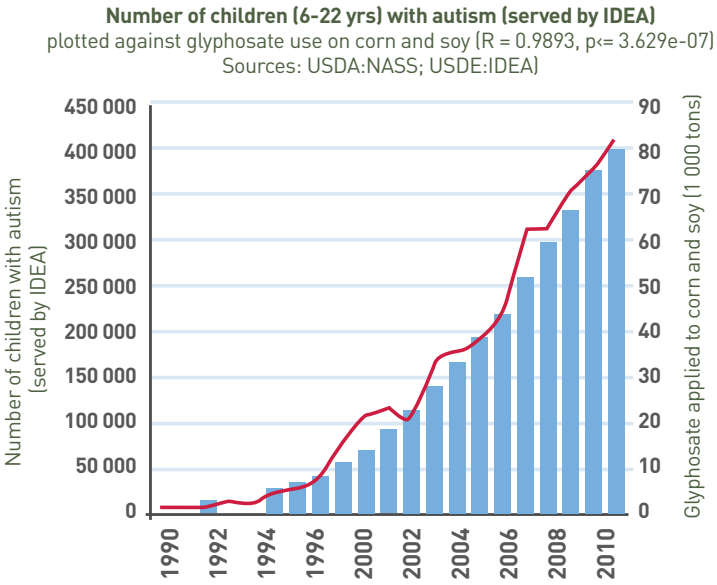
Le chlorpyrifos est le composé organophosphoré le plus utilisé aux États-Unis et en Europe[35]. Il constitue aussi l'un des cinq pesticides les plus dangereux au Québec tant sur le plan de l'environnement que du point de vue de la santé humaine[144]. Tout porte à croire qu'il s'agit d'un perturbateur endocrinien inhibant l'acétylcholinestérase, mais pouvant aussi induire des effets toxiques sur le développement neurologique par l'entremise d'autres mécanismes, comme la perturbation des voies de signalisation des hormones thyroïdiennes[35]. Des concentrations accrues de chlorpyrifos dans le plasma de cordon ombilical ont été associées à un risque plus élevé de troubles envahissants du développement, ancienne appellation des troubles du spectre de l'autisme, chez les enfants de 3 ans[145]. Par ailleurs, les enfants chez qui les concentrations de chlorpyrifos sont plus élevées que la normale présentent des modifications structurelles dans les régions du cerveau liées à l'attention, à la cognition sociale et au traitement du versant réceptif du langage[146]. Les composés organophosphorés peuvent induire un stress oxydatif, une dysfonction mitochondriale et une cytotoxicité pour les cellules neuronales et hépatiques[147, 148].

Pyréthrinoïdes – Les pyréthrines sont des insecticides naturels extraits des fleurs de chrysanthème. Les pyréthrinoïdes sont leur version synthétisée chimiquement et sont plus persistants dans l'environnement. La perméthrine et la cyfluthrine en sont des exemples. Tout comme les composés organophosphorés ont remplacé les composés organochlorés lorsque ceux-ci ont été interdits en raison de la découverte de leur toxicité, les pyréthrinoïdes ont à leur tour remplacé les composés organophosphorés à grande échelle pour la même raison. Il n'en demeure pas moins que les pyréthrinoïdes présentent également une toxicité. Il a été démontré qu'ils avaient une incidence sur le neurodéveloppement par l'entremise de divers mécanismes, dont une interférence avec les systèmes sérotonergiques, une dysfonction GABAergique, un stress oxydatif, une dysfonction mitochondriale, une perturbation endocrinienne et une altération des signaux calciques[14, 18]. Selon une étude de 2019, un risque accru de développer l'autisme a été associé à une exposition prénatale à la perméthrine (RC = 1,10, IC à 95 % : 1,0 à 1,2)[41]. Dans le cas de l'autisme accompagné d'une déficience intellectuelle, les rapports de cotes estimés étaient plus élevés d'environ 30 % pour une exposition prénatale à la perméthrine (RC = 1,5, IC à 95 % : 1,2 à 1,8)[41].

Malgré les mises en garde contre l'utilisation de pesticides pendant la grossesse, 88 % des femmes américaines enceintes qui ont été interrogées entre 2000 et 2008 ont indiqué avoir utilisé des pesticides à un moment ou à un autre (principalement des pyréthrinoïdes après les restrictions imposées pour les composés organophosphorés)[149]. De plus, jusqu'à 75 % des enfants et des adultes et jusqu'à 80 % des adolescents aux États-Unis présentaient des métabolites des pyréthrinoïdes dans leur urine[150]. Comme la présence de ces métabolites est généralement de courte durée dans le corps, cette fréquence élevée de détection dans l'urine semble indiquer que nous sommes constamment exposés aux pyréthrinoïdes dans notre quotidien.

HERBICIDES

Glyphosate – Le lien entre le glyphosate et l'autisme fait l'objet de nombreuses études et suscite un débat dans la documentation scientifique. À preuve, une recherche des termes anglais « glyphosate » et « autism » dans Google Scholar donne 1 300 résultats. Toutefois, seulement quelques-unes de ces nombreuses références présentent des hypothèses sur les modes d'action, et on considère que bon nombre de celles-ci sont basées sur des suppositions. Toutefois, les auteurs soulignent la nécessité de mener d'autres études scientifiques pour clarifier le rôle potentiel de l'exposition au glyphosate dans le déclenchement de l'autisme. D'abord, une corrélation entre l'utilisation accrue du glyphosate et une augmentation des cas d'autisme a déjà été mise en lumière. Une comparaison de la tendance à la hausse des cas d'autisme et de l'évolution de l'exposition aux dix composés toxiques les plus répandus aux États-Unis entre 1980 et 2005 permet de constater que seulement trois composés, dont le glyphosate, montrent une corrélation positive (tendances simultanément à la hausse)[22]. Dans une autre étude, cette corrélation était même étonnamment élevée (R = 0,989[53]). Bien sûr, une corrélation, même presque parfaite, ne signifie pas une relation de cause à effet. Toutefois, comme les herbicides à base de glyphosate sont les pesticide les plus vendus dans le monde, une forte corrélation entre une hausse alarmante d'un trouble développemental et une substance chimique ne peut être simplement mise de côté sans réaliser d'autres études[54]. À l'instar des études écologiques indiquant un lien entre le glyphosate et l'autisme, d'autres études ont relevé un surcroît de cas de TDAH chez les enfants nés de parents qui appliquaient du glyphosate dans leur travail en Amérique du Sud[151] ainsi qu'un lien entre les diagnostics de TDAH et l'utilisation de glyphosate aux États-Unis[152]. En 2019, une nouvelle étude épidémiologique a signalé que l'autisme était associé à une exposition prénatale au glyphosate (RC = 1,2; IC à 95 % : 1,1 à 1,3), et que l'incidence de l'autisme accompagné d'une déficience intellectuelle était 30 % plus élevée dans le cas d'une exposition prénatale au glyphosate (RC = 1,33, IC à 95 % : 1,1 à 1,7)[41].



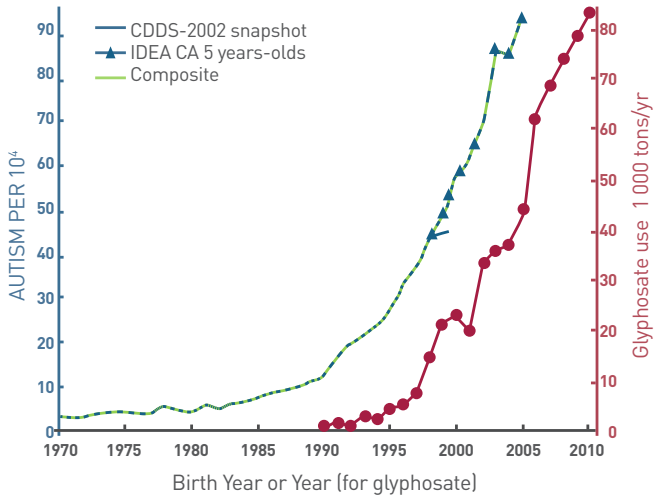


FIGURE 4: Tendances à la hausse de l'autisme et de l'utilisation du glyphosate aux États-Unis. Sources des images : Gauche, applications de glyphosate sur les cultures de maïs et de soya génétiquement modifiées[53]; droite, toutes les applications de glyphosate[22].

Des voies mécanistiques qui pourraient expliquer la corrélation observée ont été proposées par les chercheurs Anthony Samsel et Stephanie Seneff. Une des propositions avait trait au mimétisme entre le glyphosate et la glycine, un acide aminé, en raison duquel le glyphosate pourrait perturber l'entrée de calcium dans les neurones immatures[55]. Une autre hypothèse concerne la capacité de chélation du manganèse par le glyphosate, qui pourrait altérer la fonction mitochondriale et la capacité de détoxification du glutamate, lesquelles sont toutes deux liées à l'autisme[56]. Enfin, selon James E. Beecham et ses collègues, la chélation des métaux (une caractéristique connue du glyphosate) par cet ingrédient actif pourrait gêner le fonctionnement d'une enzyme dépendante du manganèse, ce qui réduirait la quantité de thyréostimuline (TSH), un trouble qui a été mis en corrélation avec un risque accru de développer l'autisme lorsqu'il survient au milieu de la grossesse[54]. Les auteurs de cette étude soulignent la nécessité de mener des études plus ciblées pour faire la lumière sur cette hypothèse. De fait, les liens potentiels entre le glyphosate et l'autisme doivent être étudiés davantage. Certains ont avancé que les mécanismes proposés par l'équipe d'Anthony Samsel et de Stephanie Seneff étaient fondés sur des suppositions[153]. Toutefois, même les critiques virulents de ces hypothèses insistent sur la nécessité de réaliser des études scientifiques plus exhaustives pour éclairer ce débat[154] et soulignent que les études soutenant l'innocuité du glyphosate sont généralement financées par le secteur agrochimique, tandis que celles indiquant une toxicité, même sous les limites de sécurité établies, sont habituellement menées par des chercheurs indépendants[153]. Une autre hypothèse importante sous-tendant un lien possible entre l'autisme et le glyphosate, un antibiotique breveté, concerne l'effet sur le microbiote intestinal[155]. En effet, le rôle présumé des antibiotiques et de la modification de la flore intestinale dans l'autisme suscite de plus en plus l'intérêt dans le milieu scientifique[156]. Par ailleurs, l'effet du glyphosate sur les bactéries intestinales ne fait pas partie des analyses obligatoires à réaliser aux fins d'homologation, et les symptômes observés chez les animaux de laboratoire, comme la diarrhée et les selles molles, sont souvent rejetés pour des motifs de non-spécificité[157]. Cette hypothèse mérite à tout le moins d'autres travaux de recherche.

Glufosinate-ammonium – Puisque la résistance des mauvaises herbes au glyphosate est en croissance, un nouvel herbicide qui lui est très apparenté, le glufosinate-ammonium, a fait son apparition. Comme c'est le cas pour la plupart des pesticides, les études sur les effets néfastes potentiels liés à la neurotoxicité pour le développement font défaut. Récemment, une étude a révélé que la progéniture de souris exposées in utero à cette substance présentait des symptômes étonnamment semblables à ceux des modèles animaux sur les troubles du spectre de l'autisme, notamment des effets sur le développement précoce des réflexes, la communication, les comportements d'affiliation et la préférence pour des signaux sociaux olfactifs[49]. Ces traits comportementaux vont aussi de pair avec des changements biologiques, notamment une altération de la neurogenèse et de la migration des neuroblastes en raison d'une déstabilisation du cytosquelette[50]. Il s'agit des premières données probantes indiquant un lien entre l'exposition précoce à cet herbicide, des effets moléculaires et cellulaires, et la manifestation ultérieure d'un phénotype s'apparentant à des troubles du spectre de l'autisme. Les cellules souches nerveuses de la zone subventriculaire du cerveau en développement peuvent être affectées tant par le glufosinate-ammonium que par son principal métabolite, l'acide 4-méthylphosphinyl-2-oxo-butanoïque, par l'entremise de divers modes d'action[57]. Enfin, le glufosinate-ammonium provoque également des effets neurotoxiques et des changements comportementaux chez les reptiles, cet effet étant plus marqué chez les mâles que chez les femelles[158].

ANNEXE 3

Familles de pesticides ayant un lien avec l'autisme selon diverses études épidémiologiques

Ce tableau a été reproduit à partir d'une revue systématique de la littérature[14]

Environmental Factor and Study Reference, Location, and Name	Study Design	Exposure Assessment	Results	State of the Evidence
PESTICIDES				
ORGANOPHOSPHATES (OP)				
Rauh et al., 2006 New York, USA	Prospective cohort (n=228; ←5% PDD cases)	Measures of chlorpyrifos in plasma (cord or maternal)	Highest chlorpyrifos exposure group had greater risk for PDD as defined by scores on Child Behavior Checklist (CBCL)	Four studies using different methods consistently show elevated risk. Exposure measurements or other information all pertain to the prenatal period. Outcomes not based on clinical assessment in majority of studies. Studies suggest potential association between an organophosphate pesticide and ASD or related symptoms. However, use of one or two isolated measurements may not provide valid surrogates for overall prenatal or infant exposures. Further research with confirmation of diagnoses using gold standard protocols and better measures of individual-level exposures over time is needed.
Eskenazi et al., 2007 California, USA (CHAMACOS)	Prospective cohort (n=355; 51 PDD cases)	Prenatal & child OP (organophosphate) urinary metabolite levels	Prenatal and postnatal dialkylphosphate (DAP) metabolites associated with more than two-fold higher risk for PDD as defined by scores on Child Behavior Checklist	
Roberts E., et al., 2007 California, USA	Case-control (n=465 cases and 6,975 matched controls)	Proximity to agricultural applications of organophosphates	ASD community diagnosis modestly associated with organophosphate applications within 250m, during gestation	
Shelton J.F., et al., 2014 California, USA (CHARGE)	Case-control (486 ASD cases; 316 typically developing population controls)	Proximity to agricultural applications of organophosphates	Clinically confirmed ASD diagnosis associated with organophosphate applications within 1.5 km during pregnancy, particularly chlorpyrifos during 2nd trimester	
OTHER PESTICIDES				
Roberts E., et al., 2007 California, USA	Case-control (n=465 cases and 6,975 matched controls)	Proximity to agricultural applications of organo-chlorine insecticides, or pyrethroid insecticides	ASD community diagnosis strongly associated with residential proximity to organochlorine applications during 1st trimester, and moderately for the pyrethroid, bifenthrin, during the overall gestation	Analyses from one report suggesting a strong association of ASD with organochlorines and a moderate one with a pyrethroid require confirmation in independent samples, preferably with gold standard diagnoses. Results on imidacloprid potentially related to differences in reporting accuracy between cases and controls.
Keil et al., 2014 California, USA (CHARGE)	Population-based case-control (n=407 ASD, and 262 typically developing controls)	Maternal report of common flea or tick treatment for pets (imidacloprid)	Using Bayesian methods, no overall association. Higher risk in those with frequent use. Sensitivity analyses to address misclassification yielded inconclusive results	

FONDATION
DAVID SUZUKI
Un monde. Une nature.