



HAL
open science

Expositions environnementales aux pesticides, à la pollution atmosphérique et trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant

Jeanne Ongono

► **To cite this version:**

Jeanne Ongono. Expositions environnementales aux pesticides, à la pollution atmosphérique et trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant. Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2021. Français. NNT : 2021UPASR024 . tel-04861173

HAL Id: tel-04861173

<https://theses.hal.science/tel-04861173v1>

Submitted on 2 Jan 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Expositions environnementales aux
pesticides, à la pollution atmosphérique
et trouble du spectre de l'autisme chez
l'enfant

*Environmental exposures to pesticides, atmospheric
air pollution and autism spectrum disorder in child*

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°570 : santé publique (EDSP)

Unité de recherche : Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm,
CESP, 94807, Villejuif, France- Psychiatrie du développement et
trajectoire

Référent : Faculté de médecine

Thèse présentée et soutenue à Paris-Saclay,
le 29/11/2021, par

Jeanne Sandrine ONGONO

Composition du Jury

Claudine BERR

Directrice de recherche, Inserm
U1298, Université de Montpellier

Présidente

Cécile CHEVRIER

Directrice de recherche, Inserm
U1085, université de Rennes

Rapporteur & Examineur

Cédric GALERA

Pédopsychiatre, PU-PH, Inserm
U1219, université de Bordeaux

Rapporteur & Examineur

Gianluca SEVERI

Directeur de recherche, Inserm
U1018, université Paris-Saclay

Examineur

Direction de la thèse

Amaria BAGHDADLI

Pédopsychiatre, PU-PH, Inserm
U1018, université Paris-Saclay

Directrice de thèse

Marion MORTAMAI

DVM, épidémiologiste, Inserm
U1298, université de Montpellier

Co-directrice de thèse

RESUME

Contexte. Plusieurs études, majoritairement nord-américaines, suggèrent que l'exposition précoce aux polluants environnementaux est associée à une augmentation du risque du trouble du spectre de l'autisme (TSA) chez l'enfant. L'objectif de ce travail était d'analyser les effets des pesticides et des particules de l'air atmosphérique (PM2.5, PM10) sur le risque et le pronostic clinique du TSA chez les enfants en France.

Méthodes. Nous avons réalisé une étude systématique de la littérature afin d'identifier les familles de pesticides utilisées en Europe susceptibles d'être des facteurs de risque de TSA. Ensuite, dans une population éligible de 224 enfants avec TSA âgés de 2 à 16 ans issus de la cohorte française ELENA (Etude Longitudinale de l'Enfant avec Autisme), nous avons mené une étude historico-prospective de l'influence des expositions prénatales et postnatales précoces aux pesticides agricoles sur le pronostic clinique, évalué au travers des comportements adaptatifs, des enfants avec TSA. Enfin, nous avons conduit une étude cas-témoins dans les cohortes françaises ELENA et ELFE (Etude Longitudinale Française chez l'Enfant) afin d'analyser l'association entre les expositions prénatales aux PM et le risque de TSA.

Résultats. Nous avons identifié les familles de pesticides auxquelles la population européenne est exposée et qui sont susceptibles d'être des facteurs de risque du TSA. Dans la cohorte ELENA, les enfants avec un TSA sans déficience intellectuelle qui avaient été précocement exposés aux pesticides agricoles présentaient une baisse des capacités adaptatives à la vie quotidienne. Enfin, nous n'avons pas observé d'association significative entre les expositions prénatales aux PM et le risque de TSA chez les enfants.

Conclusion. Nos résultats suggèrent que les expositions précoces aux pesticides joueraient un rôle dans le risque et le pronostic clinique du TSA chez les enfants. Nos travaux ouvrent de nouvelles perspectives dans la recherche des facteurs étiologiques et pronostiques du TSA en Europe.

Mots clés. Expositions environnementales, pesticides, pollution de l'air, neurodéveloppement, trouble du spectre de l'autisme, enfant.

ABSTRACT

Background. Many studies, mostly North American, suggest that early exposure to environmental pollutants is associated with an increased risk of autism spectrum disorder (ASD) in children. The aim of this work was to analyze the effects of pesticides and atmospheric particulate matter (PM_{2.5}, PM₁₀) on the risk and clinical prognosis of ASD in children in France.

Methods. We conducted a systematic review of the literature to identify pesticide groups used in Europe that may be risk factors for ASD. Then, in an eligible population of 224 children with ASD aged 2 to 16 years from the French ELENA (Etude Longitudinale de l'Enfant avec Autisme) cohort, we carried out a historico-prospective study of the influence of prenatal and early postnatal exposures to agricultural pesticides on the clinical prognosis, evaluated through adaptive behaviors, of children with ASD. Finally, we performed a case-control study in the French ELENA and ELFE (Etude Longitudinale Française chez l'Enfant) cohorts to analyze the association between prenatal PM exposures and the risk of ASD.

Results. We identified pesticide groups to which the European population is exposed, and which are likely to be risk factors for ASD. In the ELENA cohort, children with ASD without intellectual disability who were early exposed to agricultural pesticides presented decreased adaptive skills to the everyday life. Finally, we did not observe a significant association between prenatal PM exposures and the risk of ASD in children.

Conclusion. Our findings suggest that early exposure to pesticides may play a role in the risk and clinical prognosis of ASD in children. Our work opens new perspectives in the search of etiological and prognosis factors of ASD in Europe.

Key words. Environmental exposures, pesticides, air pollution, neurodevelopment, autism spectrum disorder, children.

“La famille est le vrai roman de l’individu.” (José Carlos Llop)

... À ma mère

REMERCIEMENTS

Mes premiers remerciements s'adressent au Pr Amaria Baghdadli, ma directrice de thèse. Pr Baghdadli, ces quelques lignes ne suffiront pas pour vous exprimer toute ma gratitude. Merci pour l'opportunité de thèse qui m'a été offerte. Au cours de ces trois années écoulées, vous avez été disponible pour relire tous mes travaux à toute heure de la journée et même de la nuit. Vos encouragements perpétuels et votre bienveillance à mon égard m'ont aidée à franchir tous les obstacles rencontrés durant cette belle aventure. Je garde précieusement dans un coin de ma tête cette célèbre citation de Nelson Mandela qui vous est si chère, « je ne perds jamais. Soit je gagne, soit j'apprends ».

Je remercie également ma co-directrice de thèse Dr Marion Mortamais. Marion, merci pour ta disponibilité et ta rigueur du travail bien fait. Tes conseils avisés et ton encadrement m'ont été utiles pour mener à bien cette thèse.

Je remercie sincèrement tous les membres de mon jury d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

Je remercie en premier Pr Claudine Berr pour avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Merci au Dr Cécile Chevrier et Pr Cédric Galera pour leur qualité de rapporteurs et leurs commentaires précieux qui m'ont permis d'améliorer la qualité de ce manuscrit.

Je remercie Dr Gianluca Severi pour sa qualité d'examineur.

Merci au Dr Emmanuelle Cadot et Valentin Simoncic pour leurs soutiens, expertises et disponibilités durant mon apprentissage du système d'information géographique.

Je tiens à également à remercier l'ensemble des équipes avec lesquelles nous avons collaboré dans le cadre de cette thèse. Un merci particulier au Dr Johanna Lepeule et Emie Seyve à Grenoble qui m'ont assistée tout au long de la construction de l'historique résidentiel des enfants de la cohorte ELENA, et qui ont réalisé les estimations des

expositions aux particules de l'air. Je remercie également Dr Remi Béranger pour son aide précieuse et ses conseils avisés lors des estimations des expositions aux pesticides. Enfin, merci à toute l'équipe de la cohorte ELFE, en particulier Marie-Aline Charles et Cécile Zaros.

Merci à l'ensemble des parents et enfants de la cohorte ELENA pour leur disponibilité, assiduité et réponses appliquées au « questionnaire sur les expositions environnementales » et sans qui, ce travail n'aurait été possible.

Je remercie toute l'équipe du centre de ressource autisme (CRA) du CHU de Montpellier dans laquelle j'ai passé les trois années de ma thèse. Dès mon arrivée, j'ai été accueillie avec beaucoup de bienveillance. Je ne saurais citer de noms de peur d'en oublier car trop nombreux. Votre bonne humeur m'a permis de me sentir toute de suite à l'aise auprès de vous. Je suis heureuse d'avoir été si bien entourée, merci du fond du cœur !

Merci à Cathy pour sa gentillesse et sa disponibilité pour toutes les démarches administratives entre le CRA et mon école doctorale.

Merci à Colette Boy et Philippe Antoine, documentalistes du CRA, pour leurs aides bibliographiques précieuses.

Marie, merci pour ta bonne humeur, ta gentillesse et surtout ton cadeau de bienvenue que j'ai exposé fièrement dans le bureau pendant ces 3 années de thèse.

A toutes les psychologues de la recherche, merci pour votre sympathie, vos encouragements et disponibilités à chaque fois que j'avais besoin d'un avis clinique pour mes différents articles.

Aline, merci du fond du cœur pour ton professionnalisme, ta gentillesse, ton empathie et tes encouragements durant cette dernière année de thèse que nous avons passée dans le même bureau.

Laetitia, Julie et Marianne, merci pour vos encouragements, disponibilités et aides lorsque j'en avais besoin.

Cécile, merci pour ta disponibilité, tes conseils, ton aide précieuse en méthodologie et surtout tes coups de main au CRA et même en dehors (tu diras également merci à Thomas !). Merci également pour ton écoute et tes conseils avisés à chaque fois que j'en avais besoin ;

Je remercie également du fond du cœur mes très chers amis de la première heure Hippolyte, Vanessa et Arnaud pour leurs présences, soutiens, encouragements et conseils précieux tout au long de cette belle aventure.

Je ne saurais boucler ce chapitre de remerciements sans avoir une pensée pour ma famille :

Papa, merci de m'avoir toujours soutenue tout au long de cette aventure et de toujours croire en moi plus que moi-même. Tes conseils avisés, tes relectures, ton soutien moral et surtout ta disponibilité m'ont aidée à vivre cette aventure de la meilleure des manières.

A mes frères, Marie, Constantin, Christian et Frank, merci d'avoir toujours égayé mes journées quand mon moral était au plus bas. Merci également pour vos disponibilités et soutiens inconditionnels malgré la distance qui nous sépare.

Jonathan, merci du fond du cœur pour tes encouragements, ton soutien et surtout les bons petits plats cuisinés tout au long de la rédaction de ce manuscrit de thèse.

Parce que toutes ces pages ne sont pas suffisantes pour remercier tout le monde, pour tous ceux que je n'ai pas cités, je dis merci du fond du cœur pour votre soutien de près ou de loin et de quelque manière que ce soit.

Cette thèse aura donc été une aventure aussi plaisante qu'enrichissante, Merci !

VALORISATION SCIENTIFIQUE DE LA THESE

1. Publications

1.1. Article accepté pour publication

Ongono, J. S., Beranger R., Mortamais, M. & Baghdadli, A. (2020). Pesticides used in Europe and autism spectrum disorder risk: can novel exposure hypotheses be formulated beyond organophosphates, organochlorines, pyrethroids and carbamates? - A systematic review. *Environmental research*, 187, 109646.

<https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109646>

Ongono, J.S., Michelon, C., Beranger, R., Cadot, E., Simoncic, V., Loubersac, J., Mortamais, M., & Baghdadli, A. (2022). Association between residential proximity to agricultural crops and adaptive behaviors in children with autism spectrum disorder from the French ELENA cohort. *Journal of psychiatric research*, 145, 197-204.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.12.007>

1.2. Articles en révision ou en cours de finalisation

Ongono, J. S., Michelon, C., Lepeule, J., Seyve, E., Charles, M. A., Mortamais, M., & Baghdadli, A. (2021). Prenatal exposure to particulate matter and autism spectrum disorder risk in children: a case control study. **In process**

1.3. Articles en préparation

Ongono, J. S., Michelon, C., Lepeule, J., Seyve, E., Charles, M. A., Mortamais, M., & Baghdadli, A. (2021). Prenatal exposure to particulate matter air pollution (PM2.5 and PM10) and adaptive behaviors in children with autism spectrum disorder from the French ELENA cohort. **In process**

2. Communications lors de conférences

2.1. Communication affichée sous forme de poster

Ongono, J. S., Michelon, C., Beranger, R., Cadot, E., Simoncic, V., Loubersac, J., Mortamais, M., & Baghdadli, A. Proximité résidentielle prénatale aux parcelles agricoles

et comportements adaptatifs des enfants avec trouble du spectre autistique dans la cohorte ELENA. Congrès EPICLIN 2021, 8 – 11 Juin 2021, Marseille.

2.2. Communications orales à des congrès scientifiques

Ongono, J. S., Michelon, C., Beranger, R., Cadot, E., Simoncic, V., Loubersac, J., Mortamais, M., & Baghdadli, A. Residential exposure to agricultural crops and adaptive behaviors in children with autism spectrum disorder from the French ELENA cohort. 2e workshop national ANDREW GIS-Inserm, 31 Mai – 2 Juin 2021 (Webinaire)

Ongono, J. S., Michelon, C., Beranger, R., Cadot, E., Simoncic, V., Loubersac, J., Mortamais, M., & Baghdadli, A. Residential exposure to agricultural crops and adaptive behaviors in children with autism spectrum disorder from the French ELENA cohort. 33th ISEE conference, 23 – 26 Août 2021 (Webinaire).

TABLE DES MATIERES

I- INTRODUCTION GENERALE	20
1. Généralités sur le trouble du spectre de l'autisme	21
1.1. Définition du trouble du spectre de l'autisme et évolution de la classification au fil des années : de l'autisme au trouble du spectre de l'autisme.....	21
1.2. Epidémiologie du trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant.....	22
1.3. Diagnostic du trouble du spectre de l'autisme et évaluations.....	24
1.4. Comorbidités associées au trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant	29
1.5. Prise en charge et traitement du TSA.....	31
1.6. Facteurs de risque du trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant	32
1.7. Facteurs protecteurs du trouble du spectre de l'autisme	38
2. Focus sur les pesticides et les particules de l'air comme facteurs de risque du trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant.....	39
2.1. Pesticides et risque de trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant.....	39
2.2. Pollution de l'air extérieur et risque du trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant	58
II- JUSTIFICATION ET OBJECTIFS DU TRAVAIL DOCTORAL.....	70
1. Justification du travail doctoral.....	71
1.1. Contexte.....	71
1.2. Problématique générale et scientifique	71
2. Objectifs du travail doctoral.....	73
2.1. Objectif Général	73
2.2. Objectifs spécifiques	73
3. Originalité du travail doctoral.....	74
III- POPULATIONS D'ETUDE.....	75
1. La cohorte ELENA	76
1.1. Présentation générale.....	76
1.2. Diagnostic du trouble du spectre de l'autisme dans la cohorte ELENA.....	77
1.3. Recueil des données d'expositions environnementales dans la cohorte ELENA	78
2. La cohorte ELFE.....	79
2.1. Présentation générale.....	79
2.2. Dépistage du trouble du spectre de l'autisme dans la cohorte ELFE.....	80
IV- PESTICIDES ET TROUBLE DU SPECTRE DE L'AUTISME CHEZ L'ENFANT	82

PARTIE 1. FAMILLES DE PESTICIDES UTILISEES EN EUROPE SUSCEPTIBLES D'ETRE DES FACTEURS DE RISQUE DU TSA : REVUE SYSTEMATIQUE.....	83
1. Introduction.....	83
2. Matériels et méthodes.....	84
3. Résultats.....	93
4. Discussion.....	121
5. Conclusion.....	127
PARTIE 2. EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES PRECOSES AUX PESTICIDES AGRICOLES ET PRONOSTIC CLINIQUE DU TROUBLE DU SPECTRE DE L'AUTISME : point sur les comportements adaptatifs des enfants avec trouble du spectre de l'autisme	129
1. Introduction.....	129
2. Matériels et méthodes.....	130
3. Résultats.....	134
4. Discussion.....	143
5. Conclusion.....	147
V- POLLUTION DE L'AIR ATMOSPHERIQUE ET TROUBLE DU SPECTRE DE L'AUTISME CHEZ L'ENFANT.....	148
EXPOSITIONS PRENATALES A LA POLLUTION PARTICULAIRE DE L'AIR AMBIANT ET RISQUE DE TROUBLE DU SPECTRE DE L'AUTISME CHEZ L'ENFANT	149
1. Introduction.....	149
2. Matériels et méthodes.....	150
3. Résultats.....	156
4. Discussion.....	161
VI- DISCUSSION GENERALE	167
VII- CONCLUSION GENERALE	172
REFERENCES.....	175
ANNEXES.....	206
ANNEXE 1 : Questionnaire sur les expositions environnementales dans la cohorte ELENA	207
ANNEXE 2 : Version française de la M-CHAT	235
ANNEXE 3 : Article de revue systématique	237

ANNEXE 4 : Proximité résidentielle aux parcelles agricoles et comportements adaptatifs des enfants avec trouble du spectre de l'autisme, résultats supplémentaires et analyses de sensibilité.....	292
1. Résultats descriptifs supplémentaires.....	292
2. Analyses de sensibilité	295
ANNEXE 5 : expositions prénatales a la pollution particulaire de l'air ambiant et risque de trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant, résultats supplémentaires et analyses de sensibilité	306

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Quelques familles chimiques de pesticides et leurs cibles principales.	41
Tableau 2. Mécanismes physiopathologiques de survenue du TSA chez l'enfant au cours de l'exposition gestationnelle ou postnatale aux différents pesticides.....	56
Tableau 3. Particules de l'air, valeurs limites réglementées par l'Union Européenne et valeurs recommandées par l'OMS.....	61
Tableau 4. Comparaison des principales caractéristiques entre les répondants (n=433) et non répondants (n=456) au questionnaire sur les expositions environnementales dans la cohorte ELENA.	78
Tableau 5. Critères d'éligibilité des études présentés selon les éléments PECO.	90
Tableau 6. Pesticides (autres que les organochlorés, organophosphorés, pyréthriinoïdes et carbamates) auxquels la population européenne est exposée et dont les mécanismes physiopathologiques sur le neurodéveloppement conduisent au trouble du spectre de l'autisme.	95
Tableau 7. Résumés des études épidémiologiques et <i>in vivo</i> incluses dans cette revue systématique et portant sur l'exposition précoces aux pesticides (autres que les organochlorés, organophosphorés, pyréthriinoïdes et carbamates) et le risque de TSA chez les enfants ou les phénotypes du TSA chez les rongeurs.	100
Tableau 8. Evaluation du risque de biais des études incluses dans cette revue systématique selon l'approche à plusieurs niveaux du NTP/OHAT.....	118
Tableau 9. Evaluation du niveau de preuve des études épidémiologiques et <i>in vivo</i> incluses dans cette revue systématique, basée sur les critères du NTP/OHAT.....	120
Tableau 10. Description des enfants [n (%) ou moyenne (écart-type)] de la population d'étude à l'inclusion dans la cohorte ELENA (n = 183).....	136

Tableau 11. Associations [β (IC95%)], entre chaque augmentation de 20% dans le score total d'exposition aux parcelles agricoles dans un rayon de 1000m autour des domiciles maternels pendant la grossesse et les scores à la VABS-II des enfants avec TSA de la cohorte ELENA (n=183).....	140
Tableau 12. Associations [β (IC95%)], entre chaque augmentation de 20% dans le score total d'exposition aux parcelles agricoles dans un rayon de 1000m autour des domiciles pendant les deux premières années de vie et les scores à la VABS-II des enfants avec TSA de la cohorte ELENA (n=193).	141
Tableau 13. Caractéristiques démographiques [n (%) ou moyenne (écart-type)] des cas et témoins.	158
Tableau 14. Expositions des cas et témoins aux particules de l'air atmosphérique($\mu\text{g}/\text{m}^3$) pendant la grossesse.....	160
Tableau 15. OR (IC95%) de TSA associé à chaque augmentation d'un intervalle interquartile des expositions aux PM _{2,5} et PM ₁₀ pendant la grossesse.	161

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Illustration des outils que comporte l'ADOS	26
Figure 2. Evolution des quantités de produits phytopharmaceutiques vendues en France	43
Figure 3. Illustration des données du Corine Land Cover en France.	50
Figure 4. Exemple d'une zone tampon de 1500m tracée autour du domicile à l'aide du SIG	51
Figure 5. Illustration d'une matrice culture-exposition (PESTIMAT).	52
Figure 6. Comparaison des tailles des particules de l'air.....	60
Figure 7. Evolution des émissions (en $\mu\text{g}/\text{m}^3$) des polluants de l'air entre 2000 et 2019 en France métropolitaine.....	62
Figure 8. Pénétration pulmonaire des particules.....	63
Figure 9. Passage des particules ultrafines ($\text{PM}_{0,1}$) de la cavité nasale au cerveau....	66
Figure 10. Impact des particules de l'air sur le cerveau et différentes voies d'action.	67
Figure 11. Répartition régionale des centres de recrutement des enfants de la cohorte ELENA	76
Figure 12. Schéma général du suivi des enfants dans la cohorte ELENA.	77
Figure 13. Répartition des maternités de recrutement des enfants dans la cohorte ELFE.	80
Figure 14. Processus de sélection des pesticides neuro-et thyrotoxiques (autres que les organochlorés, organophosphorés, pyrèthriinoïdes et carbamates) auxquels la population européenne est exposée.....	88
Figure 15. Diagramme de sélection des articles (selon les recommandations PRISMA) sur les expositions précoces aux pesticides (autres que les organochlorés,	

organophosphorés, pyréthriinoïdes et carbamates) et le risque de TSA chez l'enfant ou de phénotypes du TSA chez les rongeurs. 99

Figure 16. Processus de sélection de la population d'étude sur les associations entre la proximité résidentielle aux parcelles agricoles et les comportements adaptatifs des enfants avec trouble du spectre de l'autisme dans la cohorte ELENA. 135

Figure 17. Processus de sélection des cas et témoins pour l'analyse des associations entre les expositions prénatales aux particules de l'air et le risque de trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant. 157

Figure 18. Répartition géographique et niveaux d'expositions aux PM10 pendant la grossesse chez les cas et les témoins..... 160

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

Aasqa associations agréées de surveillance de la qualité de l'air

ADI-R : Autism Diagnostic Interview – Entretien pour le diagnostic de l'autisme – version révisée

ADOS : Autism Diagnostic Observation Schedule

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

CIM-10 : 10e édition de la Classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes

CIRC : Centre international de recherche contre le cancer

CLC : CORINE Land Cover

CRA : Centre ressources autisme

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux)

IGN : Institut national de l'information géographique et forestière

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

IQR : écart interquartile

M-CHAT : Modified Checklist Autism for Toddlers

NO : monoxyde d'azote

NO2 : dioxyde d'azote

OMS : Organisation mondiale de la santé

PE : Perturbateur endocrinien

PM : particulate matter

PM10 : particules en suspension de diamètre aérodynamique inférieur à 10 µm

PM2,5 : particules fines (diamètre aérodynamique inférieur à 2,5 µm)

PUR : Pesticide Use Report

RA : recensements agricoles

SAU : superficies agricoles utilisées

SIG : système d'information géographique

SNC : système nerveux central

SRS : Social Responsiveness Scale

TND : Trouble neurodéveloppemental

TSA : Trouble du spectre de l'autisme

USA : Etats-Unis d'Amérique

VABS-II : 2e édition de la Vineland Adaptive Behavior Scales

I- INTRODUCTION GENERALE

I-INTRODUCTION GENERALE

1. Généralités sur le trouble du spectre de l'autisme

1.1. Définition du trouble du spectre de l'autisme et évolution de la classification au fil des années : de l'autisme au trouble du spectre de l'autisme

Définition

D'après la 5^e édition du « Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders » (DSM-5), version la plus récente de l'ouvrage de référence décrivant et classant les troubles mentaux, le trouble du spectre de l'autisme (TSA) se définit comme un trouble du neurodéveloppement se caractérisant par une triade de symptômes composés d'une altération de la communication et des interactions sociales, associée à des comportements et intérêts restreints et répétitifs¹.

Evolution de la classification au fil des années : de l'autisme au trouble du spectre de l'autisme

Le TSA fut décrit pour la première fois par Léo Kanner en 1943 comme un «trouble du contact affectif »². Depuis cette première description, la définition du TSA a considérablement évolué au fil du temps, en termes de dénomination et de classification clinique. Dans ses deux premières éditions, DSM-I³ et DSM-II⁴, parues respectivement en 1952 et 1968, le TSA était simplement appelé « autisme » et classé dans le grand groupe des « psychoses ». Dès la parution de la 3^e édition du DSM en 1980 (DSM-III)⁵, l'origine neurodéveloppementale du TSA est reconnue et est dès lors classé dans le groupe des « troubles envahissants du développement (TED) » se distinguant ainsi des psychoses. Dans la version révisée du DSM-III (DSM-III-R⁶), le grand groupe des TED s'est vu subdivisé en 2 entités cliniques distinctes : d'une part le « trouble autistique » et d'autre part le « trouble envahissant du développement non spécifié (TED-NS) ». Dans cette dernière version, DSM-III-R, les critères de différenciation clinique des entités pathologiques appartenant au sous-groupe « trouble autistique » n'étaient pas satisfaisants selon les cliniciens. Ces critères ne

permettaient par exemple pas de différencier sur le plan clinique des troubles tels que le syndrome d'Asperger et le trouble désintégratif de l'enfance.

Pour permettre donc une meilleure différenciation entre les pathologies appartenant au « trouble autistique », le DSM-IV⁷ en 1994, suivi de sa version révisée, DSM-IV-R⁸ en 2000, ont vu le jour. Avec ces nouvelles classifications, le grand groupe des TED comptait désormais cinq entités pathologiques : l'autisme, le syndrome d'Asperger, le syndrome de Rett, le trouble désintégratif de l'enfance et le TED-NS. Malgré le DSM-IV-R, le clivage clinique entre certaines entités du TED restait minime rendant parfois difficile la classification d'un trouble dans l'une ou l'autre des cinq sous-catégories du TED. Dans le souci d'une approche diagnostique plus globale des TED, une 5^e version du DSM (DSM-5) voit le jour en 2013¹ et son adaptation en langue française paraît en 2015⁹. Dans ce DSM-5, les cinq entités pathologiques du TED sont désormais toutes regroupées sous l'unique dénomination de trouble du spectre de l'autisme (TSA).

1.2. Épidémiologie du trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant

1.2.1. Prévalence du TSA chez l'enfant

Au cours des trois dernières décennies, la prévalence du TSA n'a pas cessé d'augmenter dans plusieurs pays du monde. Dans une étude publiée en 2015, sa prévalence mondiale était estimée à un peu moins de 1%¹⁰. Cette augmentation de la prévalence est également importante chez les enfants¹¹. Les données du réseau de surveillance de l'autisme et des troubles du développement (ADDM) des USA avaient montré que chez les enfants âgés de 8 ans, la prévalence du TSA qui était estimée à environ à 1,5% en 2012¹², est passée à 1,7% en 2014¹³, puis 1,8% en 2016¹⁴.

Dans les pays européens, la prévalence du TSA varie fortement entre les pays, mais reste globalement inférieure à celle rapportée aux USA. En Suède, en 2007, la prévalence du TSA était estimée à environ 1,2% chez les enfants de moins de 18 ans et à 0,65% chez les enfants de 4-6 ans¹⁵. En Italie, cette prévalence était d'environ 1,2% chez les enfants de 7 à 9 ans¹⁶. En 2015, une étude européenne multinationale, basée sur des registres de santé du Danemark, de la Finlande, de la Suède et de l'Islande,

montrait que la prévalence du TSA chez les enfants de 7 à 9 ans était de 0,8%, 1,3% et 2,68% en Finlande, au Danemark et en Islande, respectivement¹⁷. Les données de prévalence du TSA sont rares en France. A l'heure actuelle, ces données proviennent de deux registres français des handicaps de l'enfant couvrant les départements de la Haute-Garonne (RHE31), de l'Isère, de la Savoie et de la Haute-Savoie (RHEOP). Les données de ces registres estimaient à 0,4% la prévalence du TSA chez les enfants de 7 ans sur la période de 1997 à 2003¹⁸. Sur la base de ces deux registres, une autre étude publiée en 2020 montrait que la prévalence du TSA chez les enfants nés entre 1995 et 2010, et ayant reçu un diagnostic de TSA au plus tard entre 2003 et 2018¹⁷, était de 0,8% pour le RHE31 et de 0,56% le RHEOP.

1.2.2. Incidence du TSA chez l'enfant

Contrairement aux données sur la prévalence, les études portant sur l'incidence du TSA chez l'enfant sont rares et celles existantes l'ont estimée de façon rétrospective sur la base des registres de santé. Les taux d'incidence du TSA varient fortement selon les pays et périodes considérés. Une étude américaine réalisée dans le Comté d'Olmsted avait estimé l'incidence du TSA à 0,5/1000 entre 1995 et 1997 chez les enfants et jeunes adultes de moins de 21 ans¹⁹. Au Royaume-Uni, l'incidence annuelle du TSA chez les enfants de moins de 8 ans en 2010 était quant à elle estimée à 1,02/1000 chez les garçons et 0,21/1000 chez les filles²⁰. Dans une étude de cohorte rétrospective en Finlande, le taux d'incidence annuel du TSA était d'environ de 0,5% chez les enfants nés entre 1987 et 2005²¹.

1.2.3. Sex-ratio dans le trouble du spectre de l'autisme

Le TSA est plus fréquent chez les garçons que chez les filles avec des sex-ratios garçon/fille variant entre 2/1 et 5/1, mais, la majorité des études convergent plus vers un sex-ratio de 2 à 3/1²²⁻²⁵. Dans la littérature, cette différence de sex-ratio s'expliquerait par un mécanisme, observé chez les filles avec TSA, appelé « camouflage »^{26,27}. Le « camouflage » se définit comme la « différence entre la présentation extérieure de comportements dans des contextes socio-interpersonnels

et la présentation du statut interne (traits, capacités sociales et cognitives)»²⁷. Grâce au « camouflage », les filles avec TSA seraient plus susceptibles de masquer certains symptômes autistiques notamment les déficits dans les interactions sociales ce qui retarderait ou entraverait davantage le diagnostic rapide de TSA²⁸. Les filles développeraient ainsi des stratégies d'adaptation en copiant et en intégrant des comportements adaptés dans des situations sociales, en « performant » ainsi un rôle social qui semble « normal »²⁹. Ainsi, en raison du « camouflage », les filles doivent être plus sévèrement atteintes que les garçons pour obtenir un diagnostic de TSA^{30,31}. Sur le plan biologique, des hypothèses liées aux chromosomes sexuels et aux niveaux d'hormones sexuelles ont été émises pour expliquer ce phénomène de « camouflage »³¹.

1.3. Diagnostic du trouble du spectre de l'autisme et évaluations

Le diagnostic de TSA (selon les critères du DSM-5) est généralement établi entre l'âge de 2 et 3 ans. Malgré l'hétérogénéité clinique du TSA, les sujets qui en sont atteints présentent de manière plus ou moins constante la triade de symptômes constituée de : (a) troubles de la communication, (b) altérations des interactions sociales et (c) intérêts restreints et comportements répétitifs¹. Pour poser le diagnostic de TSA, le clinicien a recours d'une part aux critères détaillés dans les classifications nosographiques telles que le DSM-5¹ ou la CIM10³² ; D'autre part, à des outils d'évaluation diagnostique complémentaires pour affiner son diagnostic et le préciser dans ses diverses dimensions.

1.3.1. L'évaluation diagnostique du TSA

L'évaluation diagnostique est la première étape du diagnostic de TSA. Cette évaluation comprend idéalement 3 points importants³³ : (a) un diagnostic clinique effectué par un pédopsychiatre, pédiatre ou neuropédiatre, complété par des explorations à visée étiologique (génétiques, neurologiques, biologiques, etc.), (b) un bilan développemental réalisé par un psychologue et (c) des outils psychométriques adaptés à l'enfant (tests, échelles questionnaires, etc.).

Classification et critères diagnostiques

Aucun des signes listés ci-après ne peut justifier à lui seul un diagnostic du TSA. Dans le DSM-5¹, l'ensemble des critères spécifiques du TSA sont : (a) **des déficits persistants dans la communication et les interactions sociales** dans plusieurs contextes (exemple des déficits de la réciprocité sociale et émotionnelle, déficits dans les comportements non verbaux dans l'interaction sociale, etc.). (b) **Des comportements, intérêts ou activités restreints, ou répétitifs** (exemple mise en place de rituels, mouvements stéréotypés, etc.) ainsi que des troubles de la perception sensorielle (intérêts inhabituels à des aspects sensoriels de l'environnement). A ces critères, viennent s'ajouter l'apparition précoce des symptômes, le fait que ces symptômes causent des déficits cliniquement observables sur le plan social, occupationnel, ou lors d'activités importantes. A la suite de ce premier repérage clinique, l'utilisation d'outils d'évaluation clinique s'avère souvent nécessaire pour avoir plus d'informations sur l'intensité et le degré de sévérité des troubles observés.

Présentation de quelques outils diagnostics dans le TSA

Dans le but de mieux caractériser le tableau clinique des sujets avec TSA, plusieurs échelles diagnostiques standardisées ont été conçues. Ce système d'évaluation standardisée, offre l'avantage d'étudier en profondeur les différentes présentations cliniques des enfants et de mieux faire apprécier aux parents et aux professionnels les particularités liées au TSA³³. Ci-après, nous présentons quelques échelles les plus couramment utilisées lors du diagnostic et de l'évaluation du TSA, le but ici n'étant pas d'être exhaustif.

Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)

L'ADOS est une échelle d'observation standardisée, semi-structurée et filmée qui permet d'évaluer le comportement de l'enfant, en situation de jeux³⁴. En plus de son usage à des fins diagnostiques principalement, elle permet également d'apprécier la sévérité des symptômes du TSA dans les domaines de la communication, des compétences sociales, du jeu symbolique, de l'utilisation imaginative d'un matériel,

d'expression des émotions ou des praxies³⁴. Un score de sévérité (« ADOS Calibrated Severity Score », ADOS-CSS) a été établi, il va de 0 à 10 avec les scores les plus élevés correspondant aux cas les plus sévères. L'ADOS se décline en cinq modules selon les âges et le niveau verbal des sujets³⁴. L'ADOS se compose de jouets et d'objets variés (figure 1) permettant à l'évaluateur de mettre en place des tests où les personnes interagissent avec ce matériel afin d'évaluer leur capacité à se représenter les émotions de personnages mis en scène, ses propres émotions, degré d'imagination ou encore la qualité des ouvertures sociales^{34,35}.



Figure 1. Illustration des outils que comporte l'ADOS

L'ADOS comporte également des questions standardisées pour les modules destinés aux personnes utilisant le langage. Le but de ces questions est d'évaluer, pas forcément les réponses, mais la capacité de la personne à interagir avec l'évaluateur. Au cours de cette évaluation, la communication non verbale (contact visuel, gestes appropriés, etc.) est également évaluée^{35,36}. Le déroulement de l'ADOS est standardisé dans des conditions de passation normalisées et ce, quel que soit l'examineur qui en est à l'initiative^{35,36}.

Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)

L'ADI-R est un entretien semi-structuré et standardisé avec les parents ou le tuteur d'un enfant chez qui on suspecte un TSA³⁷. Il permet de retracer l'histoire développementale de l'enfant jusqu'au jour de la passation du test³⁷. Il peut être administré chez les enfants à partir de 3 ans avec un âge développemental d'au moins 18 mois^{37,35}. Il vise à repérer des comportements différents de la norme dans les domaines (a) de la communication et du langage, (b) des interactions sociales réciproques et (c) des

comportements stéréotypés et répétitifs³⁵⁻³⁷. Chaque item de l'ADI-R est coté de 0 à 3 sur une échelle de Likert et permet d'apprécier la présence et l'intensité des symptômes du TSA. Cet outil à lui seul ne suffit pas à poser un diagnostic de TSA. Il s'utilise en complément d'un autre test, comme l'ADOS par exemple.

Une fois l'étape d'évaluation diagnostique du TSA effectuée, il est important de recueillir des informations sur le niveau développemental de l'enfant au cours d'évaluations psychologiques, afin d'avoir une vue d'ensemble du tableau clinique.

1.3.2. Evaluation psychologique

L'évaluation psychologique de l'enfant avec TSA a pour principal objectif d'évaluer son niveau développemental et ses modes de fonctionnement en vue d'élaborer une prise en charge spécialisée et individualisée^{33,35}. Cette évaluation fait recours à trois méthodes au moins : clinique, anamnétique et psychométrique^{33,35,36}. Ces méthodes permettent respectivement d'observer l'enfant dans des situations diverses, de recueillir au cours d'entretiens avec la famille, des informations qualitatives sur l'enfant (histoire développementale, etc.) et de fournir, sur la base de tests, des informations quantitatives sur les fonctions et les domaines explorés chez l'enfant avec TSA.

Présentation de quelques tests fréquemment utilisés lors de l'évaluation psychologique des enfants avec TSA

Dans le cadre de l'évaluation psychologique des enfants avec TSA, l'utilisation de tests spécifiques et adaptés à l'âge de l'enfant est utile pour approfondir les observations cliniques et dresser un profil individuel qui servira de point de départ dans le suivi de l'enfant. Il existe plusieurs outils standardisés et préconisés pour l'évaluation psychologique de l'enfant avec TSA. Le choix des outils dépend du tableau clinique de chaque enfant.

Psycho-educational profile (PEP)

Le PEP³⁸ est un outil qui permet au moyen de jeux proposés à l'enfant avec TSA, de recueillir des informations sur ses comportements et savoir-faire. Il permet de visualiser le développement des fonctions mentales de l'enfant dans sept domaines : (a)

l'imitation, (b) la perception, (c) la motricité fine et (d) motricité globale, (e) la coordination oculo-manuelle, (f) les performances cognitives, et (g) les cognitions verbales et langagières^{33,38}. Le profil tracé en fonction des scores obtenus renseigne sur les forces et faiblesses de l'enfant, des décalages développementaux, mais aussi de ses émergences³⁸. Il est adapté aux enfants de 1 à 12 ans^{33,38}.

Tests psychométriques

Les tests psychométriques permettent de déterminer le niveau intellectuel ou de développement des enfants évalués. Le choix des échelles se fait en fonction de l'âge, du tableau clinique et des compétences de chaque enfant. A cause de la variabilité intra- et interindividuelle dans le TSA, ces échelles s'utilisent souvent en complément l'une de l'autre.

Echelles de Wechsler

Pour estimer le niveau intellectuel des enfants avec TSA, des échelles classiques d'intelligence de Wechsler (WPPSI¹ adapté aux enfants de 4-6 ans, WISC-V² chez ceux de 6-16 ans et WAIS³ pour ceux de plus de 16 ans) sont couramment utilisées³⁹⁻⁴⁴. Ces échelles permettent d'obtenir un quotient intellectuel (QI) chez les enfants présentant un TSA peu sévère avec un niveau de langage adéquat³³. Chez les enfants ayant des difficultés de langage, pour que la compétence langagière n'interfère pas sur leur performance, une autre version de l'échelle de Wechsler, WNV⁴, est à privilégier⁴⁵. L'échelle WNV s'administre chez les enfants âgés de 4 ans à 21 ans⁴⁵.

Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC)

Le K-ABC est une batterie de tests permettant d'évaluer le fonctionnement cognitif des enfants notamment le traitement simultané et séquentiel de l'information⁴⁶. Il s'administre chez les enfants de 2 à 12 ans et est particulièrement utile pour évaluer le traitement séquentiel de l'information qui est déficitaire.

¹ WPPSI : Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence

² WISC-V : Wechsler Intelligence Scale for Children, Fifth Edition

³ WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale

⁴ WNV : Wechsler Non verbal Scale

Echelle de Brunet-Lézine

L'échelle de Brunet-Lézine quant à elle, explore le langage, la sociabilité, la motricité, et la coordination oculo-manuelle^{47,48}. Cet outil s'applique chez les petits enfants de 1 à 30 mois^{47,48}.

Autre échelle complémentaire pertinente : La 2^e édition de la Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS-II)

La VABS est une échelle d'observation indirecte qui consiste en un entretien semi-structuré standardisé administré au parent ou tuteur mesurant les comportements adaptatifs de l'enfant⁴⁹. Elle renseigne sur comment un individu s'adapte aux activités de la vie quotidienne en identifiant et en respectant les normes et contraintes de son environnement⁴⁹. La VABS-II permet d'obtenir des informations dans les domaines de la communication, la socialisation, des compétences de la vie quotidienne et de la motricité (uniquement administré aux enfants jusqu'à 6 ans). Cette échelle s'administre aussi bien chez les enfants avec TSA que chez les enfants neurotypiques. Les items de la VABS sont cotés sur une échelle de Likert à 3 points pour la fréquence des comportements ou des compétences étudiées. Ce score varie de 20 à 160 points, avec les scores les plus élevés indiquant une meilleure adaptation à la vie quotidienne⁴⁹. Chez des sujets neurotypiques, le score standardisé moyen à la VABS-II est de 100 et l'écart-type de 15⁴⁹.

1.4. Comorbidités associées au trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant

Le TSA est fréquemment associé à un large panel de comorbidités aussi bien psychiatriques que médicales pouvant parfois retarder le diagnostic, aggraver son tableau clinique ou encore rendre complexe sa prise en charge.

1.4.1. Troubles psychiatriques

Troubles anxieux et dépressifs

L'anxiété est l'une des comorbidités la plus fréquemment retrouvée chez les enfants avec TSA^{50,51,52}. Sa prévalence chez les enfants avec TSA est estimée entre 30 et 40%, avec un consensus autour de 40%^{50,51,53,54}. Cette prévalence est deux fois supérieure à

celle rapportée chez les enfants neurotypiques dans la population générale^{55,56}, et plus élevée encore que celle trouvée chez les jeunes atteints d'autres troubles neurodéveloppementaux⁵⁷. La prévalence de la dépression dans le TSA est très variable selon les études en raison de l'hétérogénéité des méthodes et outils utilisés pour la mesurer. Une récente méta-analyse⁵⁸ a révélé que les personnes atteintes de TSA sont environ quatre fois plus susceptibles de souffrir de dépression que la population générale. Chez les enfants avec TSA, la prévalence de la dépression varie de 1 à 10% d'après les données déclaratives des parents^{50,59}. D'autres études quant à elles rapportent des prévalences bien plus grandes atteignant parfois 40%^{53,60}. Cette prévalence serait plus élevée en cas de déficience intellectuelle (DI) associée au TSA⁶¹.

1.4.2. La déficience intellectuelle (DI)

La DI est définie par un QI inférieur à 70³². La DI fait partie des comorbidités fréquemment associées au TSA. Dans les études antérieures aux années 2010, la prévalence de DI chez les enfants avec TSA était estimée à environ 70%^{62,63}. Les études récentes suggèrent que cette prévalence aurait pu être surestimée du fait des différences dans les méthodes et outils diagnostiques de la DI⁶⁴. Ces études viennent donc inverser cette tendance à la surestimation en suggérant que la DI est présente chez environ 30% des enfants avec TSA^{13,65,66}.

1.4.3. Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H) est un trouble caractérisé par des degrés d'inattention inappropriés au développement, une impulsivité et/ou une hyperactivité qui restent relativement persistants dans le temps et entraînent une déficience dans plusieurs domaines de la vie quotidienne¹. Le TDA/H a souvent été le deuxième⁵⁰, ou troisième⁵⁹ trouble comorbide le plus courant chez les personnes avec TSA. En population générale, le TDA/H affecte environ 5 à 8% des enfants^{8,67} alors que chez les enfants avec TSA, cette prévalence est estimée entre 40 et 70%⁶⁸⁻⁷⁰.

1.4.4. Troubles « dys »

Les troubles « dys » (dyspraxie, dyslexie, dyscalculie et dysphasie) sont des troubles spécifiques qui affectent une ou plusieurs grandes fonctions cognitives : la mémoire, la motricité, le langage, l'attention, les fonctions exécutives et visuospatiales. La coexistence des troubles « dys » avec le TSA n'est souvent pas clairement établie notamment dans les cas de TSA sans DI⁷¹. Toutefois, les troubles « dys » semblent être plus fréquents chez les enfants avec TSA que chez les enfants neurotypiques⁷²⁻⁷⁵. De plus, ces troubles semblent s'aggraver avec la sévérité du TSA⁷².

1.4.5. L'Épilepsie

Différentes formes d'épilepsie sont souvent retrouvées chez les enfants avec TSA. La prévalence de l'épilepsie chez les enfants avec TSA varie entre 5% et 50%⁷⁶⁻⁸⁰ selon les études. Elle est nettement supérieure à celle retrouvée en population générale^{81,82}. Cette prévalence élevée semble liée à un âge plus avancé de l'enfant, un QI bas, ou encore à un tableau clinique du TSA plus sévère^{80,83,84}. Dans certains cas, l'épilepsie précède l'apparition du TSA et dans d'autres, elle lui fait suite, notamment au moment de la puberté³³.

1.5. Prise en charge et traitement du TSA

La prise en charge des enfants avec TSA est pluridisciplinaire (psychothérapie, psychomotricité, orthophonie, etc.)^{33,35}. Elle doit être précoce, adaptée, personnalisée, et coordonnée entre tous les professionnels de santé impliqués. De plus, un partenariat avec les familles doit être privilégié afin de mettre en place une prise en charge globale de l'enfant. Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif du TSA, toutefois, une prise en charge médicamenteuse peut s'initier pour atténuer certains symptômes du TSA ou ses comorbidités³³. Cette absence de traitement curatif souligne ainsi la nécessité de mettre sur pieds des mesures de prévention primaire (identification des facteurs de risque modifiables) et/ou tertiaire (identification des facteurs pronostiques modifiables).

1.6. Facteurs de risque du trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant

Le TSA est un trouble d'origine multifactorielle pour lequel la génétique occupe une place prépondérante^{85,86}. La littérature montre également que les facteurs environnementaux, au sens large du terme, y compris les polluants, environnementaux joueraient également un rôle non négligeable dans l'augmentation de sa prévalence chez l'enfant observée au cours de ces dernières décennies⁸⁷. Un consensus dans la littérature semble toutefois se dégager sur le fait que le TSA résulterait plus d'une interaction gène-environnement plutôt qu'à la présence de l'un ou l'autre grand groupe de facteurs de risque^{88,89}.

Dans les paragraphes qui vont suivre, nous présentons les différents facteurs de risque du TSA en deux grands groupes : (a) les facteurs de risque environnementaux (au sens strict du terme) où nous parlerons des différents polluants environnementaux identifiés comme facteurs de risque du TSA ; (b) les facteurs de risque non environnementaux (facteurs de risque hors polluants environnementaux).

1.6.1. Facteurs de risque non environnementaux associés à la survenue du trouble du spectre de l'autisme

1.6.1.1. Facteurs de risque prénataux

Facteurs génétiques

La question de l'héritabilité (part du trouble liée à la génétique) s'est toujours posée depuis la première description du TSA chez l'enfant par Léo Kanner en 1943². Depuis cette époque, les recherches en génétique se sont multipliées et suggèrent une forte héritabilité notamment grâce aux résultats des études réalisées sur les paires de jumeaux (mono- et dizygotiques)^{90,91} et les fratries^{92,93}. Certains de ces facteurs génétiques sont hérités des parents, alors que d'autres sont des mutations dites *de novo* (de manière spontanée) survenues chez l'enfant^{94,95}. Dans certains cas, la variation d'un seul gène peut expliquer la survenue du TSA, c'est par exemple le cas du syndrome du X-fragile (SXF) qui est la cause monogénique la plus courante du TSA^{96,97}. Le SXF serait à l'origine d'environ 2 à 5 % des cas de TSA et serait plus prévalent chez les

garçons⁹⁸. Toutefois, dans la majorité des cas, ce sont plusieurs gènes qui, pris individuellement n'auraient pas eu d'effet, mais combinés, augmentent le risque de développer un TSA^{94,95,99}. Ce sont donc ces combinaisons de variations génétiques fréquentes qui constituent la susceptibilité génétique du TSA. Dans la littérature, l'héritabilité dans le TSA est élevée au sein des familles. Dans une étude de cohorte suédoise en population générale publiée en 2020, et portant sur environ 38000 paires de jumeaux (mono- et dizygotiques), l'héritabilité du TSA variait de 75% à 97%⁹¹. Cette observation est similaire aux résultats d'une autre étude de cohorte suédoise réalisée dans des fratries qui avait trouvé une héritabilité moyenne de 83%⁹³. Cette héritabilité semble plus forte (~87%) chez les jumeaux monozygotes et chez les frères et sœurs de mêmes parents⁹³. Toutes ces études montrent bien la grande part jouée par l'héritabilité dans le TSA. Bien que les recherches génétiques soient longues et coûteuses, leurs résultats servent à conseiller les familles ayant déjà un enfant avec TSA dans le cadre du conseil génétique pour des grossesses à venir³³.

Facteurs non génétiques

En plus de la génétique, plusieurs autres facteurs ont été identifiés comme à risque de TSA. L'un des premiers facteurs de risque de TSA est le sexe de l'enfant. En effet, le TSA touche 2 à 3 fois plus de garçons que de filles²²⁻²⁵. La littérature suggère également que l'âge avancé des parents à la conception de l'enfant serait associé à un risque plus élevé de TSA chez l'enfant. Dans ces études, un âge maternel supérieur à 35-40 ans^{100,101} et un âge paternel supérieur à 40 ans sont associés à une augmentation du risque de TSA chez l'enfant¹⁰².

Plusieurs études ont également analysé l'impact du niveau d'éducation et/ou statut socio-économique (SSE) des parents sur le risque de TSA avec des résultats assez divergents selon les régions du monde. Des études principalement américaines et australiennes, ont démontré une relation inverse à celle habituellement observée pour d'autres évènements de santé, avec une tendance à une augmentation de la prévalence des TSA parmi les ménages avec un SSE plus élevé, mesuré par le niveau d'éducation

des parents¹⁰³⁻¹⁰⁶ ou les indicateurs de revenus des ménages^{103-105,107,108}. Ces associations seraient principalement dues à un biais dans la détection des cas, qui serait « artificiellement » augmenté dans les milieux plus favorisés. Contrairement aux études américaines et australiennes, les études européennes ont trouvé une prévalence de TSA plus élevée dans les ménages avec un SSE faible¹⁰⁹⁻¹¹¹. Ces études ont identifié comme facteurs liés au SSE, associés à une augmentation du risque de TSA, la classe professionnelle inférieure de parents¹¹¹, un niveau d'éducation maternel bas¹¹², ou un faible revenu dans le ménage^{110,111,113}. Dans une autre étude européenne, Delobel-Ayoub et al.¹¹⁴ ont également montré que la prévalence de TSA chez les enfants était plus élevée dans les régions les plus défavorisées que dans les autres régions.

Les pathologies maternelles infectieuses ou non pendant la grossesse de la mère sont également associées à une augmentation du risque de TSA chez l'enfant^{115,116}. L'un des premiers facteurs est le diabète maternel¹¹⁷. Une étude californienne suggère que l'exposition au diabète de type 2 diagnostiqué chez la mère pendant la grossesse augmente le risque de TSA chez les enfants à naître de 42%¹¹⁸. L'hypertension artérielle chez la mère pendant la grossesse peut également conduire à des troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant. Une méta-analyse conduite sur des données poolées de 11 études suggère que le risque de TSA chez la progéniture augmentait de 35% lorsque les mères avaient présenté un trouble hypertensif au cours de leur grossesse¹¹⁹. Certaines infections maternelles virales ou bactériennes telles que la grippe, les méningites, pneumonie, les infections urinaires, etc., au cours de la grossesse sont également suspectées dans les étiologies du TSA chez l'enfant^{120,121}. Les prises médicamenteuses pendant la grossesse, notamment d'antiépileptiques (exemple du valproate) ont été associées à une augmentation du risque de TSA chez les enfants¹²² et ce risque était accru en cas de bithérapie ou multithérapie¹²³.

Les modes de vie de la mère pendant la grossesse peuvent également influencer le risque de TSA chez les enfants. S'agissant de la prise d'alcool pendant la grossesse, les résultats des études sont contradictoires. Une analyse généalogique dans des familles

ayant un enfant avec TSA a montré une association avec l'alcoolisme déclaré chez les femmes parmi les parents du premier et deuxième degré¹²⁴. Toutefois, d'autres études ne corroborent pas ces résultats^{125,126}. Comme l'alcool, les études ayant analysé les associations entre le tabagisme maternel et le risque de TSA chez l'enfant montrent des résultats assez divergents. Une étude californienne en population générale a montré que le tabagisme prénatal excessif (≥ 20 cigarettes/jour) était associé à une augmentation du risque de 58% de TSA chez l'enfant peu importe le trimestre d'exposition¹²⁷. Plusieurs autres études, aux USA^{128,129} ou en Finlande¹³⁰, viennent toutefois réfuter le rôle du tabagisme maternel prénatal comme facteur de risque du TSA chez l'enfant.

1.6.1.2. Facteurs de risque périnataux

Plusieurs facteurs tels que la prématurité et/ou le petit poids de naissance sont fréquemment associés au risque de TSA chez l'enfant. Une méta-analyse portant sur des données poolées de 17 études a montré qu'un âge gestationnel ≤ 36 semaines et un petit poids de naissance (< 2500 g) étaient associés à un risque élevé de TSA chez l'enfant¹¹⁶. Ce résultat a été corroboré par plusieurs autres études^{116,131-133}. D'autres facteurs tels que la parité de la mère à la naissance de l'enfant ont été étudiés comme facteur de risque de TSA chez l'enfant avec des résultats divergents. Certaines études suggèrent que la parité ≥ 4 est associée au risque de TSA chez l'enfant¹¹⁶ tandis que d'autres études ne montrent pas d'associations¹³⁴.

1.6.2. Facteurs de risque environnementaux associés à la survenue du trouble du spectre de l'autisme

1.6.2.1. Principales périodes de vulnérabilité[OJ1][E2]

Le cerveau humain en développement est particulièrement vulnérable aux toxiques environnementaux et les fenêtres majeures de vulnérabilité développementale se produisent principalement *in utero* jusqu'à la petite enfance¹³⁵⁻¹³⁹. Au cours de ces phases sensibles de la vie, les polluants environnementaux peuvent causer des lésions cérébrales permanentes et parfois à des niveaux d'expositions faibles qui auraient eu

peu ou pas d'effet indésirable chez un adulte. Pendant ces périodes, la barrière hémato-encéphalique encore immature n'offre qu'une protection partielle contre les toxiques. Quant au placenta, bien qu'il offre une certaine protection contre les toxiques¹⁴⁰, il n'est pas toujours efficace contre certains d'entre eux provenant de la circulation maternelle¹⁴¹. Plus de 200 substances toxiques (métaux lourds, pesticides, composés perfluorés, etc.) ont déjà été détectées dans le sang du cordon ombilical¹⁴², parfois à des taux bien plus élevés que chez la mère. A titre d'exemple, une étude a rapporté que la concentration de méthylmercure dans le sang du cordon ombilical était deux fois plus élevée que dans le sang maternel¹⁴³. Certains de ces toxiques sont également transférés au nourrisson par le lait maternel¹⁴¹. Ces périodes de vulnérabilité sont donc des périodes importantes pendant lesquelles une limitation des expositions aux polluants environnementaux représente des perspectives de préventions primaires importantes.

1.6.2.2. Les perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des substances chimiques exogènes pouvant interférer avec le système endocrinien¹⁴⁴. Les PE peuvent se lier aux récepteurs endocriniens de l'organisme pour activer, bloquer ou modifier la synthèse et la dégradation des hormones naturelles par une myriade de mécanismes qui peuvent amplifier ou inhiber le fonctionnement endocrinien normal. Les PE recouvrent une large gamme de substances pouvant être trouvées dans des objets en plastique et boîtes de conserve métalliques [(bisphénol A (BPA)], certains dispositifs médicaux (phtalates), les retardateurs de flamme bromés (RFB, polybromodiphényléthers), les aliments (BPA), les jouets (phtalates), les cosmétiques et les médicaments (parabens), les pesticides (alkylphénols), eau (métaux lourds, composés perfluorés), etc.¹⁴⁵. Certains de ces PE sont également des polluants organiques persistants (POP⁵) à l'instar de certains pesticides organochlorés, les RFB ou encore les composés perfluorés¹⁴⁶.

⁵ POP : substances définies sur la base de quatre propriétés : toxicité pour la santé humaine, persistance dans l'environnement, bioaccumulation et capacité de transport longue distance.
<http://chm.pops.int/Convention/ThePOPs/ListingofPOPs/tabid/2509/Default.aspx>

En raison de leur diffusion extrême dans la vie quotidienne, les PE ont fait l'objet de nombreuses études au cours de la dernière décennie pour clarifier leur rôle dans la survenue de plusieurs pathologies chez l'Homme. Parmi les nombreux effets sur la santé humaine (troubles métaboliques, cardiovasculaires, de la fertilité, cancers, etc.)¹⁴⁷⁻¹⁵⁴, les PE affectent également le neurodéveloppement¹⁵⁵. Plusieurs études ont rapporté que les PE influenceraient le risque de TSA chez les enfants. Une étude portant sur 48 enfants avec TSA et 45 enfants neurotypiques avait trouvé une association entre les concentrations urinaires de phtalates et le risque de TSA¹⁵⁶. Dans une autre étude avec un échantillon plus grand (284 enfants avec TSA et 657 témoins), les enfants du 4^e quartile d'exposition (comparé au 1^{er} quartile) aux solvants chlorés (chlorure de méthylène, trichloroéthylène) et métaux lourds (arsenic, cadmium, chrome, nickel, etc.) présentaient une augmentation du risque de TSA de 50%¹⁵⁷. Ces observations ont été corroborées par plusieurs autres études^{158,159}.

1.6.2.3. Les pesticides

Depuis la dernière décennie, plusieurs études suggèrent que l'exposition aux pesticides pendant la période prénatale et/ou postnatale précoce serait associée au risque de troubles du neurodéveloppement (hyperactivité, troubles cognitifs, etc.) chez l'enfant¹⁶⁰⁻¹⁶⁴. Parmi ces études, celles s'étant intéressées au TSA suggéraient que les pesticides appartenant aux familles des organophosphorés (OP), organochlorés (OC), pyréthriinoïdes, carbamates ou encore néonicotinoïdes augmentaient le risque de TSA chez les enfants¹⁶⁵⁻¹⁶⁸. Certaines études expérimentales *in vivo* et *in vitro* sur le TSA¹⁶⁹⁻¹⁷¹ ont même mis en évidence des changements dans les niveaux de protéines du cerveau, dans l'expression des gènes et des phénotypes comportementaux caractéristiques du TSA¹⁷² chez les rongeurs après une exposition alimentaire aux pesticides.

1.6.2.4. La pollution de l'air

La pollution de l'air est un mélange de plusieurs composés pouvant être des gaz [(ozone, oxydes d'azote (NOX), dioxyde de soufre, etc.)], des composés organiques, des

métaux ou encore des particules ambiantes. La pollution de l'air a été associée à des effets délétères sur le cerveau en induisant notamment des troubles du neurodéveloppement chez l'enfant^{173,174}. Plusieurs méta-analyses récentes ont montré que les expositions précoces à de nombreux polluants de l'air (ozone, NOX, particules, etc.) étaient associés à une augmentation du risque de TSA chez les enfants¹⁷⁵⁻¹⁷⁸.

1.7. Facteurs protecteurs du trouble du spectre de l'autisme

1.7.1. Les vitamines

L'acide folique (vitamine B9)

Il a été démontré que la supplémentation en acide folique au moment de la conception réduit le risque d'anomalies du tube neural chez les enfants à naître¹⁷⁹⁻¹⁸¹. De ce fait, la supplémentation en acide folique chez les femmes enceintes fait partie des recommandations de suivi de femmes enceintes dans plusieurs pays du monde¹⁸². Il est même recommandé aux femmes qui envisagent une grossesse de prendre un supplément quotidien d'acide folique à partir d'un mois avant la conception¹⁸². Plusieurs études ayant investigué le rôle de la supplémentation maternelle en acide folique sur le risque de survenue du TSA chez l'enfant ont trouvé des résultats similaires. Une méta-analyse récente ayant poolé les données de 16 études a montré que le risque de TSA était plus faible chez les enfants des femmes ayant reçu une supplémentation en acide folique pendant la grossesse (RR = 0,77 ; IC95% = 0,64-0,93) par rapport aux femmes sans supplémentation¹⁸³. Dans une autre étude de grande envergure portant sur 85176 enfants issus de la cohorte mère-enfant norvégienne MoBa, la supplémentation en acide folique dans la période allant de 4 semaines avant la conception à 8 semaines après le début de la grossesse était associée un risque plus faible de TSA chez les enfants¹⁸⁴.

Autres vitamines (B12, C, D)

En plus de l'acide folique, d'autres études ayant investigué le rôle de la supplémentation multivitaminique avant la conception ou pendant la grossesse suggèrent également que la prise concomitante de vitamines B12, C ou encore D,

réduit le risque de TSA chez les enfants^{185,186}.

Que ce soit pour l'acide folique ou les autres vitamines, certaines études montrent qu'une supplémentation accrue augmenterait en revanche le risque de TSA chez les enfants. Une étude américaine sur 1257 couples mère-enfant montre que comparées aux mères avec supplémentation modérée (3 à 5 fois/semaine) d'acide folique pendant la grossesse, celles qui avaient une supplémentation faible (≤ 2 fois /semaine) et élevée (>5 fois /semaine) présentaient un risque plus grand d'avoir un enfant avec TSA¹⁸⁷. Dans la même étude, les femmes avec des taux plasmatiques très élevés d'acide folique ($\geq 60,3$ nmol/L) ou de vitamine B12 ($\geq 536,8$ pmol/L) à l'accouchement avaient un risque 2,5 fois plus élevé d'avoir un enfant avec TSA¹⁸⁷.

1.7.2. Les autres facteurs protecteurs

D'autres facteurs tels que les acides gras (ω -3 - ω -6) ont été également identifiés comme des facteurs protecteurs du TSA. Une étude a montré qu'un rapport maternel bas ω -3/ ω -6 pendant la grossesse serait associé à un risque plus grand de traits autistiques chez l'enfant¹⁸⁸.

2. Focus sur les pesticides et les particules de l'air comme facteurs de risque du trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant

2.1. Pesticides et risque de trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant

2.1.1. Généralités sur les pesticides

2.1.1.1. Définition, classification et principales utilisations

Définition

Le terme pesticide regroupe un ensemble de substances synthétiques destinées à contrôler, détruire, repousser ou prévenir les organismes (animaux, végétaux, moisissure) considérés comme nuisibles. Les pesticides incluent à la fois **(a) les produits phytopharmaceutiques ou phytosanitaires (PPP)**, utilisés sur les végétaux dans l'agriculture, l'horticulture, sylviculture mais aussi en médecine humaine comme antiparasitaire, en médecine vétérinaire, ou encore dans un contexte domestique

(shampooing antipoux, boules antimites, antifermites, etc.). **(b) les produits biocides**, utilisés dans d'autres applications, par exemple pour protéger les matériaux ou les désinfecter.

En plus de la substance active, les pesticides contiennent également des adjuvants (solvants, conservateurs) et parfois des impuretés issues de la fabrication ayant leur propre toxicité et pouvant également interférer avec la substance active.

Classification et utilisations

Les pesticides sont généralement classés soit en fonction de leurs cibles (insecticides, herbicides, fongicides, rodenticides, etc.), soit en fonction de leurs familles chimiques (organophosphorés, organochlorés, etc.). Le Tableau 1 présente de façon synthétique les principales familles de pesticides et leurs cibles. Parmi ces familles, les OC sont interdits depuis les années 70 au niveau international par la convention de Stockholm en raison de leur forte toxicité et persistance dans l'environnement. Cependant, certaines molécules comme le DDT continuent d'être utilisées dans certaines régions du monde (Afrique, Asie du Sud) pour des usages spécifiques dans la lutte antiparasitaire (paludisme). Compte tenu de leur persistance dans l'environnement (plusieurs années) et de leur bioaccumulation dans les graisses animales, l'exposition actuelle en population générale se fait essentiellement via l'alimentation lors de la consommation de poissons, viandes, lait et produits laitiers^{189,190}.

En Europe, plusieurs substances actives de pesticides sont autorisées aussi bien en agriculture que pour des usages domestiques (acétamipride, malathion, etc.). Toutefois, certaines sont exclusivement à usage domestique (fipronil, etc.) ou exclusivement à usage agricole (glyphosate, etc.). Actuellement, en Europe il existe 531 substances actives de pesticides agricoles autorisées ou en cours d'approbation¹⁹¹. Les autorisations de mise sur le marché (AMM) de ces pesticides font régulièrement l'objet d'une révision à l'échelle européenne.

Tableau 1. Quelques familles chimiques de pesticides et leurs cibles principales.

Familles chimiques	Cibles	Exemples de substances actives
Organochlorés (OC)	Insecticides	DDT ⁶ , Chlordane, Lindane, Dieldrine, Heptachlore
Organophosphorés (OP)	Insecticides	Malathion, Parathion, Chlorpyrifos, Diazinon
Pyréthrinoïdes	Insecticides	Perméthrine, Deltaméthrine
Carbamates	Insecticides	Aldicarbe, Carbaryl, Carbofuran, Méthomyl
	Herbicides	Asulame, Diallylate, Terbucarbe, Triallate
	Fongicides	Benthiavalicarbe
Néonicotinoïdes	Insecticides	Acétamipride, imidaclopride, thiacloprode
Dithiocarbamates	Fongicides	Mancozèbe, Manèbe, Zinèbe
Phtalimides	Fongicides	Folpel, Captane, Captafol
Triazines	Herbicides	Atrazine, Simazine, Terbutylazine
Phénoxyherbicides	Herbicides	MCPA ⁷ , 2,4-D ⁸ , 2,4,5-T ⁹
Chloroacétamides	Herbicides	Alachlore, Métolachlore
Pyridines-bipyridiliums	Herbicides	Paraquat, Diquat
Phosphonoglycines	Herbicides	Glyphosate
Phénylpyrazoles	Insecticides	Fipronil
	Acaricides	

Utilisation des pesticides en France

Parmi les 531 substances actives de pesticides actuellement autorisées ou en cours

⁶ dichlorodiphényltrichloroéthane

⁷ acide 2-méthyl-4-chlorophénoxyacétique

⁸ acide 2,4-dichlorophénoxyacétique

⁹ acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique

d'approbation en Europe, 319 le sont en France¹⁹¹. D'après les données européennes de ventes de pesticides en Europe¹⁹², en 2019, la France et l'Espagne étaient les plus grands consommateurs de PPP. Le Rapport sur l'état de l'environnement en France basé sur les données de la banque nationale des ventes de produits phytopharmaceutiques par les distributeurs agréés montre qu'environ 86000 tonnes de substances actives de PPP ont été vendues en France en 2018¹⁹³. Environ 22% de ces substances actives vendues concernaient des substances potentiellement préoccupantes pour la santé humaine (contre 20 % en 2017)¹⁹³. Les fongicides (majoritairement utilisés en viticulture, arboriculture) représentent les PPP les plus utilisés en France, suivis par les herbicides puis les insecticides (figure 2). On note également une forte disparité territoriale de consommation des PPP. Plus du quart des quantités de substances actives sont vendues par des distributeurs situés dans trois régions, Occitanie, Nouvelle-Aquitaine et Grand Est. L'usage des PPP est corrélé aux types de cultures et aux pratiques agricoles locales. Les cultures comme le maïs, le colza, les céréales à pailles et les vignes, qui représentent moins de 40% de surface agricole utile (SAU), utilisent environ 80% des PPP vendus¹⁹⁴. Pour les cultures pérennes, bien que la SAU soit relativement faible, les quantités de PPP utilisées également sont importantes. Par exemple, la vigne, qui représente moins de 3 % de la SAU en France, consomme près de 20% des PPP vendus alors que les grandes cultures qui ont des SAU plus importantes consomment peu de PPP¹⁹⁴.

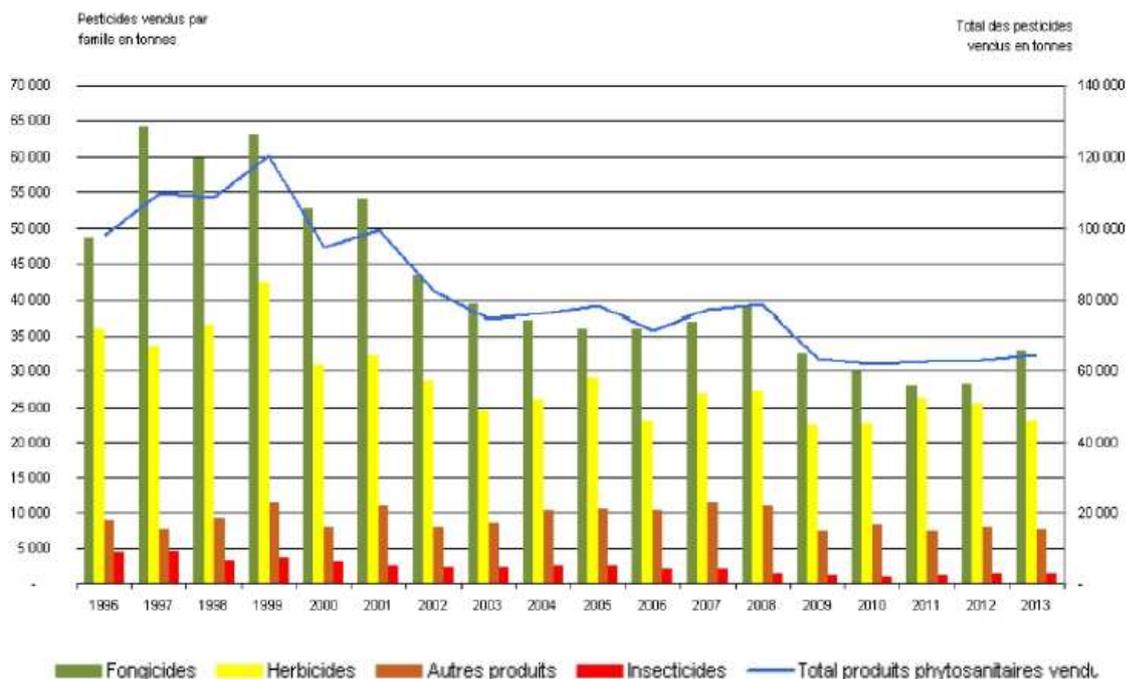


Figure 2. Evolution des quantités de produits phytopharmaceutiques vendues en France.
Sources UIPP¹⁰, 2016

2.1.1.2. Règlements européens sur les pesticides

Les législations européennes classent les pesticides en 4 groupes selon leurs utilisations : les PPP, les biocides, les médicaments à usage humain et les médicaments à usage vétérinaire. Une substance peut être réglementée par plusieurs règlement ou directives.

Produits phytopharmaceutiques

Le règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009¹⁹⁵ classe comme PPP toute substance qui (a) protège les végétaux contre tous les organismes nuisibles, sauf les produits utilisés pour des raisons d'hygiène, (b) exerce une action sur les processus vitaux des végétaux, (c) assure la conservation des produits végétaux, (d) détruit en totalité ou en partie les végétaux indésirables ou (e) prévient ou freine la croissance indésirable des végétaux. Chaque substance active fait l'objet d'une AMM coordonnée au niveau européen. En France, c'est l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES) qui

¹⁰ UIPP : Union des industries de la protection des plantes

délivre les AMM des produits phytopharmaceutiques.

Les biocides

Les produits biocides sont définis par le règlement (UE) n°528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012¹⁹⁶ comme toute substance ou mélange (a) destiné à prévenir, repousser, détruire, ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles ou (b) généré par des substances ou des mélanges qui ne relèvent pas du point précédent mais qui exerce les mêmes actions. Les biocides se répartissent en 4 grands groupes : les désinfectants, les produits de protection (du bois par exemple), les produits antiparasitaires (raticides, etc.) et les autres produits biocides. Les AMM des biocides sont délivrées via la plateforme européenne *Register for Biocidal Products* (R4BP)¹⁹⁷.

Médicaments à usage humain

Les médicaments à usage humain réglementés par la Directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004¹⁹⁸ sont définis comme toute substance (a) possédant des propriétés curatives ou préventives vis-à-vis des maladies humaines ou (b) pouvant être utilisée chez l'homme en vue soit de restaurer, ou corriger des fonctions physiologiques, soit d'établir un diagnostic médical. Les AMM des médicaments à usage humain en France sont délivrées par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM, <https://ansm.sante.fr/>).

Médicaments vétérinaires

Les médicaments vétérinaires sont définis par le règlement (UE) 2019/6 du parlement européen et du conseil du 11 décembre 2018¹⁹⁹ comme toute substance ou association de substances (a) possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales ; et/ou (b) ayant pour but d'être utilisée chez l'animal en vue de restaurer ou de corriger des fonctions physiologiques ; et/ou (c) ayant pour but d'être utilisée sur des animaux en vue d'établir un diagnostic médical ; et/ou (d) ayant pour but d'être utilisée pour l'euthanasie d'animaux. C'est l'ANSES ou la Commission Européenne après consultation du Comité des médicaments à usage vétérinaire de

l'Agence Européenne du médicament (AEM) qui sont chargés de délivrer les AMM de médicaments vétérinaires.

2.1.1.3. Sources d'exposition aux pesticides

Sources d'expositions en population générale

(a) L'alimentation. L'alimentation est une source majeure d'exposition aux pesticides en population générale^{200,201}. En France, la deuxième Etude de l'Alimentation Totale (EAT2) publiée en 2011 par l'ANSES, montre que sur les 1235 échantillons composites alimentaires provenant de 194 types d'aliments, 37 % présentaient au moins un résidu de pesticide détecté et 30 % au moins un résidu quantifié¹⁸⁹. Parmi les échantillons présentant des concentrations détectables (n=463), 50 % contenaient un résidu de pesticide¹⁸⁹. S'agissant des pesticides prioritaires à surveiller dans l'alimentation en France, le pyrimifos-methyl, (insecticide de la famille des OP, retrouvé dans les céréales, soupes, légumes), iprodione, (fongicide de la famille des dicarboximides, retrouvé dans les fruits et légumes, vin), le carbendazim (fongicide de la famille des carbamates et benzimidazoles, retrouvé dans les fruits et eaux de boisson), etc., présentaient tous des niveaux de détection supérieurs à 1% dans les échantillons alimentaires analysés¹⁸⁹. De nombreux résidus de pesticides ont également été retrouvés à des concentrations élevées dans les aliments destinés aux enfants²⁰². L'eau de consommation représente également une source d'exposition non négligeable aux pesticides (<5%)¹⁸⁹. Un rapport sur les pesticides en France métropolitaine, montre qu'environ 18% des points de contrôle des eaux de surface et 3,8% des eaux souterraines ne respectaient pas la concentration maximale de l'ensemble des pesticides autorisée dans l'eau du robinet²⁰³.

(b) L'air ambiant via la proximité du lieu de résidence ou de travail avec des parcelles agricoles. Lors de l'épandage des pesticides, à cause du vent, ces derniers se volatilisent dans l'atmosphère, pour se retrouver aussi bien dans l'air ambiant que dans l'air intérieur. De ce fait, les épandages peuvent être une source d'exposition des populations résidant ou travaillant à proximité ou même à distance des zones

agricoles^{200,204}. En France (métropole et DROM¹¹), le laboratoire central de la qualité de l'air a analysé l'ensemble des mesures réalisées à l'échelle nationale par les Associations agréées de surveillance de la qualité de l'air (AASQA) entre 2018 et 2019²⁰⁵. Les résultats montrent que de nombreux pesticides autorisés et interdits (exemple le lindane) étaient présents à des concentrations variables dans l'air ambiant. Neufs d'entre eux (chlorothalonil, chlorpyrifos methyl, folpel, glyphosate, lindane, pendiméthaline, S-métolachlore, prosulfocarbe et triallate) avaient des fréquences de quantification supérieures à 20 %²⁰⁵. On note également une forte saisonnalité des pesticides dans l'air selon leurs usages. La période fin printemps - Eté présente des concentrations plus élevées de fongicides dans les zones viticoles alors que les herbicides se retrouvent plus dans les zones de grandes cultures (blé, l'orge, le maïs, etc.) en période automnale.

(c) Les usages domestiques. Tout comme les pesticides utilisés en agriculture, ceux utilisés dans le cadre domestique représentent également une source d'exposition aux pesticides non négligeable. Dans ce cadre, les pesticides sont souvent utilisés pour le jardinage, le traitement des animaux de compagnie, le traitement de poux sur les enfants, etc²⁰⁰. Certaines études montrent que les ménages utilisant des pesticides pour traiter leurs animaux domestiques ou lutter contre les fourmis, blattes etc., présentent des concentrations de pesticides dans les poussières du domicile presque trois fois plus élevées que les ménages qui ne le font pas²⁰⁶.

Sources d'expositions en milieu professionnel

En milieu agricole, les circonstances d'expositions aux pesticides concernent toutes les phases depuis l'achat des pesticides, leur transport jusqu'à leur application sur les cultures, le nettoyage des matériels et leur dégradation dans l'environnement. Plus souvent négligées, les phases de préparation des mélanges de pesticides avant application ou de nettoyage des matériels sont également propices aux des contaminations. Par exemple, dans la viticulture, ces phases peuvent représenter

¹¹ DROM : Départements et régions d'outre-mer

respectivement jusqu'à 30% et 20% de la contamination²⁰⁷ ; La phase d'application, principale phase d'exposition, représente environ la moitié de la contamination²⁰⁷ ; Enfin, la phase de réentrée survenant après traitement des cultures peut également conduire à une exposition tout aussi importante que celle liée aux phases de traitement des cultures²⁰⁸. Globalement, les niveaux d'exposition des agriculteurs dépendent du type de cultures à traiter^{209,207}, du type de matériel²¹⁰, des pratiques de l'agriculteur, des propriétés physico-chimiques du pesticide utilisé et du niveau d'éducation et de formation du professionnel²⁰⁷.

2.1.1.4. Voies d'exposition aux pesticides

(a) Voie orale. En population générale, la voie orale est identifiée comme la principale voie d'exposition aux pesticides même si la part respective des autres voies d'exposition (cutanée, respiratoire) reste incertaine^{201,211-213}. Les expositions par voie orale se produisent essentiellement lors de l'ingestion d'aliments et de boissons contaminés par des résidus de pesticides¹⁸⁹. De plus, du fait de leurs propriétés POP, certains pesticides (certains OP et les OC) peuvent être bioaccumulés dans le lait maternel et transférés au nourrisson lors de l'allaitement²¹⁴. Chez les personnes exposées professionnellement, l'exposition par voie orale est souvent liée au fait de boire, manger ou fumer avec des mains contaminées. La voie orale est aussi impliquée lors de la déglutition de poussières inhalées, particulièrement importante chez les jeunes enfants. Les expositions prénatales peuvent également survenir par passage transplacentaire de métabolites de pesticides auxquels la mère est exposée.

(b) Voie respiratoire. La voie respiratoire est l'une des voies d'exposition aux pesticides peu étudiée car il est difficile de mesurer les niveaux d'exposition liés aux pesticides inhalés sachant qu'une partie atteindra effectivement les alvéoles pulmonaires et que l'autre sera retenue dans les voies aériennes supérieures ou déglutie²¹⁵. Il n'existe pas des valeurs réglementaires des concentrations de pesticides dans l'air. Les niveaux d'exposition aux pesticides dans l'air à proximité des zones d'application dépendent l'intensité de l'activité agricole²¹⁶. La contribution de la voie

respiratoire aux expositions totales aux pesticides en population semble faible²¹⁷. En milieu professionnel, l'inhalation de pesticides survient surtout lors des fumigations, de l'application de produits en milieux clos et mal ventilés (sous serres par exemple). L'exposition respiratoire représenterait entre 7-9% de l'exposition totale chez des applicateurs sous serre²¹⁸.

(c) Voie cutanée. La voie cutanée est la principale voie d'exposition chez les professionnels agricoles²¹⁹⁻²²¹. Une étude réalisée sur des viticulteurs français a montré que la tâche d'application des pesticides représentait la moitié de la contamination cutanée, et que les phases de préparation et de nettoyage représentaient respectivement 30% et 20%²⁰⁷.

2.1.1.5. Méthodes d'estimation de l'exposition aux pesticides

Il existe une grande variété de méthodes d'estimations des expositions aux pesticides. Cette variété reflète la difficulté à caractériser ces expositions dans la population en raison de la forte variabilité spatio-temporelle des expositions mais aussi du nombre de substances auxquelles les populations sont exposées.

Méthodes directes

Mesures biologiques

Les dosages biologiques permettent de mesurer la présence de substances actives de pesticides ou de leurs métabolites dans les matrices biologiques (sang, urines, cheveux, etc.). Dans la littérature, les biomarqueurs sont souvent utilisés pour évaluer les expositions des populations aux pesticides²²²⁻²²⁶. Toutefois, les dosages biologiques ne permettent pas d'isoler une seule source d'exposition. De plus, les concentrations de substances actives ou de métabolites de pesticides dans les échantillons biologiques donnent généralement une indication de l'exposition au moment du prélèvement alors que la date du prélèvement ne coïncide pas toujours avec les périodes d'exposition. Cette méthode a donc un grand intérêt pour les études prospectives et cet intérêt est limité dans les études rétrospectives compte tenu des demi-vies assez courtes de la majorité des pesticides. Enfin, les mesures biologiques ne sont utiles que pour les

pesticides dont la pharmacocinétique est connue et pour lesquels des techniques de mesure existent.

Mesures environnementales

Les mesures environnementales d'expositions aux pesticides peuvent se faire dans différents milieux tels que l'air (ambient, intérieur), la poussière, l'eau ou même dans des aliments^{189,202,227-230}. Les mesures de pesticides dans les poussières ou dans l'air par exemple sont des méthodes assez intéressantes. Elles peuvent renseigner sur des expositions aériennes globales, liées par exemple à une utilisation agricole de pesticides à proximité des domiciles et une utilisation domestique. De plus, les niveaux de concentration de pesticides dans les poussières peuvent renseigner sur une exposition accumulée sur une longue période (un à quelques mois selon la méthode de collecte utilisée).

Méthodes indirectes

Questionnaires

Pour estimer l'exposition des individus aux pesticides, certains chercheurs utilisent des méthodes d'enquêtes par questionnaires ou des entretiens. Bien qu'il n'existe pas de questionnaire « type » validé, les questionnaires ou entretiens permettent de recueillir des informations importantes sur les expositions (types de pesticides utilisés, quantités, fréquences et durée d'utilisation, adresse de résidence/travail, etc.). L'utilisation des questionnaires ou interview présente toutefois des limites, dont la principale est le biais de mémoire²³¹ dans les études rétrospectives ou le biais de désirabilité sociale lors des interviews.

Approche géographique

Dans le cadre des estimations des expositions environnementales aux pesticides, les informations recueillies par questionnaires sont très souvent associées et à une deuxième méthode d'analyse basée sur des outils géographiques. Ces outils reposent principalement sur l'utilisation des systèmes d'information géographique (SIG) et de la géolocalisation des adresses de résidence. Historiquement, la distance entre le

domicile et les parcelles agricoles les plus proches étaient le paramètre d'exposition étudié²³². Par la suite, ce paramètre d'exposition a été affiné par les données d'occupation des sols (exemple du Corine Land Cover en Europe¹², figure 3) et d'utilisation des pesticides (recensements agricoles auprès des agriculteurs). A partir de ces sources de données, des paramètres quantitatifs ou qualitatifs d'exposition sont souvent construits.

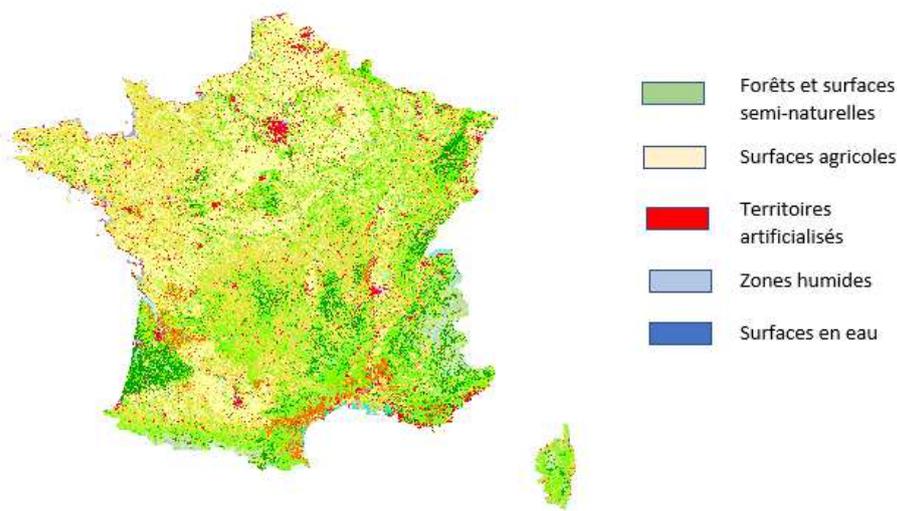


Figure 3. Illustration des données du Corine Land Cover en France.

Source : <https://artificialisation.biodiversitetousvivants.fr/bases-donnees/corine-land-cover>

Indépendamment des événements de santé étudiés, la majorité des études ayant estimé les expositions aux pesticides l'ont fait en mesurant les surfaces agricoles dans des zones tampons (figure 4) de rayons variables (allant de 250m à 2000m)^{165,168,233} combinés ou non à une estimation des quantités de pesticides supposées épandues dans une zone^{165,234,235}. Les quantités de pesticides épandus sont très souvent utilisées dans les études américaines et se basent sur les quantités pesticides vendues ou sur les quantités de pesticides utilisées déclarées par les agriculteurs des zones d'intérêt.

¹² Corine Land Cover est un inventaire biophysique d'occupation des sols dans 38 états européens provenant d'images satellites. <https://www.eea.europa.eu/fr>



Figure 4. Exemple d'une zone tampon de 1500m tracée autour du domicile à l'aide du SIG

L'approche géographique des estimations des expositions aux pesticides présente plusieurs avantages. Elle est simple à mettre en œuvre et peu onéreuse. De plus, elle permet de retracer des expositions sur des périodes assez longues vu qu'on peut disposer des données de déclaration d'utilisation de pesticides sur plusieurs années. Toutefois, cette méthode présente un certain nombre de limites. Elle ne prend pas en compte la façon dont les substances chimiques se dispersent dans l'air ce qui reviendrait à simplifier la réalité. Cette simplification se traduit également par les rayons de zones tampons « conventionnellement » utilisées dans les études épidémiologiques (de 250 à 2000m) à l'intérieur desquelles les expositions sont supposées être significatives. De plus, les données d'utilisation des pesticides déclarées par les agriculteurs ne sont pas toujours conformes à la réalité. Tout comme en France, dans de nombreux pays, il est parfois difficile d'obtenir des informations précises sur les pesticides utilisés (substances actives et quantités utilisées, surfaces cultivées, fréquences d'épandage, etc.) à un niveau infra-départemental, alors que dans d'autres comme les USA, plus précisément en Californie, la déclaration de ces informations est obligatoire et non soumise au secret statistique. Bien qu'en France, les agriculteurs ont l'obligation de consigner leurs usages des pesticides (substances actives, quantités, fréquences d'épandages), ces informations ne font pas l'objet d'une collecte systématique. Il existe également en France un registre parcellaire graphique, mis en

place depuis 2006 et mis à jour annuellement, recueillant les données déclaratives sur les parcelles agricoles (type de cultures, surface agricole, agriculture biologique, etc.) faites par les agriculteurs souhaitant toucher les aides de la Politique Agricole Commune (PAC)²³⁶. Ainsi, seules les parcelles des agriculteurs déclarées font l'objet d'un référencement et d'une représentation graphique dans cette base de données.

Matrices emplois/cultures/tâches-exposition

Les matrices emplois/cultures/tâches-exposition sont des bases de données qui permettent d'attribuer des indicateurs d'exposition aux nuisances considérées à partir de l'intitulé d'un emploi (couple branche d'activité et type de profession). Les premières matrices ont vu le jour en 1980 pour documenter les expositions aux cancérogènes professionnels²³⁷. Les matrices se présente sous forme de table de correspondance avec les emplois/cultures/tâches sur les lignes et les nuisances en colonnes²³⁸. L'intersection de chaque ligne et colonne permet d'obtenir des paramètres d'estimation de l'exposition tels que la probabilité, la fréquence ou l'intensité²³⁸. Un 3^e axe sur les matrices, le temps (en années ou périodes), a fait son apparition afin de prendre en compte les évolutions des expositions dans le temps (figure 5).

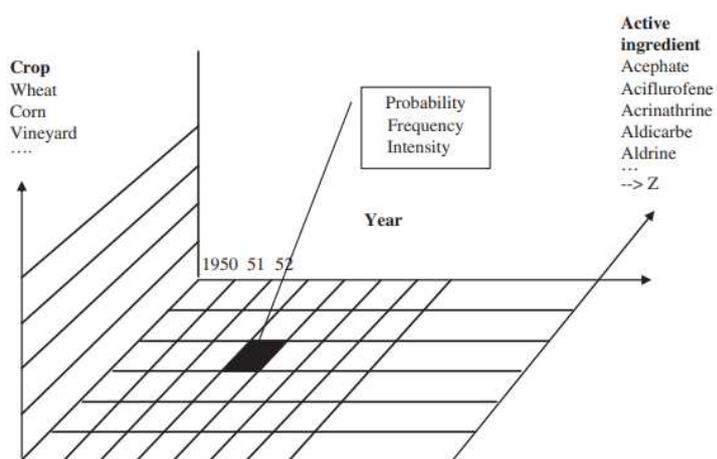


Figure 5. Illustration d'une matrice culture-exposition (PESTIMAT ²³⁹).

Les matrices peuvent être spécifiques à un secteur d'activité ou non (généralistes). Elles peuvent également être réalisées *a priori* à partir des intitulés de professions ou *a posteriori* à partir des données individuelles d'exposition recueillies dans des

études^{194,238}. Les différentes matrices emplois/cultures/tâches-exposition utilisées pour estimer l'exposition aux pesticides sont présentées dans un article de revue systématique publié en 2017²⁴⁰.

2.1.2. Mécanisme physiopathologique du trouble du spectre de l'autisme au cours de l'exposition aux pesticides

Les mécanismes physiopathologiques par lesquels le TSA se développe après l'exposition aux pesticides ne sont pas tout à fait élucidés. Toutefois, la littérature a identifié plusieurs mécanismes potentiels par lesquels les pesticides induiraient leurs effets neurotoxiques conduisant au TSA (tableau 2).

2.1.2.2. Stress oxydatif et dysfonctionnement mitochondrial dans le cerveau

Le stress oxydatif, appelé aussi stress oxydant est une agression cellulaire causée par un déséquilibre entre la production des espèces réactives de l'oxygène (ERO) très cytotoxiques car oxydantes, et l'efficacité des défenses antioxydantes de l'organisme²⁴¹. L'augmentation la production des ERO peut entraîner des changements dans l'expression des gènes ou causer des dommages directs à l'ADN. Si la réparation de l'ADN endommagé n'a pas lieu, cela peut entraîner des mutations voire la mort cellulaire. Par ces processus, le stress oxydatif perturberait donc le développement et fonctionnement du cerveau pouvant conduire à des troubles neurodéveloppementaux y compris le TSA. Des études épidémiologiques et expérimentales ont montré que les enfants ou rongeurs avec TSA présentaient des niveaux élevés des biomarqueurs du stress oxydatif^{242,243}. Dans l'organisme, il existe également une source physiologique de ERO que sont les mitochondries. Ces dernières permettent également la production d'énergie cellulaire à partir de l'ATP¹³, énergie particulièrement nécessaire au fonctionnement cérébral. De ce fait, tout dysfonctionnement mitochondrial entrainerait non seulement une diminution de la production d'ATP mais aussi une augmentation de la production des ERO entraînant des dommages oxydatifs²⁴⁴. Ces

¹³ ATP : adénosine triphospahte est une molécule qui fournit de l'énergie aux cellules

changements biochimiques ont été observés par exemple chez l'Homme et les rongeurs après des expositions aux pesticides OP, OC et carbamates²⁴⁵⁻²⁴⁷.

2.1.2.1. Perturbation de la neurotransmission et des neurotransmetteurs

Des troubles de la neurotransmission et dérégulation des neurotransmetteurs ont été identifiés dans la pathogenèse du TSA tout comme plusieurs autres troubles du neurodéveloppement. De ce fait, tout toxique interférant sur l'influx nerveux ou sur un neurotransmetteur a le potentiel de produire des troubles neurologiques ponctuels et / ou durables offrant ainsi une explication possible sur l'apparition de certains troubles du neurodéveloppement^{135,248}.

Altération de la transmission axonale de l'influx nerveux. Grâce aux neurotransmetteurs, l'influx nerveux se propage d'un neurone à un autre permettant ainsi au cerveau de transmettre des informations (motrices, sensorielles). Certains pesticides comme les OC (exemple dicofol, DDT), les pyréthriinoïdes bloquent cette transmission de l'influx nerveux et peuvent par conséquent provoquer des troubles neurodéveloppementaux.

Action sur les synapses et les neurotransmetteurs. Les pesticides ont la capacité d'influer sur plusieurs neurotransmetteurs particulièrement utiles au neurodéveloppement. La sérotonine par exemple qui est impliquée dans la régulation des comportements, l'humeur, l'anxiété ou encore l'apprentissage, apparait particulièrement élevée chez les sujets avec TSA²⁴⁹. Il a été également montré que la barrière hématoencéphalique du fœtus (BHE) serait particulièrement perméable à des fortes concentrations maternelles de sérotonine pendant la grossesse²⁵⁰⁻²⁵². Des pesticides comme les pyridines (pymétrozine) ou carboxamide (flocanimide) augmenteraient les concentrations plasmatiques de sérotonine²⁵³. Un autre neurotransmetteur, l'acetylcholine (Ach) impliqué dans la mémoire et l'apprentissage, est la cible de la majorité des pesticides. Il a été montré que les pesticides OP (chlorpyrifos, diazinon), carbamates (propoxur, méthomyl), néonicotinoïdes

(imidaclopride, acétamipride) par exemple inhiberaient l'Ach²⁵⁴. D'autres pesticides (phénylpyrazoles, avermectines, etc.) ont pour cible l'acide γ -aminobutyrique (GABA). Le GABA joue un rôle important en empêchant l'excitation prolongée des neurones et favorise la croissance de certains neurones. Ces pesticides agissent en inhibant l'action du GABA et en provoquant de ce fait une hyperexcitabilité nerveuse²⁵⁵ pouvant expliquer certains symptômes du TSA ou certaines comorbidités fréquemment rencontrés dans le TSA (épilepsie, etc.). Plusieurs autres neurotransmetteurs (mélatonine, dopamine, glutamate, etc.) apparaissent particulièrement perturbés au cours du TSA²⁵³.

2.1.2.3. Neuroinflammation et déficits immunitaires

Certains pesticides (OP, pyréthriinoïdes, etc.) provoqueraient une neuroinflammation conduisant au TSA¹³⁹. Des études ayant fait une analyse du tissu cérébral post-mortem des personnes avec TSA montre une neuroinflammation importante²⁵⁶⁻²⁵⁸.

Plusieurs études ont montré que le système immunitaire serait fortement lié au neurodéveloppement et aux phénotypes comportementaux ultérieurs^{259,260}. Les sujets avec TSA présenteraient un large éventail d'anomalies immunitaires telles que réduction des IgG, IgM, cytokines, immunité cellulaire altérée, etc.²⁶¹⁻²⁶³.

2.1.2.4. Perturbations des hormones thyroïdiennes maternelles pendant la grossesse

Des niveaux adéquats d'hormones thyroïdiennes maternelles in utero sont nécessaires au bon développement du cerveau foetal. Dans le cerveau en développement, les hormones thyroïdiennes régulent l'expression de nombreux gènes régulant la mise en place et formation des structures cérébrales^{264,265}. Les pesticides peuvent interférer avec la production des hormones thyroïdiennes soit en empêchant l'absorption d'iode (carbamates, thiocyanates, phénoxyherbicides, etc.), soit en empêchant la conversion de la thyroxine (T4) en triiodothyronine (T3) (OP, azoles, etc.)²⁶⁶. Les études épidémiologiques ont montré qu'une carence maternelle en iode entraînant une diminution des T4 maternelles était associée à des troubles mentaux et/ou

psychomoteurs ultérieurs chez les enfants^{267,268}.

Tableau 2. Mécanismes physiopathologiques de survenue du TSA chez l'enfant au cours de l'exposition gestationnelle ou postnatale aux différentes pesticides^{139,253,269}.

Mécanismes physiopathologiques du TSA	Effets biologiques observés	Famille de pesticides
Neurotoxicité développementale		
Altération de la transmission de l'influx nerveux dans le SNC (déséquilibre excitation/inhibition)		OC, OP, Pyréthriinoïdes, carbamates
Alteration des neurotransmetteurs	Inhibition de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) Baisse du nombre de récepteurs de GABA Inhibition de l'acétylcholine	OC, Pyréthriinoïdes OC OP, Carbamates, Néonicotinoïdes
Dysfonction mitochondriale	Stress oxydatif	OC, OP
Immunotoxicité	Neuroinflammation Immunosuppression	OP, Pyréthriinoïdes Triazine
Troubles des hormones thyroïdiennes maternelles pendant la grossesse	Baisse du niveau des hormones thyroïdiennes	OC, OP, Thiocyanates

2.1.3. Etat des connaissances sur les associations entre les expositions aux pesticides et le risque du trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant

2.1.3.1. Dans le monde

Quelques études ont investigué les associations entre les expositions aux pesticides et le risque de TSA chez les enfants. Ces études ont été majoritairement réalisées aux USA et plus précisément en Californie. Roberts et al. en 2007²³³ en Californie ont montré dans une étude cas-témoins (465 enfants avec TSA et 6975 témoins) que le risque de TSA était plus élevé (OR= 6,1, IC95%: 2,4 - 15,3) chez les enfants dont les mères avaient résidé pendant la grossesse à moins de 500m des parcelles agricoles sur lesquelles des OC avaient été appliqués. Au sein de la cohorte CHARGE (Childhood Autism Risks from

Genetics and Environment) en Californie, une autre étude cas-témoins réalisée avec 486 enfants TSA et 316 témoins a montré que les expositions maternelles prénatales aux OP dans un rayon de 1250m autour des domiciles étaient associées à une augmentation du risque de TSA de 60% chez les enfants¹⁶⁸. Ce risque était plus élevé pour les expositions survenant au 3^e trimestre de grossesse. Toutefois, en s'intéressant aux substances actives d'OP prises individuellement comme le chlorpyrifos, les expositions survenant au deuxième trimestre de grossesse étaient quant à elles, associées à un risque bien plus élevé de TSA (OR_{1500m} = 3,3; IC95%: 1,5 - 7,4)¹⁶⁸. Dans la même étude, des résultats similaires ont été observés pour les expositions aux pyréthriinoïdes survenant avant la conception et au 3^e trimestre de grossesse bien que les OR étaient plus bas que lors des expositions aux OP¹⁶⁸. Une autre étude prospective Californienne a montré que les concentrations urinaires maternelles de métabolites d'OP pendant la grossesse étaient également associées à un risque élevé de TSA chez les filles, mais pas chez les garçons²⁷⁰. Ces risques de TSA chez les enfants semblaient augmenter chez les enfants dont les mères avaient une faible supplémentation en acide folique (<800 µg) au cours du premier trimestre de la grossesse¹⁶⁷. Les études menées dans plusieurs cohortes de naissance en population générale aux USA ont montré des associations significatives entre les expositions prénatales aux OC, OP et un risque élevé de phénotypes comportementaux liés au TSA chez les enfants^{160,223,271}. Enfin, une autre étude américaine a montré que enfants dont les mères avaient déclaré une utilisation domestique fréquente de néonicotinoïdes (imidaclopride) pendant la grossesse, avaient un risque plus élevé de TSA que les témoins²⁷².

Bien que plusieurs études suggèrent une association entre les expositions prénatales ou pré-conceptionnelles aux pesticides et le risque de TSA, quelques-unes à contrario n'ont pas trouvé les mêmes résultats. Deux études cas-témoins aux USA et en Jamaïque n'ont pas trouvé d'associations entre les concentrations prénatales et postnatales d'OC dans des échantillons biologiques (urine et sang) et le risque de TSA chez les enfants^{273,274}. Une étude prospective dans une population à haut risque de TSA aux

USA a trouvé des résultats similaires s'agissant des expositions prénatales aux pyréthriinoïdes¹⁶⁶.

2.1.3.2. En Europe et en France

Comparées au nombre d'études réalisées aux USA sur les associations entre les expositions aux pesticides et le risque de TSA chez l'enfant, il n'existe que très peu d'études menées en Europe à ce jour. Une étude cas-témoins (n=778) nichée dans une cohorte finlandaise a montré que les concentrations maternelles prénatales d'OC (DDE) les plus élevées étaient associées à un risque plus grand de TSA chez les enfants (P75 Vs P25 : OR=1,32, 95% CI=1,02–1,71)²⁷⁵. Les OR étaient plus grands chez les enfants TSA qui présentaient une DI²⁷⁵. Bien que n'ayant pas analysé d'associations, une étude comparative grecque rapporte toutefois des résultats intéressants. Dans cette étude, les concentrations sériques d'OC (DDT) chez les enfants de 6 à 13 ans avec TSA (n=39) étaient plus élevées que celles des enfants neurotypiques (n=18)²⁷⁶. Enfin, une étude néerlandaise portant sur les traits autistiques (mesurés par la SRS2) des enfants à 6 ans (n=622) n'a, quant à elle, pas trouvé d'association avec les concentrations urinaires maternelles d'OP pendant la grossesse²⁷⁷.

En France à ce jour, il n'existe à notre connaissance, aucune étude ayant analysé les associations entre les expositions aux pesticides et le risque de TSA. Toutefois, quelques-unes se sont intéressées au neurodéveloppement en général. C'est le cas de la cohorte mère-enfant PELAGIE (Perturbateurs Endocriniens: Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance) qui a par exemple montré que les expositions postnatales aux pyréthriinoïdes étaient associées aux troubles de la cognition, l'attention, émotionnels, relationnels, ou du comportement prosocial chez l'enfant à 6 ans^{278,279}, troubles fréquemment retrouvés dans le cadre du TSA.

2.2. Pollution de l'air extérieur et risque du trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant

Dans ce chapitre, chaque fois que nous parlerons de « pollution de l'air » nous ferons uniquement allusion à la pollution de l'air extérieur.

2.2.1. Généralités

2.2.1.1. Définition de la pollution de l'air extérieur

La pollution de l'air extérieur est un mélange complexe de divers gaz, composés organiques, métaux et particules en suspension. En France, la Loi sur l'Air et l'Utilisation Rationnelle de l'Energie (LAURE) du 30 décembre 1996 définit la pollution de l'air extérieur comme « l'introduction par l'homme, directement ou indirectement, dans l'atmosphère et les espaces clos, de substances ayant des conséquences préjudiciables de nature à mettre en danger la santé humaine, à nuire aux ressources biologiques et aux écosystèmes, à influencer sur les changements climatiques, à détériorer les biens matériels, à provoquer des nuisances olfactives »²⁸⁰. Il est estimé que plus de 80% de la population mondiale vit dans des zones urbaines où les niveaux de pollution atmosphérique dépassent les limites fixées par l'Organisation mondiale de la santé²⁸¹.

2.2.1.2. Principaux polluants de l'air extérieur et leurs sources

Les polluants de l'air présentent chacun des caractéristiques propres en fonction de leurs sources d'émission, compositions, et des réactions physico-chimiques par lesquelles ils sont produits²⁸². Les principaux polluants de l'air sont les particules en suspension (PM), les gaz [O₃, dioxyde de soufre (SO₂), NO_x, etc.] et les métaux lourds (plomb, mercure, cadmium, etc.). Ces polluants peuvent être soit d'origine naturelle (émissions par la végétation, les volcans, les océans, etc.) soit d'origine anthropogénique (cheminées d'usines, pots d'échappements, etc.)²⁸³. On distingue deux grandes familles de polluants, d'une part les polluants primaires issus directement des sources de production telles que le trafic routier, le chauffage, l'agriculture les cheminées (NO_x, PM, etc.)²⁸³; D'autre part, les polluants secondaires qui se forment lorsque des polluants primaires réagissent dans l'atmosphère (O₃, NO₂, etc.)²⁸³. Selon l'OMS, les polluants dont les effets sur la santé humaine sont les plus manifestes sont les PM, l'O₃, le NO₂ et le SO₂²⁸⁴. Parmi ces polluants, les PM ont été identifiés comme étant les principaux contributeurs environnementaux à la charge morbide mondiale²⁸¹ et principalement dans les troubles du neurodéveloppement^{173,174}. Pour ces travaux de

thèse, nous ne nous sommes intéressés qu'aux PM.

2.2.1.3. Les particules de l'air

Définition et sources d'émission

Les PM (*particulate matter* en anglais) sont un mélange complexe de particules solides et de gouttelettes liquides présentes dans l'air²⁸⁵. Elles sont constituées d'une fraction inorganique ou minérale (essentiellement de sulfates, de nitrates et d'ammonium, de certains métaux lourds tels que le plomb, etc., et de sels liés aux embruns marins) et d'une fraction organique constituée d'une partie d'éléments carbonés (hydrocarbures aromatiques polycycliques, acide carboxylique, etc.)²⁸⁶. En fonction de leur granulométrie, les PM sont classées en PM10 (diamètre < 10 µm) appelées particules grossières, les PM2,5 (diamètre < 2,5 µm) appelées particules fines, les PM1,0 (diamètre < 1 µm) appelées particules très fines et les PM0,1 (diamètre < 0,1 µm) appelées particules ultrafines (figure 6).

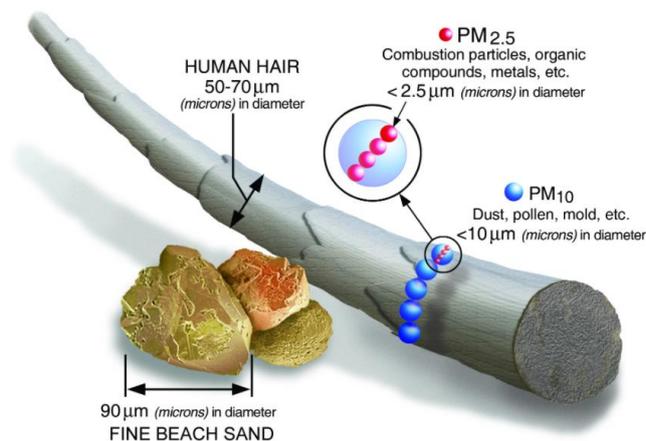


Figure 6. Comparaison des tailles des particules de l'air. (Sources EPA²⁸⁵)

Les PM proviennent principalement de la combustion de matières d'origine humaine (matériaux de combustion, industrie, transports et fumée de tabac, etc.) ou de la biomasse naturelle ou des combustibles fossiles (cendres volcaniques, incendies de forêt, et polluants secondaires)²⁸⁷. En France en 2019, le secteur résidentiel-tertiaire (combustion du bois majoritairement) représentait respectivement 50% et 32% des émissions de PM2,5 et PM10²⁸⁸.

Règlementation et surveillance des particules dans l'air en Europe et en France

La réglementation européenne rend obligatoire la surveillance de la qualité de l'air et prévoit des normes sanitaires pour les principaux polluants (SO₂, NO₂, NO_x, PM, plomb, benzène, CO). Elle fixe les valeurs limites à ne pas dépasser sur période donnée, les valeurs guides fixant les objectifs de qualité à atteindre à une échéance définie, et les seuils d'alerte pour le déclenchement de mesures sanitaires. La directive européenne 2008/50/CE du parlement européen et du conseil du 21 mai 2008 sur la qualité de l'air ambiant et un air plus pur pour l'Europe fixe les valeurs limites de PM à ne pas dépasser à 20 µg/m³ et 40 µg/m³ sur une année civile pour les PM_{2,5} et PM₁₀ respectivement (tableau 3)²⁸⁹.

Tableau 3. Particules de l'air, valeurs limites réglementées par l'Union Européenne²⁹⁰ et valeurs recommandées par l'OMS²⁹¹.

	Valeurs limites réglementées par l'Union Européenne	Valeurs guides recommandées par l'OMS
PM_{2,5}	Moyenne annuelle : 20 µg/m ³	Moyenne annuelle : 10µg/m ³ Moyenne journalière : 25 µg/m ³
PM₁₀	Moyenne annuelle : 40 µg/m ³ Moyenne journalière : 50 µg/m ³ à ne pas dépasser plus de 35 jours par an.	Moyenne annuelle : 20µg/m ³ Moyenne journalière : 50 µg/m ³

En France, la surveillance et l'évaluation de la qualité de l'air sont sous la responsabilité de l'État (ministère de l'écologie) qui fait appel à la collaboration de plusieurs acteurs sur le territoire. Les principaux organismes mandatés par l'État pour l'accompagner dans cette tâche sont :

- Le **Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l'Air (LCSQA)** chargé d'assurer la coordination technique du dispositif de surveillance de la qualité de l'air ;
- La **Fédération ATMO** représente l'ensemble des 38 associations agréées pour la surveillance de la qualité de l'air (AASQA). Une AASQA est implantée dans chaque région. Les AASQA surveillent quotidiennement la qualité de l'air régional, calculent les

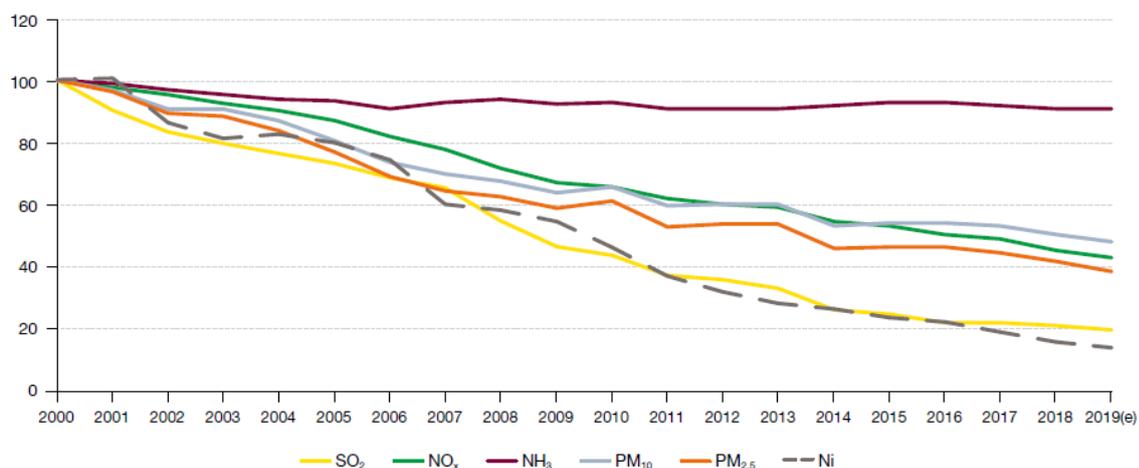
indicateurs journaliers de la qualité de l'air et alertent en cas de dépassement de seuils fixés pour les polluants de l'air ;

-Le Centre interprofessionnel technique d'études de la pollution atmosphérique (Citepa), qui a pour rôle d'élaborer, vérifier et diffuser les informations relatives aux émissions de gaz à effet de serre et de polluants atmosphériques ;

-L'Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris), dont le rôle est entre autres de contribuer à l'élaboration des méthodes et stratégies de surveillance de qualité de l'air par son rôle dans le pilotage du LCSQA, il joue aussi un rôle dans le développement d'outils de prévision de qualité de l'air ;

-L'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (Ademe) : qui a pour but d'accompagner les entreprises, collectivités locales, pouvoirs publics ou particuliers vers la transition énergétique.

En 2019, le bilan de la qualité de l'air extérieur en France montre une nette amélioration au cours des deux dernières décennies (figure 7). S'agissant des particules de l'air, entre 2000 et 2019, on a noté en France une baisse de 61% des PM_{2,5} et de 51 % des PM₁₀²⁹².



Note : (e) : estimation préliminaire.
Champ : France métropolitaine.
Source : Citepa, avril 2020, format Secten

Figure 7. Evolution des émissions (en $\mu\text{g}/\text{m}^3$) des polluants de l'air entre 2000 et 2019 en France métropolitaine.

Voies d'exposition aux particules de l'air

Voie respiratoire. La voie respiratoire est la principale voie d'exposition aux

PM²⁹³. En fonction de leur taille, les PM peuvent pénétrer différemment l'arbre respiratoire (figure 8). Après inhalation, les plus grosses particules (PM10) sont séquestrées dans les voies aériennes supérieures ou dans les voies respiratoires inférieures telles que la trachée et les grosses bronches²⁹⁴⁻²⁹⁶. Les particules les plus petites (<2,5 µm) peuvent atteindre les bronchioles et les espaces alvéolaires où elles sont phagocytées par les macrophages alvéolaires²⁹⁴⁻²⁹⁶. Celles ayant échappé à cette phagocytose réussissent à franchir la barrière alvéolo-capillaire pour se retrouver dans la circulation sanguine²⁹³ et atteindre ainsi n'importe quel organe.

Les autres voies. D'autres voies d'expositions aux PM ont fait l'objet d'études, notamment les **voies digestive** et **cutanée**. L'exposition par voie digestive peut se faire via la consommation d'aliments et boissons contaminés par les PM²⁹⁷⁻²⁹⁹ ou la déglutition des PM éliminées des poumons par le transport mucociliaire^{300,301}. Il a été estimé que 10^{12} à 10^{14} particules seraient ingérées quotidiennement par les individus ayant un régime alimentaire occidental^{302,303}. Quant à la voie cutanée, malheureusement peu de données sont disponibles sur cette voie d'exposition²⁹³.

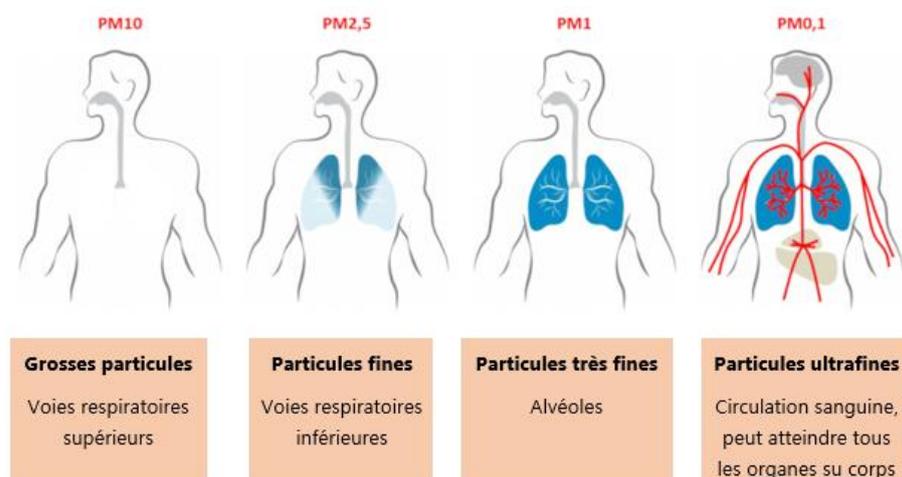


Figure 8. Pénétration pulmonaire des particules. *Source : encyclopédie de l'environnement*

Méthodes d'estimation des expositions aux particules dans l'air extérieur

Comme la majorité des polluants de l'air, les particules peuvent se mesurer soit de manière directe ou indirecte ou les deux à la fois (hybride).

Méthodes directes.

Surveillance personnelle des expositions aux PM. Étant donné que les personnes sont mobiles tout au long de la journée, la méthode idéale de mesure de l'exposition aux PM (et autres polluants de l'air) est le port d'un moniteur d'air individuel. Cette méthode capture avec plus de précision ce que la personne respire réellement. Toutefois, pour les études à grandes échelles comme c'est souvent le cas en épidémiologie, cette méthode est très onéreuse au vu du prix des différents moniteurs individuels qui existent sur le marché. De plus, à la différence des méthodes indirectes qui peuvent collecter des données sur du très long terme, les moniteurs individuels ne permettent de réaliser ces mesures que sur des périodes relativement courtes³⁰⁴.

Méthodes indirectes.

Mesures par des stations de mesure de la qualité de l'air. Ces stations peuvent être implantées à des endroits stratégiques aussi bien en zones urbaines que rurales³⁰⁵. En France, toutes les régions sont couvertes par ces stations et les données de la qualité de l'air par région sont traitées par les AASQA et centralisées par ATMO France. Les stations de mesures (fixes ou mobiles) peuvent être classées en différentes catégories selon leur finalité : (a) les **stations de fond** qui sont implantées dans des endroits éloignés de toute source connue de pollution. Elles mesurent un « air moyen » dans la zone géographique qu'elle couvre. Ces stations peuvent être urbaines, périurbaines ou rurales. (b) Les **stations de proximité** quant à elles sont situées près de zones industrielles ou à fort trafic routier. Elles détectent la pollution de sources émettrices connues et placées sous surveillance.

Ces stations effectuent des mesures quotidiennes des PM. Cette méthode est certes simple et facile à mettre en œuvre, toutefois, elle ne permet pas de prendre en compte avec précision la variabilité spatio-temporelle. En d'autres termes, on suppose que les personnes à proximité de ces stations sont exposées aux mêmes concentrations de polluants alors que toutes ces personnes résident souvent à des distances variables des stations de mesure. A partir des données enregistrées par les stations de surveillance, des modèles mathématiques complexes (modèles de land use regression, de

dispersion, chimiques, spatio-temporels, etc.)³⁰⁶⁻³¹⁰ ont été développés pour pouvoir estimer les niveaux d'exposition quotidienne des populations. Ces modèles permettent de prendre en considération certains paramètres environnementaux (la vitesse du vent, la température de l'air, la turbulence atmosphérique, etc.) qui influenceraient la distribution spatio-temporelle des polluants dans l'air dans les zones d'observation^{305,311}. En France les données des stations de mesures sont consultables gratuitement en ligne sur le site d'ATMO France.

Méthode hybride

A causes des limites inhérentes aux méthodes directes et indirectes des estimations des expositions aux PM (et polluants de l'air en général), des modèles hybrides ont vu le jour. Les modèles hybrides combinent les méthodes directes et indirectes pour estimer les expositions³¹² et prennent également en compte de nombreux facteurs spatiotemporels³¹³⁻³¹⁵.

2.2.2. Mécanisme physiopathologique du trouble du spectre de l'autisme au cours de l'exposition aux particules de l'air

2.2.2.1. Mécanisme d'action directe : neuroinflammation

Certaines particules du fait de leur taille (PM_{0,1}) peuvent passer directement de la cavité nasale au cerveau. En effet, après avoir été inhalées, les PM_{0,1} (nanoparticules) réussissent à franchir la barrière hématoencéphalique (BHE). La BHE est entre autres constituée de plusieurs cellules endothéliales reliées les unes aux autres par des « jonctions serrées » assurant ainsi son étanchéité. Toutefois, la BHE est absente sur le trajet du nerf olfactif qui prend son origine dans la cavité nasale (figure 9). De ce fait, les plus petites PM (PM_{0,1}), profitent de ce micro-espace pour atteindre le cerveau en utilisant le nerf olfactif comme « rail d'acheminement ». Une fois dans le cerveau, ces PM entraîneront un stress oxydatif, une augmentation de la sécrétion des protéines proinflammatoires entraînant une neuroinflammation, mécanismes largement identifiés dans la physiopathologie du TSA³¹⁶⁻³¹⁹.

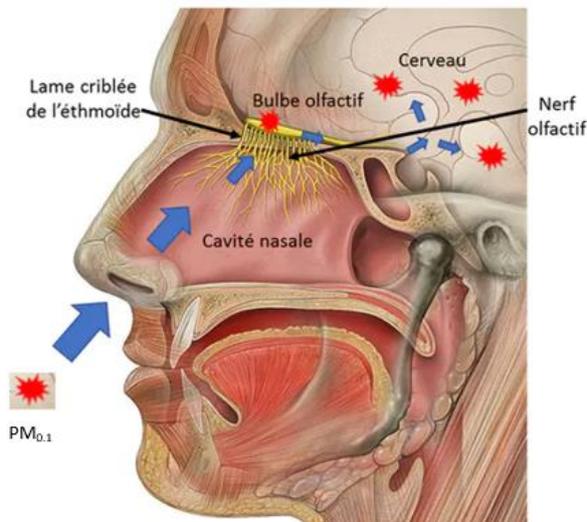


Figure 9. Passage des particules ultrafines (PM_{0,1}) de la cavité nasale au cerveau.

Source : schéma modifié, issu de « *Le nez : porte ouverte sur le cerveau pour pathogènes... et médicaments !* », Bertrand Bryche, 2017.

2.2.2.2. Mécanisme d'action indirecte : inflammation systémique et stress oxydatif

Après inhalation, les plus grosses particules (PM₁₀) restent séquestrées dans les voies aériennes supérieures ou inférieures (trachée et grosses bronches)²⁹⁴⁻²⁹⁶. Les particules les plus petites (<2,5 µm) atteignent quant à elles les bronchioles et les espaces alvéolaires où elles réussissent à franchir la barrière alvéolo-capillaire pour se retrouver dans la circulation systémique²⁹³. Une fois dans la circulation sanguine les PM concernés induisent un stress oxydatif et une inflammation dans tous les organes y compris le cerveau³¹⁶⁻³²⁰. Cet état inflammatoire périphérique^{320,321} ou dans le cerveau^{322,323} peut débuter depuis la période fœtale (si les expositions surviennent précocement) et persister tout au long de la vie chez les enfants avec TSA³²⁴⁻³²⁶. Dans le cas des expositions prénatales par exemple, des études ont montré que les marqueurs de l'inflammation (interleukine-1β, TNFα, etc.) étaient particulièrement élevés dans le liquide amniotique des enfants avec TSA³²⁷. Hormis cette inflammation systémique, lorsque les expositions aux PM surviennent tôt dans le développement, certaines PM présentes dans la circulation systémique peuvent également aller dans le cerveau directement, en franchissant la BHE qui est perméable chez les enfants¹³⁷. La figure 10 synthétise les différents mécanismes d'action des PM au cours du TSA.

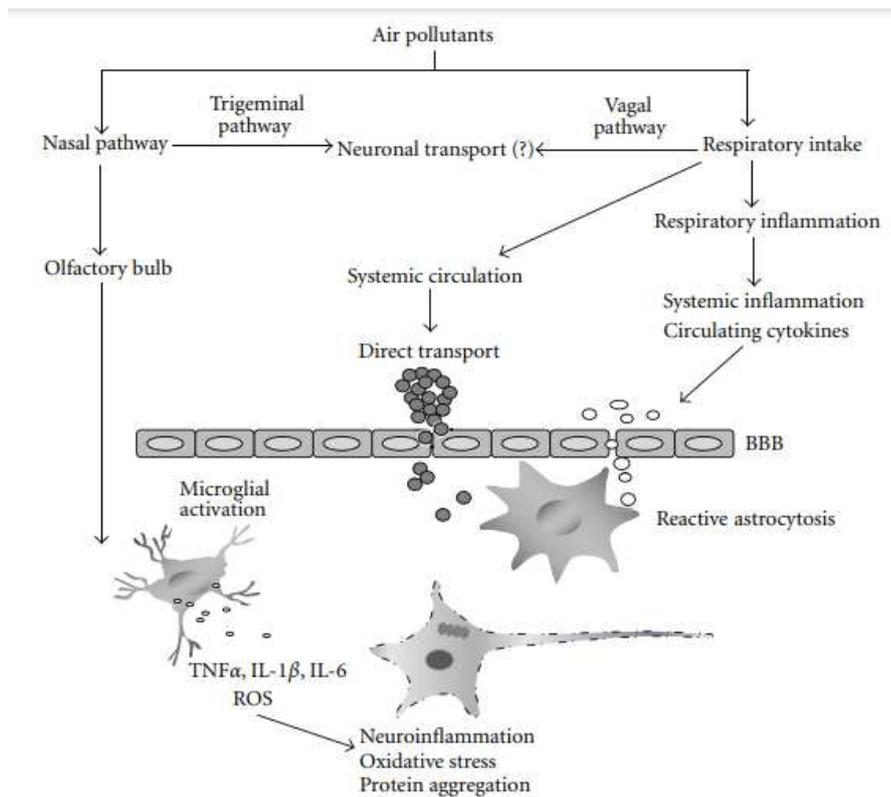


Figure 10. Impact des particules de l'air sur le cerveau et différentes voies d'action.

Source : Genc et al. 2011³¹⁷

BBB (blood-brain barrier, en français barrière hématoencéphalique)

ROS (reactive oxygen species, en français espèces réactives de l'oxygène, produites au cours du stress oxydatif)

2.2.3. Etat des connaissances sur les associations entre les expositions aux particules dans l'air extérieur et le risque de trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant

2.2.3.1. Dans le monde

Plusieurs études se sont intéressées au lien entre les expositions aux PM et le risque de TSA chez les enfants. Ces études ont été principalement conduites aux USA et en Asie. Deux méta-analyses récentes suggèrent que les expositions prénatales aux PM_{2,5} et PM₁₀ sont associées à un risque plus élevé de TSA chez les enfants^{177,178}. Dans ces méta-analyses portant respectivement sur 9¹⁷⁷ et 14¹⁷⁸ études les OR atteignaient 2,32 pour chaque augmentation de 10 µg/m³ de PM_{2,5} et étaient plus bas pour les PM₁₀ (OR=1,07, pour chaque augmentation de 10 µg/m³). Une récente étude de cohorte rétrospective en Californie avec 2471 enfants avec TSA recrutés dans des registres de

santé a montré que chaque augmentation des expositions aux PM_{2,5} de 6,5 µg/m³ avant la conception et pendant toute la grossesse étaient associées à une augmentation du risque de TSA avec des risques relatifs (RR) respectifs de 1,11 (IC95%: 1,03 - 1,20) et 1,17 (IC95%: 1,04 - 1,33)³²⁸. Ces risques étaient plus grands lorsque les expositions aux PM_{2,5} survenaient pendant la première année de vie des enfants (RR = 1,21, IC95%: 1,05 - 1,40)³²⁸. Dans la même étude, les expositions aux PM₁₀ n'étaient pas associées au risque de TSA chez ces enfants³²⁸. Dans une récente étude cas-témoins réalisée à Shanghai sur 124 enfants avec TSA et 1240 témoins, Chen et al.³²⁹ ont montré que chaque augmentation d'un intervalle interquartile (IQR) des expositions aux PM₁, PM_{2,5} et PM₁₀ (IQR respectifs de 4,8 µg/m³, 3,4 µg/m³ et 4,9 µg/m³) survenues pendant les trois premières années de vie des enfants étaient associées au risque de TSA avec des OR de 1,86 (IC95% : 1,09 - 3,17), 1,78 (IC95% : 1,14, 2,76) et 1,68 (IC95% : 1,09 - 2,59) respectivement. Ce risque était plus élevé lorsque les expositions survenaient pendant les 2^e et 3^e années de vie des enfants³²⁹. Une autre étude chinoise³³⁰ portant sur 99 enfants avec TSA et 198 témoins âgés de 3 à 6 ans a corroboré les résultats de Chen et al. La majorité des études ayant analysé les associations entre les expositions pré et/ou périnatales aux PM et le risque de TSA chez les enfants montrent des OR les plus élevés pour les expositions survenant en fin de grossesse ou dans les premières années de vie des enfants^{177,178,331}. Toutefois, ce risque diminuait lorsque la mère est supplémentée en acide folique avant ou pendant la grossesse^{187,332,333}. Bien que de nombreuses études suggèrent une association entre les expositions aux PM et le risque de TSA, quelques-unes n'ont quant à elles pas trouvé d'association entre les expositions pré/périnatales aux PM et le risque de TSA chez les enfants³³⁴⁻³³⁷.

2.2.3.2. En Europe et en France

Les études conduites en Europe sont peu nombreuses. Au Danemark, une récente étude cas-témoins réalisée à l'échelle nationale a recruté 15387 enfants avec TSA à partir des registres de santé et 68139 témoins à partir du registre des naissances³³⁸. Dans cette étude, les expositions aux PM_{2,5} et PM₁₀ survenant 9 mois après la

naissance des enfants étaient associées à une faible augmentation du risque de TSA chez les enfants avec des OR respectifs de 1,06 (95%CI = 1,01 – 1,11) et 1,04 (95%CI= 1,00 – 1,09) pour chaque augmentation d'un IQR (IQR=3,61 et 3,80 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ respectivement pour les PM_{2,5} et PM₁₀)³³⁸. Dans la même étude, les expositions survenant pendant la grossesse n'étaient pas associées à une augmentation du risque de TSA chez les enfants³³⁸. Deux autres études européennes, menées en Suède^{339,340} et une autre qui étudiait les traits autistiques dans 4 cohortes prospectives européennes (Suède, Pays-Bas, Italie, Espagne)³⁴¹ n'ont pas trouvé d'associations entre les expositions pré et/ou postnatales précoces aux PM et le risque de TSA ou traits autistiques.

En France à ce jour, aucune étude, à notre connaissance, n'a analysé les associations entre les expositions aux PM (ni même à d'autres polluants de l'air) et le risque de TSA chez les enfants.

II- JUSTIFICATION ET OBJECTIFS DU TRAVAIL DOCTORAL

1. Justification du travail doctoral

1.1. Contexte

Le TSA est un trouble du neurodéveloppement avec une forte variabilité clinique interindividuelle dont l'origine multifactorielle est largement dominée par l'héritabilité. Bien que sa prévalence soit relativement faible, son augmentation exponentielle observée au cours de ces dernières décennies ne saurait être expliquée que par l'unique héritabilité. Ainsi, de nombreuses études suggèrent que les polluants environnementaux, notamment les pesticides, les polluants de l'air, joueraient également un rôle dans la survenue et le pronostic du TSA. Vu qu'à ce jour, il n'existe pas de traitement curatif du TSA, l'identification de ses facteurs de risque modifiables notamment des facteurs environnementaux reste l'une des pistes les plus prometteuses pour sa prévention.

1.2. Problématique générale et scientifique

L'étude des facteurs de risque environnementaux (au sens strict du terme) du TSA est confrontée d'une part à la relative rareté du TSA et d'autre part à la difficulté de mesurer les expositions de façon prospective depuis la période prénatale. Les cohortes de naissance possédant la puissance nécessaire pour étudier ces facteurs de risque de façon prospective sont rares. Toutefois, en Europe, seule la cohorte norvégienne mère-enfant MoBa (Norwegian Mother and Child cohort)^{342,343}, avec plus de 114000 enfants pourrait mener cette investigation de façon prospective et avec une puissance suffisante. Sur les 114000 enfants de MoBa, il est attendu environ 600 cas de TSA qui sont redirigés dans une cohorte norvégienne parallèle, l'ABC (Autism Birth Cohort)³⁴⁴. La mise en place d'une telle cohorte nécessite d'importants moyens matériels, humains et surtout financiers. De ce fait, une alternative à la mise en place d'une cohorte avec l'envergure de MoBa serait une cohorte de femmes enceintes à risque d'avoir un enfant avec TSA (femme ayant déjà un ou plusieurs enfants avec TSA par exemple). Cependant, vu les faibles prévalence et incidence du TSA, l'identification et le recrutement de ces femmes restent difficiles d'une part, et d'autre part, les cas de TSA

attendus théoriquement ne sont pas toujours atteints en pratique. A titre d'exemple la cohorte prospective californienne MARBLES (Markers of Autism Risk in Babies – Learning Early Signs) qui comptait déjà 367 couples mère-enfant à haut risque de TSA en juin 2018, s'est retrouvée *in fine* avec 64 cas de TSA diagnostiqués³⁴⁵.

Les études analysant les associations entre les expositions aux pesticides ou aux PM (et même aux autres polluants de l'air) sont rares en Europe et ne corroborent pas les résultats trouvés aux USA ou en Asie. En Europe, les études réalisées reposent pour la plupart sur des registres de santé avec un biais de classement important pour les cas de TSA et certaines sur les traits autistiques (non spécifiques du TSA). Il ressort d'une part que ces limites méthodologiques pourraient justifier les différences de résultats entre les études européennes et américaines ; D'autre part, elles justifient le besoin de mener d'autres études en Europe avec une méthodologie plus appropriée (étude prospective).

En France, il existe une cohorte multicentrique d'enfants avec diagnostic certain de TSA, la cohorte ELENA (Etude Longitudinale chez l'ENfant avec Autisme)³⁴⁶ que nous présenterons plus en détail dans le chapitre suivant. En plus de la qualité et de la rigueur du recrutement des cas de TSA au sein de cette cohorte, son atout est que les enfants sont répartis sur tout le territoire français (cf. partie populations d'étude) entraînant une grande variabilité dans les niveaux d'expositions et offrant ainsi la possibilité de mettre en évidence des liens entre les expositions à nos polluants d'intérêt et le risque ou pronostic clinique du TSA chez les enfants s'ils existent bien évidemment.

Toutes les raisons présentées dans les paragraphes précédents de ce chapitre ont donc motivé la planification et la réalisation de ce travail de thèse dont les objectifs sont présentés ci-après.

2. Objectifs du travail doctoral

2.1. Objectif Général

L'objectif général de ce travail est de déterminer si les expositions environnementales précoces (prénatales et deux premières années de vie) aux pesticides agricoles et aux particules de l'air extérieur sont liées au risque et au pronostic clinique du TSA chez les enfants.

2.2. Objectifs spécifiques

Volet pesticides et TSA chez l'enfant

2.2.1. Identifier les familles de pesticides utilisées en Europe susceptibles d'être des facteurs de risque du TSA

Pour ce chapitre, notre hypothèse de travail est qu'au-delà des familles de pesticides fréquemment étudiées dans la littérature comme facteurs de risque du TSA chez les enfants et faisant partie des pesticides surveillés dans les études de bio surveillance, il existerait également d'autres familles de pesticides, certes peu connues et/ou moins utilisées, qui devraient également susciter de l'intérêt dans ce même cadre.

2.2.2. Etudier l'influence des expositions pré- et postnatales précoces aux pesticides agricoles sur le pronostic clinique (mesuré par les comportements adaptatifs) des enfants avec TSA dans la cohorte ELENA

Notre hypothèse de travail est que la proximité résidentielle prénatale et/ou postnatale aux cultures agricoles nécessitant des traitements importants aux pesticides aggraverait le pronostic clinique des enfants qui ont un TSA.

Volet particules de l'air ambiant et TSA chez l'enfant

2.2.3. Analyser les associations entre les expositions prénatales aux particules dans l'air ambiant et le risque de TSA chez les enfants au travers d'une étude cas-témoins

Notre hypothèse de travail est que les odds de TSA seraient plus élevés chez les enfants

les plus exposés aux PM de l'air extérieur pendant la grossesse, comparés aux enfants neurotypiques (témoins).

3. Originalité du travail doctoral

L'originalité de ce travail repose sur le fait que la cohorte ELENA est l'une des rares cohortes européennes d'enfants avec un diagnostic rigoureux et certain de TSA (détail dans la partie populations d'étude). Ce travail doctoral apportera une plus-value aux rares études existantes en Europe autour des pesticides/particules de l'air et TSA chez les enfants. De plus, en France, à notre connaissance, nos travaux sont les premiers à investiguer la problématique des influences des expositions aux pesticides, particules de l'air sur le TSA chez les enfants. Nos résultats pourront ultérieurement servir de tremplin aux futures études françaises et européennes sur la même problématique.

Ce travail doctoral repose également sur de la co-, multi- et interdisciplinarité alliant à la fois la clinique (psychiatrie, psychologie), l'épidémiologie environnementale, spatiale, et les biostatistiques. Tout ceci donnant lieu à de nombreux partenariats et collaborations avec l'acquisition de nombreuses compétences tant théoriques que pratiques.

III- POPULATIONS D'ETUDE

1. La cohorte ELENA

1.1. Présentation générale

La cohorte « Etude Longitudinale chez l'Enfant avec Autisme » (ELENA) est une cohorte française ouverte, prospective et multicentrique d'enfants de moins de 16 ans avec un diagnostic confirmé de TSA à leur inclusion³⁴⁶. ELENA a été mise en place en France Métropolitaine en fin 2012 avec pour principal objectif d'étudier les trajectoires développementales des enfants avec TSA, et secondairement, d'étudier les facteurs de risque et de pronostic du TSA³⁴⁶. Entre fin 2012 et fin 2019 (date de fin d'inclusion), 889 enfants avaient été recrutés au moment du diagnostic de TSA (primo diagnostic) dans 15 centres de ressources autisme et centres associés couvrant sept régions, Occitanie, Auvergne-Rhône-Alpes, Hauts-de-France, Ile-de-France, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Nouvelle Aquitaine et Grand-Est (figure 11).



Figure 11. Répartition régionale des centres de recrutement des enfants de la cohorte ELENA.
Source : cohorte ELENA

Dans la cohorte ELENA, les enfants sont suivis tous les 18 mois pendant au moins 36 mois au travers de questionnaires parentaux, d'entretiens en face à face ou téléphoniques, ou d'évaluations cliniques par les psychologues et/ou psychiatres (figure 12). Les données recueillies au cours de ces suivis sont donc socio-démographiques, cliniques, médicales. Les parents de tous les enfants participant à la cohorte ELENA ont fourni un consentement écrit. Le projet ELENA a été par ailleurs

validé par la Commission Nationale de l'Informatique et des Données Individuelles (CNIL) et les Comités de Protection de la Personne (CPP).

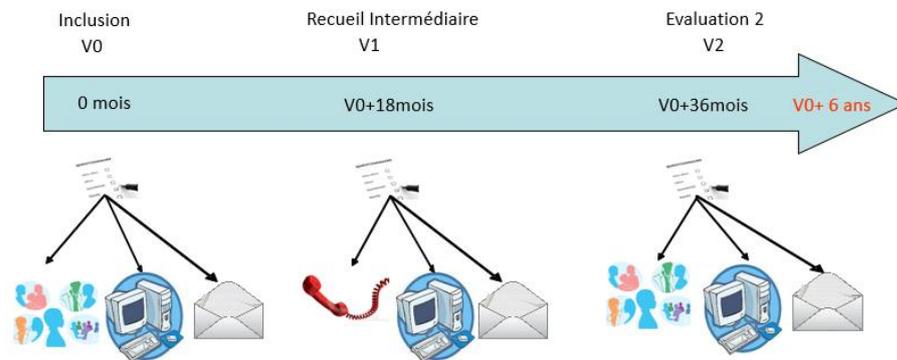


Figure 12. Schéma général du suivi des enfants dans la cohorte ELENA.

1.2. Diagnostic du trouble du spectre de l'autisme dans la cohorte ELENA

Dans la cohorte ELENA, le diagnostic du TSA reposait initialement sur les résultats d'une évaluation clinique multidisciplinaire faisant référence aux critères du DSM-4⁸. Avec la publication du DSM-5 aux USA en 2013¹ et sa version française en 2015⁹, les cas de TSA précédemment diagnostiqués avec les critères du DSM-4 ont tous été recodés sous les critères du DSM-5 selon la CIM10³². Des psychiatres et psychologues préalablement formés ont posé le diagnostic formel de TSA chez les enfants en utilisant des outils standardisés et validés. Ces outils comptaient au moins une ADOS-2³⁴⁷, une VABS-II⁴⁹ et un test psychométrique valide pour avoir la meilleure estimation du QI. Le choix des tests psychométriques utilisés pour chaque enfant était fonction de son âge et de son niveau global de développement et basé sur l'approche de Howlin³⁴⁸. De ce fait, les échelles d'intelligence de Wechsler³⁹⁻⁴⁴ et de Kaufman (Kaufman Assessment Battery for Children)⁴⁶ ont été utilisées pour avoir le QI chez la majorité des enfants. Toutefois, lorsqu'il n'était pas possible d'obtenir un QI (par exemple lorsque les enfants n'arrivaient pas à comprendre les instructions des tests ou leurs exigences, situation assez fréquente chez les enfants avec une DI prononcée), un quotient développemental (QD) était estimé en utilisant la version révisée du PEP (PEP-R)³⁴⁹ ou des échelles développementales^{47,48} selon les cas.

1.3. Recueil des données d'expositions environnementales dans la cohorte ELENA

Un questionnaire (annexe 1) sur les expositions à différents polluants environnementaux (pesticides, solvants, poussières, amiante, bois, etc.) a été créé adressé aux parents des enfants de la cohorte ELENA le 1^{er} février 2020. En plus des informations sur les expositions environnementales, ce questionnaire a également permis de recueillir l'ensemble des adresses de résidence des enfants, depuis la grossesse jusqu'à ce jour, utiles pour dresser leurs historiques résidentiels. Enfin, ce questionnaire nous a également permis d'obtenir des informations supplémentaires sur les caractéristiques sociodémographiques des enfants et leurs parents, les modes et habitudes de vie des mères au cours de leurs grossesses (tabagisme, consommation d'alcool, supplémentation en acide folique, etc.).

Entre le 1^{er} février et le 11 décembre 2020 (période de fin d'inclusion pour mes travaux de thèse), sur les 889 enfants déjà inclus dans la cohorte ELENA, 433 parents (~49%) avaient rempli ledit questionnaire. Parmi ces 433 parents, seuls 400 avaient renseigné au moins une adresse de résidence couvrant la grossesse. Les caractéristiques des 433 enfants inclus dans nos travaux d'études étaient similaires à celles des enfants exclus sauf sur le QI (tableau 4). En effet les enfants inclus dans les études avaient un QI supérieur au reste des enfants de la cohorte ELENA (QI=77 versus 69). Concernant le sexe, la population exclue comprenait 85% de garçons tandis que la population d'étude en comptait quant à elle 80% ($p=0,059$).

Tableau 4. Comparaison des principales caractéristiques entre les répondants ($n=433$) et non répondants ($n=456$) au questionnaire sur les expositions environnementales dans la cohorte ELENA.

Caractéristiques	Population d'étude ($n=433$)	Population exclue ($n=456$)	P value*
Age à l'inclusion	5,90 (3,31)	6,07 (3,38)	0,051
Sexe			0,059
	Garçons	347 (80%)	388 (85%)
	Filles	86 (20%)	68 (15%)
Quotient intellectuel (QI)	$n=393$	$n=419$	<.0001

	QI	77,21 (26,90)	69,20 (27,03)	
Statut déficient intellectuel (DI)		<i>n</i> =393	<i>n</i> =419	0,0004
	DI	154 (39%)	216 (52%)	
	Non-DI	239 (61%)	203 (48%)	
Niveau d'études le plus élevé des parents dans le foyer		<i>n</i> =338	<i>n</i> =218	0,445
	Primaire	6 (2%)	5 (2%)	
	Secondaire	154 (45%)	110 (51%)	
	Universitaire	178 (53%)	103 (47%)	
ADOS-CSS		<i>n</i> =374	<i>n</i> =401	0,920
	ADOS-CSS	7,02 (1,90)	7,01 (2,02)	
Sévérité du TSA		<i>n</i> =374	<i>n</i> =401	0,296
	TSA léger (ADOS-CSS : 1-4)	37 (10%)	52 (13%)	
	TSA modéré (ADOS-CSS : 5-7)	184 (49%)	180 (45%)	
	TSA sévère (ADOS-CSS > 7)	153 (41%)	169 (42%)	
Formation des parents lors d'ateliers sur le TSA		<i>n</i> =331	<i>n</i> =200	0,389
	Oui	82 (25%)	43 (22%)	
	Non	249 (75%)	157 (78%)	
Membre d'une association sur le TSA		<i>n</i> =331	<i>n</i> =204	0,646
	Oui	62 (19%)	35 (17%)	
	Non	269 (81%)	169 (83%)	

Abréviations : TSA : trouble du spectre autistique. ADOS-CSS: « ADOS Calibrated Severity Scores ». Il mesure la sévérité du TSA sur une échelle de 1 à 10 avec 10 pour les tableaux les plus sévères³⁵⁰

* Tests de Wilcoxon ou de Student pour les variables quantitatives et test de Chi2 pour les variables qualitatives.

2. La cohorte ELFE

2.1. Présentation générale

La cohorte « Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance » (ELFE) est une cohorte nationale qui a recruté en 2011, 18329 enfants à leur naissance dans 320 des 528 maternités de la France Métropolitaine (figure 13)³⁵¹. Cet échantillon représente 1 enfant sur 50 parmi les naissances de 2011. Le recrutement des enfants s'est fait en quatre vagues (une par saison) : la première du 1er au 4 avril, la deuxième les 27-28 juin et 1-4 juillet, la troisième les 27-29 septembre et 1-4 octobre et la dernière les 28-30 novembre et 1-5 décembre.

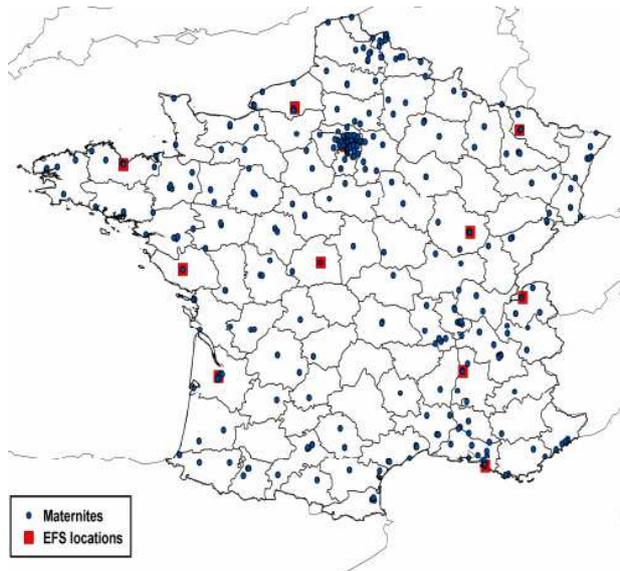


Figure 13. Répartition des maternités de recrutement des enfants dans la cohorte ELFE.

Source : Vacquier Blandine, présentation du Projet UV-Elfe 16 décembre 2010

La cohorte ELFE a été mise en place dans le but d'évaluer comment la santé, le développement et la socialisation des enfants seraient liés à leur environnement au sens large du terme. Dans ELFE, les enfants seront régulièrement suivis jusqu'à leur vingtième année via des entretiens parentaux téléphoniques, en face à face ou des questionnaires, enquêtes à domicile, etc.³⁵¹. De nombreuses données sur l'enfant et ses parents sont progressivement recueillies au cours de ces suivis : données socio-démographiques, cliniques, nutritionnelles, médicales, logement, etc. De plus, de nombreux échantillons biologiques des mères et enfants (urines, cheveux, selles) ont également été recueillis^{351,352}. Toutes les familles participant à l'étude avaient fourni au préalable un consentement écrit.

2.2. Dépistage du trouble du spectre de l'autisme dans la cohorte ELFE

A l'âge de 2 ans, les enfants de la cohorte ELFE ont bénéficié du dépistage du TSA grâce au questionnaire "Modified Checklist for Autism in Toddlers" (M-CHAT)³⁵³ rempli par les parents. La M-CHAT est un questionnaire parental permettant le dépistage précoce des traits autistiques chez les petits enfants entre 16 mois et 3 ans³⁵³. Le questionnaire comprend 23 items qui testent plusieurs domaines du développement, dont ceux relatifs au TSA (intérêts restreints, comportement répétitifs, interactions sociales, etc.)

mais aussi d'autres domaines tel que le développement moteur. Chaque item est coté « oui » ou « non » en fonction de la présence ou non du comportement ou trait investigué³⁵³. Dans ce questionnaire, six items sont identifiés comme prédictifs du TSA : item 2 (intérêt pour les autres enfants), item 7 (pointage pour indiquer un intérêt dans quelque chose), item 9 (amener des objets aux parents), item 13 (imitation), item 14 (réponse de l'enfant à son prénom lorsqu'il est appelé) et item 15 (capacité à suivre le pointage de l'adulte). Le dépistage du TSA est considéré positif si l'enfant échoue à 2 des items prédictifs ou à 3 de l'ensemble des items³⁵³. Toutefois, un dépistage positif ne signifie pas que l'enfant développera forcément un TSA plus tard. Une évaluation clinique approfondie et complète et un suivi par des professionnels doivent cependant être initiés chez ces enfants. La M-CHAT (annexe 2) est disponible en téléchargement gratuit à des fins cliniques, de recherches ou éducatives.

Dans la cohorte ELFE, sur les 18329 enfants inclus, 11912 (~65%) parents avaient répondu à tous les items de la M-CHAT en juillet 2020. Parmi les enfants de ces derniers, 1045 (~9%) avaient un dépistage positif au TSA.

IV- PESTICIDES ET TROUBLE DU SPECTRE DE L'AUTISME CHEZ L'ENFANT

PARTIE 1. FAMILLES DE PESTICIDES UTILISEES EN EUROPE SUSCEPTIBLES D'ETRE DES FACTEURS DE RISQUE DU TSA : REVUE SYSTEMATIQUE

Cette revue systématique a fait l'objet d'un article publié en 2020 dans le Journal « *Environmental Research* » (Annexe 3) sous le titre : « **Pesticides used in Europe and autism spectrum disorder risk : can novel exposure hypotheses be formulated beyond organophosphates, organochlorines, pyrethroids and carbamates ? - A systematic review** ».

1. Introduction

Parmi la multitude de familles de pesticides à usage agricole et domestiques, seules quelques-unes à savoir les OC, OP, pyréthriinoïdes et carbamates³⁵⁴ ont régulièrement fait l'objet d'études portant sur les facteurs de risque environnementaux du TSA chez les enfants. Ces familles de pesticides sont les plus étudiées probablement parce qu'elles sont les plus utilisées depuis le milieu du XIXe siècle. La majorité des études conduites étaient des études cas-témoins menées aux USA et en Californie plus précisément^{160,167,168,223,233,270,271,275}. Bien que les niveaux de preuves de ces études soient faibles à modérées, elles suggèrent en majorité que les OC, OP, carbamates et les pyréthriinoïdes joueraient un rôle dans l'apparition du TSA chez l'enfant. En Europe, il n'existe, à notre connaissance, que deux études à ce jour qui se sont intéressées aux associations entre les expositions aux pesticides et le risque de TSA ou traits autistiques chez l'enfant^{275,277}. Parmi ces deux études, l'une ne corrobore pas les résultats obtenus aux USA²⁷⁷.

En réalité, la population générale est exposée à un éventail plus large de pesticides au-delà des OC, OP, carbamates et pyréthriinoïdes³⁵⁵⁻³⁶⁰. Il n'est ainsi pas exclu que parmi ces autres familles de pesticides, bien que probablement moins utilisées et/ou récemment mises sur le marché, certaines partagent les mêmes mécanismes neurotoxiques, conduisant au TSA, que les OC, OP, pyréthriinoïdes ou carbamates. L'identification de ces autres familles de pesticides partageant les mêmes mécanismes de neurotoxicité (directe ou indirecte via la thyrotoxicité) que les OC, OP,

pyréthrinoides et carbamates et l'analyse du niveau de preuves de la littérature émergente sur leur potentiel rôle dans la survenue du TSA serait d'un grand intérêt pour les futures recherches sur les facteurs de risque modifiables du TSA.

Les objectifs de cette étude étaient donc (a) d'identifier les autres familles de pesticides (autres que les OC, OP, pyréthrinoides et carbamates) utilisées en Europe et partageant les mêmes mécanismes physiopathologiques, que les OC, OP, pyréthrinoides et carbamates, conduisant au TSA ; (b) De faire une revue systématique des études épidémiologiques et *in vivo* existantes sur l'association entre les pesticides identifiés et le risque de TSA chez les enfants ou phénotypes du TSA chez les rongeurs.

Pour faciliter la lecture de ce chapitre, chaque fois que nous mentionnerons « pesticides d'intérêt », nous ferons allusion à tous les pesticides autres que ceux appartenant aux familles des OC, OP, pyréthrinoides et carbamates. De plus, le mot « pesticide » devra être compris comme « substance active de pesticide ».

2. Matériels et méthodes

2.1. Cadre de l'étude

Nous avons dans un premier temps identifié les pesticides d'intérêt qui partagent les mêmes mécanismes de neurotoxicité (neuro-inflammation, stress oxydatif) et/ou thyrotoxicité que les OC, OP, pyréthrinoides et carbamates conduisant au TSA. Dans un second temps, nous avons sélectionné ceux auxquels la population européenne est exposée. Enfin, nous avons conduit une revue systématique des études épidémiologiques et *in vivo* existantes sur les associations entre nos pesticides d'intérêt et le risque de TSA chez les enfants ou de phénotypes du TSA chez les rongeurs. Les phénotypes du TSA chez les rongeurs¹⁷² ont été regroupés en 3 grands groupes : cognitif, psychomoteur et comportemental. La revue systématique a été conduite selon les recommandations du PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)³⁶¹ et du manuel du « National Toxicology Program Office of Health Assessment and Translation's » (NTP/OHAT)³⁶². Le manuel du NTP/OHAT fournit une méthodologie standardisée pour les évaluations des études en santé

environnementale.

Avant de réaliser cette étude, nous avons rédigé un protocole de recherche enregistré sous le numéro CRD42019145384 le 07 novembre 2019 dans le registre international prospectif des revues systématiques (PROSPERO).

La revue des articles, l'évaluation du risque de biais et du niveau de confiance à accorder à l'ensemble des études ont été conjointement menées par Jeanne Ongono et Marion Mortamais. Lorsqu'un consensus n'était pas possible, un troisième auteur, Amaria Baghdadli, était requis pour départager les deux coauteures.

2.2. Question de recherche

La question de recherche était la suivante : « est-ce que les études épidémiologiques et *in vivo* existantes sont en faveur d'un rôle potentiel de nos pesticides d'intérêt neuro- et thyrotoxiques, autorisés en Europe, dans le risque de TSA chez les enfants ou de phénotypes du TSA chez les rongeurs ? »

2.3. Sélection des pesticides d'intérêt neuro- and thyrotoxiques auxquels la population européenne est exposée.

Pour identifier les pesticides d'intérêt, nous avons utilisé (a) la base de données américaine HSDB (Hazardous Substances Data Bank) de la bibliothèque nationale de médecine des USA (<https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/hsdb.htm>) entre le 6 et le 23 mai 2019. La HSDB est une base de données toxicologiques qui contient une vaste liste de substances chimiques potentiellement dangereuses. Cette base de données comprend également des informations sur l'exposition humaine, l'hygiène industrielle, le devenir dans l'environnement, etc. relatives à chaque substance. Sur la base des mécanismes physiopathologiques conduisant au TSA au cours des expositions aux pesticides (neuroinflammation, stress oxydatif et thyrotoxicité), les mots-clés suivants ont été successivement entrés dans la HSDB : ("pesticide*" AND ("neuro*" OR "nervous")), puis, ("pesticide*" AND "oxidative stress") et enfin ("pesticide*" AND ("thyroid*" OR "thyrotoxic*")). Les trois algorithmes de recherche nous ont permis d'identifier 1646 substances chimiques variées parmi lesquelles 649 pesticides avec des

effets neuro- et/ou thyrotoxiques rapportés chez l'Homme et/ou les animaux.

(b) L'étape suivante a consisté à exclure des 649 pesticides ceux appartenant aux familles des OC, OP, pyréthriinoïdes et carbamates. Nous avons également exclu les pesticides pour lesquels les effets neurotoxiques chez l'Homme étaient uniquement limités à des symptômes non spécifiques tels que les céphalées, la fatigue ou les vertiges (192 pesticides restants). Après exclusion des doublons, il restait 149 pesticides d'intérêt présélectionnés.

2.3.1. Sélection des pesticides domestiques autorisés en Europe

Pour identifier les pesticides domestiques parmi les 149 présélectionnés, nous avons consulté la base de données européenne des produits chimiques ECHA (European Chemical Agency)¹⁹⁷. Seuls les pesticides autorisés ou en attente d'approbation au 24 mai 2019 (date de consultation du site pour cette revue systématique) avaient été retenus. Des 149 pesticides présélectionnés, nous avons retenu 24 pesticides domestiques (figure 14).

2.3.2. Sélection des pesticides agricoles autorisés en Europe

Nous avons utilisé la base de données européennes sur les pesticides¹⁹¹ pour sélectionner les pesticides agricoles. Parmi les 149 pesticides présélectionnés, nous n'avons retenu que ceux autorisés ou en attente d'approbation au 24 Mai 2019. Lorsqu'un pesticide n'était pas trouvé dans cette base de données, nous utilisons un synonyme proposé dans la base de données américaine de molécules chimiques PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Les autres pesticides qui n'avaient pas de synonymes sur PubChem et qui restaient introuvables dans la base de données européenne étaient exclus. Des 149 pesticides présélectionnés, il restait ainsi 85 pesticides agricoles. Parmi ces 85 pesticides, nous avons décidé de ne garder que ceux auxquels la population européenne est plus susceptible d'être exposée. Pour cela nous avons dans un premier temps croisé ces 85 pesticides avec ceux listés comme prioritaires dans le rapport de l'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) portant sur les résidus de pesticides dans les aliments en Europe³⁶³. Dans ce rapport

de l'EFSA, 791 résidus de pesticides agricoles avaient été recherchés dans 84657 échantillons alimentaires dans les états membres de l'UE, l'Islande et la Norvège en 2016³⁶³. A la suite de ce premier croisement, il ne restait que 35 pesticides agricoles. Par la suite, nous avons fait un dernier croisement des 35 pesticides avec ceux indexés dans les CAG (« cumulative assessment groups ») pour la neurotoxicité (64 pesticides) et la thyrotoxicité (101 pesticides) établis par l'EFSA³⁶⁴. Les CAG sont des groupes de pesticides présentant des propriétés toxicologiques similaires dans un organe ou un système spécifique. A l'issue de ces différents croisements, il ne restait que 20 pesticides agricoles (figure 14).

2.3.3. Sélection finale des pesticides d'intérêt

Pour finaliser la sélection des pesticides d'intérêt, nous avons croisé séparément les 24 pesticides domestiques d'une part et les 20 pesticides agricoles d'autre part avec ceux ayant atteint au moins le niveau de détection dans les échantillons biologiques dans le cadre des études de biosurveillance des pesticides en Europe^{358,360}. Ce dernier croisement a été fait pour nous assurer que nos pesticides d'intérêt auxquels la population européenne est exposée peuvent être mesurables chez l'Homme. A l'issue de ce dernier croisement et après exclusion des pesticides doublons, nous avons finalement retenu 20 pesticides domestiques et/ou agricoles regroupés en 10 familles (figure 14).

2.4. Revue de la littérature sur les associations entre les expositions aux pesticides d'intérêt identifiés et le risque de trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant ou de phénotypes du TSA chez les rongeurs

2.4.1. Stratégie de recherche

Pour identifier les études publiées, nous avons utilisé la base de données PubMed sans aucune restriction sur la langue, la date de publication, ou le lieu géographique de l'étude. La recherche des études a été faite successivement pour chaque famille de pesticides, avec une dernière mise à jour des recherches en novembre 2019.

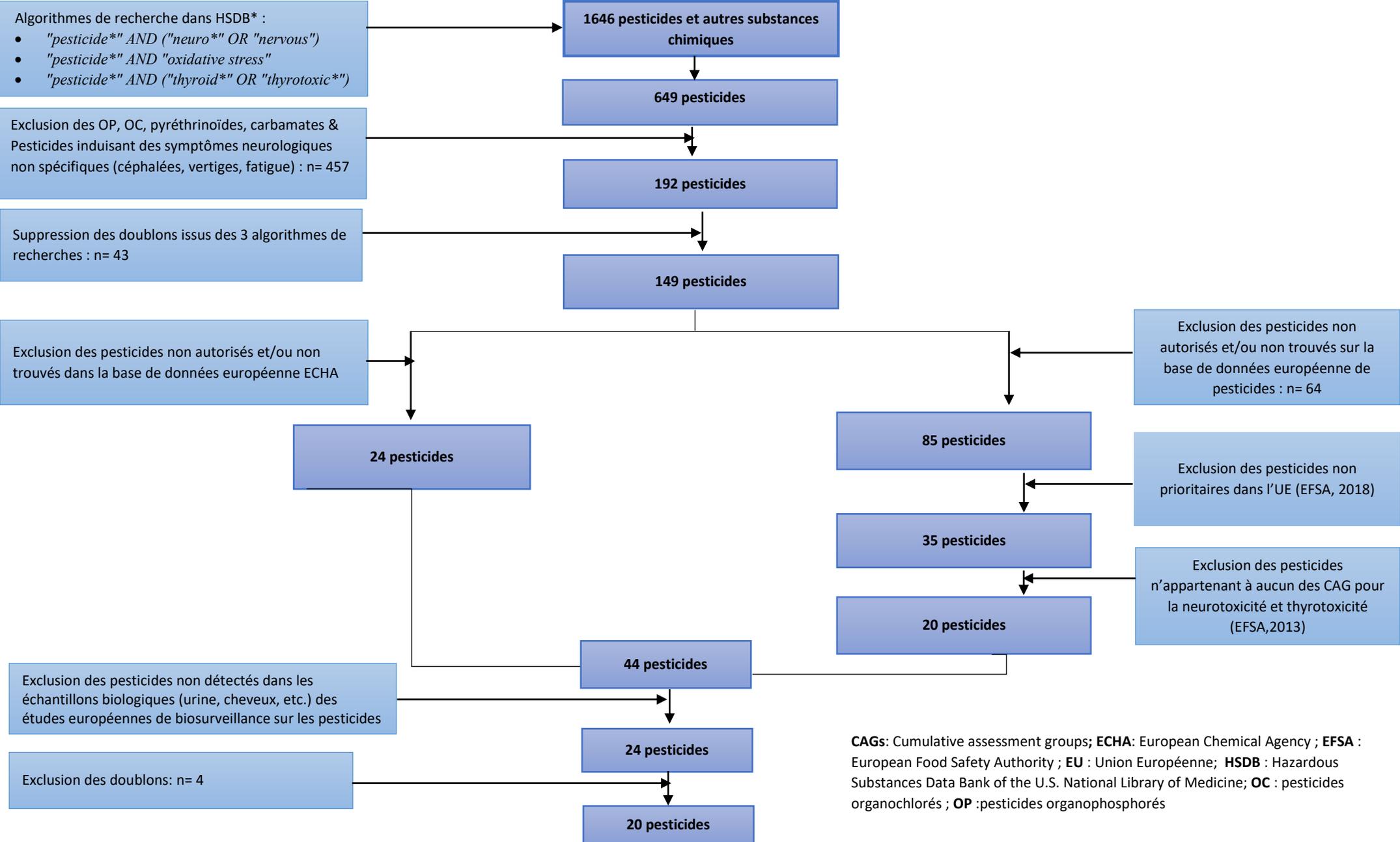


Figure 14. Processus de sélection des pesticides neuro-et thyrotoxiques (autres que les organochlorés, organophosphorés, pyréthriinoïdes et carbamates) auxquels la population européenne est exposée.

Nous nous sommes intéressés aux périodes précoces d'expositions qui correspondent aux périodes de vulnérabilités du cerveau aux toxiques environnementaux¹³⁷. Les termes suivants ont donc été entrés dans PubMed :

(a) **pour la population d'étude** : ("offspring" OR "neonatal" OR "in utero" OR "development*" OR "pregnan*" OR "gestational" OR "newborn" OR "prenatal" OR "perinatal" OR "fetus" OR "fetal")

(b) **pour le critère de jugement**: ("neuro*" OR "neurobehavior*" OR "neurodevelopment*" OR "developmental neurotoxicity" OR "motor" OR "cogniti*" OR "behavior*" OR "central nervous system" OR "brain" OR "autis*" OR "autism spectrum disorder*")

(c) **pour l'exposition**: ("nom de la famille de pesticide" OR "substance active de pesticide 1" OR "substance active de pesticide 2" OR ...), exemple: ("neonicotinoids" OR "imidacloprid" OR "acetamiprid" OR "clothianidin" OR "thiacloprid" OR "dinotefuran" OR "thiamethoxam").

Nous avons également utilisé la base de données Web of science (<http://apps.webofknowledge.com>) ainsi que la base de données américaine TOXLINE (Toxicology Literature Online) de la bibliothèque nationale de médecine des USA (<https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/toxline.htm>), avec une dernière mise à jour des recherches en novembre 2019. TOXLINE est une base de données qui regroupe les études sur les effets pharmacologiques, biochimiques, physiologiques et toxicologiques de nombreuses substances chimiques.

2.4.2. Eligibilité et sélection des études

Les critères d'éligibilité des études reposent sur les éléments PECO (Population, Exposition, Comparateur et Outcomes ou critère de jugement) présentés dans le tableau 5.

Tableau 5. Critères d'éligibilité des études présentés selon les éléments PECO.

Populations	Exposition	Comparateurs	Outcomes
<p>Populations d'étude :</p> <p>Etudes épidémiologiques Enfants, nouveau-nés, enfant à naître (<i>in utero</i>)</p> <p>Etudes <i>in vivo</i> rats, souris</p>	<p>Expositions aux pesticides neuro/thyrottoxiques autres que les OC, OP, pyréthriinoïdes et carbamates mesurés de façon directe (dosage biologique) ou indirecte (surveillance environnementales dans l'air, l'eau, poussières, etc. ; Questionnaire ou SIG)</p>	<p>Sujets peu ou pas exposés aux pesticides d'intérêt versus sujets exposés</p>	<p>Critère de jugement principal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etudes épidémiologiques : TSA • Études <i>in vivo</i> : Phénotypes du TSA regroupés en traits psychomoteurs (hyperactivité), cognitifs (inflexibilité cognitive, mémoire épisodique ou de travail) et Comportementaux (intérêts restreints, agressivité, anxiété, dépression)

Nous avons inclus toutes les études (a) originales disponibles en texte intégral en anglais, (b) épidémiologiques (cas-témoins, cohortes, transversales) et expérimentales *in vivo*. Pour les études *in vivo*, nous n'avons inclus que celles réalisées sur les rongeurs (rats ou souris) exposés aux pesticides d'intérêt par voie orale. Le choix de la voie orale chez le rongeur était basé sur les recommandations de l'agence américaine de la protection de l'environnement (US EPA) qui souligne que cette voie chez les rongeurs est la plus pertinente pour évaluer l'aptitude des études *in vivo* à soutenir l'évaluation des risques pour la santé humaine^{365,366}.

Nous avons exclu (a) les études *in vitro*, (b) celles qui n'ont fait que doser les pesticides dans les échantillons biologiques sans aucune analyse de nos critères de jugement, (c) celles portant sur les mélanges de pesticides et enfin, (3) celles relatives aux doses très élevées de pesticides survenant lors d'empoisonnement volontaires ou non.

2.4.3. Sélection des études

Le processus de sélection des articles a été fait selon les recommandations PRISMA³⁶¹. Le processus a débuté par une sélection des études sur la base de leur titre suivi de la lecture des résumés lorsque les titres n'étaient pas assez spécifiques. La dernière étape était la lecture intégrale de tous les articles inclus dans cette revue.

2.4.4. Extraction des données

Les informations suivantes ont été extraites des études incluses : (a) le nom de la substance active du pesticide, (b) nom des auteurs, année de publication et pays de l'étude, (c) design et population d'étude, méthodes statistiques, (d) méthode d'estimation de l'exposition, (e) critère de jugement et outils de mesure, et enfin, (f) les résultats principaux.

2.4.5. Risque de biais et niveau de preuve des études

Risque de biais

Pour évaluer le risque de biais des études épidémiologiques et *in vivo* incluses dans cette revue systématique, nous avons utilisé les critères de classification du NTP/OHAT³⁶². Cette classification est basée sur une approche à plusieurs niveaux (plus de détails en annexe de l'article publié, consultable en ligne car fichier top volumineux : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935120305399?via%3Dihub>) qui classe les études selon le risque de biais en :

Niveau 1 (N1) : risque de biais « définitivement faible » ou « probablement faible » pour les critères clés ET risque de biais « définitivement faible » ou « probablement faible » pour la plupart des autres critères applicables.

Niveau 2 (N2) : l'étude ne répond ni aux critères du niveau 1, ni niveau 3.

Niveau 3 (N3) : risque de biais « définitivement élevé » ou « probablement élevé » pour les critères clés ET risque de biais « définitivement élevé » ou « probablement élevé » pour la plupart des autres critères applicables.

Pour les études observationnelles et expérimentales, les domaines suivants (selon les recommandations du NTP/OHAT) ont été analysés lors de l'évaluation du risque de biais :

- **Biais de détection [élément clé]** : est-on sûr de la caractérisation de l'exposition ?
- **Biais de détection [élément clé]** : est-on sûr de la mesure/évaluation du critère de jugement ?
- **Biais de confusion [élément clé]** : la conception ou l'analyse de l'étude a-t-elle

- pris en compte les variables de confusion et de modification les plus importantes ?
- **Biais de sélection** : la sélection des participants à l'étude a-t-elle abouti à des groupes comparables OU la répartition entre les groupes (traités et contrôles) d'étude a-t-elle été suffisamment dissimulée (études expérimentales) ?
 - **Biais d'attrition/d'exclusion** : les données sur le critère de jugement étaient-elles incomplètes en raison de l'attrition ou de l'exclusion des sujets dans les analyses ?
 - **Biais de déclaration** :
 - **Biais de déclaration sélective** : tous les critères de jugement mesurés ont-ils été rapportés ?
 - **Conflit d'intérêts** : l'étude a-t-elle reçu un soutien financier d'une entreprise ou autre entité ayant un intérêt particulier ?
 - **Biais de performance [élément clé]**, uniquement pour les études expérimentales :
 - (a) Les conditions expérimentales étaient-elles identiques dans les groupes d'étude ? (b) Le personnel de recherche était-il aveugle aux groupes d'étude ?

Niveau de preuve de l'ensemble des études

Nous avons évalué la fiabilité des résultats de chaque étude et le niveau de preuve du corpus d'études grâce aux critères du NTP/OHAT³⁶² qui reposent sur les critères de causalité de Hill³⁶⁷. Cette évaluation permet, pour l'ensemble des études portant sur la même exposition et le même critère de jugement, de dégager un niveau de fiabilité dans l'ensemble des résultats des différentes études. La cotation du niveau de fiabilité des études a été faite en prenant en compte le design de l'étude, les facteurs pouvant augmenter ou réduire le niveau de confiance initial de chaque étude (plus de détails : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935120305399?via%3Dihub>). La cotation finale a permis de classer la fiabilité des études en 4 niveaux : «élevé», «modéré», «faible» et «très faible». Par la suite, la fiabilité de chacune des études a été convertie en niveau de preuve du corpus d'études classé en 5 niveaux : «élevé», «modéré», «faible», «preuve d'absence d'effet sur la santé» et «preuves insuffisantes».

3. Résultats

3.1. Sélection des pesticides d'intérêt

Le processus de sélection de nos pesticides d'intérêt a permis d'en identifier 20. Ces pesticides appartenaient à 10 familles : les aniline-pyrimidines, azoles, carboxamides, néonicotinoïdes, oxadiazines, phénylpyrazoles, phosphonoglycine, strobilurines, triazines et les herbicides dérivés de l'urée (tableau 6). Ces pesticides avaient principalement un usage agricole ou mixte (agricole et domestique) et étaient majoritairement des fongicides, insecticides/acaricides ou des conservateurs de matériaux (tableau 6).

3.2. Sélection des articles retenus pour cette revue systématique

Pour cette revue systématique, nous avons initialement obtenu 1330 articles via PubMed, 13 articles supplémentaires ont été trouvés sur TOXLINE, et aucun supplémentaire via Web of Science. Des 1343 articles, 536 portaient sur les phosphonoglycines, 517 sur les néonicotinoïdes, 121 sur les phénylpyrazoles, 73 sur les azoles, 27 sur les herbicides dérivés de l'urée, 21 sur les triazines, 18 sur les oxadiazines, 19 sur les strobilurines, 6 sur les carboxines et 5 sur les anilino-pyrimidines. Par la suite, nous avons exclu 691 études en raison du design de l'étude (études d'écotoxicité n=479, études *in vitro* n=89, revues n=45, rapports/commentaires n=11, évaluation des risques/surveillance environnementale n=55, études moléculaires/génétiques n=12), 38 en raison de l'exposition (pesticides non ciblés n=25, mélanges de pesticides n=8, substance autre qu'un pesticide n=2, exposition professionnelle n=3), 388 en raison de la population étudiée (populations cibles autres que des enfants n=1 ou rongeurs n=387) et 165 en raison du critère de jugement (càd pas le TSA chez l'enfant ou phénotypes du TSA chez les rongeurs).

Sur les 61 articles restants, après lecture intégrale du texte, nous avons exclu 7 sur la base du design de l'étude (étude *in vitro* n=1, évaluation des risques/surveillance environnementale n=6), 13 en raison de l'exposition (mélanges de pesticides n=8, pesticides non ciblés n=5), 20 en raison du critère de jugement et 3 sur la base d'une

voie d'exposition non ciblée dans les études *in vivo* (voie intraveineuse n=2, voie intrapéritonéale n=1). Nous avons de plus exclu une étude épidémiologique qui répondait aux critères d'inclusion car dans cette dernière, les analyses statistiques n'avaient pas été possibles en raison du nombre limité des cas de TSA (2 cas). Finalement, nous avons retenu 17 études dans cette revue systématique (figure 15). Elles sont résumées dans le tableau 7.

3.3. Caractéristiques des études incluses dans la revue

Les 17 études retenues dans cette revue systématique ont été publiées entre 2001 et 2019. Parmi elles, deux étaient des études épidémiologiques toutes conduites aux États-Unis, et 15 étaient des études *in vivo*. Les études ne portaient que sur quatre familles de pesticides (azoles, néonicotinoïdes, phénylpyrazole et phosphonoglycine) parmi les dix initialement identifiées.

3.3.1. Études épidémiologiques

Les deux études épidémiologiques de cette revue étaient des études cas-témoins^{165,272} portant sur les azoles, néonicotinoïdes et les phosphonoglycines. L'estimation des expositions aux pesticides dans ces études était basée sur des méthodes indirectes. Keil et al.²⁷² ont estimé les expositions aux néonicotinoïdes via des entretiens parentaux et Von Ehrenstein et al.¹⁶⁵ ont quant à eux estimé les expositions aux azoles et phosphonoglycines en quantifiant les pesticides utilisés sur des parcelles agricoles situées à une distance des domiciles définie *a priori*. Dans cette dernière étude, les auteurs ont utilisé les données publiques issues des registres qui recueillent les quantités de pesticides utilisées par chaque agriculteur, et les données locales des enquêtes d'utilisations des sols couplées au SIG. Le SIG a permis la projection de ces données dans un rayon défini autour de chaque domicile. Les variables d'exposition dans les deux études ont été dichotomisées (exposé vs non exposé).

Les fenêtres d'exposition et les facteurs d'ajustements dans les analyses statistiques étaient similaires dans les deux études.

Tableau 6. Pesticides (autres que les organochlorés, organophosphorés, pyréthriinoïdes et carbamates) auxquels la population européenne est exposée et dont les mécanismes physiopathologiques sur le neurodéveloppement conduisent au trouble du spectre de l'autisme.

Familles de Pesticides	Numéro CAS	NOAEL ^a de neurotoxicité chez les rongeurs (mg/kg/jour)	Pesticides agricoles	Pesticides domestiques	Utilisation selon la Cible	Mécanismes neurotoxiques conduisant au TSA	
						Neurotoxicité directe	Neurotoxicité indirecte
Anilino-Pyrimidine							
Pyrimethanil	53112-28-0	-	X		Fongicide	-	Perturbation des hormones thyroïdiennes sériques: diminution de la T4, augmentation des taux sériques de TSH ³⁶⁸
Azoles							
Cyproconazole	94361-06-5	-	X	X	Fongicide Conservateur de matériaux	-	Perturbation des hormones thyroïdiennes sériques via une induction présumée d'enzymes hépatiques ³⁶⁴
Myclobutanil	88671-89-0	-	X		Fongicide	-	Thyrotoxicité : mécanisme non connu ³⁶⁴
Tébuconazole	107534-96-3	-	X	X	Fongicide Conservateur de matériaux	-	Thyrotoxicité : mécanisme non connu ³⁶⁴
Thiabendazole	148-79-8	-	X	X	Fongicide Conservateur de matériaux	-	Perturbation des hormones thyroïdiennes sériques via une induction présumée d'enzymes hépatiques ³⁶⁴
Triadimenol	55219-65-3	NA	X		Fongicide	Mécanisme inconnu: augmentation probable du renouvellement de la dopamine dans les voies de la dopamine cérébrale nigrostriatale et mésolimbique ³⁶⁴	-

Carboxamides							
Boscalid	188425-85-6	-	x		Fongicide	-	Perturbation probable de l'hormone thyroïdienne sérique via une induction présumée d'enzymes hépatiques ³⁶⁹
Neonicotinoïdes							
Acetamipride	135410-20-7	Neurotoxicité subchronique: 14,8 / 16,3 (mâle/femelle)	x	X	Insecticides Acaricides	Agoniste du récepteur de l'acétylcholine nicotinique (nAChR) ³⁶⁴	Perturbation probable des hormones thyroïdiennes sériques: augmentation des taux sériques de T3, T4 ³⁷⁰
Clothianidin	210880-92-5	Neurotoxicité subchronique: 60,0 / 71,0 (mâle/femelle)		X	Insecticides Acaricides Conservateur de matériaux	Agoniste du nAChR ³⁶⁴	-
Dinotefuran	165252-70-0	Neurotoxicité subchronique: 33,0 / 40,0 (mâle/femelle)		X	Insecticides Acaricides	Agoniste du nAChR ³⁶⁴	-
Imidaclopride	138261-41-3	Neurotoxicité subchronique: 9,0	x	X	Insecticides Acaricides	Agoniste du nAChR ³⁶⁴ Stress oxydatif ³⁷¹	-
Thiaclopride	111988-49-9	Neurotoxicité subchronique: 24,2 / 27,9 (mâle/femelle)	x	X	Insecticide Conservateur de matériaux	Agoniste du nAChR ³⁶⁴	-
Thiamethoxam	153719-23-4	Neurotoxicité subchronique : 34,5		X	Insecticides Acaricides Conservateur de matériaux	Agoniste du nAChR ³⁶⁴	Perturbation probable des hormones thyroïdiennes sériques via une induction présumée d'enzymes hépatiques ³⁶⁴

Oxadiazine							
Indoxacarb	173584-44-6	Neurotoxicité subchronique: 0,57 / 0,68 (mâle/femelle)	x	X	Insecticide	Blocage présumé des canaux sodiques chez les insectes ³⁶⁴	-
Phénylpyrazoles							
Fipronil	120068-37-3	Neurotoxicité et effets systémiques: 0,3		X	Insecticides Acaricides	Blocage du passage des ions chlorure à travers le récepteur GABA ³⁶⁴	Perturbation des hormones thyroïdiennes sériques: diminution des taux sériques de T3 et / ou T4 ³⁶⁴
Phosphonoglycine							
Glyphosate	1071-83-6	Neurotoxicité subchronique: 1546,5 / 1630,6 (mâle/femelle)	x		Herbicide	Excitotoxicité du glutamate ³⁷² Stress oxydatif ³⁷²	Perturbation des hormones thyroïdiennes sériques: diminution des taux sériques de TSH ³⁷³
Strobilurines							
Azoxystrobin	131860-33-8	Neurotoxicité subchronique: NOAEL: NA mais NOEL=38,5 (mâle/femelle)	x	X	Fongicide Conservateur de matériaux	-	Thyrotoxicité: mécanisme non connu ³⁶⁴
Triazine							
Terbuthylazine	5915-41-3	Neurotoxicité subchronique: 7,0 / 8,0 (mâle/femelle)	x		Herbicide	Stress oxydatif ³⁷⁴	Perturbation des hormones thyroïdiennes sériques: augmentation de la croissance des cellules GH3 dépendant de l'hormone thyroïdienne ³⁷⁵
Herbicides dérivés de l'urée							
Diuron	330-54-1	Neurotoxicité subchronique: NA	x	x	Herbicide	Stress oxydatif	-

					Conservateur de matériaux	(TOXNET, https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~xB8YXb:1)	
Isoproturon	34123-59-6	Neurotoxicité subchronique: NA		X	Conservateur de matériaux	Stress oxydatif (TOXNET, https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~xB8YXb:5)	-

Notes :

^a les NOAEL et NOEL de ce tableau proviennent des fiches d'information de l'Agence américaine de protection de l'environnement (US EPA) disponibles sur <https://www.epa.gov/>

NA : information non disponible

Numéro CAS : numéro d'enregistrement unique d'une substance chimique auprès de la banque de données du « Chemical Abstracts Service (CAS) », une division de l'« American Chemical Society » (ACS).

NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) est le niveau de dose/concentration le plus élevé d'une substance qui, dans des conditions d'exposition définies, ne provoque aucun effet indésirable observable/détectable sur la morphologie, la capacité fonctionnelle, la croissance, le développement ou la durée de vie des animaux testés.

NOEL (No Observable Effect Level) est la dose ou le niveau d'exposition le plus élevé d'une substance ou d'un matériau qui ne produit aucun effet toxique notable sur les animaux testés.

TSA : Trouble du spectre de l'autisme

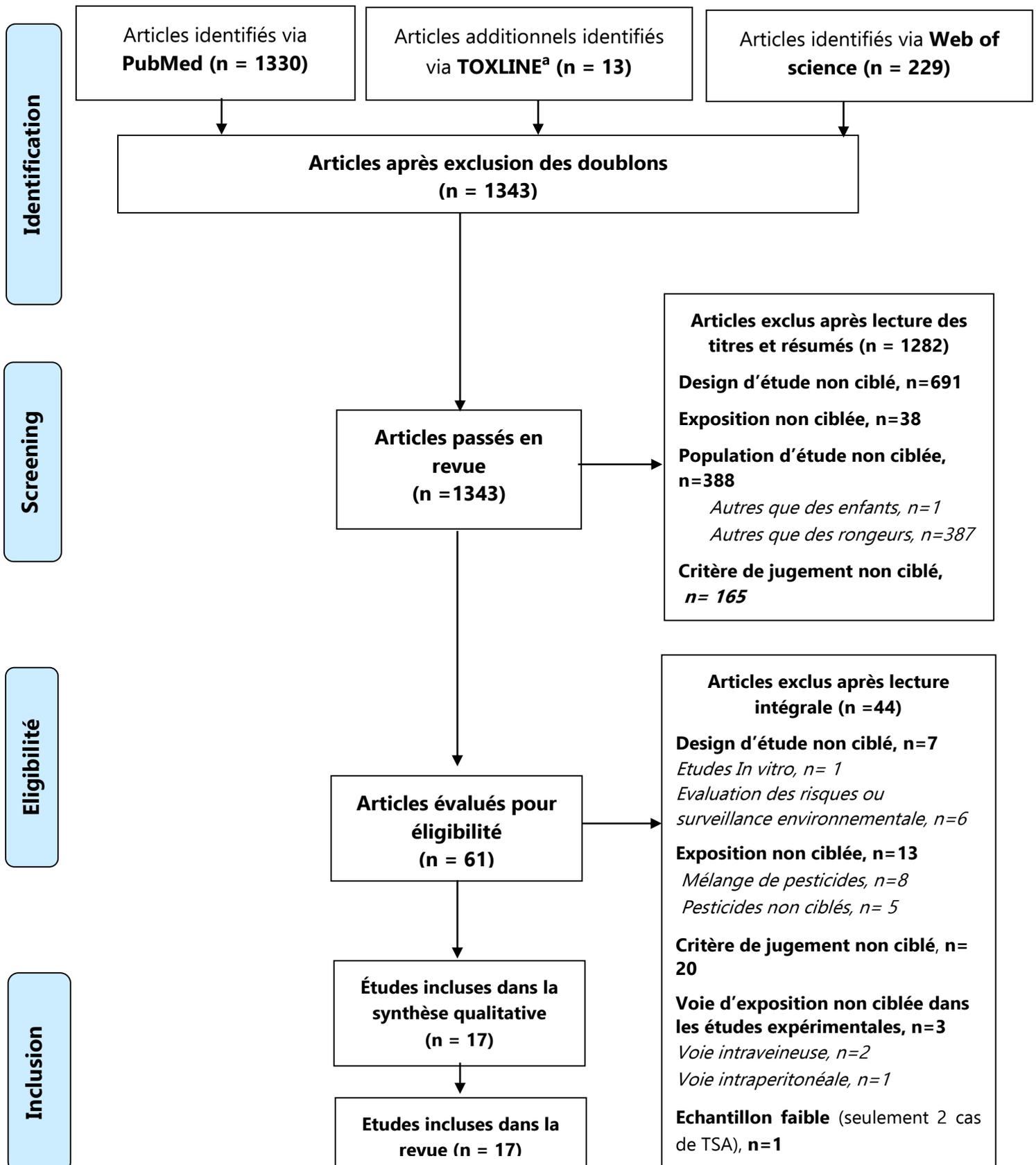


Figure 15. Diagramme de sélection des articles (selon les recommandations PRISMA) sur les expositions précoces aux pesticides (autres que les organochlorés, organophosphorés, pyréthriinoïdes et carbamates) et le risque de TSA chez l'enfant ou de phénotypes du TSA chez les rongeurs.

Note: ^aTOXLINE (Toxicology Literature Online): base de données américaine de la "National Library of Medicine".

Tableau 7. Résumés des études épidémiologiques et *in vivo* incluses dans cette revue systématique et portant sur l'exposition précoces aux pesticides (autres que les organochlorés, organophosphorés, pyréthrinoïdes et carbamates) et le risque de TSA chez les enfants ou les phénotypes du TSA chez les rongeurs.

Substance active de pesticide	Auteurs, année (pays)	Design & population de l'étude Méthodes statistiques	Estimation de l'exposition	Critère de jugement et mesure	Résultats principaux
Azoles					
1°) Etudes épidémiologiques					
Myclobutanil	Von Ehrenstein et al. 2019 ¹⁶⁵ (USA)	Etude cas-contrôle 2961 enfants TSA (445 avec DI) Les contrôles provenaient du registre des naissances 1 cas pour 10 témoins appariés sur le sexe et l'année de naissance Variables d'ajustement : sexe, année de naissance, âge/ niveau d'études/ethnie de la mère de la mère, NOx	Variable d'exposition : proximité résidentielle aux parcelles agricoles traitées aux pesticides (exposé) vs non exposé dans un rayon de 2000m autour des domiciles. Estimation des expositions : SIG utilisant les adresses de résidence et les emplacements des parcelles agricoles + données locales d'application de pesticides (rapports CA-PUR) Fenêtres d'exposition : période prénatale et première année de vie	TSA rapporté dans le registre du département californien des services développementaux, diagnostic basé sur les critères du DSM-IV-R	Expositions prénatales & tous les cas de TSA) : OR (95%IC) = 1,04 (0,96- 1,12) Expositions 1 ^{ère} année de vie & tous les cas de TSA) : OR (95%IC) = 1,01 (0,93 – 1,09) Expositions prénatales & TSA+DI : OR (95%IC) = 1,32 (1,09 - 1.60) 1ere année de vie & TSA+DI : OR (95%IC) = 1,27 (1,05 – 1,54)
2°) Etudes <i>in vivo</i>					
Tebuconazole	Moser et al. 2001 ³⁷⁶ (USA)	Etude expérimentale chez le rat. F0: Rates Sprague-Dawley enceintes (JG 4-5): n ≥ 15/dose	Tebuconazole (degré de pureté : 97.4%) donné aux rates enceintes F0 (de JG14 à JPN 7), puis à la progéniture F1 (jusqu'au JPN 42) :	Intégrité neurologique : batterie d'observation fonctionnelle (BOF). Activité mortice: chambre automatisée en forme de huit & "open-field test".	Par rapport au groupe témoin, dans la population F1, l'apprentissage de la position de la plate-forme dans le labyrinthe aquatique de Morris pour les mâles et femelles était plus lent. Les autres paramètres neurologiques et

		F1 (males & femelles): 10 rats/dose/sexe & 8 rats/sexe à la dose la plus élevée	-0 mg/kg/jour au groupe contrôle & - 6, 20, 60 mg/kg/jour au groupe traité	Réponses sensorimotrices : variété de stimuli dans le cadre du « open field test ». Tâche d'apprentissage et de mémoire : test d'évitement passif aux JPN56–69 Apprentissage spatial et mémoire de travail : Labyrinthe aquatique de Morris (entraînement spatial et essai de sonde) débutant au JPN74.	comportementaux n'étaient pas significativement différents.
Thiabendazole	Tanaka 2001 ³⁷⁷ (Japon)	Etude expérimentale chez la souris F0: souris mâle & femelle (4 semaines d'âge) achetées à Charles River Japan Inc. F1 (mâles & femelles) : Groupe traité : 60 souris (10/sexe/groupe) Groupe contrôle: 20 souris (10/sexe)	Thiabendazole (degré de pureté : > 99%) donné à l'âge 5 semaines à la génération F0 à l'âge de 9 semaines dans la génération F1 à des concentrations alimentaires de : - 0% dans le groupe contrôle & -0,031% dans le groupe "faible dose" - 0,125% dans le groupe "dose moyenne" - 0,5% dans le groupe "dose-élevée"	Paramètres du développement comportemental : - Redressement de la surface aux JPN4 & 7 -Géotaxie négative JPN4 & 7 aux PND 4 et 7 -Évitement des falaises au JPN7 -Comportement de nage aux JPN4 & 14 -Orientation olfactive au JPN14 Comportement exploratoire : système d'analyse des mouvements des animaux (ANIMATE AT-420) à 8 semaines d'âge dans la génération F0 et à 3 & 8 semaines d'âge dans la génération F1. Apprentissage spatial : labyrinthe en T de type Biel à l'âge de 7 semaines dans la génération F1	Par rapport au groupe témoin, les souris du groupe "dose-élevée" (équivalent à 700±1800 mg/kg/jour) ont montré : - des différences dans les paramètres du développement comportemental : dans les deux sexes, le redressement de la surface était significativement retardé au JPN7 et le mouvement des membres nageurs et l'orientation olfactive étaient significativement réduits au JPN14. - des différences dans le comportement exploratoire : à 3 semaines d'âge dans la génération F1, le temps vertical et le nombre de défécations étaient significativement diminués, suggérant une diminution de l'émotivité. - aucun effet indésirable du thiabendazole sur les performances dans le labyrinthe en T.

Néonicotinoïdes

1°) Etudes épidémiologiques

Imidaclopride (IMI)	Keil et al. 2014 ²⁷² (USA)	Etude cas-contrôle 407 enfants TSA & 262 contrôles issus de la population générale Appariés sur l'âge, le sexe et la région de naissance Etude CHARGE Variabes d'ajustement: Niveau études /ethnie mère, parité, propriétaire animal domestique pendant la grossesse, sexe, âge, région de naissance de l'enfant	Variable d'exposition : Utilisation maternelle d'imidaclopride (médicaments contre les puces et les tiques contenant IMI (≈ 9 unité): exposé (usage domestique) vs non exposé Ou utilisatrice occasionnelle (quelques mois pendant la grossesse) ou utilisatrice fréquente (toute la période prénatale) vs non exposé Estimation exposition : entretien téléphonique des mères Fenêtres d'exposition : 3 mois avant la conception jusqu'aux 3 ans des enfants.	TSA rapporté dans le registre du département californien des services développementaux, diagnostic basé sur les critères du DSM-IV-R Confirmation du statut TSA avec ADOS & ADI-R	Exposition prénatale et risque de TSA (exposé vs non exposé): OR (95%IC) = 1,3 (0,78-2,2). OU risque augmenté à 2,0 (95%IC : 1,0-3,9) lors de l'analyse « utilisatrices fréquentes vs non exposées ». OR plus élevé pour les expositions pendant la période prénatale que pendant la période avant la conception et les trois premières années de vie.
Imidaclopride	Von Ehrenstein et al. 2019 ¹⁶⁵ (USA)	Etude cas-contrôle 2961 enfants TSA (445 avec DI) Les contrôles provenaient du registre des naissances 1 cas pour 10 témoins appariés sur le sexe et l'année de naissance Variabes d'ajustement : sexe année de naissance, âge, niveau d'études, ethnie de la mère de la mère, NOx	Variable d'exposition : proximité résidentielle aux parcelles agricoles traitées aux pesticides (exposé) vs non exposé dans un rayon de 2000m autour des domiciles. Estimation des expositions : SIG utilisant les adresses de résidence et les emplacements des parcelles agricoles + données locales d'application de pesticides (rapports CA-PUR) Fenêtres d'exposition : période prénatale et première année de vie	TSA rapporté dans le registre du département californien des services développementaux, diagnostic basé sur les critères du DSM-IV-R	Expositions prénatales & tous les cas de TSA : OR (95%CI) = 0,93 (0,86 – 1,00) Expositions 1ere année de vie & tous les cas de TSA : OR (95%CI) = 0,95 (0,88 – 1,02) Les résultats pour les deux fenêtres d'expositions étaient similaires dans le sous-groupe des TSA+DI
2°) Etudes <i>in vivo</i>					

Acetamipride	Sano et al. 2016 ³⁷⁸ (Japon)	<p>Etude expérimentale chez la souris (mâle & femelle)</p> <p>Souris/groupes : 18 dans le groupe contrôle, 19 dans le groupe "faible dose" & 20 dans le groupe « dose élevée » pour l'étude des comportements agressifs & émotionnels chez le mâle.</p> <p>13 dans le groupe contrôle, 11 dans le groupe « faible dose », 13 dans le groupe « dose élevée » pour l'étude de la flexibilité comportementale.</p>	Acetamipride (degré de pureté : NR) donné de PG6 au JL21 : <ul style="list-style-type: none"> -0 mg/kg dans le groupe contrôle -1.0 mg/kg dans le groupe "faible - 10,0 mg/kg dans le groupe "dose élevée" 	<ul style="list-style-type: none"> -Comportement agressif chez les mâles (poursuite, boxe, lutte, morsure, cliquetis de la queue et attaque latérale offensive) : test du résident-intrus -Comportements émotionnels : test de transition lumière-obscurité (LDT) pour les souris mâles et femelles -Capacité d'apprentissage spatial, flexibilité comportementale et impulsivité (mâles et femelles) : IntelliCage 	Par rapport au groupe témoin, les souris exposées à l'acétamipride ont présenté : <ul style="list-style-type: none"> - augmentation significative des comportements agressifs des mâles dans le groupe « faible dose » uniquement. - chez les mâles uniquement, plus de temps passé dans le compartiment lumineux dans le test LDT reflétant non seulement une diminution de l'anxiété, mais aussi une hyperactivité dans des conditions de stress spécifiques. - aucune différence dans la capacité d'apprentissage spatial, la flexibilité comportementale et l'impulsivité à l'âge adulte dans les deux sexes
Clothianidin	Tanaka 2012a ³⁷⁹ (Japon)	<p>Etude expérimentale chez les souris mâles & femelles (âgées de 4 semaines)</p> <p>Groupe traité : 60 souris (10/sexe/groupe)</p> <p>Groupe contrôle (20 souris: 10/sexe)</p>	Clothianidin (degré de pureté : >99.0%) de l'âge de 5 semaines dans la génération F0 à 11 semaines dans la génération F1 aux doses alimentaires de : <ul style="list-style-type: none"> -0% dans le groupe contrôle & -0,003% -0,006% (équivalent à 9–33 mg/kg/jour) -0,012%, dans les groupes traités 	<ul style="list-style-type: none"> Paramètres du développement comportemental : - Redressement de la surface aux JPN4 & 7 - Géotaxie négative aux JPN4 & 7 - Évitement de falaise au JPN7 - Comportement de nage aux JPN7 & 14 - Orientation olfactive au JPN14 Comportement exploratoire : système d'analyse des mouvements des animaux SCANET CV-40 à 8 semaines d'âge dans la génération F0, et à 3 et 8 semaines d'âge dans la génération F1. Apprentissage spatial : labyrinthe en T de type Biel à l'âge de 7 semaines dans la génération F1. 	<ul style="list-style-type: none"> Dans la génération F0 Dans le comportement exploratoire, une augmentation significative du temps moyen de déplacement, du nombre & temps d'élevages chez les mâles adultes Dans la génération F1 - paramètres de développement comportemental chez les femelles : redressement de surface accéléré dans le groupe « faible dose », géotaxie négative accélérée (indicative du développement de la coordination motrice) lié à l'effet-dose, développement retardé de l'angle de la tête à la nage (indicatif du sens de l'équilibre) dans les groupes « faible » & « moyenne dose » - Paramètres de développement comportemental chez les mâles : développement retardé de l'angle de la

					<p>tête à la nage (effet lié à la dose), temps accéléré pour l'orientation de l'olfaction dans le groupe recevant la dose moyenne.</p> <p>-Comportement exploratoire : augmentation du nombre d'élevage des femelles et du temps de déplacement des mâles en fonction de la dose.</p> <p>-Apprentissage spatial : pas de différences entre les groupes.</p>
Clothianidin	Tanaka 2012b ³⁸⁰ (Japon)	<p>Etude expérimentale chez la souris</p> <p>Souris mâles et femelles (4 semaines d'âge)</p> <p>Groupe traité : 30 souris femelles (10/groupe)</p> <p>Groupe témoin: 10 souris femelles</p>	<p>Clothianidin (degré de pureté : >99%) donné pendant les périodes de gestation et de lactation aux souris à des concentrations alimentaires de :</p> <p>-0% dans le groupe contrôle &</p> <p>- 0,002%, 0,006%, 0,018%, dans le groupe traité.</p>	<p>Paramètres de développement comportemental :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Redressement de surface aux JPN4 et 7 - Géotaxie négative aux JPN4 et 7 - Évitement de falaise au JPN7 - Comportement de nage aux JPN7 et 14 - Orientation olfactive sur PND 14 <p>Le comportement des souris a été mesuré dans un système d'analyse des mouvements des animaux SCANET CV-40 de 9 semaines à 10 semaines d'âge dans la génération F1 (descendance)</p>	<p>Par rapport au groupe témoin, les souris du groupe traité ayant reçu à dose la plus élevée ont montré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un redressement de surface accéléré significatif au JPN7 dans F1 - une augmentation de l'activité dans le comportement exploratoire à 3 semaines d'âge
Clothianidin	Ozdemir et al. 2014 ³⁸¹ (Turquie)	<p>Etude expérimentale chez des rats albinos Wistar</p> <p>* Dans l'étude sur les effets du CLO sur des modèles de rats mâles juvéniles (nouveau-nés)</p> <p>Groupe traité : 12 rats (4/groupe)</p> <p>Groupe témoin : 4 rats</p> <p>* Dans l'étude des effets du CLO sur les modèles de rats</p>	<p>Clothianidin (degré de pureté : NR) donné à partir du 7ème jour chez les modèles de rats juvéniles et pendant une période de 3 mois chez les modèles adultes et juvéniles, à des doses alimentaires de :</p> <p>- 0 mg/kg dans le groupe contrôle</p> <p>- 2, 8, 24 mg/kg dans les groupes traités</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Apprentissage spatial : test de performance d'apprentissage du labyrinthe de Morris - Mémoire : test d'essai de sonde (Probe trial test) 	<p>Aucun changement dans la capacité d'apprentissage chez les rats adultes et nourrissons après l'administration de CLO.</p> <p>Dans le « Probe trial test » (consolidation de la mémoire), la mémoire était plus affectée dans le groupe de nourrissons ayant reçu une dose élevée de CLO par rapport au groupe témoin.</p>

		<p>mâles adultes (âgés de 8 à 9 semaines)</p> <p>Groupe traité : 18 rats (6/groupe)</p> <p>Groupe témoin : 6 rats</p>			
Imidaclopride	Kara et al. 2015 ³⁸² (Turquie)	<p>Etude expérimentale chez le rat albinos Wistar:</p> <p>Groupes traités et témoins</p> <p>-pour modèle infantile : mâles nouveau-nés (6/groupe)</p> <p>-pour modèle adulte : 24 rats mâles âgés de 8 à 9 semaines (6/groupe)</p>	<p>Imidaclopride (degré de pureté : NR) donné quotidiennement pendant une période de 3 mois à des modèles de rat infantile et adulte à des doses alimentaires de :</p> <p>-0 mg/kg in control group and</p> <p>-0,5, 2, 8 mg/kg, dans le groupe traité</p>	<p>Apprentissage spatial et consolidation de la mémoire : test de performance d'apprentissage du labyrinthe de Morris & ? « Probe trial test »</p>	<p>Dans le modèle de rat infantile, par rapport au groupe témoin :</p> <p>Diminution significative des compétences d'apprentissage aux doses de 2 et 8 mg/kg.</p> <p>Diminution significative de la consolidation de la mémoire à des doses de 8 mg/kg.</p> <p>Dans le modèle de rat adulte, par rapport au groupe témoin :</p> <p>Diminution significative des capacités d'apprentissage à une dose de 2 mg/kg.</p> <p>Altération significative de la consolidation de la mémoire à la dose de 8 mg/kg.</p>
Imidaclopride (Tatamida®)	Bhaskar et al. 2017 ³⁸³ (Inde)	<p>Etude expérimentale chez les souris albinos suisses (âge: NA)</p> <p>Groupes traités et témoins : 12 souris gravides/groupe, 15-17 souris F1/groupe</p>	<p>Exposition à l'imidaclopride (concentration : 17,8%) de la femelle allaitante du JPN1 au JPN28 à la dose alimentaire de :</p> <p>- 0 & 0,65 mg/kg/jour respectivement dans le groupe contrôle & traité</p>	<p>Mémoire de travail : test labyrinthe - T aux JPN29 & 63</p>	<p>Les résultats n'ont été rapportés que chez les descendants mâles.</p> <p>En comparaison avec le groupe témoin, il n'y avait pas d'altération significative de la mémoire de travail.</p>
Imidaclopride	Khalil et al. 2017 ³⁸⁴ (Egypte)	<p>Etude expérimentale chez le rat</p> <p>Groupes traités et témoins : 18 rats Sprague-Dawley adultes mâles (âgés de 3 mois) (6/groupe)</p>	<p>Imidaclopride (degré de pureté : 100%) donné pendant une période de 60 jours à des doses alimentaires de :</p> <p>-0 mg/kg/jour dans le groupe contrôle &</p>	<p>Comportement anxieux et activité locomotrice : « open field test » .</p> <p>Comportement dépressif : test de la nage forcée.</p>	<p>En comparaison au groupe témoin, il y avait :</p> <p>- une réduction de la fréquence des entrées et du temps passé dans l'arène centrale (signe d'anxiété) lors du « open field test », ainsi qu'une augmentation</p>

			-0,5 & 1,0 mg/kg/jour dans le groupe traité	<p>Coordination motrice et sens de l'équilibre en observant les performances de nage des souris</p> <p>Des tests ont été réalisés à la fin de la période expérimentale.</p>	<p>substantielle du toilettage dans le groupe à forte dose.</p> <p>-une augmentation du temps d'immobilité et une diminution du temps de nage (indicateur de dépression) dans les deux groupes exposés</p> <p>-Pas de différences dans les performances de natation entre les groupes.</p>
Phénylpyrazoles					
Etudes <i>in vivo</i>					
Fipronil (Regent®800WG)	Udo et al. 2014 ³⁸⁵ (Brésil)	<p>Etude expérimentale chez le rat Wistar: 15 mâles, 40 femelles (~ 90 jours)</p> <p>Appariement de rats : 2-3 femelles pour 1 mâle</p> <p>Groupes traités et témoins :</p> <p>Rats femelles gravides (10 / groupe)</p> <p>Descendants : (20/groupe, 10 mâles et 10 femelles)</p>	<p>Fipronil (degré de pureté : 80%) donné quotidiennement à des rates gravides du JG6 au JG20 à des doses alimentaires de :</p> <p>- 0 mg/kg/jour dans le groupe contrôle</p> <p>- 0,1, 1, 10 mg/kg/jour dans les groupes traités</p>	<p>Comportement maternel au JPN5 : paramètres actifs (latence pour le regroupement des portées, léchage de petits, auto-toilettage, etc.) & paramètres réflexifs (latence pour le premier vol stationnaire, etc.)</p> <p>Réflexes développementaux chez la progéniture du JPN2 au JPN35: réflexe de redressement de surface & réflexe de prise palmaire</p> <p>Du JPN5 au JPN35 : réflexe de géotaxie négatif</p>	<p>En comparaison au groupe témoin, il y avait :</p> <p>Pour les comportements maternels</p> <p>-une altération des paramètres actifs et réflexifs dans le groupe 0,1 mg/kg/jour</p> <p>- une réponse active stéréotypée dans le groupe 10 mg/kg/jour</p> <p>Pour les réflexes développementaux dans la descendance :</p> <p>-Un réflexe de géotaxie négatif retardé dans le groupe 0,1mg/kg/jour</p> <p>- une perte précoce de prise palmaire dans les groupes 0,1 & 1 mg/kg/jour</p>
Fipronil (Regent®800WG)	Godinho et al. 2016 ³⁸⁶ (Brésil)	<p>Etude expérimentale chez le rat Wistar : jeunes mâles</p> <p>Groupes traités et témoins : 10 rats/groupe</p>	<p>Fipronil (degré de pureté : 80%) donné pendant une période de 15 jours à des doses de :</p> <p>-0 mg/kg dans le groupe contrôle &</p> <p>-10, 30 mg/kg dans le groupe traité</p>	<p>Mémoire et apprentissage : « nouvelle tâche de reconnaissance d'objet » et de son indice de reconnaissance (proportion de temps que l'animal passe à explorer le nouvel objet par rapport à l'objet familier) et la « tâche de labyrinthe à huit bras radiaux »</p> <p>Activité locomotrice : « open field test »</p>	<p>Par rapport au groupe témoin, il y avait dans le groupe traité :</p> <p>Pour la mémoire :</p> <p>-une diminution de l'indice de reconnaissance du nouvel objet pour la mémoire à court et à long terme.</p> <p>- augmentation de la latence pour trouver de la nourriture, du nombre de</p>

					bras mal visités et du nombre de bras revisités (démontrant une perte de mémoire chez les animaux exposés) dans la tâche de labyrinthe à huit bras radiaux. - Aucune modification de l' activité locomotrice
Phosphonoglycine					
1°) Etudes épidémiologiques					
Glyphosate	Von Ehrenstein et al. 2019 ¹⁶⁵ (USA)	Etude cas-contrôle 2961 enfants TSA (445 avec DI) Les contrôles provenaient du registre des naissances 1 cas pour 10 témoins appariés sur le sexe et l'année de naissance Variables d'ajustement: sexe, année de naissance, âge, niveau d'études/ethnie de la mère de la mère, NOx	Variable d'exposition : proximité résidentielle aux parcelles agricoles traitées aux pesticides (exposé) vs non exposé dans un rayon de 2000m autour des domiciles. Estimation des expositions : SIG utilisant les adresses de résidence et les emplacements des parcelles agricoles + données locales d'application de pesticides (rapports CA-PUR) Fenêtres d'exposition : période prénatale et première année de vie	TSA rapporté dans le registre du département californien des services développementaux, diagnostic basé sur les critères du DSM-IV-R	Expositions prénatales & tous les cas de TSA : OR (95%CI) = 1,16 (1,06 – 1,27) Expositions 1ère année de vie & tous les cas de TSA : OR (95%CI) = 1,15 (1,05 – 1,26) Expositions prénatales & TSA+DI : OR (95%CI) = 1,33 (1,05 – 1,69) Expositions 1ère année de vie & TSA+DI: OR (95%CI) = 1,51 (1,18 – 1,92)
2°) Etudes <i>in vivo</i>					
Glyphosate (Roundup®)	Cattani et al. 2017 ³⁸⁷ (Brésil)	Etude expérimentale chez le rat Wistar Groupes expérimentaux et témoins : ≥6 rats/groupe (rates gravides) 4/groupe (descendants)	Roundup herbicide Original® (concentration de glyphosate : 360 g/L) donné du JG5 à la fin de la période de lactation (JPN21) aux doses alimentaires de : -0% pour le groupe contrôle -0,36% (≈70 mg /Kg/jour) dans le groupe traité	Au JPN60 : Activité motrice : « open field test » Coordination motrice et équilibre : test du Rotarod Comportement dépressif : test de la nage forcée	En comparaison au groupe témoin, les mâles exposés au glyphosate ont montré un temps d'immobilité prolongé et un temps réduit d'escalade dans le test de la nage forcée. Aucune différence entre les groupes lors du « open field test », du test du rotarod

			Puis du JPN22 au JPN60 chez les mâles de la descendance : -0% pour le groupe contrôle & -1% pour le groupe traité	Anhédonie : test de consommation de saccharose	et le test de consommation de saccharose
Glyphosate (Roundup®)	Ait Bali et al. 2017 ³⁸⁸ (Maroc)	Etude expérimentale chez des souris mâles suisses (1 mois d'âge) Groupes traités & témoins : 18 souris (6/groupe) en 3 groupes : Groupe1 : exposition aiguë Groupe2 : exposition subchronique Groupe3 : exposition chronique	Pesticide Roundup® (concentration de glyphosate : 360 g/l sous la forme de sel d'isopropylamine de glyphosate : 486 g/L) donné à des doses alimentaires de : -0 mg/kg/jour dans le groupe contrôle & - 250 mg/kg/jour pour le groupe1 (une administration) -500 mg/kg/jour pour les groupe2 et 3 (administration quotidienne pendant 6 et 12 semaines, respectivement)	Activité locomotrice et réactivité émotionnelle : « open field test » Comportement anxieux : test du labyrinthe surélevé Dépression : tests de suspension par la queue & d'éclaboussure	Par rapport au groupe témoin, les groupes traités exposés (en particulier le groupe2) ont montré : -une diminution significative de la distance totale parcourue, de la vitesse et du pourcentage de temps passé dans la zone centrale lors du « open field test » -une augmentation significative du temps d'immobilité et une diminution du temps de toilettage dans les tests de suspension de queue et d'éclaboussure
Glyphosate (Roundup®)	Ait Bali et al. 2018 ³⁸⁹ (Maroc)	Etude expérimentale chez des souris mâles suisses (1 mois d'âge) Groupes traités & témoins : 18 souris (6/groupe) en 3 groupes : Groupe1 : exposition aiguë Groupe2 : exposition subchronique Groupe3: exposition chronique	Pesticide Roundup® (concentration de glyphosate : 360 g/l sous la forme de sel d'isopropylamine de GLY : 486 g/L) donné à des doses alimentaires de : -0 mg/kg/jour dans le groupe contrôle & - 250 mg/kg/jour pour le groupe1 (une administration) -500 mg/kg/jour pour les groupe2 et 3 (administration quotidienne pendant 6 et 12 semaines, respectivement)	Activité locomotrice et réactivité émotionnelle : « open field test » Comportement anxieux : test du labyrinthe surélevé Dépression : tests de suspension par la queue & d'éclaboussure Comportement de toilettage : test d'éclaboussure	Par rapport au groupe témoin, les groupes traités ont montré : - une augmentation importante de l'indice d'anxiété lors du « Holm-Sidak post hoc test » - une diminution du temps de toilettage lors du test d'éclaboussure - augmentation significative du temps d'immobilité dans les groupes 2 & 3 lors du « open field test »

<p>Glyphosate (Glifloglex®)</p>	<p>Gallegos et al. 2016³⁹⁰ (Argentine)</p>	<p>Étude expérimentale chez des rats Wistar adultes mâles et femelles (âgés de 90 à 120 jours)</p> <p>Groupes traités et témoins : 30 souris (10/groupe)</p>	<p>Pesticide Glifloglex® (concentration de glyphosate : 48g de sel d'isopro-pylamine de GLY/100 cm³ de produit) donné aux rates gestantes du JG0 au sevrage (JPG21) au doses alimentaires de :</p> <p>-0 mg/kg/jour pour le groupe contrôle & for control group and, -100 mg/kg/jour dans le groupe 1, -200 mg/kg/jour dans le groupe 2</p>	<p>Chez la progéniture :</p> <p>Développement sensorimoteur au JPN3 :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Réflexe de redressement -Réflexe d'aversion aux falaises -Géotaxie négative -Ouverture des yeux et du conduit auditif <p>Activité motrice aux JPN45 & 90 : OFT</p> <p>Niveaux d'anxiété au JPN45 : OFT & au JPN90, test de labyrinthe « Plus »</p>	<p>Par rapport au groupe témoin, la progéniture des groupes traités a montré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un début précoce du réflexe d'aversion aux falaises et une ouverture précoce du canal auditif. Aucune différence statistique dans le développement de la géotaxie négative et du réflexe de redressement. - moins de croisement dans le labyrinthe (uniquement chez les femelles et pour la dose de glyphosate la plus élevée au JPN45, et chez les deux sexes et à toutes les doses au JPN90) ; Un nombre plus élevé d'épisodes de toilettage chez les mâles au JPN90. - augmentation du pourcentage de temps passé & nombre d'entrées élevés dans les bras ouverts du labyrinthe respectivement chez les femelles & les deux sexes au JPN90
--	---	--	--	---	--

Abréviations :

NR: Non renseigné dans l'article

ADOS: Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedules

CA-PUR: California state Pesticide Use Reporting

CHARGE study: Childhood Autism Risks from Genetics and Environment study

DI: déficience intellectuelle

DSM-IV-R: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, revised

JG : jour gestationnel

JL : jour lactationnel

JPN : jour post natal

NOx : oxydes d'azote

PG : période gestationnelle

SIG : système d'information géographique

TSA : trouble du spectre de l'autisme

WISC-IV: Wechsler Intelligence Scale for Children, fourth edition

Elles ont analysé les effets des expositions aux pesticides pendant les périodes préconceptionnelle²⁷², prénatale^{165,272}, et les premières années de vie des enfants^{165,272}. Les facteurs de confusion pris en compte dans les analyses statistiques de ces deux études étaient principalement le sexe et l'âge des enfants, le niveau d'éducation des mères^{165,272}, et également l'âge maternel à la naissance de l'enfant¹⁶⁵.

3.3.2. Etudes *in vivo*

Les études *in vivo* ont réalisé des tests permettant de détecter les phénotypes du TSA chez les modèles génétiques de rongeurs¹⁷². Les interactions sociales ont été évaluées en observant les comportements agressifs des rongeurs au cours du test du résident-intrus (resident-intruder test)³⁷⁸. Ce test consiste à observer le comportement du rongeur lorsque qu'une autre souris pénètre dans son environnement. Les intérêts restreints ont été évalués à l'aide du « Open field Test » (OFT)^{376,384,386-390}. L'OFT est un test consistant à placer les souris dans une grande boîte lumineuse, puis le temps passé dans les zones centrale et périphérique est quantifié. Les intérêts restreints peuvent consister à une diminution du comportement exploratoire des souris étudiées. L'OFT était également utilisé pour tester l'hyperactivité et les comportements anxieux des rongeurs. D'autres tests, tels que le test du labyrinthe (« elevated plus maze »)³⁸⁸⁻³⁹⁰ ou test de l'exploration lumière-obscurité³⁷⁸ basée sur la préférence innée des rongeurs pour les petits espaces sombres et fermés, ont également été utilisés pour mesurer le comportement anxieux. Le comportement dépressif a été évalué à l'aide des tests de la nage forcée (« forced swim test »)^{384,387} et de la suspension par la queue^{388,389}. Les capacités d'apprentissage et les déficits de mémoire ont été principalement évalués en observant le comportement des rongeurs dans des labyrinthes (« Morris water maze test » et le « probe trial », « water T-maze test »)^{376,379-383}, et/ou un test de reconnaissance des objets³⁸⁶. Enfin, certaines études *in vivo* ont étudié le neurodéveloppement général des rongeurs en analysant leur développement sensorimoteur^{376,379,380,384,385,390}.

Les expositions aux pesticides dans les études *in vivo* avaient principalement lieu

pendant les périodes de gestation et de lactation et les différents tests d'évaluation des phénotypes du TSA sur la progéniture se déroulaient quant à eux des premiers jours de vie jusqu'au sevrage^{380,383,385,386,390} ou un peu plus tard^{376,377,379,387}. Certaines études ont exclusivement étudié les effets de l'exposition postnatale aux pesticides chez les jeunes rongeurs^{381,382,386}, avec des périodes d'exposition allant du 15^e jour à trois mois après la naissance. Pour l'imidaclopride en particulier, composé de la famille des néonicotinoïdes, la population d'étude était limitée aux rongeurs mâles³⁸²⁻³⁸⁴. Les doses administrées variaient entre les différentes études.

Concernant les doses d'exposition aux pesticides, certaines études ont choisi d'étudier les effets d'une exposition à de très faibles doses. Dans ces études, les groupes expérimentaux étaient exposés à des doses inférieures aux NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) définis pour chaque composé dans la base de données TOXNET (<https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/toxline.htm>)^{383,384,387}; D'autres études se sont concentrées sur les effets à faibles (similaires aux NOAEL)^{376,378,382,388-390} ou à fortes doses de pesticides (supérieures aux NOAEL)^{377,379,380,385,386}.

3.4. Revue des études sur les associations entre les expositions précoces aux pesticides d'intérêt et le risque de TSA chez les enfants ou les phénotypes du TSA chez les rongeurs

3.4.1. Famille des azoles

Myclobutanil

(a) Etudes épidémiologiques

Nous n'avons trouvé qu'une étude épidémiologique, cas-témoin, menée en Californie chez 2961 enfants avec TSA et 35370 témoins¹⁶⁵. Dans cette étude, les enfants avec TSA étaient identifiés à partir du registre du département des services développementaux de Californie. Le diagnostic du TSA était basé sur les critères du DSM-IV-R⁸. Les enfants étaient considérés comme exposés au myclobutanyl si ce dernier avait été appliqué sur des parcelles agricoles dans un rayon de 2000m autour de leur domicile pendant la période prénatale et la première année de vie. Une

association non significative a été trouvée entre l'exposition prénatale au myclobutanil et le risque de TSA chez les enfants (OR=1,04, IC95% : 0,96-1,12). Toutefois, cette association devenait significative lorsque le TSA était associé à une DI (OR=1,32 ; IC95% : 1,09-1,60)¹⁶⁵.

(b) Etudes *In vivo*

Aucune étude *in vivo* ne répondait à nos critères d'inclusion.

Tébuconazole

(a) Etudes épidémiologiques

Aucune étude épidémiologique ne répondait à nos critères d'inclusion.

(b) Etudes *In vivo*

Moser et al.³⁷⁶ ont étudié chez le rat les effets des expositions au tébuconazole sur l'intégrité neurologique, l'activité motrice, les réponses sensorimotrices, l'apprentissage et la mémoire. Les résultats de cette étude expérimentale ont montré qu'une exposition prénatale suivie d'une exposition postnatale précoce à des doses équivalentes à la NOAEL (20-60 mg/kg/jour) peuvent induire des altérations de l'apprentissage spatial et de la mémoire de travail chez le rat³⁷⁶.

Thiabendazole

(a) Etudes épidémiologiques

Aucune étude épidémiologique ne répondait à nos critères d'inclusion.

(b) Etudes *In vivo*

Tanaka en 2001³⁷⁷ a étudié les effets des expositions pré- et postnatales au thiabendazole sur le développement sensorimoteur, le comportement exploratoire et l'apprentissage chez la souris. Comparé au groupe contrôle, les souris exposées avant et après la naissance à une dose équivalente à 700 ± 1800 mg/kg/jour de thiabendazole (>NOAEL) présentaient un retard du développement sensorimoteur et une diminution de l'émotivité lors du test du comportement exploratoire³⁷⁷.

Cyproconazole et triadiménol

Aucune étude épidémiologique ni *in vivo* ne répondait à nos critères d'inclusion.

3.4.2. Famille des néonicotinoïdes

Acetamipride

(a) Etudes épidémiologiques

Aucune étude épidémiologique ne répondait à nos critères d'inclusion.

(b) Etudes *in vivo*

Dans cette étude, Sano et al.³⁷⁸ ont exposé les souris mâles à des doses de 1,0 mg/kg d'acétamipride (<NOAEL) pendant la période prénatale et durant l'allaitement et ont étudié leurs comportements et fonctions cognitives. Par rapport au groupe témoin, les souris exposées présentaient une diminution du seuil d'anxiété, une hyperactivité et une augmentation des comportements agressifs. Toutefois, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes dans les capacités d'apprentissage spatial, la flexibilité comportementale ou l'impulsivité à l'âge adulte³⁷⁸.

Clothianidin

(a) Etudes épidémiologiques

Aucune étude épidémiologique ne répondait à nos critères d'inclusion.

(b) Etudes *in vivo*

En 2012 Tanaka a mené deux études expérimentales chez les souris dans le but d'étudier les effets d'une exposition précoce à des doses variant de 4 à 33 mg/kg/jour de clothianidin (similaire à la NOAEL) sur le développement sensorimoteur et le comportement exploratoire. Dans la première étude, les souris étaient exposées du début de la gestation à la fin de la période de lactation³⁸⁰ tandis que dans la deuxième étude, il a poursuivi les expérimentations en exposant la progéniture jusqu'à leur 11^e semaine de vie³⁷⁹. Les deux études ont montré chez la progéniture, une accélération du développement sensorimoteur dans les premiers jours postnataux dans les groupes exposés, ainsi qu'une augmentation de la motricité à trois semaines de vie. Cette activité sensorimotrice accrue était également observée à huit semaines de vie (fin du sevrage)³⁸⁰. En revanche, dans la deuxième étude, les souris qui continuaient d'être exposées au clothianidin étaient moins actives que les témoins³⁷⁹. Aucun effet du clothianidin sur l'apprentissage spatial n'a été observé chez les souris^{379,380}.

Une autre étude expérimentale a été reproduite chez les rats juvéniles mâles exposés à des doses de clothianidin (24 mg/kg) similaires à celles utilisés dans les travaux de Tanaka. Dans cette étude, le clothianidin a été administré aux rats du début de la période postnatale jusqu'à l'âge de trois mois³⁸¹. Contrairement aux études de Tanaka, cette étude a montré une altération de la consolidation de la mémoire chez les rats traités par rapport aux témoins³⁸¹.

Imidaclopride

(a) Etudes épidémiologiques

Deux études cas-témoins ont analysé les effets d'une exposition précoce à l'imidaclopride sur le risque de TSA chez les enfants. La première, déjà décrite dans la section sur le myclobutanyl¹⁶⁵, n'a pas trouvé d'association significative entre l'exposition précoce à l'imidaclopride appliqué sur les parcelles agricoles dans un rayon de 2000m autour des domiciles des mères et le risque de TSA chez l'enfant¹⁶⁵.

L'autre étude cas-témoins, réalisée également en Californie, s'est intéressée aux utilisations domestiques d'imidaclopride par les mères de la période prénatale à la 3^e année de vie des enfants²⁷². Ces expositions ont été estimées au cours d'un entretien téléphonique maternel réalisé au moment de l'étude, soit plusieurs années après la grossesse. Cette étude a été réalisée sur un échantillon plus petit que l'étude précédemment citée¹⁶⁵ avec 407 enfants avec TSA provenant de l'étude CHARGE et 262 témoins. Les résultats ont montré une augmentation non significative du risque de TSA de 30% chez les enfants des femmes ayant utilisé l'imidaclopride dans un contexte domestique pendant grossesse (OR= 1,3 ; IC95%: 0,78-2,2)²⁷².

(b) Etudes *in vivo*

Les expositions maternelles à de très faibles doses d'imidaclopride, 0,65 mg/kg/jour (<NOAEL) pendant la période de lactation chez la souris (environ un mois de vie) n'ont pas montré de modifications sur les performances de la mémoire de travail chez la progéniture³⁸³. En revanche, une exposition postnatale chronique à de faibles doses d'imidaclopride (0,5 et 1,0 mg/kg/jour) a induit de l'anxiété et des comportements

dépressifs chez les jeunes rats³⁸⁴. Kara et al.³⁸² ont quant à eux montré que l'exposition de jeunes rats à des doses de 2 et 8 mg/kg (similaire à la NOAEL), entraînaient une diminution significative des capacités d'apprentissage et de la consolidation de la mémoire.

Dinotefuran, thiaclopride and thiamethoxam

Aucune étude épidémiologique ni *in vivo* ne répondait à nos critères d'inclusion.

3.4.3. Famille des phénylpyrazoles

Fipronil

(a) Etudes épidémiologiques

Aucune étude épidémiologique ne répondait à nos critères d'inclusion.

(b) Etudes *in vivo*

Les deux études *in vivo* sur le fipronil ont été menées au Brésil et portaient sur une formule commerciale (Regent®800WG). Dans la première étude, l'exposition des rates enceintes à de faibles doses de fipronil (0,1 et 1 mg/kg/jour) entraînait un retard du développement sensorimoteur chez la progéniture³⁸⁵. Dans la deuxième, des doses élevées, 10 et 30 mg/kg (> NOAEL) de Regent® 800WG ont été administrées à de jeunes rats pendant 15 jours dans le but d'étudier les effets sur la mémoire et la locomotion³⁸⁶. Les résultats de cette étude ont trouvé chez les rats exposés, une altération de la mémoire et une diminution de la locomotion par rapport aux rats témoins³⁸⁶.

3.4.4. Famille des phosphonoglycines

Glyphosate

(a) Etudes épidémiologiques

Pour cette revue, une étude sur le glyphosate répondait à nos critères d'inclusion, elle a déjà été décrite dans la section sur le myclobutanil¹⁶⁵. Dans cette étude, le risque de TSA était plus élevé chez les enfants dont les mères résidaient à proximité de parcelles agricoles traitées au glyphosate pendant la grossesse (OR : 1,16 ; IC95% :1,06 – 1,27).

Etudes *in vivo*

Les effets du glyphosate sur la motricité des rats et souris ont été analysés dans quatre études utilisant le « open field test ». Les expositions pré- et postnatales à 100 à 500 mg/kg/jour de glyphosate étaient associées à une hypoactivité chez les rats et souris³⁸⁸⁻³⁹⁰, alors qu'aucun effet n'a été observé chez la progéniture des rats exposés à de faibles doses de glyphosate (70 mg/kg/jour) pendant la période prénatale³⁸⁷. Comparés aux rongeurs témoins, ceux exposés à de très faibles³⁸⁷ et faibles doses^{388,389} de glyphosate pendant les périodes postnatales présentaient plus de comportements dépressifs que les témoins.

S'agissant des troubles anxieux, des résultats divergents ont été trouvés dans les études incluses bien qu'elles aient utilisé les mêmes outils de mesure de l'anxiété. Dans l'une des études, il n'y avait pas de différence de comportement entre les rats exposés à de très faibles doses de glyphosate et les rats témoins³⁹⁰. Dans les deux autres études, les souris exposées à des doses légèrement élevées de glyphosate présentaient quant à elles un comportement anxieux contrairement au groupe témoin^{388,389}.

3.4.5. Famille des Anilino-pyrimidine, carboxamides, oxadiazines, strobilurins, triazines et herbicides à base d'urée

Sur la base de nos critères d'inclusion, aucune étude épidémiologique ni *in vivo* n'a été trouvée pour les familles de pesticides des anilino-pyrimidines (pyriméthanil), carboxamides (boscalid), oxadiazines (indoxacarbe), strobilurines (azoxystrobine), triazine (terbuthylazine) ou des herbicides à base d'urée (diuron et isoproturon).

3.5. Evaluation du risque de biais

Les résultats de l'évaluation du risque de biais sont présentés dans le tableau 8 et les critères d'évaluation de chaque article sont présentés (plus de détails en annexe de l'article publié, en ligne :

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935120305399?via%3Dihub>).

3.5.1. Etudes épidémiologiques

Pour les domaines clés de l'évaluation du risque de biais, l'étude de Keil et al.²⁷² présentait un risque de biais « probablement élevé » pour la caractérisation de l'exposition et était classé au niveau 2 pour le risque de biais. L'étude de Von Ehreinstein et al.¹⁶⁵ quant à elle, avait bien renseigné tous les domaines clés de l'évaluation du risque de biais et était classée au niveau 1 pour le risque de biais.

3.5.2. Etudes *in vivo*

Les études de Sano et al.³⁷⁸, Kara et al.³⁸², et Ozdemir et al.³⁸¹ présentaient un risque de biais « définitivement élevé » pour la caractérisation de l'exposition qui est l'un des domaines clés de l'évaluation du risque de biais. Environ la moitié des études^{376,377,379,381,383,384,386} n'avait pas déclaré de conflits d'intérêts. Dans l'ensemble, les études *in vivo* présentaient majoritairement un risque de biais niveau 1^{376,377,379,380,383-390} ou de niveau 2^{378,381,382}.

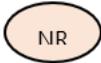
3.6. Niveau de preuve de l'ensemble des études

3.6.1. Études épidémiologiques

Pour les études épidémiologiques, lorsqu'une seule étude analysait le risque de TSA pour un pesticide, nous adaptions les critères d'évaluation du niveau de preuve à cette unique étude. L'évaluation du niveau de preuve des études que nous avons retenues a montré qu'il y avait chez l'enfant : a) un «niveau de preuve insuffisant» dans le corpus d'études sur l'association entre l'exposition précoce à l'imidaclopride (néonicotinoïde) et un risque élevé de TSA; b) un « niveau de preuve modéré » dans le corpus d'études sur l'association entre l'exposition précoce au myclobutanyl (azole) et un risque élevé de TSA, et enfin, c) un «niveau de preuve modéré» dans le corpus d'études sur l'association entre l'exposition précoce au glyphosate (phosphonoglycine) et un risque élevé de TSA. Le niveau de preuve des études est présenté dans le tableau 9 (évaluations détaillées de chaque corpus d'études consultable en ligne,

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935120305399?via%3Dihub>).

Tableau 8. Evaluation du risque de biais des études incluses dans cette revue systématique selon l'approche à plusieurs niveaux du NTP/OHAT³⁶².

	Etudes épidémiologiques										Etudes <i>In vivo</i>						
<p>Niveaux de réponses</p> <p>Risque de biais « définitivement faible » </p> <p>Risque de biais « probablement faible » </p> <p>Risque de biais « probablement élevé »  </p> <p>Risque de biais « définitivement élevé » </p>																	
Domaines évalués dans le risque de biais	Von Ehrenstein et al. 2019	Keil et al. 2014	Ait Bali et al. 2018	Cattani et al. 2017	Ait Bali et al. 2017	Bhaskar et al. 2017	Khalil et al. 2017	Gallegos et al. 2016	Godinho et al. 2016	Sano et al. 2016	Kara et al. 2015	Ozdemir et al. 2014	Udo et al. 2014	Tanaka 2012a	Tanaka 2012b	Moser et al. 2001	Tanaka 2001
Biais de détection [élément clé] : est-on sûr de la caractérisation de l'exposition ?	+	-	++	++	++	++	++	++	++	-	-	-	++	++	++	++	++
Biais de détection [élément clé] : est-on sûr de la mesure/évaluation du critère de jugement ?	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Biais de confusion [élément clé] : la conception ou l'analyse de l'étude a-t-elle pris en compte les variables de confusion et de modification les plus importantes ?	+	+	NA														
Biais de sélection : la sélection des participants à l'étude a-t-elle abouti à des groupes comparables OU la répartition entre les groupes d'étude (traités et contrôles) a-t-elle été suffisamment dissimulée (<i>études expérimentales</i>) ?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	NR	NR	+	+	+	+	+
Biais d'attrition / d'exclusion : les données sur le critère de jugement étaient-elles incomplètes en raison de l'attrition ou de l'exclusion des sujets dans les analyses ?	NA	NA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Biais de déclaration :																	
• Biais de déclaration sélective : tous les critères de jugement mesurés ont-ils été rapportés ?	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
• Conflit d'intérêts : l'étude a-t-elle reçu un soutien financier d'une entreprise ou autre entité ayant un intérêt particulier ?	+	+	NR	+	+	NR	NR	+	NR	+	+	NR	+	NR	+	NR	NR
Biais de performance [élément clé] :																	
• Les conditions expérimentales étaient-elles identiques dans les groupes d'étude ?	NA	NA	+	+	+	+	+	+	+	+	-	NR	++	+	+	++	+
• Le personnel de recherche a-t-il été aveugle aux groupes d'étude ?	NA	NA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Classification du risque de biais	N1	N2	N1	N2	N2	N2	N1	N1	N1	N1	N1						

NA : Non applicable

NR : Non renseigné

N1, 2, 3 : niveau de preuve 1, 2, 3

3.6.2. Etudes *in vivo*

La multitude de phénotypes du TSA investiguée dans les études *in vivo* a rendu l'évaluation du niveau de preuve des études très ardue. Nous avons ainsi regroupé les études analysant les mêmes phénotypes de TSA en études sur (a) les troubles du développement comportemental, (b) les troubles d'apprentissage et de la mémoire et (c) les comportements dépressifs et anxieux. Les études *in vivo* ont ainsi montré un « niveau de preuve élevé » pour l'association entre a) l'exposition au clothianidin et les troubles du développement comportemental, b) l'exposition à l'imidaclopride et les troubles d'apprentissage et de mémoire, et c) l'exposition au glyphosate et la présence de symptômes dépressifs et anxieux (tableau 9, évaluations détaillées de chaque corpus d'études consultables en ligne

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935120305399?via%3Dihub>).

Tableau 9. Evaluation du niveau de preuve des études épidémiologiques et *in vivo* incluses dans cette revue systématique, basée sur les critères du NTP/OHAT³⁶².

	Pesticides	Outcomes	Niveau de preuves
Etudes épidémiologiques	Azoles		
	Myclobutanil	Risque de TSA	Modéré
	Phosphonoglycine		
	Glyphosate	Risque de TSA	Modéré
Etudes <i>in vivo</i>	Néonicotinoïdes		
	Imidaclopride	Risque de TSA	Inadéquat
	Néonicotinoïdes		
	Clothianidin	Troubles du développement comportemental	Elevé
	Imidaclopride	Troubles d'apprentissage et de la mémoire	Elevé
	Phosphonoglycine		
	Glyphosate	Comportements dépressifs et anxieux	Elevé

4. Discussion

Nous avons identifié 20 substances actives de pesticides, appartenant à 10 familles, actuellement utilisées en Europe et dont les niveaux sont détectables dans les aliments et les personnes en Europe. Ces substances partagent les mêmes mécanismes de toxicité (neurotoxicité et/ou thyrotoxicité) que les pesticides déjà identifiés comme facteurs de risque probables de TSA (OC, OP, pyréthriinoïdes et carbamates). Parmi ces 20 pesticides, neuf ont des usages agricoles et domestiques (diuron, cyproconazole, tébuconazole, thiabendazole, azoxystrobine, acétamipride, imidaclopride, thiaclopride et indoxacarb), six sont exclusivement agricoles (pyriméthanil, triadiménol, boscalid, myclobutanil, glyphosate, terbuthylazine) et cinq, exclusivement domestiques (isoproturon, fipronil, thiamétoxam, dinotéfurane, clothianidin). La législation européenne distinguant les produits phytopharmaceutiques (utilisé pour les cultures agricoles et les jardins) et les biocides (à usage domestique, sauf jardins), explique pourquoi certains des pesticides identifiés sont autorisés pour certains usages et pas pour d'autres.

Les 17 études sélectionnées dans cette revue concernaient huit pesticides (glyphosate, imidaclopride, clothianidin, myclobutanil, acétamipride, tébuconazole, thiabendazole et fipronil) appartenant à quatre familles (azoles, néonicotinoïdes, phénylpyrazoles et phosphonoglycines). Le risque de biais a été évalué comme « définitivement faible » ou « probablement faible » pour toutes les études. Pour les pesticides éligibles, le glyphosate et le myclobutanil présentaient un « niveau de preuve modéré » dans leur association avec le risque de TSA chez les enfants et l'imidaclopride, un « niveau de preuve insuffisant ». Chez les rongeurs, les études portant sur le clothianidin, l'imidaclopride et le glyphosate ont montré un « niveau de preuve élevé » dans leurs associations avec une altération des comportements et des capacités d'apprentissage et de mémoire.

4.1. Niveaux d'expositions de la population européenne

Dans l'ensemble, les études épidémiologiques retenues dans cette revue systématique n'ont pas permis d'apprécier la fréquence et l'intensité d'exposition à nos pesticides d'intérêt dans la population générale. Toutefois, ces fréquence et intensité d'expositions aux pesticides ont été rapportées en Europe dans le cadre des études de surveillance biologique et/ou environnementale. Dans l'étude de Beranger et al. publiée en 2018³⁶⁰, plusieurs pesticides avaient été mesurés dans des échantillons de cheveux de 311 femmes françaises enceintes. Dans cette étude, les azoles, carboxamides, néonicotinoïdes, phénylpyrazoles, strobilurines et les herbicides à base d'urée étaient les plus détectés parmi nos pesticides d'intérêt. Le thiabendazole (fongicide azole) et le fipronil (insecticide phénylpyrazole) présentaient les pourcentages de détection les plus élevés avec respectivement 90% (concentration médiane de 0,68 pg/mg) et 87% (concentration médiane de 1,62 pg/mg)³⁶⁰. Toujours chez les femmes enceintes (n=1036) provenant de diverses régions en France, la fréquence de détection du glyphosate dans les échantillons d'urine était inférieure à 1%, alors qu'un taux de détection de 43% avait été trouvé chez 546 femmes dans la région française de Bretagne³⁵⁸. En Allemagne, le glyphosate avait été détecté dans 40% des échantillons d'urine de 319 jeunes adultes en 2015³⁹¹. Alors que les niveaux biologiques de glyphosate étaient inférieurs à 1 µg/L dans les études en population générale^{358,391}, les études sur les expositions professionnelles ont rapporté des concentrations de glyphosate plus élevées chez les agriculteurs et leurs familles. Une étude finlandaise sur des forestiers utilisant du Roundup (glyphosate) a trouvé des concentrations urinaires de glyphosate atteignant 85 µg/L³⁹².

S'agissant des études de surveillance environnementale, une étude française a trouvé du fipronil dans la poussière intérieure des maisons situées dans différentes zones rurales (<1000m des cultures de vignes, de céréales ou de vergers, 28–33% de détection) et urbaines (>2000m des cultures, 8% de détection), à des concentrations médianes variant 1750 à 61536 nanogrammes par mètre carré²²⁷.

Bien qu'il y ait un manque de données sur les niveaux d'exposition à plusieurs de nos pesticides d'intérêt, ceux pour lesquels nous avons trouvé des études soulignent que ces pesticides sont largement répandus et les populations y sont exposées à des fréquences non négligeables.

4.2. Études épidémiologiques

Sur la base de nos critères d'inclusion, aucune conclusion n'a pu être tirée de la littérature existante sur les relations entre l'exposition précoce à l'imidaclopride (insecticide néonicotinoïde) et le risque de TSA chez les enfants. En effet, le niveau de preuve de l'ensemble des études qui s'y sont intéressées était « inadéquat »^{165,272}, signifiant que le nombre d'études était insuffisant pour tirer une conclusion en faveur ou défaveur de cette association. Ce constat souligne le besoin d'études supplémentaires pour mieux apprécier si l'imidaclopride pourrait ou non augmenter le risque de TSA chez les enfants.

Cette revue a également montré qu'une exposition précoce au myclobutanil (fongicide azole) et au glyphosate (herbicide phosphonoglycine) augmentait le risque de TSA chez les enfants et le niveau de preuve de ces études était « modéré ». Ce niveau de preuve reposait sur les résultats d'une seule étude bien conduite, celle de Von Ehrenstein, avec un « risque de biais probablement faible »¹⁶⁵. Dans cette étude, par rapport aux enfants non exposés, la magnitude de l'association était limitée à une augmentation de 6 à 27% du risque de TSA chez les enfants de la population générale exposés à ces deux pesticides pendant la période prénatale¹⁶⁵. Bien que bien conduite, cette étude devrait être comparée à d'autres à l'avenir afin de voir si ces résultats se confirment ou pas.

De façon générale, cette étude a mis en lumière un manque d'études épidémiologiques sur nos pesticides d'intérêt et le risque de TSA chez les enfants. Les chercheurs devraient être encouragés à les étudier (au moins imidaclopride, myclobutanil et glyphosate dans un premier temps) en plus des OC, OP, pyréthriinoïdes et carbamates

dans le cadre des études des facteurs de risque environnementaux du TSA chez les enfants.

4.3. Etudes *in vivo*

Chez les rongeurs, l'imidaclopride semble altérer l'apprentissage spatial et la consolidation de la mémoire. Le niveau de preuve des études^{382,383} était « élevé », confirmant la robustesse de ce résultat. Une étude³⁸¹ avec un risque de biais « probablement faible » a montré que le clothianidine, un autre insecticide néonicotinoïde, altérerait l'apprentissage spatial et la mémoire chez les rongeurs. Même si nous n'avons pas pu établir un niveau de preuve pour cette unique étude sur le clothianidine, cette étude suggère un risque potentiel qui devrait être vérifié dans d'autres études à l'avenir. Contrairement aux trois études précédentes, l'acétamipride, un autre néonicotinoïde, n'altérerait pas l'apprentissage spatial chez les rongeurs³⁷⁸. Ce résultat est toutefois à prendre avec prudence car cette étude était classée « niveau 2 » lors de l'évaluation du risque de biais signifiant qu'il existe un biais plausible soulevant un doute sur ses résultats. Ce résultat était similaire à une autre étude avec un risque de biais « probablement faible » menée par Bhaskar et al.³⁸³ qui avaient trouvé une altération non significative de la mémoire de travail après exposition des souris à l'imidaclopride. Dans une autre étude avec un risque de biais « probablement faible », Godinho et al.³⁸⁶ ont quant à eux observé une perte de mémoire chez des rats exposés au fipronil (insecticide phénylpyrazole) soulignant le rôle joué par ce pesticide dans l'apparition d'un phénotype fréquemment observé dans le TSA¹⁷². Le tébuconazole (fongicide azole) semble également altérer la mémoire des rongeurs dans une étude présentant un risque de biais « probablement faible »³⁷⁶.

Les études sur le clothianidine menées par Tanaka^{379,380} rapportent un retard du développement comportemental chez les rongeurs. Le niveau de preuves de l'ensemble de ces trois études était « élevé », confirmant la robustesse des résultats. Un autre pesticide, le thiabendazole (fongicide azole) semble également induire un retard du développement comportemental chez les rongeurs dans une étude avec un

risque de bais « probablement à faible »³⁷⁷. Une augmentation des comportements agressifs et une hyperactivité ont également été observées chez les souris ayant reçu de l'acétamipride³⁷⁸. S'agissant du fipronil, un insecticide phénylpyrazole, les travaux de Udo et al.³⁸⁵ suggèrent qu'il retarderait les réflexes chez les rongeurs.

Une série d'études *in vivo* sur le glyphosate³⁸⁷⁻³⁹⁰ suggère que l'exposition à cet herbicide induirait chez les rongeurs des troubles de l'humeur, en particulier des comportements dépressifs et l'ensemble de ces études présente un niveau de preuve « élevé ».

Globalement, les fongicides azoles, insecticides néonicotinoïdes et phénylpyrazoles et les herbicides phosphonoglycine semblent induire chez les rongeurs les principaux symptômes fréquemment rencontrés dans le contexte du TSA chez l'Homme¹⁷². Ces résultats doivent motiver les chercheurs à réaliser des études chez l'Homme afin de mieux comprendre les effets de ces pesticides sur le risque de survenue du TSA.

4.4. Groupes de pesticides sans aucune étude retrouvée sur la base de nos critères d'inclusion

Sur la base des critères d'inclusion définis dans cette étude, nous n'avons trouvé aucune étude épidémiologique ni *in vivo* portant sur les six familles de pesticides suivantes : anilino-pyrimidines (pyriméthanil), carboxamides (boscalid), oxadiazines (indoxacarb), strobilurines (azoxystrobin), triazines (terbuthylazine), ou herbicides à base d'urée (diuron et isoproturon). Cependant, l'absence d'études ne saurait exclure une potentielle toxicité neurodéveloppementale de ces pesticides. En effet, ils partagent les mêmes mécanismes de neuro/thyrotoxicité que les pesticides largement associés à une augmentation du risque de TSA chez l'enfant (OC, OP, pyréthriinoïdes et carbamates)^{167,168,233,271,272,275}. L'absence d'études sur ces 6 familles de pesticides révèle juste qu'il y a encore beaucoup à faire dans le contexte du TSA, au moins expérimentalement dans un premier temps.

4.5. Force et limites de cette revue systématique

Forces

L'une des principales forces de cette revue systématique est le processus d'identification et de sélection de nos pesticides d'intérêt. Nous avons effectué une recherche exhaustive au sein des deux principales bases de données européennes sur les pesticides/substances chimiques (les bases de données sur les pesticides agricoles¹⁹¹ et l'ECHA¹⁹⁷). De plus, nous nous sommes intéressés aussi bien aux pesticides agricoles que domestiques afin d'avoir un aperçu global de l'exposition environnementale aux pesticides. Enfin, nous avons effectué de nombreux croisements de la liste des pesticides présélectionnés avec ceux listés dans le rapport d'une agence officielle européenne (EFSA) et dans des d'études européennes récentes de bonne qualité^{358,360}. Contrairement aux revues systématiques précédentes sur les pesticides, nous avons également inclus les études expérimentales *in vivo* chez les rongeurs, ce qui nous a permis d'avoir plus de preuves sur les effets de nos pesticides d'intérêt sur l'apparition de phénotypes du TSA fréquemment observés dans le contexte humain¹⁷². De plus, ces phénotypes du TSA chez les rongeurs (baisse de la cognition, troubles comportementaux, etc.) sont des facteurs pronostiques bien établis d'une évolution clinique défavorable du TSA chez les enfants⁷⁸. Enfin, nous avons adopté une démarche standardisée basée sur les recommandations du NTP/OHAT³⁶² afin d'évaluer le niveau de preuve dans les résultats des études trouvées.

Limites

Certaines limites de cette étude doivent être prises en compte. La première est inhérente à cette revue systématique, car même si nous nous sommes focalisés sur les pesticides autorisés en Europe, toutes les études épidémiologiques incluses ont été exclusivement réalisées aux États-Unis, plus précisément en Californie. Il y a donc un vrai besoin mener des recherches en Europe car les possibilités d'extrapoler les conclusions américaines dans le contexte européen restent limitées. Premièrement, les types et niveaux d'expositions aux pesticides pourraient être différents entre les USA

et l'Europe indépendamment des familles de pesticides. Globalement, les niveaux d'exposition semblent différents entre les États-Unis^{160,270,271,393,394} et l'Europe³⁹⁵⁻³⁹⁷. Deuxièmement, certains facteurs associés à une baisse du risque de TSA tels que la supplémentation préconceptionnelle/prénatale en acide folique semble être plus fréquente en Europe qu'aux États-Unis^{398,399}. Enfin, il pourrait exister une spécificité régionale dans les interactions gène-environnement conduisant à une potentielle vulnérabilité génétique régionale en faveur de l'apparition du TSA⁴⁰⁰. Sur la base de ces constats, plus d'études conduites en Europe sont donc nécessaires afin de comparer leurs résultats avec ceux rapportés dans les études américaines.

Cette revue est liée à la périodicité de l'utilisation des pesticides. Nous n'avons pas inclus les pesticides interdits, même si certains peuvent être persistants dans l'environnement et la population y être encore exposée de nos jours. Nous avons fait ce choix car les mesures de précaution supplémentaires à celles déjà en place sont limitées pour ces pesticides interdits. Nous avons donc fait le choix de nous focaliser sur les pesticides en cours d'utilisation ou d'approbation pour lesquels des mesures de prévention/précautions sont encore possibles.

Enfin, les études *in vivo* étaient plus nombreuses que les études épidémiologiques dans cette revue systématique et nous ne pouvons occulter le fait que les niveaux d'expositions chez l'Homme pourraient être différents et non comparables de ceux utilisés chez les rongeurs. Cependant, nous avons uniquement inclus les études *in vivo* dans lesquelles la voie d'exposition était principalement orale. D'après l'agence américaine EPA, cette voie est la plus pertinente pour soutenir l'évaluation des risques pour la santé humaine^{365,366}.

5. Conclusion

À notre connaissance, il s'agit de la première revue systématique portant sur les associations entre les expositions aux anilino-pyrimidines, azoles, carboxamides, néonicotinoïdes, oxadiazines, phénylpyrazoles, phosphonoglycine, strobilurines, triazines et herbicides à base d'urée et le TSA chez les enfants ou les phénotypes

comportementaux du TSA chez les rongeurs. Sur les 10 familles de pesticides neuro/thyrotoxiques autres que les OC, OP, pyréthriinoïdes et carbamates, auxquels la population européenne est exposée, nous avons trouvé des articles ne portant que sur huit pesticides (glyphosate, imidaclopride, clothianidin, myclobutanil, acétamipride, tébuconazole, thiabendazole et fipronil) représentant quatre familles (azoles, néonicotinoïdes, phénylpyrazoles et phosphonoglycine). Notre étude a donc permis d'émettre de nouvelles hypothèses sur les expositions précoces à ces huit pesticides et le risque de TSA. Le niveau de preuve actuel suggère que ces composés pourraient être de bons candidats comme facteurs de risque environnementaux du TSA. Tout comme les OC, OP, pyréthriinoïdes et carbamates, ces pesticides devraient être systématiquement inclus dans le panel de substances chimiques à analyser à l'avenir au cours des études européennes investiguant la question des facteurs de risque environnementaux du TSA. Dans de telles études, une attention particulière devrait être accordée au glyphosate, pour lequel le niveau de preuve d'une association avec le risque de TSA chez les enfants et/ou les phénotypes comportementaux du TSA chez les rongeurs était le plus élevé. D'autres substances actives de pesticides appartenant à diverses familles (anilino-pyrimidines, carboxamides, oxadiazines, strobilurines, triazines et herbicides à base d'urée) ont également été identifiés comme des facteurs de risque potentiels de TSA sur la base de leurs mécanismes de toxicité, mais il n'y a actuellement aucune preuve de leur rôle dans la survenue du TSA dans la littérature d'après nos critères d'inclusion. Des études expérimentales *in vivo* sont alors nécessaires dans un premier temps afin de déterminer si ces substances devraient également être étudiées dans de futures études épidémiologiques menées dans le cadre de la recherche des facteurs de risque environnementaux des TSA.

PARTIE 2. EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES PRECOSES AUX PESTICIDES AGRICOLES ET PRONOSTIC CLINIQUE DU TROUBLE DU SPECTRE DE L'AUTISME : point sur les comportements adaptatifs des enfants avec trouble du spectre de l'autisme

Ce chapitre fait l'objet d'un article publié dans le *journal of psychiatric research* sous le titre: « **Association between residential proximity to agricultural crops and adaptive behaviors in children with autism spectrum disorder from the French ELENA cohort** ».

1. Introduction

En plus d'être une source majeure d'invalidité, le TSA représente un fardeau important pour les personnes qui en sont atteintes, leurs familles et la société en termes de coûts liés au soutien scolaire et à la perte d'années de productivité^{10,401}. L'expression clinique du TSA est caractérisée par une forte variabilité individuelle et l'un des facteurs le mieux connu contribuant le plus à cette hétérogénéité est le quotient intellectuel (QI). Le TSA est également associé à une grande hétérogénéité des comportements adaptatifs jouant un rôle clé dans l'adaptation à la vie quotidienne et dans la qualité de vie des sujets et de leurs familles^{402,403}. Plusieurs études suggèrent que les compétences cognitives et adaptatives des enfants avec TSA sont les prédicteurs les plus importants de l'adaptation à l'âge adulte⁴⁰⁴⁻⁴⁰⁶.

Les comportements adaptatifs font référence à la façon dont une personne s'adapte aux exigences et contraintes de la vie courante rapport à ses pairs¹. L'altération des comportements adaptatifs prédit donc l'adaptation au monde réel comme par exemple, la probabilité d'avoir d'une vie autonome à l'âge adulte^{407,408}. Une méta-analyse poolant les données de 828 enfants avec TSA a montré qu'un peu moins de 20% présentaient une vie sociale normale ou quasi normale et un rendement satisfaisant à l'école ou au travail à l'âge adulte⁴⁰⁹. Bien que la littérature souligne une augmentation du risque de TSA chez les enfants lors des expositions périnatales aux pesticides, à ce jour, aucune étude ne s'est intéressée aux effets de ces expositions sur

le pronostic clinique du TSA et encore moins aux comportements adaptatifs des enfants qui en sont atteints.

Ce chapitre a donc pour but de déterminer si une exposition prénatale aux parcelles agricoles (proxy d'exposition aux pesticides), estimée par leurs surfaces dans un rayon de 1000m autour des domiciles pourrait ultérieurement influencer les comportements adaptatifs des enfants avec TSA.

2. Matériels et méthodes

2.1. Population d'étude

La population d'étude était constituée des enfants avec TSA de la cohorte ELENA que nous avons présentée dans le chapitre « populations d'étude ». Parmi les parents des 889 enfants initialement inclus dans ELENA, 373 (42%) avaient rempli le questionnaire d'exposition environnementale (annexe1) entre le 1^{er} février et le 31 mai 2020 (fin d'inclusion pour cette étude). Nous avons inclus tous les enfants ayant des données exhaustives sur le critère de jugement (scores à la VABS-II) et les covariables (n=295). Nous avons par la suite exclu les enfants dont la grossesse s'était déroulée hors France métropolitaine (n=19), les enfants adoptés (n=2) et les très grands prématurés (n=3). De plus, 47 enfants supplémentaires ont été exclus en raison d'adresses de résidence incomplètes. La population présélectionnée à ce stade était de 224 enfants (figure 16).

2.2. Exposition résidentielle aux parcelles agricoles

2.2.1. Surfaces des parcelles agricoles à proximité des domiciles pendant la grossesse et les deux premières années de vie

Pour cette étude, les fenêtres d'exposition considérées étaient les périodes prénatale et postnatale précoce (deux premières années de vie).

L'exposition aux parcelles agricoles a été estimée à chaque adresse de résidence de l'enfant durant la grossesse et les deux premières années de vie. Nous avons utilisé la base de données française « MonGeocodeur » de l'Institut Géographique National (IGN) pour géocoder chacune des adresses fournies. S'agissant des adresses pendant

la grossesse, en moyenne 73% ont été géocodées au numéro de rue, 24% à la rue, 1% au lieu-dit et 2% à la commune. Quant aux adresses de résidence pendant des deux premières années de vie de l'enfant, en moyenne 70% ont été géocodées au numéro de rue, 26% à la rue, 1% au lieu-dit et 3% à la commune.

Pour identifier les types de cultures sur les parcelles agricoles autour des domiciles de chaque enfant, nous avons utilisé les données du CORINE Land Cover (CLC ; ministère de l'environnement, département des statistiques et de l'observation, échelle 1 : 100 000). Le CLC est une base de données européenne d'occupation biophysique des sols, dans 38 Etats, dérivée de l'imagerie satellitaire. Étant donné que les enfants de notre population d'étude sont nés entre 1996 et 2017, nous avons utilisé les versions du CLC proches de l'année de naissance de chaque enfant. De ce fait, pour les enfants nés entre 1996 & 2002, 2003 & 2009, 2010 & 2016, et 2017 nous avons respectivement utilisé les versions de CLC produites en 2000, 2006, 2012 et 2018.

Avant de mesurer la surface des parcelles agricoles, nous avons exclu de la population d'étude présélectionnée (n=224), tous ceux qui résidaient en zone hyperurbaine afin de minimiser dans les analyses statistiques le risque de comparer des populations rurales aux urbaines. Le statut « hyperurbain » était défini par le fait d'avoir plus de 99% de zone artificialisée dans un rayon de 500m autour du domicile. Ainsi, dans la population présélectionnée, la proportion des enfants résidant en zone hyperurbaine était de 18% (n=41) pendant la période de grossesse et 14% (n=31) pendant les deux premières années de vie. Après exclusion de ces sujets « hyperurbains », la population finale d'étude comptait respectivement 183 et 193 enfants pour les périodes de la grossesse entière et les deux premières années de vie (figure 16).

À partir du CLC, nous avons retenu cinq sous-types de parcelles agricoles : (a) terres arables hors périmètres d'irrigation (céréales, légumineuses de plein champ, cultures fourragères, plantes sarclées et jachères, cultures florales, pépinières et légumières, ainsi que les plantes médicinales, aromatiques et condimentaires), (b) vignobles, (c) vergers et petits fruits, (d) cultures annuelles associées à des cultures permanentes, et

(e) surfaces essentiellement agricoles, interrompues par des espaces naturels importants. Les surfaces de chaque sous-type de parcelle ont été mesurées dans un rayon de 1000m autour des domiciles à l'aide d'un SIG (logiciel QGIS 3.8.0).

2.2.3. Score d'exposition aux parcelles agricoles

Nous avons considéré un rayon de 1000m autour des domiciles pour estimer l'exposition aux parcelles agricoles. Par la suite, nous avons construit un score d'exposition quantitatif à ces parcelles en pondérant (a) le pourcentage de surface agricole dans le rayon de 1000m autour des domiciles par (b) la durée de résidence à chaque adresse. Nous avons supposé qu'un rayon de 1000m autour des domiciles permettait de mieux apprécier l'intensité et la diversité de l'exposition aux parcelles agricoles.

Score d'expositionⁱ = $\sum_{j=1}^n$ (% de surface agricole^j X % de durée de résidence à l'adresse^j)

i=participant ; n= nombre total d'adresses de résidence du participant i pour les fenêtres d'exposition considérées (n est ≥ 1) ; j= une des n adresses à chaque fenêtre d'exposition considérée.

2.3. Evaluation des comportements adaptatifs des enfants

Les comportements adaptatifs des enfants avec TSA dans la cohorte ELENA ont été mesurés par la VABS-II⁴⁹. La VABS-II a déjà été présentée dans l'introduction générale de ce manuscrit dans la section « **Autre échelle complémentaire pertinente** » (page 10). Des quatre sous-domaines mesurés par la VABS-II, nous n'avons considéré que trois : la communication, la socialisation, et les compétences de la vie quotidienne. Le sous-domaine de la motricité n'a pas été considéré car il ne se mesure que jusqu'à 6 ans chez les enfants alors que notre population d'étude était âgée de 3 à 16 ans au moment de leur inclusion dans ELENA. Nous avons utilisé, pour chaque domaine de la VABS-II, les scores normalisés et standardisés sur l'âge des enfants⁴⁹

2.4. Covariables et analyses statistiques

2.4.1. Covariables

Les covariables qui pourraient être des facteurs de confusion potentiels ont été

sélectionnées *a priori* sur la base d'une revue de la littérature. Les variables sociodémographiques comprenaient le sexe de l'enfant, son âge à l'inclusion dans la cohorte ELENA (\leq médiane, $>$ médiane) et le niveau d'étude le plus élevé des parents dans le foyer (\leq secondaire, universitaire). Nous avons pris en compte le statut de l'enfant vis-à-vis de la DI en utilisant le score du QI, <70 pour les DI et ≥ 70 pour les non-DI³².

2.4.2. Analyses statistiques

Les associations entre les expositions précoces aux parcelles agricoles et chaque score des domaines considérés de la VABS-II dans la population d'étude ont été analysées avec des modèles de régression linéaire multiples après avoir vérifié graphiquement la linéarité de la relation entre chaque score à la VABS-II et le score d'exposition aux parcelles agricoles d'une part, et d'autre part la normalité des résidus.

Des modèles statistiques indépendants ont été réalisés pour chaque fenêtre d'exposition (grossesse entière et les deux premières années de vie des enfants). Le premier modèle était non ajusté entre le score d'exposition aux parcelles agricoles tous types de cultures confondus (score total d'exposition) et les scores des domaines VABS-II (modèle 1). Ensuite, le modèle 2 a été ajusté sur le sexe des enfants, leur âge à l'inclusion dans ELENA et le niveau d'étude des parents. Nous avons recherché des interactions entre le sexe des enfants, leur âge à l'inclusion dans ELENA, niveau d'étude des parents, le QI et le score total d'exposition. Vu qu'il existait une interaction significative entre le score d'exposition et le QI pour chaque domaine VABS-II, les analyses ont été stratifiées sur le statut DI. Le score d'exposition a été analysé en variable continue et les effets estimés pour chaque augmentation de 20% de la surface agricole dans un rayon de 1000m autour des domiciles.

Le logiciel Statistical Analysis Systems (Enterprise), version 9.5 (SAS Institute, Cary, Caroline du Nord, États-Unis) a été utilisé pour les analyses statistiques et les *p-valeur* $<5\%$ étaient considérées comme statistiquement significatives.

2.5. Analyses de sensibilité

Des analyses supplémentaires (modèle 3) ont été réalisées après ajustement supplémentaire du modèle 2 sur la saison de naissance des enfants (printemps, été, automne, hiver), la supplémentation maternelle en acide folique pendant la grossesse (oui/non), le tabagisme et consommation d'alcool par les mères pendant la grossesse (oui/non), et la région de recrutement dans la cohorte ELENA (Occitanie, Auvergne-Rhône-Alpes, Ile-de-France, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Nouvelle Aquitaine, Grand Est).

Par la suite, nous avons regroupé les 5 sous-types de parcelles agricoles en deux grands groupes : groupe 1 constitué de « vignobles & vergers et petits fruits » et groupe 2 incluant les 3 sous-types de cultures restantes. Le choix de dissocier les parcelles agricoles a été fait afin de déterminer si un type particulier de cultures pourrait influencer les scores à la VABS-II. En raison de la forme de la distribution des scores d'exposition aux deux grands groupes de parcelles agricoles, ces scores ont été analysés comme des variables dichotomiques (\leq & $>$ médiane).

Les dernières analyses de sensibilité ont consisté à analyser les associations dans un rayon de 500m autour des domiciles pour estimer l'effet de l'intensité de l'exposition aux parcelles agricoles sur les scores à la VABS-II. Notre hypothèse étant que, plus on vit près de parcelles agricoles traitées aux pesticides, plus l'exposition à ces substances est importante.

3. Résultats

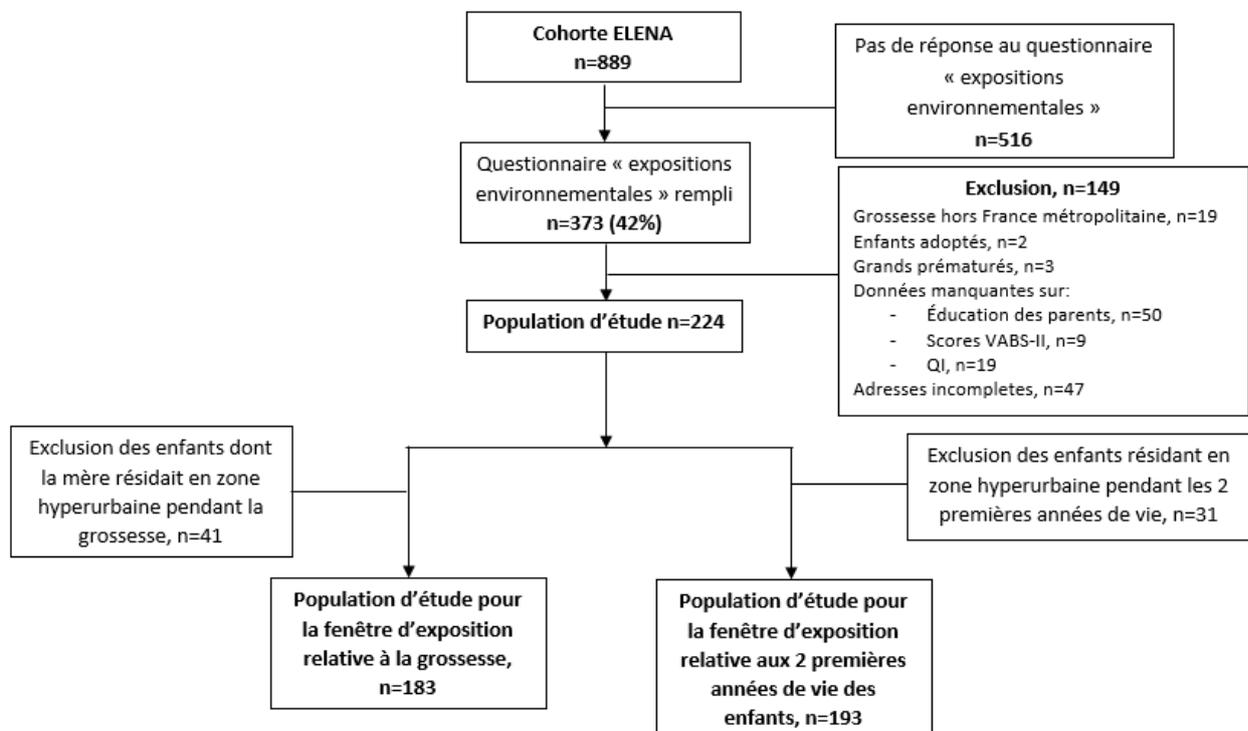
3.1. Processus de sélection de la population d'étude

Notre population d'étude comptait respectivement 183 et 193 enfants avec TSA pour les expositions survenant respectivement pendant la grossesse et les deux premières années de vie des enfants (figure 16).

3.2. Caractéristiques de la population d'étude et exposition

Toutes les caractéristiques de la population d'étude sont présentées dans le tableau 10. Nous avons fait le choix de ne présenter que les caractéristiques de la population

incluse pour la fenêtre d'exposition grossesse entière (n=183) car ces caractéristiques sont identiques à celles de la population d'étude pour la fenêtre d'exposition des deux premières années de vie (n=193).



Abréviations : VABS-II=2^e édition de la Vineland Adaptive Behavior Scales ; QI= quotient intellectuel

Figure 16. Processus de sélection de la population d'étude sur les associations entre la proximité résidentielle aux parcelles agricoles et les comportements adaptatifs des enfants avec trouble du spectre de l'autisme dans la cohorte ELENA.

Parmi les 183 enfants analysés, 39% présentaient une DI. Leur âge moyen à l'inclusion dans la cohorte ELENA était de $6,1 \pm 3,5$ ans. Les garçons représentaient 78% de la population d'étude (tableau 10). Les scores moyens des domaines de la VABS-II étaient respectivement de $73,0 \pm 15,8$, $74,8 \pm 13,6$ et $71,8 \pm 11,3$ pour la communication, les compétences de la vie quotidienne et la socialisation.

Le score total d'exposition aux parcelles agricoles variait de 0 à 90%, avec une moyenne de $29\% \pm 27\%$. Les enfants sans DI, plus âgés à l'inclusion dans ELENA, que ceux avec DI, présentaient des scores à la VABS-II plus élevés.

Tableau 10. Description des enfants [n (%) ou moyenne (écart-type)] de la population d'étude à l'inclusion dans la cohorte ELENA (n = 183).

Caractéristiques	TSA (tous, n=183)	TSA+DI (n=71)	TSA sans DI (n=112)	P-valeur***
Age (années)	6,1 (3,5)	4,7 (2,9)	6,9 (3,5)	<0,0001
Sexe				<i>0,741</i>
Garçons	142 (78%)	56 (79%)	86 (77%)	
Filles	41 (22%)	15 (21%)	26 (23%)	
Age gestationnel (semaines d'aménorrhées, SA)				<i>0,514</i>
<37 SA	15 (8%)	7 (10%)	8 (7%)	
≥37 SA	168 (92%)	64 (90%)	104 (93%)	
Quotient intellectuel (QI)	76,9 (28,9)	46,8 (14,4)	96,00 (17,0)	<0,0001
Niveau d'étude le plus élevé des parents dans le foyer				<i>0,495</i>
≤ Secondaire	49 (27%)	21 (30%)	28 (25%)	
Universitaire	134 (73%)	50 (70%)	84 (75%)	
Scores d'exposition aux parcelles agricoles pendant la grossesse				
Score total d'exposition (tous types de cultures confondus)	29% (27%)	32% (28%)	27% (26%)	<i>0,300</i>
Score d'exposition au groupe de cultures 1 *	12% (21%)	14% (22%)	10% (20%)	<i>0,220</i>
Score d'exposition au groupe de cultures 2**	17% (21%)	18% (20%)	17% (22%)	<i>0,242</i>

Caractéristiques	TSA (tous, n=183)	TSA+DI (n=71)	TSA sans DI (n=112)	P-valeur***
Scores à la VABS-II				
Communication	73,0 (15,8)	62,5 (12,7)	79,7 (13,9)	<0,0001
Compétences de la vie quotidienne	74,8 (13,6)	66,7 (12,5)	79,9(11,7)	<0,0001
Socialisation	71,8 (11,3)	66,5 (10,8)	75,1 (10,3)	<0,0001
Consommation maternelle d'alcool pendant la grossesse (verre/semaine)				
				<i>0,314</i>
≤ 1	149 (81%)	62 (87%)	87 (78%)	
> 1	25 (14%)	7 (10%)	18 (16%)	
Données manquantes	9 (5%)	2 (3%)	7 (6%)	
Tabagisme maternel pendant la grossesse				
				<i>0,878</i>
Non	132 (72%)	53 (75%)	79 (71%)	
Oui	41 (22%)	15 (21%)	26 (23%)	
Données manquantes	10 (6%)	3 (4%)	7 (6%)	
Supplémentation maternelle en acide folique pendant la grossesse				
				<i>0,265</i>
Non	69 (38%)	23 (33%)	46 (41%)	
Oui	85 (46%)	35 (49%)	50 (45%)	
Données manquantes	29 (16%)	13 (18%)	16 (14%)	
Saison de naissance des enfants				
				<i>0,201</i>
Printemps	39 (21%)	13 (18%)	26 (23%)	
Été	40 (22%)	21 (30%)	19 (17%)	
Automne	54 (30%)	21 (30%)	33 (30%)	
Hiver	50 (27%)	16 (22%)	34 (30%)	

Caractéristiques	TSA (tous, n=183)	TSA+DI (n=71)	TSA sans DI (n=112)	P-valeur***
Régions de recrutement dans la cohorte ELENA				
Occitanie	134 (73%)	51 (72%)	83 (74%)	
Ile-de-France	15 (8%)	10 (14%)	5 (5%)	
Auvergne-Rhône-Alpes	14 (8%)	3 (4%)	11 (9%)	
Grand Est	13 (7%)	6 (9%)	7 (6%)	
Provence-Alpes-Côte d'Azur	6 (3%)	1 (1%)	5 (5%)	
Nouvelle Aquitaine	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	

Abréviations :

TSA = trouble du spectre autistique ; DI = déficience intellectuelle ; VABS-II = Vineland Adaptive Behavior Scales 2^e édition

* Groupe de cultures 1 : Vignobles & vergers et petits fruits, selon la classification Corine Land Cover (CLC ; Ministère de l'Environnement, Service des Statistiques et de l'Observation, échelle 1 : 100 000).

** Groupe de cultures 2 : terres arables hors périmètres d'irrigation + cultures annuelles associées à des cultures permanentes + surfaces essentiellement agricoles, interrompues par des espaces naturels importants, selon la classification Corine Land Cover (CLC ; Ministère de l'Environnement, Service des Statistiques et de l'Observation, échelle 1 : 100 000).

*** Tests de Wilcoxon ou de Student pour les variables quantitatives et test de Chi2 pour les variables qualitatives.

Les caractéristiques de la population d'étude étaient similaires à celles du reste des enfants d'ELENA en termes d'âge à l'inclusion dans la cohorte, de sexe et de niveau d'éducation des parents (annexe 4, tableau S1). Cependant, les scores au QI, à la communication et la socialisation à la VABS-II étaient plus bas chez le reste des enfants d'ELENA que dans la population d'étude. Comparé au reste des enfants dans ELENA, notre population d'étude présentait également un TSA moins sévère mesuré par l'ADOS-CSS³⁵⁰. La population exclue de l'étude ayant le statut « hyperurbain » pendant la période de grossesse était plus âgée et présentait des scores au QI et à la VABS-II plus bas que ceux de la population d'étude (annexe 4, tableau S2). Les résultats étaient similaires pour la période des deux premières années des enfants (données non présentées).

3.3. Associations entre les expositions précoces aux parcelles agricoles dans un rayon de 1000m autour des domiciles et les scores à la VABS-II

Pendant la grossesse, chaque augmentation du score total d'exposition aux parcelles agricoles de 20% entraînait une diminution de 2,21 points (IC95% : -4,16 à -0,27) au score de la communication dans le sous-groupe des enfants sans DI (tableau 11). Aucune association n'a été trouvée avec une modification des scores des compétences de la vie quotidienne ou de la socialisation dans ce même groupe d'enfants. Dans le sous-groupe des enfants avec DI, aucune association n'a été retrouvée (tableau 11).

Concernant les expositions survenues au cours des deux premières années de vie des enfants, chaque augmentation du score total d'exposition de 20% diminuait de 1,90 points (IC95% : -3,68 à -0,11) le score de la communication chez les enfants sans DI (tableau 12). Aucune association significative n'a été observée dans le même groupe d'enfants pour les compétences de la vie quotidienne ou la socialisation (tableau 12). Ces expositions n'étaient pas significativement associées à des changements dans les scores à la VABS-II chez les enfants avec DI (tableau 12).

Tableau 11. Associations [β (IC95%)], entre chaque augmentation de 20% dans le score total d'exposition aux parcelles agricoles dans un rayon de 1000m autour des domiciles maternels pendant la grossesse et les scores^a à la VABS-II des enfants avec TSA de la cohorte ELENA (n=183).

Score total d'exposition aux parcelles agricoles		Score VABS-II		
		TSA sans DI		
		Communication β (IC95%)	Compétences de la vie quotidienne β (IC95%)	Socialisation β (IC95%)
Modèle 1		-2,33 (-4,30 à -0,35)	-0,92 (-2,63 à 0,78)	-1,41 (-2,88 à 0,07)
Modèle 2		-2,21 (-4,16 à -0,27)	-1,27 (-3,05 à 0,50)	-1,25 (-2,78 à 0,28)
		TSA avec DI		
		Communication β (IC95%)	Compétences de la vie quotidienne β (IC95%)	Socialisation β (IC95%)
Modèle 1		0,63 (-1,56 à 2,81)	0,57 (-1,58 à 2,73)	0,51 (-1,35 à 2,36)
Modèle 2		0,63 (-1,57 à 2,83)	0,47 (-1,70 à 2,64)	0,44 (-1,31 à 2,20)

Modèle 1: brute (non ajusté)

Modèle 2: modèle 1 + sexe de l'enfant (garçon, fille), âge de l'enfant à l'inclusion dans la cohorte ELENA (\leq médiane, $>$ médiane), niveau d'étude des parents le plus élevé (\leq secondaire, universitaire)

a: les Bêta négatifs indiquent une altération des comportements adaptatifs

TSA : Trouble du spectre autistique

VABS-II: Vineland Adaptive Behavior Scales 2^e édition

Tableau 12. Associations [β (IC95%)], entre chaque augmentation de 20% dans le score total d'exposition aux parcelles agricoles dans un rayon de 1000m autour des domiciles pendant les deux premières années de vie et les scores^a à la VABS-II des enfants avec TSA de la cohorte ELENA (n=193).

Score total d'exposition aux parcelles agricoles	Score VABS-II		
	TSA sans DI		
	Communication β (IC95%)	Compétences de la vie quotidienne β (IC95%)	Socialisation β (IC95%)
Modèle 1	-1,87 (-3,70 à -0,05)	-0,83 (-2,40 à 0,73)	-1,49 (-2,83 à -0,15)
Modèle 2	-1,90 (-3,68 à -0,11)	-1,02 (-2,63 à 0,59)	-1,31 (-2,68 à 0,06)
	TSA avec DI		
	Communication β (IC95%)	Compétences de la vie quotidienne β (IC95%)	Socialisation β (IC95%)
Modèle 1	1,17 (-1,11 à 3,46)	0,94 (-1,21 à 3,09)	0,45 (-1,35 to 2,25)
Modèle 2	1,01 (-1,26 à 3,29)	0,83 (-1,28 à 2,95)	0,29 (-1,39 to 1,98)

Modèle 1: brute (non ajusté)

Modèle 2: modèle 1 + sexe de l'enfant (garçon, fille), âge de l'enfant à l'inclusion dans la cohorte ELENA (\leq médiane, $>$ médiane), niveau d'étude des parents le plus élevé (\leq secondaire, universitaire)

a: les Bêta négatifs indiquent une altération des comportements adaptatifs

TSA : Trouble du spectre autistique

VABS-II: Vineland Adaptive Behavior Scales 2^e édition

3.4. Analyses de sensibilité

Ajustements supplémentaires et associations par sous-groupes de parcelles agricoles

Dans le modèle 3, l'association est restée significative pour le score de la communication chez les enfants avec TSA sans DI pour les deux fenêtres d'expositions (annexe 4, tableaux S3,4). Par ailleurs, nous avons observé une association significative entre le score total d'exposition et le score des compétences de la vie quotidienne ($\beta = -1,88$ points, IC95%: -3,74 à -0,01) chez les enfants sans DI pendant la période de la grossesse (annexe4, tableau S2). Aucune association n'a été trouvée dans le sous-groupe des enfants avec DI (annexe4, tableaux S3,4).

En ce qui concerne les sous-groupes de parcelles agricoles, l'exposition au groupe 1 n'était pas significativement associée à des changements dans les scores de la VABS-II pour la période de grossesse chez les enfants avec et sans DI dans le groupe fortement exposé (score d'exposition > médiane) par rapport au groupe de référence (score d'exposition \leq médiane) (annexe4, tableau S5). Cependant, pour les deux premières années de vie des enfants, le score d'exposition à ce groupe de culture était associé à une augmentation du score de communication chez les enfants avec DI dans le groupe fortement exposé par rapport au groupe de référence (annexe 4, tableau S7).

Quant aux expositions au groupe de cultures 2 pendant la grossesse (annexe 4, tableau S6) et les deux premières années de vie des enfants (annexe4, tableau S8), comparé au groupe de référence, aucune association significative n'a été retrouvée avec des changements dans les scores de la VABS-II chez les enfants avec et sans DI dans en le groupe fortement exposé.

Associations entres expositions précoces aux parcelles agricoles dans un rayon de 500m autour des domiciles et les scores à la VABS-II

Le score total d'exposition aux parcelles agricoles était significativement associé à une diminution de 2,38 points (IC95%: -4,47 à -0,29) au score de communication pendant la période de grossesse (annexe4, tableau S9), et de 1,39 points (IC95%: - 2,78 à -0,01)

au score de la socialisation au cours des deux premières années de vie des enfants dans le sous-groupe des enfants sans DI (annexe4, tableau S10). Aucune association n'a été retrouvée chez les enfants avec DI pour les deux fenêtres d'exposition (annexe 4, tableaux S9,10).

4. Discussion

L'exposition résidentielle précoce aux parcelles agricoles était associée à une diminution des compétences de communication chez les enfants avec TSA sans DI dans notre population d'étude. Chaque augmentation de 20% de la surface de culture dans un rayon de 1000m autour des domiciles était associée à une diminution d'environ 2 points du score de communication à la VABS-II pendant les périodes prénatale et postnatale précoce. Aucune association significative n'a été observée dans le sous-groupe d'enfants avec DI.

Nous n'avons trouvé aucune étude épidémiologique sur les effets de la proximité résidentielle aux parcelles agricoles ou des niveaux biologiques de pesticides sur les comportements adaptatifs des enfants avec TSA avec laquelle nous pourrions comparer nos résultats. Toutefois, nos résultats sont similaires à ceux retrouvés dans les études portant sur les enfants neurotypiques et étudiant les effets des expositions précoces aux pesticides sur des traits similaires aux comportements adaptatifs dans le TSA. Handal et al. (2007)⁴¹⁰ ont trouvé, chez 283 enfants équatoriens de 3 à 64 mois résidant dans des communautés à haut risque d'exposition aux pesticides OP et carbamates, des compétences plus basses dans les domaines de la socialisation et de la communication mesurées par le questionnaire âges et stades (ASQ)⁴¹⁰. Chez 246 enfants californiens de 14 ans, les concentrations des métabolites urinaires d'OP [dialkyl phosphate (DAP)] mesurées pendant la période prénatale étaient associées à des troubles plus importants du comportement social et de la communication mesurés par la SRS2⁴¹¹. Chaque augmentation de 10 points dans les concentrations urinaires de DAP pendant la période prénatale était associée à une augmentation de 2,7 points (IC95 % : 0,9 à 4,5) du score à la SRS2⁴¹¹. Une étude menée auprès de 4000 filles

britanniques âgées de 15 à 38 mois a montré que les taux sériques maternels de pesticides OC étaient associés à des troubles de la communication mesurés par le test « MacArthur Bates Communicative Development Inventories for Infants and Toddlers »⁴¹². Enfin, une autre étude menée auprès d'enfants américains âgés de 6 ans ou moins en population générale a trouvé, bien que non significative, une différence de moyenne dans les scores à la communication, vie quotidienne et de socialisation mesurés par la VABS-II, entre les enfants fortement exposés au méthyl parathion (MP, pesticide OP) dans la poussière domestique ($n=218$, $MP > 1000 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) et ceux non exposés ($n=147$, $MP < 25 \mu\text{g}/100\text{cm}^2$)⁴¹³.

Dans notre étude, la magnitude de l'effet observé chez les enfants avec TSA sans DI semble relativement faible. En effet, chaque augmentation de 20% de la superficie de parcelle agricole dans un rayon de 1000m, soit une augmentation d'environ 63 hectares, correspondant à la superficie moyenne des exploitations agricoles en France (<https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277860?sommaire=4318291>), était associée à une diminution de deux points du score de communication à la VABS-II. Cette diminution de deux points représente environ 3% du score moyen (ou 14% de l'écart-type) du score de communication. De ce fait, la perte de ces deux points semble peu susceptible de modifier considérablement l'expression clinique du TSA dans la population étudiée.

Différents domaines des comportements adaptatifs mesurés par la VABS-II semblent être affectés selon l'intensité des expositions. En considérant le rayon d'exposition autour des domiciles, nous avons observé la même tendance dans l'altération des capacités de communication dans le sous-groupe d'enfants sans DI pour les expositions survenant dans un rayon de 500m ou 1000m pendant la grossesse. De plus, les expositions survenant au cours des deux premières années de la vie des enfants dans un rayon de 500m, correspondant à une exposition plus intense aux parcelles agricoles, diminuaient également les capacités de socialisation des enfants du même sous-groupe (sans DI).

Nous avons observé un résultat inattendu dans le sous-groupe des enfants avec DI lors des expositions aux cultures du groupe 1 (vignobles & vergers et petits fruits). Dans ce sous-groupe d'enfants, la proximité résidentielle aux cultures du groupe 1 dans un rayon de 1000m au cours des deux premières années de vie augmentait considérablement les scores de communication des enfants qui y étaient fortement exposés (score exposition >médiane) par rapport à ceux faiblement exposés (score exposition ≤médiane). Cependant, ce résultat doit être interprété avec prudence en raison du faible échantillon du sous-groupe d'enfants avec DI (n=71).

Concernant les cultures du groupe 2, largement représenté par les cultures céréalières en France (<https://agreste.agriculture.gouv.fr/>), l'exposition à ce groupe de cultures n'était pas significativement associée à des changements dans les scores des domaines de la VABS-II pour les deux fenêtres d'exposition. Cependant, l'association était similaire à celle retrouvée avec le score total d'exposition en terme de magnitude dans le sous-groupe d'enfants sans DI et pour les deux fenêtres d'exposition. Ce constat, associé au fait que la superficie des cultures du groupe 2 était supérieure à celle du groupe 1, suggère que les principaux résultats de cette étude, c'est-à-dire l'association négative entre le score total d'exposition aux parcelles agricoles et le score de la communication chez les enfants sans DI, seraient principalement dus aux cultures du groupe 2. En effet, certains pesticides, tels que les OP, carbamates, pyréthrinoïdes ou phosphonoglycines, utilisés pour traiter la principale culture de ce groupe, les céréales (<https://agreste.agriculture.gouv.fr/>), sont fréquemment associés au risque de TSA dans la littérature⁴¹⁴.

Dans la population d'étude, nous avons observé que l'influence des expositions précoces aux parcelles agricoles sur les scores à la VABS-II étaient fonction du statut DI ou non des enfants. Bien que le score d'exposition moyen était comparable dans les deux sous-groupes d'enfants, les scores à la VABS-II étaient plus bas dans le sous-groupe d'enfants avec DI. Toutefois, la variabilité des scores à la VABS-II était similaire dans les deux sous-groupes (DI et sans DI), excluant ainsi la possibilité que nos résultats

soient dus à une limite de la VABS-II à évaluer les comportements adaptatifs dans l'un ou l'autre sous-groupe d'enfants.

Nos résultats suggèrent donc que les comportements adaptatifs des enfants avec TSA sans DI pourraient être sensibles aux influences environnementales. Contrairement aux enfants sans DI, chez ceux avec DI, l'hétérogénéité des comportements adaptatifs pourrait être influencée par d'autres déterminants et la génétique jouerait probablement un rôle important dans ce sous-groupe, comme dans l'étiologie du TSA⁴¹⁵.

4.1. Forces et limites de l'étude

La principale force de cette étude était la population d'étude (issue de la cohorte ELENA) dans laquelle un diagnostic formel de TSA a été posé par des cliniciens formés utilisant des outils diagnostiques validés et standardisés. Nous avons recueilli toutes les adresses de résidence à chaque période d'exposition, ce qui nous a permis de prendre en compte les déménagements lors de l'estimation des expositions. Une autre force de cette étude est que nous avons pris en compte la variabilité temporelle de l'occupation des sols en utilisant des versions de CLC proches de l'année de naissance de chaque enfant. Nous avons obtenu des résultats qui variaient peu dans les modèles statistiques principaux et les analyses de sensibilité après ajustement sur les facteurs de confusion. Le dernier point fort de notre étude était son originalité dans un contexte d'absence d'études antérieures.

Malgré toutes les forces de notre étude, elle présentait néanmoins quelques limites. La cohorte ELENA n'est pas représentative des enfants avec TSA en France, par conséquent, l'extrapolation des résultats devrait se faire avec précaution. Toutefois, la population étudiée présente des caractéristiques (sex-ratio, prévalence du DI) similaires à celles fréquemment retrouvées dans de nombreuses études sur le TSA^{22,23,416,417}. Ainsi, bien que la méthode de recrutement d'ELENA ne garantisse pas la parfaite représentativité des enfants avec TSA en France, les caractéristiques de la population d'étude sont quand même rassurantes. La différence observée entre la population

d'étude et la population restante de la cohorte ELENA pourrait avoir induit un biais de sélection. En effet, les enfants exclus de cette étude présentaient un TSA plus sévère et des scores plus bas de QI, de la communication et de la socialisation. [OJ3][E4]

Nous avons utilisé des méthodes indirectes pour estimer l'exposition aux pesticides en mesurant la surface des parcelles agricoles à proximité des domiciles. Cette méthode ne nous a pas permis d'identifier spécifiquement des substances actives de pesticides ni les quantités utilisées ou d'autres sources d'exposition aux pesticides (alimentaire, domestique, etc.). Cette estimation indirecte de l'exposition aurait pu conduire à un biais de classification non différentielle. Toutefois, plusieurs études ont suggéré une bonne corrélation entre la proximité résidentielle aux parcelles agricoles et les concentrations de pesticides dans les échantillons biologiques, tels que le sang ou l'urine⁴¹⁸. Enfin, le recueil rétrospectif des adresses de résidence aurait également pu conduire à des erreurs de classification lié à un biais de déclaration.

5. Conclusion

Nous avons étudié l'association entre la proximité résidentielle précoce aux parcelles agricoles et les altérations des comportements adaptatifs chez les enfants avec TSA. Les résultats suggèrent une association significative entre l'exposition aux parcelles agricoles dans un rayon de 1000m autour des domiciles des enfants (proxy de l'exposition aux pesticides agricoles) pendant la grossesse et les deux premières années de la vie des enfants et une diminution des scores de la communication dans le sous-groupe d'enfants sans DI. Dans un contexte d'absence d'études antérieures, de futures études épidémiologiques, avec des mesures directes et prospectives de l'exposition aux pesticides tout au long de la grossesse et de la petite enfance, sont nécessaires pour confirmer ou non nos résultats. De telles études aideraient à mieux comprendre comment l'exposition aux pesticides pourraient affecter les événements de santé des enfants et ouvrirait de nouvelles perspectives pour une meilleure compréhension des phénotypes du TSA chez l'enfant.

**V- POLLUTION DE L'AIR ATMOSPHERIQUE ET TROUBLE DU
SPECTRE DE L'AUTISME CHEZ L'ENFANT**

EXPOSITIONS PRENATALES A LA POLLUTION PARTICULAIRE DE L'AIR AMBIANT ET RISQUE DE TROUBLE DU SPECTRE DE L'AUTISME CHEZ L'ENFANT

Ce chapitre fait l'objet d'un article en cours de rédaction sous le titre : « **Prenatal exposure to particulate matter air pollution (PM_{2.5} and PM₁₀) and autism spectrum disorder risk in children : A case-control study** ».

1. Introduction

Plus de 80% de la population mondiale vit dans des zones urbaines où les niveaux de pollution atmosphérique dépassent les limites fixées par l'OMS⁴¹⁹. Parmi les polluants de l'air ambiant, les particules (PM) sont identifiées comme étant le principal contributeur environnemental de la charge morbide mondiale⁴¹⁹ et en particulier sur le neurodéveloppement^{173,174}. Ces dernières années, la plupart des études ayant analysé les associations entre les PM ou les autres polluants de l'air ambiant et le risque de TSA chez les enfants ont été principalement réalisées aux États-Unis. Dans ces études, les expositions pré- et/ou postnatales aux PM étaient associées à une augmentation du risque de TSA chez les enfants, avec les risques les plus élevés pour les expositions survenant en fin de grossesse^{177,178,331}. Toutefois, la supplémentation maternelle en acide folique au cours des deux mois précédant la grossesse ou durant le premier mois de grossesse semble modérer ce risque⁴²⁰⁻⁴²².

En Europe, très peu d'études ont été menées sur l'association entre les expositions à la pollution de l'air atmosphérique et le risque de TSA chez les enfants. Elles ont été principalement conduites en Europe du Nord. Deux de ces études, réalisées en Suède^{339,340} et une qui analysait les traits autistiques dans 4 cohortes prospectives européennes (Suède, Pays-Bas, Italie, Espagne)³⁴¹ n'ont pas trouvé d'associations entre les expositions prénatales et/ou postnatales précoces aux polluants de l'air ambiant issus du trafic routier (NO₂, NO_x, PM_{2,5}, PM₁₀) et le risque de TSA/traits autistiques chez les enfants. Cependant, dans une étude danoise récente, les expositions des enfants aux PM_{2,5} et PM₁₀ à 9 mois de vie étaient associées à une faible augmentation du risque de TSA⁴²³. Dans les autres sous-régions européennes, ces associations sont

largement méconnues.

Pour combler cette limite en Europe, nous avons analysé les associations entre les expositions aux PM (PM_{2,5} et PM₁₀) pendant la grossesse et le risque de TSA chez les enfants au travers d'une étude cas-témoins à partir des données des cohortes françaises ELENA et ELFE.

2. Matériels et méthodes

2.1. Populations d'étude

Nous avons réalisé une étude cas-témoins pour analyser les associations entre les expositions prénatales aux PM et le risque de TSA chez les enfants. Les cas provenaient de la cohorte ELENA⁴²⁴. Des 889 enfants que compte ELENA, nous avons présélectionné les enfants dont les parents avaient rempli l'historique résidentiel de grossesse dans le questionnaire sur les expositions environnementales (annexe 1) entre le 1er février et le 31 décembre 2020 (n=400, ~45% de taux de réponse). Les cas étant nés entre 1996 et 2017, et les témoins en 2011, pour cette étude, nous avons inclus tous les cas nés entre le 01/01/2009 et le 31/12/2013 (n=201, correspondant à la date de naissance des témoins ± 2 ans). Nous avons par la suite exclu les enfants dont la grossesse s'est déroulée en dehors de la France métropolitaine (n=8), les enfants adoptés (n=2), les naissances gémellaires (n=3), les très grands prématurés (AG<28 SA, n=2), les enfants avec adresses de résidence incomplètes (n=13) et enfin ceux sans données exhaustives sur les principales covariables (âge gestationnel, âge des parents à la naissance, niveau d'étude des parents, saison de naissance, le statut urbain/rural des zones de résidence et la supplémentation en acide folique des mères pendant la grossesse), n=47. La population de cas finalement incluse dans cette étude comptait 126 enfants (figure 17).

Nous avons sélectionné de façon aléatoire un échantillon d'enfants témoins au sein de la cohorte ELFE³⁵¹. Des 18329 enfant initialement inclus dans ELFE, les parents de 12957 (71%) avaient rempli le questionnaire de dépistage du TSA, le « Modified Checklist for Autism in Toddlers » (MCHAT)³⁵³. Le M-CHAT est un questionnaire parental pour entretien disponible gratuitement à des fins cliniques, de recherche et éducatives. Il

permet le dépistage précoce (entre 16 et 30 mois) du TSA en investiguant différents domaines du développement de l'enfant (communication verbale ou non, interactions sociales, les intérêts restreints, etc.). Le MCHAT comprend 23 items OUI/NON, et un enfant est positif au dépistage du TSA s'il échoue à 2 items critiques ou à 3 items au total³⁵³. Des 12957 parents ayant rempli le MCHAT, seuls 11912 (65%) avaient répondu à tous les 23 items. Parmi leurs enfants, nous avons exclu ceux positifs au dépistage du TSA (n=1813), ceux ayant des adresses de naissance incomplètes (n=294), ceux nés dans des régions différentes de celles des cas (n=554) car l'appariement n'aurait pas été possible, les naissances gémellaires (n=325), et les très grands prématurés (n=136). N'étant en possession que des adresses à la naissance des témoins, nous avons également exclu ceux dont les mères avaient déménagé au moins une fois au cours de la grossesse (n=1572). La population restante des témoins était de 7218 enfants. Après avoir exclu tous les témoins sans données exhaustives sur les principales covariables (âge gestationnel, âge des parents à la naissance, niveau d'étude des parents, saison de naissance, le statut urbain/rural des zones de résidence et la supplémentation en acide folique des mères pendant la grossesse), n=297, les témoins éligibles pour cette étude étaient de 6921 enfants (figure 17).

Pour cette étude cas-témoins, nous avons sélectionné aléatoirement 4 témoins pour chaque cas, appariés sur le sexe, l'année de naissance \pm 2 ans et la région de naissance. La population finale de l'étude comptait alors 126 cas et 504 témoins (figure 17).

2.2. Estimations des expositions aux PM_{2,5} et PM₁₀ dans l'air ambiant

Les expositions aux PM_{2,5} et PM₁₀ ont été estimées à l'aide de modèles statistiques "hybrides" innovants développés conjointement par l'unité 1209 de l'Inserm à Grenoble et l'université Ben Gurion en Israël⁴²⁵. Ces modèles ont permis de construire des cartes de pollution aux particules de l'air spécifiques à la France entre 2000 et 2019 avec une résolution spatiale de 1km et une résolution temporelle journalière. Pour prédire les niveaux de PM_{2,5} et PM₁₀ en un point et un temps donnés, ces modèles s'appuyaient sur plusieurs paramètres :

- Les mesures horaires des PM_{2,5} et PM₁₀ provenant d'un peu plus de 200 stations de surveillance de la qualité de l'air en France métropolitaine issues de 12 réseaux régionaux de surveillance de la qualité de l'air (fédérés par ATMO France).
- La profondeur optique des aérosols (AOD) obtenue par données satellites (résolution spatiale 1Km) issues du « Moderate Resolution Imaging Spectroradiometer » (MODIS)⁴²⁶. La profondeur optique encore appelée épaisseur optique décrit la quantité de lumière qui traverse un matériau, plus l'épaisseur optique est grande, moins la lumière traverse le matériel. En d'autres termes, Plus l'AOD est grande, plus l'atmosphère est chargée en aérosols et donc peu transparent. L'AOD décrit donc à quel point les aérosols affectent le passage de la lumière à travers l'atmosphère, pour une longueur d'onde donnée.
- Les paramètres météorologiques, influençant la dispersion des particules dans l'atmosphère, tels que le vent, la pluie, la température, etc. obtenus à partir de la base de données européenne du service Copernicus sur le changement climatique⁴²⁷.
- L'indice de végétation par différence normalisée (NDVI, résolution spatiale ~1 kilomètre carré⁴²⁸) qui renseigne sur le taux de couverture végétale d'une zone déterminée.
- Les indicateurs spatiaux de couverture terrestre, la densité routière et ferroviaire, l'altitude, la densité de population, la région climatique, la distance à la côte, etc.

A partir de tous ces paramètres et à l'aide d'un modèle additif généralisé combinant les prédictions de modèles mixtes, de champs aléatoires de Markov gaussiens et d'une méthode de « machine learning » (modèle « random forest »), les distributions spatio-temporelles journalières des PM ont été estimées sur la France pour chaque cellule d'une grille 1kmx1km et pour chaque jour entre 2000 et 2019. Globalement, les comparaisons entre les modèles estimés et les niveaux des PM mesurés par les stations de surveillance ont montré de bonnes performances des modèles utilisés avec une erreur absolue moyenne de 2,72 µg/m³ et des R² de 0,76 et 0,71 pour les PM_{2,5} et

PM10 respectivement⁴²⁵.

Pour notre étude, les cas et les témoins se sont vus attribuer l'exposition de la cellule dans laquelle se situait l'adresse de résidence géocodée de la mère pendant la grossesse (période 2008-2013). Des moyennes trimestrielles d'expositions à chaque adresse ont donc été calculées à partir des expositions journalières pour chaque PM. Les éventuels changements de domicile pendant cette période étaient renseignés dans un historique résidentiel remplis par les parents pour la cohorte ELENA. Pour calculer les expositions aux PM pendant la grossesse entière chez les cas, nous avons fait une moyenne des expositions sur les trois trimestres de grossesse lorsque ces dernières étaient toutes renseignées (n=111, 88%). Lorsque les adresses ne couvraient que 2 trimestres de grossesse (n=2, 2%), nous faisons une moyenne d'expositions sur les 2 trimestres couverts et c'est cette moyenne qui était attribuée à la grossesse entière. Enfin, lorsque les adresses ne couvraient qu'un seul trimestre de grossesse (n=13, 10%), c'est la moyenne d'exposition à ce trimestre qui était attribuée à la grossesse entière. Les mères des témoins de la cohorte ELFE n'ayant pas déménagé pendant leur grossesse (critère de sélection des témoins), c'est l'exposition à l'adresse de naissance qui leur a été attribuée pour la grossesse entière. Les variables d'exposition retenues pour cette étude étaient les concentrations moyennes des PM_{2,5} et PM₁₀ en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pendant la période de la grossesse.

2.3. Covariables et analyses statistiques

2.3.1. Covariables

Les facteurs de confusion potentiels pour notre étude ont été identifiés *a priori* sur la base d'une revue de la littérature. Ces variables comprenaient (a) les variables relatives aux enfants : âge gestationnel à la naissance (≥ 37 SA, oui/non), saison de naissance (automne, hiver, printemps, été), le statut urbain/rural des adresses de résidence pendant la grossesse (statut obtenu à partir des codes Insee des communes de résidence) ; (b) les variables relatives aux parents : âge de la mère et du père à la naissance de l'enfant, niveau d'étude le plus élevé des parents dans le foyer

(≤secondaire, universitaire), la supplémentation maternelle en acide folique pendant la grossesse (oui/non).

Bien que le questionnaire sur les expositions environnementales administré dans la cohorte ELENA était similaire au questionnaire de la cohorte ELFE, nous avons toutefois dû homogénéiser quelques variables sociodémographiques entre les 2 cohortes avant de faire les analyses statistiques. La première variable concernée était la saison de naissance. Pour la cohorte ELFE, nous ne disposions que des informations relatives au mois d'inclusion, représentant le mois de naissance car les enfants avaient tous été inclus à la maternité à leur naissance. A partir de cette information, nous avons estimé la saison de naissance ainsi qu'il suit : les enfants recrutés pendant la première vague (avril), se sont vus attribuer le printemps comme saison de naissance, ceux de la 2^e vague (juin & juillet) l'Été, ceux de la 3^e vague (septembre & octobre), l'automne et ceux de la 4^e vague (novembre & décembre), l'hiver. Bien que nous disposions du mois exact de naissance chez les cas, nous avons dû calquer leur saison de naissance sur celles des enfants de la cohorte ELFE. De ce fait, les cas nés entre mars et mai, se sont vus attribuer le printemps comme saison de naissance, ceux nés entre Juin et Août, l'Été, ceux nés entre septembre et octobre, l'automne et enfin ceux nés entre novembre et février, l'hiver. S'agissant de la variable acide folique, dans les deux cohortes, dès que les parents déclaraient une supplémentation en acide folique au cours de la grossesse, peu importe le trimestre concerné, la variable prenait la valeur « oui ». Pour les parents ne se souvenant pas d'une éventuelle supplémentation en acide folique pendant la grossesse, nous transformions la donnée en valeur manquante. Enfin, s'agissant du niveau d'étude des parents dans le foyer, nous avons été contraints de ne garder que le niveau d'étude le plus élevé dans le foyer à cause d'un nombre important de données manquantes chez les cas. De ce fait, tout foyer qui avait un niveau d'étude jusqu'au baccalauréat, la variable était codée « ≤secondaire » et dès la première année post-baccalauréat, la variable devenait « universitaire ». Nous n'avons pas fait une classe « étude primaire » car dans le groupe des cas, il n'y avait que deux enfants dont le foyer

avait cette modalité.

2.3.2. Analyses statistiques

Les caractéristiques sociodémographiques ont été comparées entre les cas et les témoins en utilisant les tests de Student/Wilcoxon et Chi-deux/Fisher pour les variables quantitatives et qualitatives respectivement. Pour analyser les associations entre les expositions à chaque PM pendant la grossesse et le risque de TSA chez les enfants, nous avons utilisé des modèles de régressions logistiques conditionnelles (après vérification de la linéarité de la relation entre le statut « cas, témoin » et nos variables d'expositions aux PM par le test du rapport de vraisemblance), conditionnés sur le sexe, l'année et la région de naissance des enfants. Le modèle statistique initial était brut. Le modèle 1 quant à lui, était ajusté sur les variables relatives aux enfants. Par la suite, ce modèle a été ajusté (modèle 2) sur les variables relatives aux parents. Aucune interaction n'a été trouvée entre chacune des variables d'exposition (PM) et le sexe des enfants, l'âge gestationnel des enfants à la naissance (<37 SA, ≥37 SA), le statut urbain/rural des zones de résidence pendant la grossesse, la saison de naissance des enfants, le niveau d'étude des parents et la supplémentation maternelle en acide folique pendant la grossesse. Les concentrations des deux polluants ont été utilisées comme des variables continues ($\mu\text{g}/\text{m}^3$). Les associations entre l'exposition à chacun des PM et le risque de TSA chez les enfants ont été exprimées par des OR et leurs IC95% pour chaque augmentation d'un intervalle interquartile (IQR) dans les niveaux de PM. Le logiciel Statistical Analysis Systems (Enterprise), version 9.5 (SAS Institute, Cary, Caroline du Nord, États-Unis) a été utilisé pour les analyses statistiques, et les p-valeurs <5% étaient considérées comme statistiquement significatives. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux.

2.3.3. Analyses de sensibilité

Nous avons effectué des analyses de sensibilité en limitant la population des cas à celle ayant des données d'expositions aux PM aux trois trimestres de grossesse (n=111). Nous avons également répliqué les analyses principales en restreignant la population

des cas aux enfants nés entre 2010 et 2012 (n=74), correspondant à l'année de naissance des témoins ± 1 an.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques des cas et témoins et niveaux d'expositions aux particules pendant la grossesse

Nous avons inclus 126 enfants avec TSA et 504 enfants neurotypiques (témoins) appariés sur le sexe, l'année et la région de naissance (figure 17). Les caractéristiques sociodémographiques des cas et témoins sont présentées dans le tableau 14. Les garçons représentaient 83% de la population totale d'étude. Globalement, les cas et témoins étaient répartis de façon assez hétérogène à travers la France et étaient majoritairement nés dans la région d'Occitanie (tableau 13). Il n'y avait pas de différences significatives entre les cas et les témoins en termes de saison de naissance, d'âge gestationnel à la naissance, d'âges des parents à la naissance des enfants ou de niveau d'étude des parents dans le foyer. Les mères des cas avaient été plus supplémentées en acide folique pendant la grossesse que celles des témoins (64% vs 42%). Pendant la grossesse, les mères des enfants avec TSA avaient plus résidé dans des zones urbaines que rurales (90% vs 80% chez les témoins).

Les niveaux d'expositions aux PM_{2,5} et PM₁₀ chez les cas et témoins pendant la grossesse étaient similaires (tableau 14) ; Ils étaient respectivement de 16,87 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et 23,95 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ chez les cas et de 16,77 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et 23,71 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ chez les témoins. Les IQR des expositions aux PM_{2,5} étaient de 3,94 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et de 6,69 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les PM₁₀. Les niveaux d'expositions aux PM étaient plus élevés dans les régions telles que l'Île-de-France, Auvergne-Rhône-Alpes ou encore Provence-Alpes-Côte d'Azur (figure 18).

Les cas inclus dans cette étude étaient plus exposés aux PM pendant la grossesse que ceux exclus des analyses (16,87 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ vs 14,51 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les PM_{2,5} et 23,95 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ vs 20,81 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les PM₁₀). La proportion d'urbains pendant la grossesse était plus élevée chez les cas inclus que chez les exclus des analyses (90% vs 71%). Les cas inclus étaient majoritairement nés en hiver (annexe 5, tableau S11).

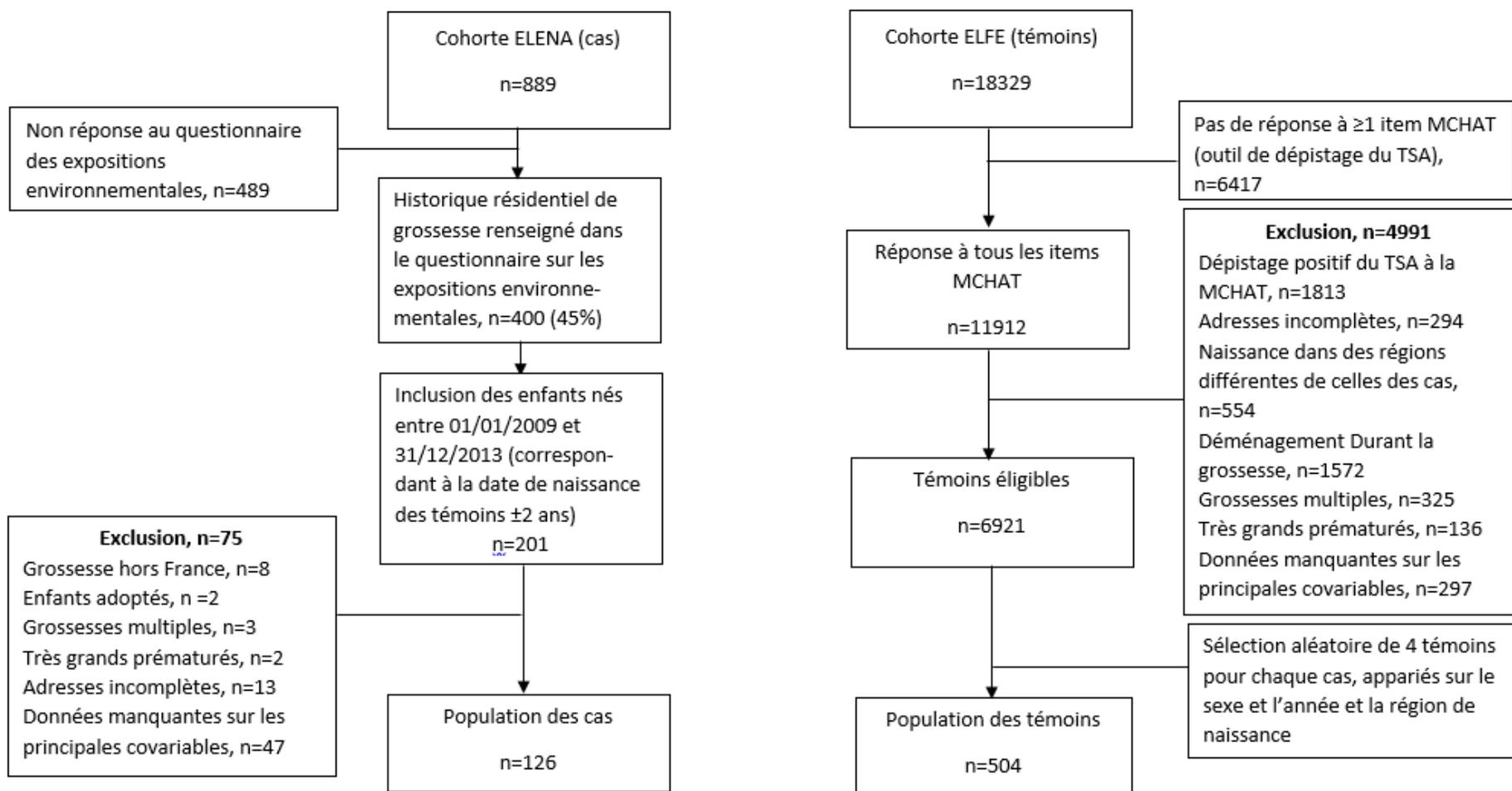


Figure 17. Processus de sélection des cas et témoins pour l'analyse des associations entre les expositions prénatales aux particules de l'air et le risque de trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant.

Abréviations: TSA: trouble du spectre de l'autisme; MCHAT=Modified Checklist for Autism in Toddlers.

Tableau 13. Caractéristiques démographiques [n (%) ou moyenne (écart-type)] des cas et témoins.

Caractéristiques	Cas (n=126)		Témoins (n=504)		P-valeur*
	Moyenne (ET)	N (%)	Moyenne (ET)	N (%)	
Sexe					-
Garçons	-	105 (83%)	-	420 (83%)	
Filles	-	21 (17%)	-	84 (17%)	
Année de naissance					-
2009	-	19 (15%)	-		
2010	-	20 (16%)	-	-	
2011	-	28 (22%)	-	504 (100%)	
2012	-	26 (21%)	-	-	
2013	-	33 (26%)	-		
Région de naissance					-
Auvergne-Rhône-Alpes	-	22 (17%)	-	88 (17%)	
Bourgogne-Franche-Comte	-	4 (3%)	-	16 (3%)	
Grand Est	-	8 (6%)	-	32 (6%)	
Hauts-de-France	-	2 (2%)	-	8 (2%)	
Ile-de-France	-	21 (17%)	-	84 (17%)	
Nouvelle Aquitaine	-	3 (2%)	-	12 (2%)	
Occitanie	-	58 (46%)	-	232 (46%)	
PACA	-	7 (6%)	-	28 (6%)	
Pays de la Loire	-	1 (1%)	-	4 (1%)	
Saison de naissance					0,134
Printemps	-	32 (25%)	-	92 (18%)	

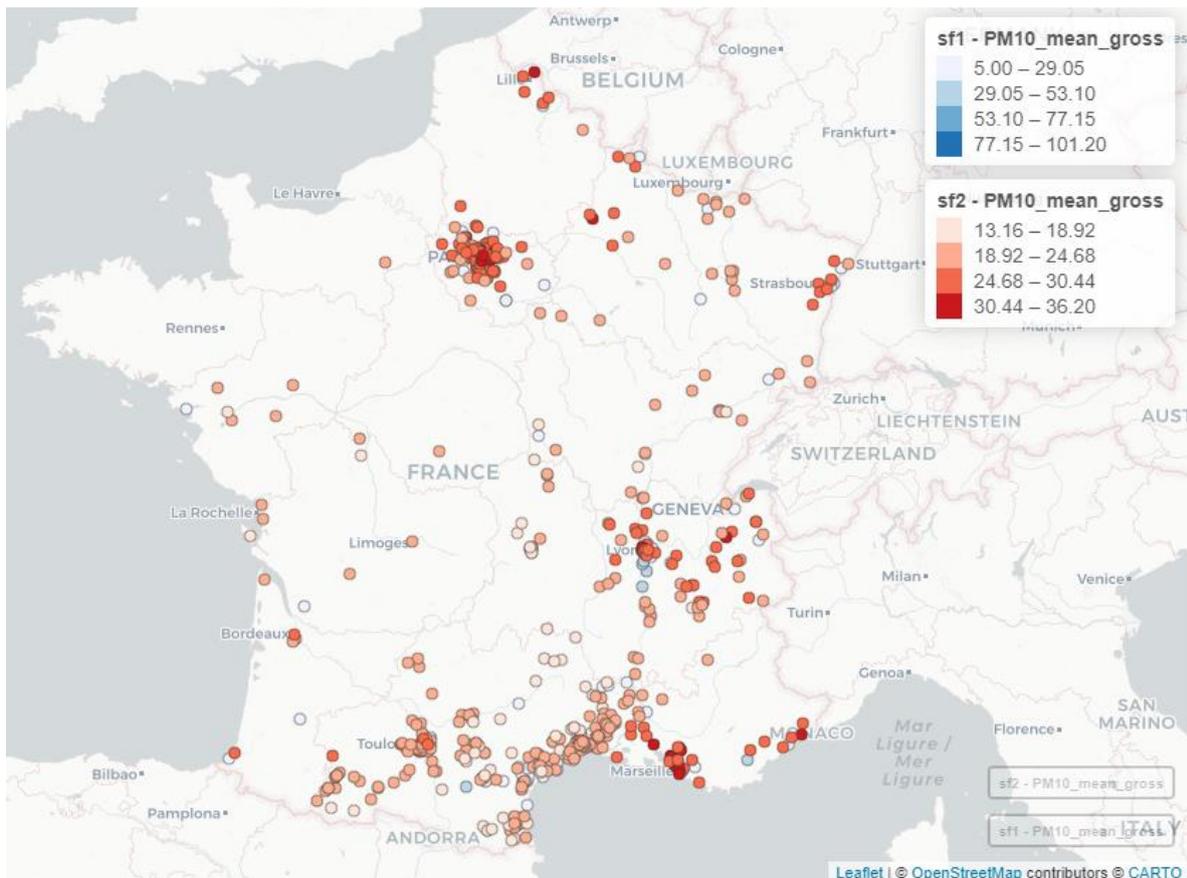
Eté	-	29 (23%)	-	136 (27%)	
Automne	-	26 (21%)	-	139 (28%)	
Hiver	-	39 (31%)	-	137 (27%)	
Statut urbain/rural des adresses de résidence pendant la grossesse					0,013
Urbain	-	113 (90%)	-	404 (80%)	
Rural	-	13 (10%)	-	100 (20%)	
Naissance à terme (≥37 semaines d'aménorrhées)					0,100
Oui	-	117(93%)	-	485 (96%)	
Non	-	9 (7%)	-	19 (4%)	
Plus haut niveau d'étude des parents dans le foyer					0,260
≤Secondaire	-	31 (25%)	-	101 (20%)	
Universitaire	-	95 (75%)	-	403 (80%)	
Acide folique pendant la grossesse					<0,0001
Oui	-	81 (64%)	-	211 (42%)	
Non	-	45 (36%)	-	293 (58%)	
Âges des parents à la naissance de l'enfant					
Mère	31,09 (4,99)	-	31,51 (4,78)	-	0,389
Père	34,30 (6,09)	-	33,70 (5,69)	-	0,294

Abréviations : ET= Ecart-type ; * Tests de Wilcoxon ou Student pour les variables quantitatives et test de Chi2 ou Fisher pour les variables qualitatives

Tableau 14. Expositions des cas et témoins aux particules de l'air atmosphérique($\mu\text{g}/\text{m}^3$) pendant la grossesse.

Polluants	N	Moyenne (ET)	Min	Percentile (P)			Max	P-valeur*
				P25	P50	P75		
PM2.5								0,820
Cas	126	16,87 (7,70)	6,20	13,70	15,98	18,39	87,60	
Témoins	504	16,77 (2,78)	9,52	14,81	16,32	18,56	25,71	
Population totale	630	16,79 (4,24)	6,20	14,62	16,28	18,56	87,60	-
PM10								0,675
Cas	126	23,95 (9,08)	5,00	19,35	22,94	27,00	101,20	
Témoins	504	23,71 (4,43)	13,16	20,53	22,94	26,94	36,20	
Population totale	630	23,76 (5,66)	5,00	20,27	22,94	26,97	101,20	-

Abréviations. ET : écart-type ; **Min** : minimum ; **Max** : maximum ; * Tests de Student



Légende : ■ cas ; ■ témoins

Figure 18. Répartition géographique et niveaux d'expositions aux PM10* pendant la grossesse chez les cas et les témoins. *répartition similaire pour les PM2,5

3.2. Associations entre les expositions prénatales aux PM2,5 et PM10 et risque de TSA chez l'enfant

Analyses principales

Les expositions prénatales aux PM2,5 et PM10 n'étaient pas significativement associées au risque de TSA chez les enfants (tableau 15). Dans le modèle brut, les OR du TSA (IC95 %) lors des expositions aux PM2,5 et les PM10 étaient respectivement de 1,02 (0,85 - 1,24) et 1,07 (0,83 - 1,38). Lorsqu'on ajustait sur les facteurs de confusion potentiels, ces OR diminuaient à 0,92 (0,75 - 1,12) et 0,92 (0,71 - 1,20) respectivement pour les PM2,5 et PM10 (tableau 15).

Tableau 15. OR (IC95%) de TSA associé à chaque augmentation d'un intervalle interquartile des expositions aux PM2,5 et PM10 pendant la grossesse.

PM	n cas / témoins	Modèle brut OR (IC95%)	Modèle 1 OR (IC95%)	Modèle 2 OR (IC95%)
PM2,5	126/ 504	1,02 (0,85 - 1,24)	0,97 (0,78 - 1,20)	0,92 (0,75 - 1,12)
PM10	126/ 504	1,07 (0,83 - 1,38)	0,99 (0,75 - 1,30)	0,92 (0,71 - 1,20)

Intervalle interquartile (IQR) des PM2,5=3,94 µg/m³; IQR des PM10=6,69 µg/m³; Les cas et témoins sont appariés sur l'année de naissance, le sexe et la région de naissance

Modèle 1 : ajusté sur l'âge gestationnel (<37 SA, ≥37 SA), la saison de naissance de l'enfant (printemps, été, automne, hiver), statut urbain/rural des adresses de résidence pendant la grossesse. **Modèle 2 :** modèle 1 + âge de la mère, âge du père à la naissance de l'enfant, plus haut niveau d'étude des parents dans le foyer (≤secondaire, universitaire), supplémentation maternelle en acide folique pendant la grossesse (oui/non).

Analyses de sensibilité

Après avoir exclu les sujets sans données exhaustives d'expositions aux PM aux trois trimestres de grossesse, les OR restaient inférieurs à 1 mais devenaient significatifs (annexe 5, tableau S12). En restreignant la population des cas à ceux nés entre 2010 et 2012 (correspondant à l'âge de naissance des témoins ± 1 an), les résultats restaient similaires à ceux obtenus en analyses principales (annexe 5, tableau S13).

4. Discussion

Nous avons analysé les associations entre les expositions prénatales aux PM2,5 et PM10 pendant la grossesse chez 126 enfants avec TSA nés entre 2009 et 2013 issus de la cohorte ELENA (cas) et 504 enfants neurotypiques (témoins) nés en 2011 issus de la

cohorte ELFE. Chaque cas a été apparié à 4 témoins sur le sexe, l'année (± 2 ans) et la région de naissance. Il n'y avait pas de différences significatives dans les niveaux d'expositions aux PM pendant la grossesse entre les cas et les témoins, toutefois, ces niveaux d'expositions étaient tous inférieurs aux valeurs limites annuelles réglementées par l'UE ($PM_{2,5} < 20 \mu g/m^3$ et $PM_{10} < 40 \mu g/m^3$)⁴²⁹. En utilisant des modèles de régressions logistiques conditionnelles, nous n'avons pas trouvé d'associations significatives entre les expositions prénatales aux $PM_{2,5}$ et PM_{10} pendant la grossesse et le risque de TSA chez les enfants.

Chaque augmentation d'un IQR ($3,94 \mu g/m^3$ pour les $PM_{2,5}$ et $6,69 \mu g/m^3$ pour les PM_{10}) était associée à des OR de TSA de 0,92 (IC95% : 0,75 - 1,12) pour les $PM_{2,5}$ et de 0,92 (IC95% : 0,71 - 1,20) pour les PM_{10} . Ces résultats sont similaires à la majorité des rares études européennes ayant investigué les associations entre les expositions aux PM et le risque de TSA ou traits autistiques chez l'enfant. Au Danemark, Ritz et al. en 2018⁴²³ ont mené une étude chez 15387 enfants avec TSA, issus de registres de santé, et 68139 témoins, tous nés entre 1989 et 2013. Dans cette étude, les niveaux d'expositions aux PM ($PM_{2,5}$ et PM_{10}) pendant la grossesse étaient plus bas que ceux trouvés dans notre étude et n'étaient pas associés au risque de TSA⁴²³. Les OR étaient respectivement de 1 (IC95% : 0,96 - 1,04) et 0,97 (0,94 - 1,01) pour les $PM_{2,5}$ et PM_{10} ⁴²³. Toutefois, lorsque ces expositions survenaient en période post-natale, durant les 9 premiers mois de vie des enfants, ce risque augmentait significativement⁴²³. Deux autres études conduites en Suède par Gong et al. en 2014³³⁹ et 2017³⁴⁰ n'ont également pas trouvé d'associations entre les expositions aux PM_{10} pendant la grossesse et le risque de TSA chez les enfants. La première étude³³⁹, portait sur 3426 paires de jumeaux avec TSA nés entre 1992 et 2000 avec des niveaux d'expositions aux PM_{10} pendant la grossesse largement inférieurs à ceux observés dans notre étude ($\sim 3 \mu g/m^3$)³³⁹. La seconde étude³⁴⁰, cas-témoins, portant sur 5136 enfants avec TSA nés entre 1993 et 2007 identifiés via des registres de santé et 18237 témoins³⁴⁰, avait également des niveaux d'expositions aux PM_{10} pendant la grossesse similaires à la première (4

$\mu\text{g}/\text{m}^3$)³⁴⁰. Une dernière étude européenne, conduite par Guxens et al. (2016)³⁴¹ s'était quant à elle intéressée aux associations entre les expositions aux PM_{2,5} et PM₁₀ pendant la grossesse et le risque de développer des traits autistiques chez les enfants. Dans cette étude, 8079 enfants nés entre 1992 et 2008, issus de quatre cohortes européennes (Suède, Italie, Pays-Bas et Espagne) avaient été inclus. Les niveaux d'expositions prénatales aux PM dans les 4 cohortes étaient assez hétérogènes et variaient entre 8 et 22 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les PM_{2,5} et entre 18 et 45 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les PM₁₀³⁴¹. Après ajustement sur de nombreuses covariables, Guxens et al.³⁴¹ n'avaient pas trouvé d'associations entre les expositions prénatales aux PM et le risque de présenter traits autistiques chez l'enfant (hyperactivité, problèmes d'attention, de socialisation, communication, etc.) mesurés par la SRS2, le CBCL, etc. Bien que cette dernière étude portait sur des traits autistiques et pas spécifiquement sur le TSA, elle contribue toutefois à mieux comprendre le rôle joué par les polluants de l'air ambiant sur le neurodéveloppement de l'enfant. Plusieurs autres études, toutes cas-témoins, réalisées hors de l'Europe n'ont également pas trouvé des associations entre les expositions prénatales aux PM et le risque de TSA. Ces études (Kaufman et al., 2019⁴³⁰ & McGuin et al., 2020⁴³¹ aux USA ; Pagalan et al., 2018⁴³² au Canada et Youssefian et al., 2018⁴³³ en Iran) couvraient des périodes d'expositions allant de 2004 à 2012. Les cas de TSA dans ces études avaient été diagnostiqués avec des outils spécifiques (ADOS, ADI-R, etc.)⁴³⁰⁻⁴³². Les effectifs des cas variaient de 129 dans l'étude de Youssefian et al.⁴³³ à 674 dans celle de McGuin et al.⁴³¹ et les niveaux d'expositions aux PM étaient tous inférieurs à ceux de notre étude sauf dans l'étude de Youssefian et al.⁴³³ où les expositions moyennes aux PM₁₀ dépassaient les 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pendant la grossesse. Bien que ces études n'aient trouvé aucune association, il ressort toutefois que les odds de TSA étaient plus élevés lorsque les expositions survenaient au 3^e trimestre de grossesse⁴³¹.

Plusieurs autres études, 4 cas-témoins^{420,434-436} et une étude de cohorte⁴³⁷ toutes réalisées aux USA, ont quant à elles trouvé des associations entre les expositions aux

PM pendant la grossesse et une augmentation du risque de TSA chez les enfants (OR/RR variant entre 1 et 2)^{420,434-437}. Toutefois, ce risque diminuait lorsque les mères avaient été supplémentées en acide folique (>800 µg) au cours du premier trimestre de grossesse⁴²⁰. Plusieurs facteurs pourraient justifier les associations trouvées dans ces études. Premièrement, les niveaux d'expositions aux PM (périodes d'exposition variant selon les études de 1995 à 2009) dans certaines de ces études (Jo et al., 2019⁴³⁷ ; Becerra et al., 2013⁴³⁴) étaient plus élevés que dans la nôtre avec des concentrations allant de ~18 à 20 µg/m³ pour les PM_{2,5} et ~ 36 à 38 µg/m³ pour les PM₁₀. Bien que ces concentrations aux PM soient supérieures à celles de notre étude, elles restent inférieures aux valeurs limites en vigueur dans l'UE. Deuxièmement, ces études avaient de grands échantillons d'enfants avec TSA variant de ~200 à ~250000^{420,434-437}. Bien que les études avec les échantillons les plus grands aient identifié leurs cas de TSA via des registres de santé^{434,437}, Volk et al., (2013)⁴³⁶ et Goodrich et al., (2018)⁴²⁰ avaient quant à eux utilisé des outils diagnostic spécifiques du TSA (ADOS, ADI-R, VABS, etc.). Malgré le risque de biais de classement dans les études ayant utilisé des outils diagnostic non spécifiques du TSA⁴³⁵ ou des registres de santé^{434,437}, toutes ces études avaient la puissance nécessaire pour mettre en évidence un éventuel lien entre les expositions prénatales aux PM et le TSA chez l'enfant. De plus, dans ces études, on note une plus grande variabilité dans les niveaux d'expositions. La disparité des résultats entre notre étude et les études américaines pourrait également s'expliquer par de potentielles différences dans les compositions des PM. En effet, dans notre étude, comme dans toutes les autres études, les sources et la composition chimique (notamment en mercure, plomb, nickel, aluminium, silicium, etc.) des PM, influençant largement leur toxicité⁴³⁸⁻⁴⁴² n'est pas prise en compte. Il n'est donc pas exclu que cette variabilité de compositions diffère selon les pays et les régions du monde, ce qui pourrait finalement rendre difficile les comparaisons des résultats entre les études.

En analyses de sensibilité, après avoir exclu les cas pour lesquels nous avons imputé les expositions de grossesse, les résultats trouvés en analyses principales devenaient

significatifs. Ce résultat suggère qu'en imputant les données d'expositions aux PM chez les cas, nous les avons probablement surestimées. Nous ne pouvons pas expliquer cette significativité (dans le sens de son caractère protecteur) d'autant plus qu'après restriction de l'échantillon des cas à ceux nés entre 2010 et 2012, nous avons obtenu des résultats similaires à ceux de nos analyses principales, c'est-à-dire, que nous n'avons pas observé d'association significative entre les expositions prénatales aux PM et le risque de TSA chez les enfants.

Forces et limites de l'étude

La principale force de notre étude est de se fonder sur des cas avérés de TSA. Contrairement à la majorité des études qui ont utilisé des registres de santé ou l'évaluation des cas à l'aide d'outils non spécifiques du TSA mais explorant des dimensions souvent associées au TSA, les enfants de la cohorte ELENA ont bénéficié d'un diagnostic pluridisciplinaire utilisant des outils spécifiques au TSA, standardisés et validés. Lors de l'estimation des expositions aux PM chez les cas, nous avons pris en compte les déménagements éventuels pendant toute la période de grossesse, rendant plus précise la mesure de l'exposition. Nos mesures d'associations changent peu dans nos différents modèles d'analyses, confirmant leur robustesse. Par ailleurs, à la différence d'autres études (principalement celles ayant trouvé des associations) qui utilisaient majoritairement des résolutions assez grossières (50Km)^{420,436,437}, nous avons utilisé une résolution plus fine (1Km) pour l'estimations des expositions aux PM, rendant plus précise la mesure des niveaux d'expositions. Enfin, nous avons ajusté nos modèles d'analyse sur de nombreuses variables considérées dans la littérature comme des facteurs de risque majeurs du TSA. Dans un contexte où il n'existait aucune étude réalisée en France sur l'association entre les expositions aux prénatales aux PM et le risque de TSA chez l'enfant, notre étude augmente le corpus des données européennes elles-mêmes encore très limitées.

Malgré ces forces, notre étude présente plusieurs limites. La cohorte ELENA n'est pas représentative des enfants avec un TSA en France dans la mesure où ils ont été recrutés

en centre secondaire et tertiaires de santé et non en population générale, par conséquent, l'extrapolation des résultats doit se faire avec prudence. Nous avons probablement eu un biais de sélection chez les cas, car ceux inclus dans l'étude résidaient surtout en zone urbaine et étaient donc plus exposés aux PM que les cas exclus des analyses. L'évaluation rétrospective des expositions a également pu conduire à un biais de classement. En effet, les historiques résidentiels des cas ont été recueillis par questionnaire administré plusieurs années (plus d'une dizaine d'années) après la période d'exposition ciblée. En comparaison aux études ayant observé des associations entre les expositions prénatales aux PM et le risque de TSA, notre étude montre très peu de variabilité dans les expositions aux PM, ce qui a peut-être contribué à ne pas trouver d'associations.

5. Conclusion

En conclusion, les résultats de notre étude n'ont pas montré d'association significative entre les expositions aux PM (PM_{2,5} & PM₁₀) pendant la grossesse et le risque de TSA chez les enfants. Cependant, nos résultats doivent être interprétés avec prudence vu les limites mentionnées dans le paragraphe précédent. D'autres études européennes et françaises en particulier avec des cas avérés de TSA, un échantillon plus grand, une prise en compte des facteurs d'ajustement supplémentaires aux nôtres, sont nécessaires pour mieux étudier les influences des PM sur le risque de TSA chez l'enfant. Dans de futures études, il serait également important de s'intéresser à la composition chimique des PM dans les différentes régions géographiques du monde afin de voir si en plus des niveaux d'expositions, les composants des PM influenceraient également le risque de TSA chez l'enfant. Bien que nous n'ayons pas trouvé d'association, notre étude constitue une première étape dans la compréhension des effets des polluants de l'air ambiant sur le TSA chez l'enfant en France.

VI- DISCUSSION GENERALE

DISCUSSION GENERALE

Notre revue systématique nous a permis d'identifier au moins 4 familles de pesticides (azoles, néonicotinoïdes, phénylpyrazoles et phosphonoglycines) qui devraient figurer parmi ceux déjà identifiés comme facteurs de risque (OC, OP, pyréthriinoïdes et carbamates) de TSA chez l'enfant. Nous avons également mis en évidence, dans un échantillon de 193 enfants avec TSA issus de la cohorte ELENA, que la proximité résidentielle durant la grossesse et les deux premières années de vie, aux parcelles agricoles, proxy d'expositions aux pesticides, était associée à la sévérité du pronostic clinique des enfants avec TSA sans déficience intellectuelle, en diminuant leurs compétences de communication mesurées à la VABS-II. Enfin, dans notre étude cas-témoins effectuée en France comparant 126 cas avec TSA issus de la cohorte ELENA et 504 témoins issus de la cohorte ELFE, appariés sur le sexe, l'année (± 2 ans) et la région de naissance, nous n'avons pas observé d'associations significatives entre les expositions prénatales aux PM et le risque de TSA chez les enfants alors que ces associations sont observées aux USA.

Nos travaux se sont intéressés principalement aux pesticides et polluants de l'air atmosphérique car ces polluants environnementaux peuvent être estimés rétrospectivement par des mesures indirectes. En effet, dans la cohorte ELENA, nous avons administré le questionnaire sur les expositions environnementales plusieurs années après nos fenêtres d'exposition d'intérêt (périodes prénatale et postnatale précoce) ce qui ne permettait pas de faire des mesures prospectives des expositions. Nos résultats suggèrent que les expositions aux pesticides influencent à la fois la présentation clinique et le pronostic du TSA alors que ce n'est pas le cas pour les PM. Ces résultats ouvrent ainsi des pistes exploratoires sur les associations entre les expositions aux polluants environnementaux et le TSA chez les enfants en France.

Nos résultats sur l'impact des expositions aux pesticides sur le pronostic clinique du TSA n'ont pu être comparés aux données de la littérature en l'absence d'étude antérieure, ce qui implique de conduire des études à l'avenir afin de mieux identifier et

comprendre l'origine de la présentation clinique du TSA et éventuellement mettre en place des mesures préventives dans le cadre de sa prise en charge.

Dans nos travaux de thèse, comme dans de nombreuses études en épidémiologie environnementale, nous avons analysé les influences d'une exposition sur un évènement de santé, alors qu'au quotidien les individus sont exposés à une multitude de facteurs environnementaux (au sens large du terme) pouvant avoir des effets additifs ou synergiques sur la survenue de l'évènement de santé. Il serait donc pertinent d'étudier dans des travaux ultérieurs les influences de l'exposome, qui reflète davantage les situations d'expositions dans la vie réelle, sur le TSA. En effet, l'exposome, concept introduit en 2005 par le Pr Wild, se définit comme « l'ensemble des expositions à des facteurs non génétiques favorisant l'apparition de maladies chroniques, auxquelles un individu est soumis de sa conception in utero à sa mort »⁴⁴³. Dans le cadre du TSA, l'étude de l'exposome permettra de mieux comprendre l'origine du trouble et ainsi mieux adapter les mesures préventives à mettre en place.

Enfin, nos travaux mettent en évidence l'un des principaux défis en épidémiologie environnementale, celui de reconstituer rétrospectivement les expositions passées. Pour nos travaux nous avons estimé les expositions sur plus d'une dizaine d'années après leur survenue rendant moins précises nos estimations. Dans l'avenir pour limiter les biais dans les études, il sera important de mesurer les expositions prospectivement et de façon directe par des dosages biologiques pour estimer les expositions aux pesticides. Pour cela, il serait intéressant de disposer d'une mégacohorte prospective nationale de femmes enceintes issues de la population générale et suivie longitudinalement ainsi que leurs enfants. Une telle cohorte, bien que nécessitant d'importants moyens (humains, logistiques et financiers), permettra de réaliser des mesures biologiques (sang, urines, cheveux, dents, etc.) prospectives chez les mères et les enfants au cours des différentes périodes développementales. La réalisation et la faisabilité d'un tel projet sont conditionnées par l'existence, en amont, de financements considérables. Toutefois, compte tenu de la relative rareté du TSA, il n'est pas exclu

que même avec une telle cohorte, un nombre conséquent d'enfants avec TSA ne soit pas atteint. Dans ce cas, une autre alternative serait de ne cibler que les femmes enceintes à haut risque d'avoir un enfant avec TSA (femme ayant déjà un ou plusieurs enfants avec TSA), comme l'a fait la cohorte MARBLES aux USA⁴⁴⁴. Une telle cohorte augmente la probabilité d'avoir plus d'enfants avec TSA parmi les enfants à naître car les personnes dont un grand frère/sœur présente un TSA ont environ 6 à 10 fois plus de risque de développer à leur tour un TSA^{445,446}. En France, la mise en place d'une telle cohorte, pilotée par le Pr Baghdadli Amaria, du Centre de recherche en Epidémiologie (CESP) – Inserm U1018, est en train de voir le jour. Cette cohorte fournira à l'avenir la puissance nécessaire en Europe pour réaliser les études sur les influences des polluants environnementaux sur le TSA chez l'enfant.

Forces et limites des travaux de thèse

L'une des principales forces de notre travail est de s'appuyer, dans le cadre de la cohorte ELENA, sur des cas de TSA rigoureusement identifiés par une équipe multidisciplinaire experte. Nous avons également pris en compte, lors des estimations des expositions aux différents polluants, les déménagements grâce à des historiques résidentiels détaillés ce qui a permis d'augmenter la précision des estimations des expositions au cours des fenêtres d'expositions considérées. En l'absence d'étude antérieure en France, notre travail ouvre une voie exploratoire aux études d'associations entre les polluants environnementaux et le risque ou pronostic du TSA en France.

Toutefois, nos résultats doivent être interprétés au regard de certaines limites. L'extrapolation des résultats doit être prudente car la cohorte ELENA n'est pas représentative des enfants avec TSA en France. Il existe probablement un biais de sélection, car les parents ayant répondu au questionnaire sur les expositions environnementales ont des enfants dont les tableaux cliniques sont moins sévères (QI plus élevé). Les tailles de nos différentes populations d'étude ont limité les puissances statistiques de nos études et potentiellement contribué à ne pas trouver d'associations.

Notre recueil des réponses des parents aux questionnaires sur les expositions environnementales s'est effectué sur une courte période (4 mois pour la 2^e étude et 11 mois pour la 3^e étude). On peut ainsi supposer qu'une période de recueil plus longue aurait pu améliorer les taux de réponse audit questionnaire (pour l'ensemble de nos travaux, le taux de réponse à ce questionnaire était inférieur à 50%) et par conséquent augmenter la puissance statistique de nos études. Notre estimation rétrospective et indirecte des expositions aux polluants d'intérêt a pu conduire à un biais de classement. Toutefois, seule cette approche était faisable compte tenu du délai entre la survenue des expositions et la réalisation de nos études (plus d'une dizaine d'années). Enfin, comme dans de nombreuses cohortes prospectives, des données manquantes (notamment sur le niveau éducation des parents, variable importante dans les études sur le TSA) ont contribué à limiter la puissance statistique de nos études.

VII- CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Nos travaux de thèse suggèrent que les expositions aux pesticides durant les périodes prénatales et postnatales précoces sont associées à une forme clinique plus sévère du TSA chez l'enfant. Les expositions prénatales aux PM quant à elles n'étaient pas significativement associées à une augmentation du risque de TSA chez les enfants. Les études ultérieures basées sur les expositions aux polluants environnementaux devront améliorer la précision des indicateurs relatifs aux expositions. Ainsi, s'agissant des expositions aux pesticides, il serait important de mieux caractériser le type de parcelles agricoles auquel les enfants sont exposés, afin d'y associer si possible une famille spécifique de pesticides. Il serait également intéressant de disposer des données quantitatives d'utilisation des pesticides sur les différentes parcelles agricoles comme effectué en Californie avec la base de données PUR (Pesticide Use Reporting). L'une des difficultés en France est que la disponibilité et la qualité de ces données quantitatives sont limitées car le but premier de leur recueil n'était pas la recherche en santé publique. Il serait donc important que les politiques collaborent avec les chercheurs et tous les acteurs impliqués dans la gestion des données nationales sur les pesticides afin de mettre en place en France, à l'instar de la Californie, une base de données centralisée et facile d'accès aux chercheurs. Toutefois, les études ultérieures devront privilégier les mesures prospectives et directes des expositions qui offrent une mesure optimale des niveaux réels d'expositions aux pesticides dans les populations.

Quant aux PM, bien que déjà fine, la résolution que nous avons utilisée dans nos travaux (1 Km) pour estimer les expositions pourrait être améliorée afin d'augmenter la précision des mesures d'expositions. En plus de leur taille, la composition chimique des PM devrait également être étudiée afin d'identifier leur influence sur le risque et le pronostic clinique du TSA. Bien que les modèles d'estimations des expositions aux polluants de l'air aux adresses de résidence soient de plus en plus fins et sophistiqués, ces estimations ne reflètent pas la véritable exposition des populations aux PM.

L'utilisation des méthodes directes par des capteurs portables individuels permettrait de mieux mesurer ces expositions.

Dans un trouble multifactoriel tel que le TSA, il serait également intéressant d'étudier l'ensemble de l'exposome, au lieu d'une approche polluant par polluant, afin de définir des profils d'expositions et d'adapter les mesures de prévention à l'échelle individuelle.

REFERENCES

Références

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed). Washington (DC): American Psychiatric Association; 2013.
2. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child*. 1943;2:217-50.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (1st ed.). Washington (DC): American Psychiatric Association; 1952.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (2nd ed.). Washington (DC): American Psychiatric Association.; 1968.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed.). Arlington, VA: Author; 1980.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Revised Edition (DSM-III-R). Washington (DC): American Psychiatric Association; 1987.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed). Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2000.
9. American Psychiatric Association. Trouble du spectre de l'autisme. Dans: DSM-5. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5^e éd. Issy-Les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
10. Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med*. 2015;45:601-13.
11. Weintraub K. The prevalence puzzle: Autism counts. *Nature*. 2011;479:22-4.
12. Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, Bilder D, Charles J, Constantino JN, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC 2002*. 2016;65:1-23.
13. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC 2002*. 2018;67:1-23.
14. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, Washington A, Patrick M, DiRienzo M, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC 2002*. 2020;69:1-12.
15. Idring S, Rai D, Dal H, Dalman C, Sturm H, Zander E, et al. Autism spectrum disorders in the Stockholm Youth Cohort: design, prevalence and validity. *PloS One*. 2012;7:e41280.
16. Narzisi A, Posada M, Barbieri F, Chericoni N, Ciuffolini D, Pinzino M, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in a large Italian catchment area: a school-based population study within the ASDEU project. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2018;29:e5.

17. Delobel-Ayoub M, Saemundsen E, Gissler M, Ego A, Moilanen I, Ebeling H, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in 7-9-Year-Old Children in Denmark, Finland, France and Iceland: A Population-Based Registries Approach Within the ASDEU Project. *J Autism Dev Disord*. 2020;50:949-59.
18. van Bakel MME, Delobel-Ayoub M, Cans C, Assouline B, Jouk P-S, Raynaud J-P, et al. Low but increasing prevalence of autism spectrum disorders in a French area from register-based data. *J Autism Dev Disord*. 2015;45:3255-61.
19. Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ. The incidence of autism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1997: results from a population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159:37-44.
20. Taylor B, Jick H, Maclaughlin D. Prevalence and incidence rates of autism in the UK: time trend from 2004-2010 in children aged 8 years. *BMJ Open*. 2013;3:e003219.
21. Hinkka-Yli-Salomäki S, Banerjee PN, Gissler M, Lampi KM, Vanhala R, Brown AS, et al. The incidence of diagnosed autism spectrum disorders in Finland. *Nord J Psychiatry*. 2014;68:472-80.
22. Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med*. 2015;45:601-13.
23. Idring S, Rai D, Dal H, Dalman C, Sturm H, Zander E, et al. Autism spectrum disorders in the Stockholm Youth Cohort: design, prevalence and validity. *PloS One*. 2012;7:e41280.
24. Narzisi A, Posada M, Barbieri F, Chericoni N, Ciuffolini D, Pinzino M, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in a large Italian catchment area: a school-based population study within the ASDEU project. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2018;29:e5.
25. Delobel-Ayoub M, Saemundsen E, Gissler M, Ego A, Moilanen I, Ebeling H, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in 7-9-Year-Old Children in Denmark, Finland, France and Iceland: A Population-Based Registries Approach Within the ASDEU Project. *J Autism Dev Disord*. 2020;50:949-59.
26. Wood-Downie H, Wong B, Kovshoff H, Mandy W, Hull L, Hadwin JA. Sex/Gender Differences in Camouflaging in Children and Adolescents with Autism. *J Autism Dev Disord*. 2020;
27. Lai M-C, Lombardo MV, Ruigrok AN, Chakrabarti B, Auyeung B, Szatmari P, et al. Quantifying and exploring camouflaging in men and women with autism. *Autism Int J Res Pract*. 2017;21:690-702.
28. Kreiser NL, White SW. ASD in females: are we overstating the gender difference in diagnosis? *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2014;17:67-84.
29. Hull L, Petrides KV, Mandy W. The Female Autism Phenotype and Camouflaging: a Narrative Review. *Rev J Autism Dev Disord*. 2020;7:306-17.
30. Dworzynski K, Ronald A, Bolton P, Happé F. How different are girls and boys above and below the diagnostic threshold for autism spectrum disorders? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51:788-97.
31. Werling DM, Geschwind DH. Sex differences in autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol*. 2013;26:146-53.
32. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : diagnostic criteria for research. CIM-10/ICD-10 Classif Int Mal Dixième Révis Chapitre VF Troubl Mentaux

Troubl Comport Critères Diagn Pour Rech [Internet]. 1993; Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37108>

33. Tardif C, Gepner B. L'autisme. 5^e éd. Malakoff: Dunod; 2019.
34. Lord C, Rutter M, Goode S, Heemsbergen J, Jordan H, Mawhood L, et al. Autism diagnostic observation schedule: a standardized observation of communicative and social behavior. *J Autism Dev Disord*. 1989;19:185-212.
35. Rogé B. Autisme, comprendre et agir. 3^e éd. Paris: Dunod; 2015.
36. Goldstein S, Ozonoff S. Evaluer les troubles du spectre de l'autisme. Le guide du clinicien. Second edition. New York: The Guilford Press; 2018.
37. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 1994;24:659-85.
38. Schopler Eric. PEP 3 profil psycho-éducatif [Multimédia multisupport] : évaluation psycho-éducatif individualisée de la Division TEACCH pour enfants présentant des troubles du spectre de l'autisme / Eric Schopler, Margaret D. Lansing, Robert J. Reichler... [et al.] ; traduction de Marie-Hélène Bouchez, Ghislain Magerotte, Line Mimmo... [et al.]. Willaye Éric, Bouchez Marie-Hélène, Magerotte Ghislain, éditeurs. 3e édition. 2008;
39. Wechsler D. Wechsler intelligence scale for children. New York, NY: Psychological Corporation; 1949.
40. Wechsler D. Manual for the Wechsler preschool and primary scale of intelligence. New York, NY: Psychological Corporation; 1967.
41. Wechsler D. Manual for the Wechsler intelligence scale for children, revised. New York, NY: The Psychological Corporation; 1974.
42. Wechsler D. WISC-IV: Administration and Scoring Manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 2003.
43. Wechsler D. WISC-V: Administration and Scoring Manual. San Antonio, TX: NCS Pearson, Incorporated; 2014.
44. Wechsler D. WPPSI-IV - Echelle d'intelligence de Wechsler pour enfants. Montreuil: ECPA-Pearson; 2014.
45. Wechsler D, Naglieri JA, Kaufman AS. WNV échelle non verbale d'intelligence. 2009;1 vol. (XVIII-301 p.).
46. Kaufman A, Kaufman N. K-ABC: Kaufman assessment battery for children: Interpretive manual. Circle Pines, Minn: American Guidance Service; 1983.
47. Brunet O, Lézine I. Echelle de développement psychomoteur de la première enfance. Paris: EAP; 1981.
48. Josse D. Brunet-Lézine Révisé: Echelle de développement psychomoteur de la première enfance. Issy-les-Moulineaux: Éd. et applications psychologiques; 1997.

49. Sparrow SS, Cicchetti DV, Balla DA. Vineland adaptive behavior scales. 2nd edition American Guidance Service. Circle Pines, MN: AGS Publishing; 2005.
50. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47:921-9.
51. Gjevik E, Eldevik S, Fjæran-Granum T, Sponheim E. Kiddie-SADS reveals high rates of DSM-IV disorders in children and adolescents with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2011;41:761-9.
52. Kerns CM, Kendall PC, Zickgraf H, Franklin ME, Miller J, Herrington J. Not to be overshadowed or overlooked: functional impairments associated with comorbid anxiety disorders in youth with ASD. *Behav Ther*. 2015;46:29-39.
53. Uljarević M, Hedley D, Rose-Foley K, Magiati I, Cai RY, Dissanayake C, et al. Anxiety and Depression from Adolescence to Old Age in Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2020;50:3155-65.
54. van Steensel FJA, Bögels SM, Perrin S. Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: a meta-analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2011;14:302-17.
55. Gadow KD, Devincent CJ, Pomeroy J, Azizian A. Comparison of DSM-IV symptoms in elementary school-age children with PDD versus clinic and community samples. *Autism Int J Res Pract*. 2005;9:392-415.
56. Salum GA, Desousa DA, do Rosário MC, Pine DS, Manfro GG. Pediatric anxiety disorders: from neuroscience to evidence-based clinical practice. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. 2013;35 Suppl 1:S03-21.
57. Rodgers J, Riby DM, Janes E, Connolly B, McConachie H. Anxiety and repetitive behaviours in autism spectrum disorders and williams syndrome: a cross-syndrome comparison. *J Autism Dev Disord*. 2012;42:175-80.
58. Hudson CC, Hall L, Harkness KL. Prevalence of Depressive Disorders in Individuals with Autism Spectrum Disorder: a Meta-Analysis. *J Abnorm Child Psychol*. 2019;47:165-75.
59. Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, Davis NO, Dinh E, Morgan J, et al. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. *J Autism Dev Disord*. 2006;36:849-61.
60. Greenlee JL, Mosley AS, Shui AM, Veenstra-VanderWeele J, Gotham KO. Medical and Behavioral Correlates of Depression History in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2016;137 Suppl 2:S105-114.
61. Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ, Ahuja M, Smith LA. Anxiety, depression, and irritability in children with autism relative to other neuropsychiatric disorders and typical development. *Res Autism Spectr Disord*. 2011;5:474-85.
62. Fombonne E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 10:3-8.
63. Ritvo ER, Freeman BJ, Pingree C, Mason-Brothers A, Jorde L, Jenson WR, et al. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: prevalence. *Am J Psychiatry*. 1989;146:194-9.

64. Dykens EM, Lense M. Intellectual Disabilities and Autism Spectrum Disorder: A Cautionary Note. In: Autism Spectrum Disorders [Internet]. Oxford, UK: Oxford University Press; 2012. Disponible sur: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780195371826.001.0001/med-9780195371826-chapter-015>
65. Idring S, Lundberg M, Sturm H, Dalman C, Gumpert C, Rai D, et al. Changes in prevalence of autism spectrum disorders in 2001-2011: findings from the Stockholm youth cohort. *J Autism Dev Disord*. 2015;45:1766-73.
66. Polyak A, Kubina RM, Girirajan S. Comorbidity of intellectual disability confounds ascertainment of autism: implications for genetic diagnosis. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. 2015;168:600-8.
67. Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Pankratz VS, Weaver AL, Weber KJ, et al. How common is attention-deficit/hyperactivity disorder? Incidence in a population-based birth cohort in Rochester, Minn. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:217-24.
68. Joshi G, Faraone SV, Wozniak J, Tarko L, Fried R, Galdo M, et al. Symptom Profile of ADHD in Youth With High-Functioning Autism Spectrum Disorder: A Comparative Study in Psychiatrically Referred Populations. *J Atten Disord*. 2017;21:846-55.
69. Kaat AJ, Gadow KD, Lecavalier L. Psychiatric symptom impairment in children with autism spectrum disorders. *J Abnorm Child Psychol*. 2013;41:959-69.
70. Salazar F, Baird G, Chandler S, Tseng E, O'sullivan T, Howlin P, et al. Co-occurring Psychiatric Disorders in Preschool and Elementary School-Aged Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2015;45:2283-94.
71. Williams D, Botting N, Boucher J. Language in autism and specific language impairment: where are the links? *Psychol Bull*. 2008;134:944-63.
72. Kaur M, M Srinivasan S, N Bhat A. Comparing motor performance, praxis, coordination, and interpersonal synchrony between children with and without Autism Spectrum Disorder (ASD). *Res Dev Disabil*. 2018;72:79-95.
73. MacNeil LK, Mostofsky SH. Specificity of dyspraxia in children with autism. *Neuropsychology*. 2012;26:165-71.
74. Sacrey L-AR, Germani T, Bryson SE, Zwaigenbaum L. Reaching and grasping in autism spectrum disorder: a review of recent literature. *Front Neurol*. 2014;5:6.
75. Srinivasan SM, Lynch KA, Bubela DJ, Gifford TD, Bhat AN. Effect of interactions between a child and a robot on the imitation and praxis performance of typically developing children and a child with autism: A preliminary study. *Percept Mot Skills*. 2013;116:885-904.
76. Bryson SE, Clark BS, Smith IM. First report of a Canadian epidemiological study of autistic syndromes. *J Child Psychol Psychiatry*. 1988;29:433-45.
77. Mulligan CK, Trauner DA. Incidence and Behavioral Correlates of Epileptiform Abnormalities in Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2014;44:452-8.
78. Maski KP, Jeste SS, Spence SJ. Common neurological co-morbidities in autism spectrum disorders. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23:609-15.

79. Pacheva I, Ivanov I, Yordanova R, Gaberova K, Galabova F, Panova M, et al. Epilepsy in Children with Autistic Spectrum Disorder. *Child Basel Switz*. 2019;6.
80. Woolfenden S, Sarkozy V, Ridley G, Coory M, Williams K. A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder - epilepsy and mortality. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54:306-12.
81. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol*. 2005;12:245-53.
82. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Lund Søråas C, Berntsen A, Magnus P, et al. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics*. 2017;139.
83. Viscidi EW, Triche EW, Pescosolido MF, McLean RL, Joseph RM, Spence SJ, et al. Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PloS One*. 2013;8:e67797.
84. Berg AT, Plioplys S. Epilepsy and autism: is there a special relationship? *Epilepsy Behav EB*. 2012;23:193-8.
85. Bai D, Yip BHK, Windham GC, Sourander A, Francis R, Yoffe R, et al. Association of Genetic and Environmental Factors With Autism in a 5-Country Cohort. *JAMA Psychiatry*. 2019;76:1035-43.
86. Courchesne E, Gazestani VH, Lewis NE. Prenatal Origins of ASD: The When, What, and How of ASD Development. *Trends Neurosci*. 2020;43:326-42.
87. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism*. 2017;8:13.
88. Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, Kermarrec S, Cohen D, Bronsard G, et al. Gene × Environment Interactions in Autism Spectrum Disorders: Role of Epigenetic Mechanisms. *Front Psychiatry*. 2014;5:53.
89. Musci RJ, Augustinavicius JL, Volk H. Gene-Environment Interactions in Psychiatry: Recent Evidence and Clinical Implications. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21:81.
90. Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijdsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57:585-95.
91. Taylor MJ, Rosenqvist MA, Larsson H, Gillberg C, D'Onofrio BM, Lichtenstein P, et al. Etiology of Autism Spectrum Disorders and Autistic Traits Over Time. *JAMA Psychiatry*. 2020;77:936-43.
92. Bai D, Yip BHK, Windham GC, Sourander A, Francis R, Yoffe R, et al. Association of Genetic and Environmental Factors With Autism in a 5-Country Cohort. *JAMA Psychiatry*. 2019;76:1035-43.
93. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Hultman C, Larsson H, Reichenberg A. The Heritability of Autism Spectrum Disorder. *JAMA*. 2017;318:1182-4.
94. Waye MMY, Cheng HY. Genetics and epigenetics of autism: A Review. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72:228-44.
95. Wiśniowiecka-Kowalnik B, Nowakowska BA. Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder-current evidence in the field. *J Appl Genet*. 2019;60:37-47.
96. Lozano R, Azarang A, Wilaisakditipakorn T, Hagerman RJ. Fragile X syndrome: A review of clinical management. *Intractable Rare Dis Res*. 2016;5:145-57.

97. Kidd SA, Lachiewicz A, Barbouth D, Blitz RK, Delahunty C, McBrien D, et al. Fragile X syndrome: a review of associated medical problems. *Pediatrics*. 2014;134:995-1005.
98. Schaefer GB, Mendelsohn NJ. Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2008;10:4-12.
99. Jamain S, Betancur C, Giros B, Leboyer M, Bourgeron T. [Genetics of autism: from genome scans to candidate genes]. *Med Sci MS*. 2003;19:1081-90.
100. Sandin S, Hultman CM, Klevzon A, Gross R, MacCabe JH, Reichenberg A. Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51:477-486.e1.
101. Lung F-W, Chiang T-L, Lin S-J, Lee M-C, Shu B-C. Advanced Maternal Age and Maternal Education Disparity in Children with Autism Spectrum Disorder. *Matern Child Health J*. 2018;22:941-9.
102. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bresnahan M, Silverman J, Harlap S, et al. Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:1026-32.
103. Croen LA, Grether JK, Selvin S. Descriptive epidemiology of autism in a California population: who is at risk? *J Autism Dev Disord*. 2002;32:217-24.
104. Bhasin TK, Schendel D. Sociodemographic risk factors for autism in a US metropolitan area. *J Autism Dev Disord*. 2007;37:667-77.
105. Bilder D, Pinborough-Zimmerman J, Miller J, McMahon W. Prenatal, perinatal, and neonatal factors associated with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2009;123:1293-300.
106. Windham GC, Anderson MC, Croen LA, Smith KS, Collins J, Grether JK. Birth prevalence of autism spectrum disorders in the San Francisco Bay area by demographic and ascertainment source characteristics. *J Autism Dev Disord*. 2011;41:1362-72.
107. Durkin MS, Maenner MJ, Meaney FJ, Levy SE, DiGuseppi C, Nicholas JS, et al. Socioeconomic inequality in the prevalence of autism spectrum disorder: evidence from a U.S. cross-sectional study. *PloS One*. 2010;5:e11551.
108. Thomas P, Zahorodny W, Peng B, Kim S, Jani N, Halperin W, et al. The association of autism diagnosis with socioeconomic status. *Autism Int J Res Pract*. 2012;16:201-13.
109. Emerson E. Deprivation, ethnicity and the prevalence of intellectual and developmental disabilities. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66:218-24.
110. Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Agerbo E, et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am J Epidemiol*. 2005;161:916-25; discussion 926-928.
111. Rai D, Lewis G, Lundberg M, Araya R, Svensson A, Dalman C, et al. Parental socioeconomic status and risk of offspring autism spectrum disorders in a Swedish population-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51:467-476.e6.
112. Burd L, Severud R, Kerbeshian J, Klug MG. Prenatal and perinatal risk factors for autism. *J Perinat Med*. 1999;27:441-50.
113. Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, Bryson S. The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *J Autism Dev Disord*. 2011;41:891-902.

114. Delobel-Ayoub M, Ehlinger V, Klapouszczak D, Maffre T, Raynaud J-P, Delpierre C, et al. Socioeconomic Disparities and Prevalence of Autism Spectrum Disorders and Intellectual Disability. *PLoS One*. 2015;10:e0141964.
115. Bölte S, Girdler S, Marschik PB. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2019;76:1275-97.
116. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e6696.
117. Burstyn I, Sithole F, Zwaigenbaum L. Autism spectrum disorders, maternal characteristics and obstetric complications among singletons born in Alberta, Canada. *Chronic Dis Can*. 2010;30:125-34.
118. Xiang AH, Wang X, Martinez MP, Walthall JC, Curry ES, Page K, et al. Association of maternal diabetes with autism in offspring. *JAMA*. 2015;313:1425-34.
119. Maher GM, O'Keeffe GW, Kearney PM, Kenny LC, Dinan TG, Mattsson M, et al. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy With Risk of Neurodevelopmental Disorders in Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018;75:809-19.
120. Atladóttir HO, Thorsen P, Østergaard L, Schendel DE, Lemcke S, Abdallah M, et al. Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010;40:1423-30.
121. Zerbo O, Qian Y, Yoshida C, Grether JK, Van de Water J, Croen LA. Maternal Infection During Pregnancy and Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2015;45:4015-25.
122. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, Cheyne C, Clayton-Smith J, García-Fiñana M, et al. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:637-43.
123. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e017248.
124. Miles JH, Takahashi TN, Haber A, Hadden L. Autism families with a high incidence of alcoholism. *J Autism Dev Disord*. 2003;33:403-15.
125. Eliassen M, Tolstrup JS, Nybo Andersen A-M, Grønbaek M, Olsen J, Strandberg-Larsen K. Prenatal alcohol exposure and autistic spectrum disorders--a population-based prospective study of 80,552 children and their mothers. *Int J Epidemiol*. 2010;39:1074-81.
126. Daniels JL, Forssen U, Hultman CM, Cnattingius S, Savitz DA, Feychting M, et al. Parental psychiatric disorders associated with autism spectrum disorders in the offspring. *Pediatrics*. 2008;121:e1357-1362.
127. von Ehrenstein OS, Cui X, Yan Q, Aralis H, Ritz B. Maternal Prenatal Smoking and Autism Spectrum Disorder in Offspring: a California Statewide Cohort and Sibling Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2020 [cité 2 déc 2021]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa182>
128. Lee BK, Gardner RM, Dal H, Svensson A, Galanti MR, Rai D, et al. Brief report: maternal smoking during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2012;42:2000-5.

129. Land TG, Landau AS, Manning SE, Purtill JK, Pickett K, Wakschlag L, et al. Who underreports smoking on birth records: a Monte Carlo predictive model with validation. *PLoS One*. 2012;7:e34853.
130. Tran PL, Lehti V, Lampi KM, Helenius H, Suominen A, Gissler M, et al. Smoking during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in a Finnish National Birth Cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2013;27:266-74.
131. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*. 2011;128:344-55.
132. Hisle-Gorman E, Susi A, Stokes T, Gorman G, Erdie-Lalena C, Nylund CM. Prenatal, perinatal, and neonatal risk factors of autism spectrum disorder. *Pediatr Res*. 2018;84:190-8.
133. Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161:326-33.
134. Cheslack-Postava K, Jokiranta E, Suominen A, Lehti V, Sourander A, Brown AS. Variation by Diagnostic Subtype in Risk for Autism Spectrum Disorders Associated with Maternal Parity among Finnish Births. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2014;28:58-66.
135. Rice D, Barone SJ. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*. 2000;108 Suppl 3:511-33.
136. Kalkbrenner AE, Schmidt RJ, Penlesky AC. Environmental chemical exposures and autism spectrum disorders: a review of the epidemiological evidence. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2014;44:277-318.
137. Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet Lond Engl*. 2006;368:2167-78.
138. Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, et al. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health*. 2017;38:81-102.
139. Shelton JF, Hertz-Picciotto I, Pessah IN. Tipping the balance of autism risk: potential mechanisms linking pesticides and autism. *Environ Health Perspect*. 2012;120:944-51.
140. Andersen HR, Nielsen JB, Grandjean P. Toxicologic evidence of developmental neurotoxicity of environmental chemicals. *Toxicology*. 2000;144:121-7.
141. Needham LL, Grandjean P, Heinzow B, Jørgensen PJ, Nielsen F, Patterson DGJ, et al. Partition of environmental chemicals between maternal and fetal blood and tissues. *Environ Sci Technol*. 2011;45:1121-6.
142. Environmental Working Group. Body burden—the pollution in newborns. Washington, DC: 2005. In Washington (DC): Environmental Working Group; 2005.
143. Sakamoto M, Chan HM, Domingo JL, Koriyama C, Murata K. Placental transfer and levels of mercury, selenium, vitamin E, and docosahexaenoic acid in maternal and umbilical cord blood. *Environ Int*. 2018;111:309-15.
144. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*. 2012;153:4097-110.
145. Monneret C. What is an endocrine disruptor? *C R Biol*. 2017;340:403-5.

146. Gaur N, Narasimhulu K, Y P. Recent advances in the bio-remediation of persistent organic pollutants and its effect on environment. *J Clean Prod.* 2018;198:1602-31.
147. Fernández-Martínez NF, Ching-López A, Olry de Labry Lima A, Salamanca-Fernández E, Pérez-Gómez B, Jiménez-Moleón JJ, et al. Relationship between exposure to mixtures of persistent, bioaccumulative, and toxic chemicals and cancer risk: A systematic review. *Environ Res.* 2020;188:109787.
148. Fu X, Xu J, Zhang R, Yu J. The association between environmental endocrine disruptors and cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res.* 2020;187:109464.
149. Gálvez-Ontiveros Y, Páez S, Monteagudo C, Rivas A. Endocrine Disruptors in Food: Impact on Gut Microbiota and Metabolic Diseases. *Nutrients.* 2020;12.
150. Noorimotlagh Z, Mirzaee SA, Martinez SS, Rachoń D, Hoseinzadeh M, Jaafarzadeh N. Environmental exposure to nonylphenol and cancer progression Risk-A systematic review. *Environ Res.* 2020;184:109263.
151. Bliatka D, Nigdelis MP, Chatzimeletiou K, Mastorakos G, Lymperi S, Goulis DG. The effects of postnatal exposure of endocrine disruptors on testicular function: a systematic review and a meta-analysis. *Horm Athens Greece.* 2020;19:157-69.
152. Gutiérrez-Torres DS, Barraza-Villarreal A, Hernandez-Cadena L, Escamilla-Nuñez C, Romieu I. Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors and Cardiometabolic Risk in Preschoolers: A Systematic Review Based on Cohort Studies. *Ann Glob Health.* 2018;84:239-49.
153. Bonde JP, Flachs EM, Rimborg S, Glazer CH, Giwercman A, Ramlau-Hansen CH, et al. The epidemiologic evidence linking prenatal and postnatal exposure to endocrine disrupting chemicals with male reproductive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2016;23:104-25.
154. Hatch EE, Troisi R, Palmer JR, Wise LA, Titus L, Strohsnitter WC, et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of obesity in adult women. *J Dev Orig Health Dis.* 2015;6:201-7.
155. Rivollier F, Krebs M-O, Kebir O. Perinatal Exposure to Environmental Endocrine Disruptors in the Emergence of Neurodevelopmental Psychiatric Diseases: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16.
156. Testa C, Nuti F, Hayek J, De Felice C, Chelli M, Rovero P, et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate and autism spectrum disorders. *ASN Neuro.* 2012;4:223-9.
157. Windham GC, Zhang L, Gunier R, Croen LA, Grether JK. Autism spectrum disorders in relation to distribution of hazardous air pollutants in the san francisco bay area. *Environ Health Perspect.* 2006;114:1438-44.
158. Rahbar MH, Swingle HM, Christian MA, Hessabi M, Lee M, Pitcher MR, et al. Environmental Exposure to Dioxins, Dibenzofurans, Bisphenol A, and Phthalates in Children with and without Autism Spectrum Disorder Living near the Gulf of Mexico. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14.
159. Kardas F, Bayram AK, Demirci E, Akin L, Ozmen S, Kendirci M, et al. Increased Serum Phthalates (MEHP, DEHP) and Bisphenol A Concentrations in Children With Autism Spectrum Disorder: The Role of Endocrine Disruptors in Autism Etiopathogenesis. *J Child Neurol.* 2016;31:629-35.
160. Furlong MA, Engel SM, Barr DB, Wolff MS. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and reciprocal social behavior in childhood. *Environ Int.* 2014;70:125-31.

161. Furlong MA, Barr DB, Wolff MS, Engel SM. Prenatal exposure to pyrethroid pesticides and childhood behavior and executive functioning. *Neurotoxicology*. 2017;62:231-8.
162. Gunier RB, Bradman A, Harley KG, Kogut K, Eskenazi B. Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticide Use and IQ in 7-Year-Old Children. *Environ Health Perspect*. 2017;125:057002.
163. Horton MK, Rundle A, Camann DE, Boyd Barr D, Rauh VA, Whyatt RM. Impact of prenatal exposure to piperonyl butoxide and permethrin on 36-month neurodevelopment. *Pediatrics*. 2011;127:e699-706.
164. Rauh V, Arunajadai S, Horton M, Perera F, Hoepner L, Barr DB, et al. Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide. *Environ Health Perspect*. 2011;119:1196-201.
165. von Ehrenstein OS, Ling C, Cui X, Cockburn M, Park AS, Yu F, et al. Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study. *BMJ*. 2019;364:l962.
166. Barkoski JM, Philippat C, Tancredi D, Schmidt RJ, Ozonoff S, Barr DB, et al. In utero pyrethroid pesticide exposure in relation to autism spectrum disorder (ASD) and other neurodevelopmental outcomes at 3 years in the MARBLES longitudinal cohort. *Environ Res*. 2020;194:110495.
167. Schmidt RJ, Kogan V, Shelton JF, Delwiche L, Hansen RL, Ozonoff S, et al. Combined Prenatal Pesticide Exposure and Folic Acid Intake in Relation to Autism Spectrum Disorder. *Environ Health Perspect*. 2017;125:097007.
168. Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B, et al. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environ Health Perspect*. 2014;122:1103-9.
169. De Felice A, Greco A, Calamandrei G, Minghetti L. Prenatal exposure to the organophosphate insecticide chlorpyrifos enhances brain oxidative stress and prostaglandin E2 synthesis in a mouse model of idiopathic autism. *J Neuroinflammation*. 2016;13:149.
170. Pearson BL, Simon JM, McCoy ES, Salazar G, Fragola G, Zylka MJ. Identification of chemicals that mimic transcriptional changes associated with autism, brain aging and neurodegeneration. *Nat Commun*. 2016;7:11173.
171. Lee I, Eriksson P, Fredriksson A, Buratovic S, Viberg H. Developmental neurotoxic effects of two pesticides: Behavior and neuroprotein studies on endosulfan and cypermethrin. *Toxicology*. 2015;335:1-10.
172. Pasciuto E, Borrie SC, Kanellopoulos AK, Santos AR, Cappuyns E, D'Andrea L, et al. Autism Spectrum Disorders: Translating human deficits into mouse behavior. *Neurobiol Learn Mem*. 2015;124:71-87.
173. Costa LG, Cole TB, Dao K, Chang Y-C, Coburn J, Garrick JM. Effects of air pollution on the nervous system and its possible role in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. *Pharmacol Ther*. 2020;210:107523.
174. Costa LG, Cole TB, Dao K, Chang Y-C, Garrick JM. Developmental impact of air pollution on brain function. *Neurochem Int*. 2019;131:104580.

175. Flores-Pajot M-C, Ofner M, Do MT, Lavigne E, Villeneuve PJ. Childhood autism spectrum disorders and exposure to nitrogen dioxide, and particulate matter air pollution: A review and meta-analysis. *Environ Res.* 2016;151:763-76.
176. Morales-Suárez-Varela M, Peraita-Costa I, Llopis-González A. Systematic review of the association between particulate matter exposure and autism spectrum disorders. *Environ Res.* 2017;153:150-60.
177. Lam J, Sutton P, Kalkbrenner A, Windham G, Halladay A, Koustas E, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Multiple Airborne Pollutants and Autism Spectrum Disorder. *PloS One.* 2016;11:e0161851.
178. Chun H, Leung C, Wen SW, McDonald J, Shin HH. Maternal exposure to air pollution and risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut Barking Essex* 1987. 2020;256:113307.
179. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet Lond Engl.* 1991;338:131-7.
180. Centers for Disease C, Prevention. CDC Grand Rounds: additional opportunities to prevent neural tube defects with folic acid fortification. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59:980-4.
181. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med.* 1999;341:1485-90.
182. Williams J, Mai CT, Mulinare J, Isenburg J, Flood TJ, Ethen M, et al. Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic Acid fortification - United States, 1995-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:1-5.
183. Wang M, Li K, Zhao D, Li L. The association between maternal use of folic acid supplements during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in children: a meta-analysis. *Mol Autism.* 2017;8:51.
184. Surén P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Hornig M, Hirtz D, et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA.* 2013;309:570-7.
185. Levine SZ, Kodesh A, Viktorin A, Smith L, Uher R, Reichenberg A, 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;75:176-84.
186. Fujiwara T, Morisaki N, Honda Y, Sampei M, Tani Y. Chemicals, Nutrition, and Autism Spectrum Disorder: A Mini-Review. *Front Neurosci.* 2016;10:174.
187. Raghavan R, Riley AW, Volk H, Caruso D, Hironaka L, Sices L, et al. Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B(12) Levels and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2018;32:100-11.
188. Steenweg-de Graaff J, Tiemeier H, Ghassabian A, Rijlaarsdam J, Jaddoe VWV, Verhulst FC, et al. Maternal Fatty Acid Status During Pregnancy and Child Autistic Traits: The Generation R Study. *Am J Epidemiol.* 2016;183:792-9.
189. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2). Tome 2: Résidus de pesticides, additifs,

acrylamide, hydrocarbures aromatiques polycycliques, 2011.
<https://www.anses.fr/fr/system/files/PASER2006sa0361Ra2.pdf>.

190. Gasull M, Bosch de Basea M, Puigdomènech E, Pumarega J, Porta M. Empirical analyses of the influence of diet on human concentrations of persistent organic pollutants: a systematic review of all studies conducted in Spain. *Environ Int.* 2011;37:1226-35.

191. European Commission. EU pesticides database. <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/active-substances/?event=search.as>, visited on February 19, 2021.

192. Eurostat. Ventes totales de pesticides. <https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/tai02/default/bar?lang=fr>, consulté le 19/02/2020.

193. Rapport sur l'état de l'environnement en France (REE). Les quantités de produits phytopharmaceutiques vendues en France. Fiches thématiques (Mise à jour le 21 juin 2019). [Cité le 24/02/2021]. <https://ree.developpement-durable.gouv.fr/themes/pressions-exercees-par-les-modes-de-production-et-de-consommation/usages-de-matieres-potentiellement-polluantes/pesticides/article/les-quantites-de-produits-phytopharmaceutiques-vendues-en-france>.

194. Institut National de la Santé et de la Recherche médicale (Inserm). Pesticides. Effets sur la santé. Collection expertise collective, Inserm, Paris, 2013.

195. Règlement (CE) no 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1107&from=FR>.

196. Règlement (UE) n° 528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) JO L 167 du 27.6.2012, p. 1–123. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0528>.

197. <https://echa.europa.eu/fr/support/dossier-submission-tools/r4bp/active-substances>. [Cité le 19/02/2021].

198. Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0034:0057:FR:PDF>.

199. RÈGLEMENT (UE) 2019/6 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0006&from=EN>.

200. Bouvier G, Seta N, Vigouroux-Villard A, Blanchard O, Momas I. Insecticide urinary metabolites in nonoccupationally exposed populations. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2005;8:485-512.

201. Zartarian V, Xue J, Glen G, Smith L, Tolve N, Tornero-Velez R. Quantifying children's aggregate (dietary and residential) exposure and dose to permethrin: application and evaluation of EPA's probabilistic SHEDS-Multimedia model. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2012;22:267-73.

202. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Étude de l'alimentation totale infantile. Tome 2 – Partie 4: Résultats relatifs aux résidus de pesticides, 2016. <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2010SA0317Ra-Tome2-Part4.pdf>.
203. Baldi I, Cordier S, Coumoul X, Elbaz A, Gamet-Payraastre L, Lebailly P, et al. Pesticides : Effets sur la santé [Internet]. Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM); 2013 juill p. Paris : Inserm: Éditions EDP Sciences (ISSN: 1264-1782) / 1014 pages. Disponible sur: <https://www.hal.inserm.fr/inserm-02102981>
204. Teil M-J, Blanchard M, Chevreuil M. Atmospheric deposition of organochlorines (PCBs and pesticides) in northern France. *Chemosphere*. 2004;55:501-14.
205. Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air. Résultats de la Campagne Nationale Exploratoire de mesure des résidus de Pesticides dans l'air ambiant (2018-2019). 2020. https://www.lcsqa.org/system/files/documents/Rapport%20CNEP_DRC-20-172794-02007C%20_VF_versionC.pdf.
206. Deziel NC, Colt JS, Kent EE, Gunier RB, Reynolds P, Booth B, et al. Associations between self-reported pest treatments and pesticide concentrations in carpet dust. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 2015;14:27.
207. Baldi I, Lebailly P, Rondeau V, Bouchart V, Blanc-Lapierre A, Bouvier G, et al. Levels and determinants of pesticide exposure in operators involved in treatment of vineyards: results of the PESTEXPO Study. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2012;22:593-600.
208. Baldi I, Lebailly P, Bouvier G, Rondeau V, Kientz-Bouchart V, Canal-Raffin M, et al. Levels and determinants of pesticide exposure in re-entry workers in vineyards: results of the PESTEXPO study. *Environ Res*. 2014;132:360-9.
209. Baldi I, Lebailly P, Jean S, Rougetet L, Dulaurent S, Marquet P. Pesticide contamination of workers in vineyards in France. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2006;16:115-24.
210. Tielemans E, Bretveld R, Schinkel J, Van Wendel De Joode B, Kromhout H, Gerritsen-Ebben R, et al. Exposure profiles of pesticides among greenhouse workers: implications for epidemiological studies. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2007;17:501-9.
211. Morgan MK, Sheldon LS, Croghan CW, Jones PA, Robertson GL, Chuang JC, et al. Exposures of preschool children to chlorpyrifos and its degradation product 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in their everyday environments. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 2005;15:297-309.
212. Andrew Clayton C, Pellizzari ED, Whitmore RW, Quackenboss JJ, Adgate J, Sefton K. Distributions, associations, and partial aggregate exposure of pesticides and polynuclear aromatic hydrocarbons in the Minnesota Children's Pesticide Exposure Study (MNCPEs). *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 2003;13:100-11.
213. Pang Y, MacIntosh DL, Camann DE, Ryan PB. Analysis of aggregate exposure to chlorpyrifos in the NHEXAS-Maryland investigation. *Environ Health Perspect*. 2002;110:235-40.
214. Gascon M, Morales E, Sunyer J, Vrijheid M. Effects of persistent organic pollutants on the developing respiratory and immune systems: a systematic review. *Environ Int*. 2013;52:51-65.
215. Vincent JH, Mark D. Comparison of criteria for defining inspirable aerosol and the development of appropriate samplers. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1987;48:454-7.

216. Lebailly P, Bouchart V, Baldi I, Lecluse Y, Heutte N, Gislard A, et al. Exposure to Pesticides in Open-field Farming in France. *Ann Occup Hyg.* 2009;53:69-81.
217. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Exposition de la population générale aux résidus de pesticides en France. Rapport d'étude scientifique de l'ANSES, 2010.
218. Fenske RA, Hamburger SJ, Guyton CL. Occupational exposure to fosetyl-Al fungicide during spraying of ornamentals in greenhouses. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1987;16:615-21.
219. Vitali M, Protano C, Del Monte A, Ensabella F, Guidotti M. Operative modalities and exposure to pesticides during open field treatments among a group of agricultural subcontractors. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2009;57:193-202.
220. Macfarlane E, Carey R, Keegel T, El-Zaemay S, Fritschi L. Dermal exposure associated with occupational end use of pesticides and the role of protective measures. *Saf Health Work.* 2013;4:136-41.
221. Fenske RA, Farahat FM, Galvin K, Fenske EK, Olson JR. Contributions of inhalation and dermal exposure to chlorpyrifos dose in Egyptian cotton field workers. *Int J Occup Environ Health.* 2012;18:198-209.
222. Béranger R, Hardy EM, Binter A-C, Charles M-A, Zaros C, Appenzeller BMR, et al. Multiple pesticides in mothers' hair samples and children's measurements at birth: Results from the French national birth cohort (ELFE). *Int J Hyg Environ Health.* 2020;223:22-33.
223. Sagiv SK, Harris MH, Gunier RB, Kogut KR, Harley KG, Deardorff J, et al. Prenatal Organophosphate Pesticide Exposure and Traits Related to Autism Spectrum Disorders in a Population Living in Proximity to Agriculture. *Environ Health Perspect.* 2018;126:047012.
224. Buscail C, Chevrier C, Serrano T, Pelé F, Monfort C, Cordier S, et al. Prenatal pesticide exposure and otitis media during early childhood in the PELAGIE mother-child cohort. *Occup Environ Med.* 2015;72:837-44.
225. Chevrier C, Limon G, Monfort C, Rouget F, Garlantézec R, Petit C, et al. Urinary biomarkers of prenatal atrazine exposure and adverse birth outcomes in the PELAGIE birth cohort. *Environ Health Perspect.* 2011;119:1034-41.
226. Bouchard MF, Chevrier J, Harley KG, Kogut K, Vedar M, Calderon N, et al. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and IQ in 7-year-old children. *Environ Health Perspect.* 2011;119:1189-95.
227. Béranger R, Billoir E, Nuckols JR, Blain J, Millet M, Bayle M-L, et al. Agricultural and domestic pesticides in house dust from different agricultural areas in France. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26:19632-45.
228. Patel DM, Jones RR, Booth BJ, Olsson AC, Kromhout H, Straif K, et al. Parental occupational exposure to pesticides, animals and organic dust and risk of childhood leukemia and central nervous system tumors: Findings from the International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C). *Int J Cancer.* 2020;146:943-52.
229. Bennett B, Workman T, Smith MN, Griffith WC, Thompson B, Faustman EM. Longitudinal, Seasonal, and Occupational Trends of Multiple Pesticides in House Dust. *Environ Health Perspect.* 2019;127:17003.

230. Plascak JJ, Griffith WC, Workman T, Smith MN, Vigoren E, Faustman EM, et al. Evaluation of the relationship between residential orchard density and dimethyl organophosphate pesticide residues in house dust. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2019;29:379-88.
231. Berthier N. *Les techniques d'enquête en sciences sociales - 4e éd. - Méthodes et exercices corrigés*. Paris: Armand Colin; 2010. 352 p.
232. Aschan-Leygonie C, Baudet-Michel S, Harpet C, Augendre M, Lavie E, Grésillon E, et al. Comment évaluer l'exposition aux pesticides de l'air en population générale? Enseignements d'une revue bibliographique. *Cybergeo: European Journal of Geography [En ligne]*. 2015;
233. Roberts EM, English PB, Grether JK, Windham GC, Somberg L, Wolff C. Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environ Health Perspect*. 2007;115:1482-9.
234. Furlong MA, Paul KC, Cockburn M, Bronstein J, Keener A, Rosario ID, et al. Ambient Pyrethroid Pesticide Exposures in Adult Life and Depression in Older Residents of California's Central Valley. *Environ Epidemiol Phila Pa*. 2020;4:e123.
235. Park AS, Ritz B, Yu F, Cockburn M, Heck JE. Prenatal pesticide exposure and childhood leukemia - A California statewide case-control study. *Int J Hyg Environ Health*. 2020;226:113486.
236. Commission Européenne. *La politique agricole commune en bref [Internet]*. [cité 3 août 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/info/food-farming-fisheries/key-policies/common-agricultural-policy/cap-glance_fr
237. Hoar S, Morrison A, Cole P, Silverman D. An occupation and exposure linkage system for the study of occupational carcinogenesis. *J Occup Med Off Publ Ind Med Assoc*. 1980;22:722-6.
238. Bouyer J, Hémon D. Studying the performance of a job exposure matrix. *Int J Epidemiol*. 1993;22 Suppl 2:S65-71.
239. Baldi I, Carles C, Blanc-Lapierre A, Fabbro-Peray P, Druet-Cabanac M, Boutet-Robinet E, et al. A French crop-exposure matrix for use in epidemiological studies on pesticides: PESTIMAT. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2017;27:56-63.
240. Carles C, Bouvier G, Lebailly P, Baldi I. Use of job-exposure matrices to estimate occupational exposure to pesticides: A review. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2017;27:125-40.
241. Emiliani FE, Sedlak TW, Sawa A. Oxidative stress and schizophrenia: recent breakthroughs from an old story. *Curr Opin Psychiatry*. 2014;27:185-90.
242. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Prenatal factors associated with autism spectrum disorder (ASD). *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2015;56:155-69.
243. Wei H, Alberts I, Li X. The apoptotic perspective of autism. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci*. 2014;36:13-8.
244. Rossignol DA, Frye RE. A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures. *Mol Psychiatry*. 2012;17:389-401.
245. Rohlman DS, Anger WK, Lein PJ. Correlating neurobehavioral performance with biomarkers of organophosphorous pesticide exposure. *Neurotoxicology*. 2011;32:268-76.

246. Karami-Mohajeri S, Abdollahi M. Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: a systematic review. *Hum Exp Toxicol*. 2011;30:1119-40.
247. Franco R, Sánchez-Olea R, Reyes-Reyes EM, Panayiotidis MI. Environmental toxicity, oxidative stress and apoptosis: ménage à trois. *Mutat Res*. 2009;674:3-22.
248. Costa LG, Aschner M, Vitalone A, Syversen T, Soldin OP. Developmental neuropathology of environmental agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44:87-110.
249. Anderson GM. Genetics of childhood disorders: XLV. Autism, part 4: serotonin in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41:1513-6.
250. Janušonis S. Serotonin dynamics in and around the central nervous system: is autism solvable without fundamental insights? *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci*. 2014;39:9-15.
251. Whitaker-Azmitia PM. Behavioral and cellular consequences of increasing serotonergic activity during brain development: a role in autism? *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci*. 2005;23:75-83.
252. Rumajogee P, Verge D, Hanoun N, Brisorgueil MJ, Hen R, Lesch KP, et al. Adaption of the serotonergic neuronal phenotype in the absence of 5-HT autoreceptors or the 5-HT transporter: involvement of BDNF and cAMP. Vol. 19, *European Journal of Neuroscience*. Wiley; 2004. p. 937-44.
253. Marotta R, Risoleo MC, Messina G, Parisi L, Carotenuto M, Vetri L, et al. The Neurochemistry of Autism. *Brain Sci*. 2020;10.
254. Casida JE. Pest toxicology: the primary mechanisms of pesticide action. *Chem Res Toxicol*. 2009;22:609-19.
255. Rubenstein JLR, Merzenich MM. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes Brain Behav*. 2003;2:255-67.
256. Li X, Chauhan A, Sheikh AM, Patil S, Chauhan V, Li X-M, et al. Elevated immune response in the brain of autistic patients. *J Neuroimmunol*. 2009;207:111-6.
257. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*. 2005;57:67-81.
258. Morgan JT, Chana G, Pardo CA, Achim C, Semendeferi K, Buckwalter J, et al. Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. *Biol Psychiatry*. 2010;68:368-76.
259. Diamond B, Huerta PT, Tracey K, Volpe BT. It takes guts to grow a brain: Increasing evidence of the important role of the intestinal microflora in neuro- and immune-modulatory functions during development and adulthood. *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol*. 2011;33:588-91.
260. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:3047-52.
261. Goines P, Van de Water J. The immune system's role in the biology of autism. *Curr Opin Neurol*. 2010;23:111-7.
262. Heuer L, Ashwood P, Schauer J, Goines P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, et al. Reduced levels of immunoglobulin in children with autism correlates with behavioral symptoms. *Autism Res Off J Int Soc Autism Res*. 2008;1:275-83.

263. Ashwood P, Wills S, Van de Water J. The immune response in autism: a new frontier for autism research. *J Leukoc Biol.* 2006;80:1-15.
264. Koibuchi N, Iwasaki T. Regulation of brain development by thyroid hormone and its modulation by environmental chemicals. *Endocr J.* 2006;53:295-303.
265. Porterfield SP. Thyroidal dysfunction and environmental chemicals--potential impact on brain development. *Environ Health Perspect.* 2000;108 Suppl 3:433-8.
266. Colborn T. Neurodevelopment and endocrine disruption. *Environ Health Perspect.* 2004;112:944-9.
267. Zimmermann MB. The adverse effects of mild-to-moderate iodine deficiency during pregnancy and childhood: a review. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2007;17:829-35.
268. Román GC. Autism: transient in utero hypothyroxinemia related to maternal flavonoid ingestion during pregnancy and to other environmental antithyroid agents. *J Neurol Sci.* 2007;262:15-26.
269. Heyer DB, Meredith RM. Environmental toxicology: Sensitive periods of development and neurodevelopmental disorders. *Neurotoxicology.* 2017;58:23-41.
270. Philippat C, Barkoski J, Tancredi DJ, Elms B, Barr DB, Ozonoff S, et al. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and risk of autism spectrum disorders and other non-typical development at 3 years in a high-risk cohort. *Int J Hyg Environ Health.* 2018;221:548-55.
271. Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, Harley K, Barr DB, Johnson C, et al. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environ Health Perspect.* 2007;115:792-8.
272. Keil AP, Daniels JL, Hertz-Picciotto I. Autism spectrum disorder, flea and tick medication, and adjustments for exposure misclassification: the CHARGE (CHILDhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *Environ Health Glob Access Sci Source.* 2014;13:3.
273. Lyall K, Croen LA, Sjödin A, Yoshida CK, Zerbo O, Kharrazi M, et al. Polychlorinated Biphenyl and Organochlorine Pesticide Concentrations in Maternal Mid-Pregnancy Serum Samples: Association with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. *Environ Health Perspect.* 2017;125:474-80.
274. Bach MA, Samms-Vaughan M, Hessabi M, Bressler J, Lee M, Zhang J, et al. Association of Polychlorinated Biphenyls and Organochlorine Pesticides with Autism Spectrum Disorder in Jamaican Children. *Res Autism Spectr Disord.* 2020;76.
275. Brown AS, Cheslack-Postava K, Rantakokko P, Kiviranta H, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, et al. Association of Maternal Insecticide Levels With Autism in Offspring From a National Birth Cohort. *Am J Psychiatry.* 2018;175:1094-101.
276. Makris G, Chrousos GP, Anesiadou S, Sabico S, Abd-Alrahman SH, Al-Daghri NM, et al. Serum concentrations and detection rates of selected organochlorine pesticides in a sample of Greek school-aged children with neurodevelopmental disorders. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26:23739-53.
277. van den Dries MA, Guxens M, Pronk A, Spaan S, El Marroun H, Jusko TA, et al. Organophosphate pesticide metabolite concentrations in urine during pregnancy and offspring attention-deficit hyperactivity disorder and autistic traits. *Environ Int.* 2019;131:105002.

278. Viel J-F, Warembourg C, Le Maner-Idrissi G, Lacroix A, Limon G, Rouget F, et al. Pyrethroid insecticide exposure and cognitive developmental disabilities in children: The PELAGIE mother-child cohort. *Environ Int.* 2015;82:69-75.
279. Viel J-F, Rouget F, Warembourg C, Monfort C, Limon G, Cordier S, et al. Behavioural disorders in 6-year-old children and pyrethroid insecticide exposure: the PELAGIE mother-child cohort. *Occup Environ Med.* 2017;74:275-81.
280. Loi n° 96-1236 du 30 décembre 1996 sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000381337/>.
281. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Anderson HR, Frostad J, Estep K, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet Lond Engl.* 2017;389:1907-18.
282. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, De Matteis S, Jung S-H, Mortimer K, et al. Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 1: The Damaging Effects of Air Pollution. *Chest.* 2019;155:409-16.
283. Airparif. Les différents polluants et leur évolution. [cité le 04 Mars 2021]. <http://votreair.airparif.fr/pollution/differents-polluants>.
284. World Health Organization. Air Pollution. Ambient air pollution: Pollutants. [cité le 04/03/2021]. <https://www.who.int/airpollution/ambient/pollutants/en/>.
285. United States Environmental Protection Agency (EPA). Particulate Matter (PM) Basics. [cité le 04/03/2021]. <https://www.epa.gov/pm-pollution/particulate-matter-pm-basics>.
286. Valérie Pernelet-Joly. La composition chimique des particules atmosphériques : quels composants participent à la nocivité des particules ? <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/pollution-et-sante/air/documents/article/la-composition-chimique-des-particules-atmospheriques-quels-composants-participent-a-la-nocivite-des-particules.-numero-thematique.-particules-at>.
287. United States Environmental Protection Agency (EPA). Particulate Matter (PM) Pollution. [cité le 04/03/2021]. <https://www.epa.gov/pm-pollution>.
288. L'environnement en France. Rapport sur l'état de l'environnement. [cité le 04/03/2021]. <https://ree.developpement-durable.gouv.fr/themes/pressions-exercees-par-les-modes-de-production-et-de-consommation/rejets-de-polluants/emissions-de-polluants-dans-l-air/>.
289. Directive 2008/50/CE du parlement européen et du conseil du 21 mai 2008 concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02008L0050-20150918&from=EN>.
290. European Environment Agency. Air quality in Europe - 2020 Report. [cité le 04/03/2021]. <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2020-report>.
291. Organisation mondiale de la santé. Qualité de l'air ambiant et santé. (2018). [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health#:~:text=La%20valeur%20guide%20actuelle%20de,%20gazeux%20sur%20la%20sant%C3%A9](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health#:~:text=La%20valeur%20guide%20actuelle%20de,%20gazeux%20sur%20la%20sant%C3%A9).

292. Ministère de la transition écologique. Bilan de la qualité de l'air extérieur en France en 2019. (2020). <https://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/bilan-de-la-qualite-de-lair-exterieur-en-france-en-2019-0#>.
293. Thompson JE. Airborne Particulate Matter: Human Exposure and Health Effects. *J Occup Environ Med.* 2018;60:392-423.
294. Kreyling WG, Blanchard JD, Godleski JJ, Haeussermann S, Heyder J, Hutzler P, et al. Anatomic localization of 24- and 96-h particle retention in canine airways. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1999;87:269-84.
295. Möller W, Häussinger K, Winkler-Heil R, Stahlhofen W, Meyer T, Hofmann W, et al. Mucociliary and long-term particle clearance in the airways of healthy nonsmoker subjects. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2004;97:2200-6.
296. Oberdörster G. Lung Dosimetry: Pulmonary Clearance of Inhaled Particles. *Aerosol Sci Technol.* 1993;18:279-89.
297. Beamish LA, Osornio-Vargas AR, Wine E. Air pollution: An environmental factor contributing to intestinal disease. *J Crohns Colitis.* 2011;5:279-86.
298. De Brouwere K, Buekers J, Cornelis C, Schlekot CE, Oller AR. Assessment of indirect human exposure to environmental sources of nickel: oral exposure and risk characterization for systemic effects. *Sci Total Environ.* 2012;419:25-36.
299. Salim SY, Kaplan GG, Madsen KL. Air pollution effects on the gut microbiota: a link between exposure and inflammatory disease. *Gut Microbes.* 2014;5:215-9.
300. Asgharian B, Hofmann W, Miller FJ. Mucociliary clearance of insoluble particles from the tracheobronchial airways of the human lung. *J Aerosol Sci.* 2001;32:817-32.
301. Stahlhofen W, Koebrich R, Rudolf G, Scheuch G. Short-term and long-term clearance of particles from the upper human respiratory tract as function of particle size. *Proc 1990 Eur Aerosol Conf.* 1990;21:S407-10.
302. Lomer MCE, Hutchinson C, Volkert S, Greenfield SM, Catterall A, Thompson RPH, et al. Dietary sources of inorganic microparticles and their intake in healthy subjects and patients with Crohn's disease. *Br J Nutr.* 2004;92:947-55.
303. Lomer MCE, Thompson RPH, Powell JJ. Fine and ultrafine particles of the diet: influence on the mucosal immune response and association with Crohn's disease. *Proc Nutr Soc.* 2002;61:123-30.
304. Steinle S, Reis S, Sabel CE. Quantifying human exposure to air pollution—moving from static monitoring to spatio-temporally resolved personal exposure assessment. *Sci Total Environ.* 2013;443:184—193.
305. Yuan L, Zhang Y, Gao Y, Tian Y. Maternal fine particulate matter (PM_{2.5}) exposure and adverse birth outcomes: an updated systematic review based on cohort studies. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26:13963-83.
306. Bauleo L, Ruggieri F, Bucci S, Pino A, Antonucci C, Bocca B, et al. [Exposure assessment to air pollutants: dispersion models versus human biomonitoring]. *Epidemiol Prev.* 2019;43:260-9.

307. Gulliver J, Briggs D. STEMS-Air: a simple GIS-based air pollution dispersion model for city-wide exposure assessment. *Sci Total Environ.* 2011;409:2419-29.
308. Hankey S, Marshall JD. Land Use Regression Models of On-Road Particulate Air Pollution (Particle Number, Black Carbon, PM_{2.5}, Particle Size) Using Mobile Monitoring. *Environ Sci Technol.* 2015;49:9194-202.
309. Han B, Hu L-W, Bai Z. Human Exposure Assessment for Air Pollution. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1017:27-57.
310. Knibbs LD, van Donkelaar A, Martin RV, Bechle MJ, Brauer M, Cohen DD, et al. Satellite-Based Land-Use Regression for Continental-Scale Long-Term Ambient PM_{2.5} Exposure Assessment in Australia. *Environ Sci Technol.* 2018;52:12445-55.
311. Klepac P, Locatelli I, Korošec S, Künzli N, Kukec A. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: A comprehensive review and identification of environmental public health challenges. *Environ Res.* 2018;167:144-59.
312. Hoek G. Methods for Assessing Long-Term Exposures to Outdoor Air Pollutants. *Curr Environ Health Rep.* 2017;4:450-62.
313. Chen T-H, Hsu Y-C, Zeng Y-T, Candice Lung S-C, Su H-J, Chao HJ, et al. A hybrid kriging/land-use regression model with Asian culture-specific sources to assess NO₂ spatial-temporal variations. *Environ Pollut Barking Essex 1987.* 2020;259:113875.
314. Cowie CT, Garden F, Jegasothy E, Knibbs LD, Hanigan I, Morley D, et al. Comparison of model estimates from an intra-city land use regression model with a national satellite-LUR and a regional Bayesian Maximum Entropy model, in estimating NO₂ for a birth cohort in Sydney, Australia. *Environ Res.* 2019;174:24-34.
315. Qi Y, Li Q, Karimian H, Liu D. A hybrid model for spatiotemporal forecasting of PM_{2.5} based on graph convolutional neural network and long short-term memory. *Sci Total Environ.* 2019;664:1-10.
316. Block ML, Calderón-Garcidueñas L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends Neurosci.* 2009;32:506-16.
317. Genc S, Zadeoglulari Z, Fuss SH, Genc K. The Adverse Effects of Air Pollution on the Nervous System. *Porte C, éditeur. J Toxicol.* 2012;2012:782462.
318. Hahad O, Lelieveld J, Birklein F, Lieb K, Daiber A, Münzel T. Ambient Air Pollution Increases the Risk of Cerebrovascular and Neuropsychiatric Disorders through Induction of Inflammation and Oxidative Stress. *Int J Mol Sci.* 2020;21.
319. Allen JL, Oberdorster G, Morris-Schaffer K, Wong C, Klocke C, Sobolewski M, et al. Developmental neurotoxicity of inhaled ambient ultrafine particle air pollution: Parallels with neuropathological and behavioral features of autism and other neurodevelopmental disorders. *Neurotoxicology.* 2017;59:140-54.
320. Depino AM. Peripheral and central inflammation in autism spectrum disorders. *Mol Cell Neurosci.* 2013;53:69-76.
321. El-Ansary A, Al-Ayadhi L. Neuroinflammation in autism spectrum disorders. *J Neuroinflammation.* 2012;9:265.

322. Rose S, Melnyk S, Pavliv O, Bai S, Nick TG, Frye RE, et al. Evidence of oxidative damage and inflammation associated with low glutathione redox status in the autism brain. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e134.
323. Wei H, Zou H, Sheikh AM, Malik M, Dobkin C, Brown WT, et al. IL-6 is increased in the cerebellum of autistic brain and alters neural cell adhesion, migration and synaptic formation. *J Neuroinflammation*. 2011;8:52.
324. Emanuele E, Orsi P, Boso M, Broglia D, Brondino N, Barale F, et al. Low-grade endotoxemia in patients with severe autism. *Neurosci Lett*. 2010;471:162-5.
325. Gesundheit B, Rosenzweig JP, Naor D, Lerer B, Zachor DA, Procházka V, et al. Immunological and autoimmune considerations of Autism Spectrum Disorders. *J Autoimmun*. 2013;44:1-7.
326. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*. 2005;57:67-81.
327. Abdallah MW, Larsen N, Grove J, Nørgaard-Pedersen B, Thorsen P, Mortensen EL, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines: potential markers of immunologic dysfunction in autism spectrum disorders. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2013;14:528-38.
328. Jo H, Eckel SP, Chen J-C, Cockburn M, Martinez MP, Chow T, et al. Gestational diabetes mellitus, prenatal air pollution exposure, and autism spectrum disorder. *Environ Int*. 2019;133:105110.
329. Chen G, Jin Z, Li S, Jin X, Tong S, Liu S, et al. Early life exposure to particulate matter air pollution (PM(1), PM(2.5) and PM(10)) and autism in Shanghai, China: A case-control study. *Environ Int*. 2018;121:1121-7.
330. Geng R, Fang S, Li G. The association between particulate matter 2.5 exposure and children with autism spectrum disorder. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci*. 2019;75:59-63.
331. Morales-Suárez-Varela M, Peraita-Costa I, Llopis-González A. Systematic review of the association between particulate matter exposure and autism spectrum disorders. *Environ Res*. 2017;153:150-60.
332. Goodrich AJ, Volk HE, Tancredi DJ, McConnell R, Lurmann FW, Hansen RL, et al. Joint effects of prenatal air pollutant exposure and maternal folic acid supplementation on risk of autism spectrum disorder. *Autism Res Off J Int Soc Autism Res*. 2018;11:69-80.
333. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:80-9.
334. Jung C-R, Lin Y-T, Hwang B-F. Air pollution and newly diagnostic autism spectrum disorders: a population-based cohort study in Taiwan. *PLoS One*. 2013;8:e75510.
335. McGuinn LA, Windham GC, Kalkbrenner AE, Bradley C, Di Q, Croen LA, et al. Early Life Exposure to Air Pollution and Autism Spectrum Disorder: Findings from a Multisite Case-Control Study. *Epidemiol Camb Mass*. 2020;31:103-14.
336. Yousefian F, Mahvi AH, Yunesian M, Hassanvand MS, Kashani H, Amini H. Long-term exposure to ambient air pollution and autism spectrum disorder in children: A case-control study in Tehran, Iran. *Sci Total Environ*. 2018;643:1216-22.

337. Kaufman JA, Wright JM, Rice G, Connolly N, Bowers K, Anixt J. Ambient ozone and fine particulate matter exposures and autism spectrum disorder in metropolitan Cincinnati, Ohio. *Environ Res.* 2019;171:218-27.
338. Ritz B, Liew Z, Yan Q, Cui X, Virk J, Ketzler M, et al. Air pollution and Autism in Denmark. *Environ Epidemiol Phila Pa.* 2018;2:e028.
339. Gong T, Almqvist C, Bölte S, Lichtenstein P, Anckarsäter H, Lind T, et al. Exposure to air pollution from traffic and neurodevelopmental disorders in Swedish twins. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud.* 2014;17:553-62.
340. Gong T, Dalman C, Wicks S, Dal H, Magnusson C, Lundholm C, et al. Perinatal Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Autism Spectrum Disorders. *Environ Health Perspect.* 2017;125:119-26.
341. Guxens M, Ghassabian A, Gong T, Garcia-Esteban R, Porta D, Giorgis-Allemand L, et al. Air Pollution Exposure during Pregnancy and Childhood Autistic Traits in Four European Population-Based Cohort Studies: The ESCAPE Project. *Environ Health Perspect.* 2016;124:133-40.
342. Magnus P, Birke C, Vejrup K, Haugan A, Alsaker E, Daltveit AK, et al. Cohort Profile Update: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol.* 2016;45:382-8.
343. Magnus P, Irgens LM, Haug K, Nystad W, Skjaerven R, Stoltenberg C. Cohort profile: the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol.* 2006;35:1146-50.
344. Stoltenberg C, Schjølberg S, Bresnahan M, Hornig M, Hirtz D, Dahl C, et al. The Autism Birth Cohort: a paradigm for gene-environment-timing research. *Mol Psychiatry.* 2010;15:676-80.
345. Hertz-Picciotto I, Schmidt RJ, Walker CK, Bennett DH, Oliver M, Shedd-Wise KM, et al. A Prospective Study of Environmental Exposures and Early Biomarkers in Autism Spectrum Disorder: Design, Protocols, and Preliminary Data from the MARBLES Study. *Environ Health Perspect.* 2018;126:117004.
346. Baghdadli A, Miot S, Rattaz C, Akbaraly T, Geoffroy M-M, Michelon C, et al. Investigating the natural history and prognostic factors of ASD in children: the multicentric Longitudinal study of children with ASD - the ELENA study protocol. *BMJ Open.* 2019;9:e026286.
347. Lord C, Rutter M, Di Lavore P, Risi S, Gotham K, Bishop S. Autism diagnostic observation schedule, second edition (ADOS-2) manual (Part I): modules 1-4. Torrance: Western Psychological Services; 2012.
348. Howlin P, Savage S, Moss P, Tempier A, Rutter M. Cognitive and language skills in adults with autism: a 40-year follow-up. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014;55:49-58.
349. Schopler E. Individualized assessment and treatment for autistic and developmentally disabled children: Psychoeducational Profile Revised (PEP-R). PRO-ED. Austin, TX; 1990.
350. Lord C, Rutter M, Dilavore PC, Risi S. Autism Diagnostic Observation Schedule. Los Angeles: Western Psychological Services; 1999.
351. Vandentorren S, Bois C, Pirus C, Sarter H, Salines G, Leridon H, et al. Rationales, design and recruitment for the Elfe longitudinal study. *BMC Pediatr.* 2009;9:58.
352. Charles MA, Thierry X, Lanoe J-L, Bois C, Dufourg M-N, Popa R, et al. Cohort Profile: The French national cohort of children (ELFE): birth to 5 years. *Int J Epidemiol.* 2020;49:368-369j.

353. Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2001;31:131-44.
354. Roberts JR, Dawley EH, Reigart JR. Children's low-level pesticide exposure and associations with autism and ADHD: a review. *Pediatr Res*. 2019;85:234-41.
355. Seifert B, Becker K, Helm D, Krause C, Schulz C, Seiwert M. The German Environmental Survey 1990/1992 (GerES II): reference concentrations of selected environmental pollutants in blood, urine, hair, house dust, drinking water and indoor air. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 2000;10:552-65.
356. Schroyen C, Baeyens W, Schoeters G, Den Hond E, Koppen G, Bruckers L, et al. Internal exposure to pollutants measured in blood and urine of Flemish adolescents in function of area of residence. *Chemosphere*. 2008;71:1317-25.
357. Ramos JJ, Huetos O, González S, Esteban M, Calvo E, Pérez-Gómez B, et al. Organochlorinated pesticides levels in a representative sample of the Spanish adult population: The Bioambient.es project. *Int J Hyg Environ Health*. 2017;220:217-26.
358. Dereumeaux C, Guldner L, Saoudi A, Pecheux M, Crouy-Chanel (de) P, Bérat B, et al. Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011. Volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en oeuvre au sein de la cohorte Elfe. Tome 1: polluants organiques. Saint-Maurice: Santé Publique France; 2016 p. 230.
359. Cerná M, Krsková A, Cejchanová M, Spěváčková V. Human biomonitoring in the Czech Republic: an overview. *Int J Hyg Environ Health*. 2012;215:109-19.
360. Béranger R, Hardy EM, Dexet C, Guldner L, Zaros C, Nougadère A, et al. Multiple pesticide analysis in hair samples of pregnant French women: Results from the ELFE national birth cohort. *Environ Int*. 2018;120:43-53.
361. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097.
362. NTP/OHAT (National Toxicology Program/Office of Health Assessment Translation). Handbook for Conducting a Literature-Based Health Assessment Using OHAT Approach for Systematic Review and Evidence Integration, 2019 . https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/pubs/handbookmarch2019_508.pdf.
363. The 2016 European Union report on pesticide residues in food. *EFSA J Eur Food Saf Auth*. 2018;16:e05348.
364. EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR). Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile. *EFSA J*. 2013;11:3293.
365. United States Environmental Protection Agency (US EPA). Health effects test guidelines; OPPTS 870.6300. Developmental neurotoxicity study. EPA 712-C-98- 239 [Internet]. Washington, DC; 1998. Disponible sur: <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi/P100IRWO.PDF?Dockey=P100IRWO.PDF>
366. United States Environmental Protection Agency (US EPA)- Agency Office of Pesticide Programs. Guidance for Considering and Using Open Literature Toxicity Studies to Support Human Health Risk Assessment. Procedures for Reviewing Relevant Effects Data Published in the Open Literature for Use in

OPP's Human Health Risk Assessments [Internet]. 2012. Disponible sur: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-07/documents/lit-studies.pdf>

367. HILL AB. THE ENVIRONMENT AND DISEASE: ASSOCIATION OR CAUSATION? *Proc R Soc Med.* 1965;58:295-300.

368. Hurley PM. Mode of carcinogenic action of pesticides inducing thyroid follicular cell tumors in rodents. *Environ Health Perspect.* 1998;106:437-45.

369. Montoya GA, Strauss V, Fabian E, Kamp H, Mellert W, Walk T, et al. Mechanistic analysis of metabolomics patterns in rat plasma during administration of direct thyroid hormone synthesis inhibitors or compounds increasing thyroid hormone clearance. *Toxicol Lett.* 2014;225:240-51.

370. Sekeroglu V, Sekeroglu ZA, Demirhan E. Effects of commercial formulations of deltamethrin and/or thiacloprid on thyroid hormone levels in rat serum. *Toxicol Ind Health.* 2014;30:40-6.

371. Abd-Elhakim YM, Mohammed HH, Mohamed WAM. Imidacloprid Impacts on Neurobehavioral Performance, Oxidative Stress, and Apoptotic Events in the Brain of Adolescent and Adult Rats. *J Agric Food Chem.* 2018;66:13513-24.

372. Cattani D, de Liz Oliveira Cavalli VL, Heinz Rieg CE, Domingues JT, Dal-Cim T, Tasca CI, et al. Mechanisms underlying the neurotoxicity induced by glyphosate-based herbicide in immature rat hippocampus: involvement of glutamate excitotoxicity. *Toxicology.* 2014;320:34-45.

373. de Souza JS, Kizys MML, da Conceição RR, Glebocki G, Romano RM, Ortiga-Carvalho TM, et al. Perinatal exposure to glyphosate-based herbicide alters the thyrotrophic axis and causes thyroid hormone homeostasis imbalance in male rats. *Toxicology.* 2017;377:25-37.

374. Tariba Lovaković B, Pizent A, Kašuba V, Kopjar N, Micek V, Mendaš G, et al. Effects of sub-chronic exposure to terbuthylazine on DNA damage, oxidative stress and parent compound/metabolite levels in adult male rats. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2017;108:93-103.

375. Ghisari M, Long M, Tabbo A, Bonefeld-Jørgensen EC. Effects of currently used pesticides and their mixtures on the function of thyroid hormone and aryl hydrocarbon receptor in cell culture. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015;284:292-303.

376. Moser VC, Barone SJ, Smialowicz RJ, Harris MW, Davis BJ, Overstreet D, et al. The effects of perinatal tebuconazole exposure on adult neurological, immunological, and reproductive function in rats. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* 2001;62:339-52.

377. Tanaka T. Reproductive and neurobehavioural effects of thiabendazole administered to mice in the diet. *Food Addit Contam.* 2001;18:375-83.

378. Sano K, Isobe T, Yang J, Win-Shwe T-T, Yoshikane M, Nakayama SF, et al. In utero and Lactational Exposure to Acetamiprid Induces Abnormalities in Socio-Sexual and Anxiety-Related Behaviors of Male Mice. *Front Neurosci.* 2016;10:228.

379. Tanaka T. Reproductive and neurobehavioral effects of clothianidin administered to mice in the diet. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2012;95:151-9.

380. Tanaka T. Effects of maternal clothianidin exposure on behavioral development in F₁ generation mice. *Toxicol Ind Health.* 2012;28:697-707.

381. Ozdemir HH, Kara M, Yumrutas O, Uckardes F, Eraslan E, Demir CF, et al. Determination of the effects on learning and memory performance and related gene expressions of clothianidin in rat models. *Cogn Neurodyn*. 2014;8:411-6.
382. Kara M, Yumrutas O, Demir CF, Ozdemir HH, Bozgeyik I, Coskun S, et al. Insecticide imidacloprid influences cognitive functions and alters learning performance and related gene expression in a rat model. *Int J Exp Pathol*. 2015;96:332-7.
383. Bhaskar R, Mishra AK, Mohanty B. Neonatal Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals Impairs Learning Behaviour by Disrupting Hippocampal Organization in Male Swiss Albino Mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;121:44-52.
384. Khalil SR, Awad A, Mohammed HH, Nassan MA. Imidacloprid insecticide exposure induces stress and disrupts glucose homeostasis in male rats. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2017;55:165-74.
385. Udo MSB, Sandini TM, Reis TM, Bernardi MM, Spinosa HS. Prenatal exposure to a low fipronil dose disturbs maternal behavior and reflex development in rats. *Neurotoxicol Teratol*. 2014;45:27-33.
386. Godinho AF, de Oliveira Souza AC, Carvalho CC, Horta DF, De Fraia D, Anselmo F, et al. Memory impairment due to fipronil pesticide exposure occurs at the GABAA receptor level, in rats. *Physiol Behav*. 2016;165:28-34.
387. Cattani D, Cesconetto PA, Tavares MK, Parisotto EB, De Oliveira PA, Rieg CEH, et al. Developmental exposure to glyphosate-based herbicide and depressive-like behavior in adult offspring: Implication of glutamate excitotoxicity and oxidative stress. *Toxicology*. 2017;387:67-80.
388. Ait Bali Y, Ba-Mhamed S, Bennis M. Behavioral and Immunohistochemical Study of the Effects of Subchronic and Chronic Exposure to Glyphosate in Mice. *Front Behav Neurosci*. 2017;11:146.
389. Aitbali Y, Ba-M'hamed S, Elhidar N, Nafis A, Sora N, Bennis M. Glyphosate based- herbicide exposure affects gut microbiota, anxiety and depression-like behaviors in mice. *Neurotoxicol Teratol*. 2018;67:44-9.
390. Gallegos CE, Bartos M, Bras C, Gumilar F, Antonelli MC, Minetti A. Exposure to a glyphosate-based herbicide during pregnancy and lactation induces neurobehavioral alterations in rat offspring. *Neurotoxicology*. 2016;53:20-8.
391. Conrad A, Schröter-Kermani C, Hoppe H-W, Rütther M, Pieper S, Kolossa-Gehring M. Glyphosate in German adults - Time trend (2001 to 2015) of human exposure to a widely used herbicide. *Int J Hyg Environ Health*. 2017;220:8-16.
392. Jauhiainen A, Räsänen K, Sarantila R, Nuutinen J, Kangas J. Occupational exposure of forest workers to glyphosate during brush saw spraying work. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1991;52:61-4.
393. Millenson ME, Braun JM, Calafat AM, Barr DB, Huang Y-T, Chen A, et al. Urinary organophosphate insecticide metabolite concentrations during pregnancy and children's interpersonal, communication, repetitive, and stereotypic behaviors at 8 years of age: The home study. *Environ Res*. 2017;157:9-16.
394. Wagner-Schuman M, Richardson JR, Auinger P, Braun JM, Lanphear BP, Epstein JN, et al. Association of pyrethroid pesticide exposure with attention-deficit/hyperactivity disorder in a nationally representative sample of U.S. children. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 2015;14:44.

395. Dereumeaux C, Saoudi A, Gorla S, Wagner V, De Crouy-Chanel P, Pecheux M, et al. Urinary levels of pyrethroid pesticides and determinants in pregnant French women from the Elfe cohort. *Environ Int.* 2018;119:89-99.
396. Debost-Légrand A, Warembourg C, Massart C, Chevrier C, Bonvallot N, Monfort C, et al. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and organophosphate pesticides, and markers of glucose metabolism at birth. *Environ Res.* 2016;146:207-17.
397. Llop S, Murcia M, Iñiguez C, Roca M, González L, Yusà V, et al. Distributions and determinants of urinary biomarkers of organophosphate pesticide exposure in a prospective Spanish birth cohort study. *Environ Health.* 2017;16:46.
398. National Center for Health Statistics, 2012. *Healthy People 2010: Final Review.* U.S Dept of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, Hyattsville, Md Vol (PHS), 2012-1038.
399. Toivonen KI, Lacroix E, Flynn M, Ronksley PE, Oinonen KA, Metcalfe A, et al. Folic acid supplementation during the preconception period: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med.* 2018;114:1-17.
400. D'Amelio M, Ricci I, Sacco R, Liu X, D'Agruma L, Muscarella LA, et al. Paraoxonase gene variants are associated with autism in North America, but not in Italy: possible regional specificity in gene-environment interactions. *Mol Psychiatry.* 2005;10:1006-16.
401. Buescher AVS, Cidav Z, Knapp M, Mandell DS. Costs of autism spectrum disorders in the United Kingdom and the United States. *JAMA Pediatr.* 2014;168:721-8.
402. Baghdadli A, Pry R, Michelon C, Rattaz C. Impact of autism in adolescents on parental quality of life. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2014;23:1859-68.
403. Kanne SM, Gerber AJ, Quirnbach LM, Sparrow SS, Cicchetti DV, Saulnier CA. The role of adaptive behavior in autism spectrum disorders: implications for functional outcome. *J Autism Dev Disord.* 2011;41:1007-18.
404. Baghdadli A, Rattaz C, Michelon C, Pernon E, Munir K. Fifteen-Year Prospective Follow-Up Study of Adult Outcomes of Autism Spectrum Disorders Among Children Attending Centers in Five Regional Departments in France: The EpiTED Cohort. *J Autism Dev Disord.* 2019;49:2243-56.
405. Begovac I, Begovac B, Majić G, Vidović V. Longitudinal studies of IQ stability in children with childhood autism - literature survey. *Psychiatr Danub.* 2009;21:310-9.
406. Volkmar FR, Pauls D. Autism. *Lancet Lond Engl.* 2003;362:1133-41.
407. de Bildt A, Sytema S, Kraijer D, Sparrow S, Minderaa R. Adaptive functioning and behaviour problems in relation to level of education in children and adolescents with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res JIDR.* 2005;49:672-81.
408. Farley MA, McMahon WM, Fombonne E, Jenson WR, Miller J, Gardner M, et al. Twenty-year outcome for individuals with autism and average or near-average cognitive abilities. *Autism Res Off J Int Soc Autism Res.* 2009;2:109-18.
409. Steinhausen H-C, Mohr Jensen C, Lauritsen MB. A systematic review and meta-analysis of the long-term overall outcome of autism spectrum disorders in adolescence and adulthood. *Acta Psychiatr Scand.* 2016;133:445-52.

410. Handal AJ, Lozoff B, Breilh J, Harlow SD. Effect of community of residence on neurobehavioral development in infants and young children in a flower-growing region of Ecuador. *Environ Health Perspect.* 2007;115:128-33.
411. Sagiv SK, Harris MH, Gunier RB, Kogut KR, Harley KG, Deardorff J, et al. Prenatal Organophosphate Pesticide Exposure and Traits Related to Autism Spectrum Disorders in a Population Living in Proximity to Agriculture. *Environ Health Perspect.* 2018;126:047012.
412. Jeddy Z, Kordas K, Allen K, Taylor EV, Northstone K, Dana Flanders W, et al. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and early childhood communication development in British girls. *Neurotoxicology.* 2018;69:121-9.
413. Ruckart PZ, Kakolewski K, Bove FJ, Kaye WE. Long-term neurobehavioral health effects of methyl parathion exposure in children in Mississippi and Ohio. *Environ Health Perspect.* 2004;112:46-51.
414. Roberts JR, Dawley EH, Reigart JR. Children's low-level pesticide exposure and associations with autism and ADHD: a review. *Pediatr Res.* 2019;85:234-41.
415. Chiurazzi P, Kiani AK, Miertus J, Paolacci S, Barati S, Manara E, et al. Genetic analysis of intellectual disability and autism. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2020;91:e2020003.
416. Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, Schieve LA, Blumberg SJ. Estimated Prevalence of Autism and Other Developmental Disabilities Following Questionnaire Changes in the 2014 National Health Interview Survey. *Natl Health Stat Rep.* 2015;1-20.
417. Kim YS, Leventhal BL, Koh Y-J, Fombonne E, Laska E, Lim E-C, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry.* 2011;168:904-12.
418. Dereumeaux C, Fillol C, Quenel P, Denys S. Pesticide exposures for residents living close to agricultural lands: A review. *Environ Int.* 2020;134:105210.
419. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Anderson HR, Frostad J, Estep K, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet Lond Engl.* 2017;389:1907-18.
420. Goodrich AJ, Volk HE, Tancredi DJ, McConnell R, Lurmann FW, Hansen RL, et al. Joint effects of prenatal air pollutant exposure and maternal folic acid supplementation on risk of autism spectrum disorder. *Autism Res Off J Int Soc Autism Res.* 2018;11:69-80.
421. Raghavan R, Riley AW, Volk H, Caruso D, Hironaka L, Sices L, et al. Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B(12) Levels and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2018;32:100-11.
422. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHILDhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:80-9.
423. Ritz B, Liew Z, Yan Q, Cui X, Virk J, Ketzler M, et al. Air pollution and Autism in Denmark. *Environ Epidemiol Phila Pa.* 2018;2:e028.
424. Baghdadli A, Miot S, Rattaz C, Akbaraly T, Geoffroy M-M, Michelon C, et al. Investigating the natural history and prognostic factors of ASD in children: the multicentric Longitudinal study of children with ASD - the ELENA study protocol. *BMJ Open.* 2019;9:e026286.

425. Hough I, Sarafian R, Shtein A, Zhou B, Lepeule J, Kloog I. Using Gaussian Markov random fields in ensemble exposure modelling to improve daily 1 km PM_{2.5} and PM₁₀ predictions across France. Under review. 2021;Under review.
426. Lyapustin A, Wang Y, Korkin S, Huang D. MODIS Collection 6 MAIAC algorithm. *Atmospheric Meas Tech*. 2018;11:5741-65.
427. Hersbach H, Bell B, Berrisford P, Hirahara S, Horányi A, Muñoz-Sabater J, et al. The ERA5 global reanalysis. *Q J R Meteorol Soc*. 2020;146:1999-2049.
428. Didan K, Barreto Munoz A, Solano R, Huete A. MODIS Vegetation Index User's Guide 494 (MOD13 Series). 2015; Disponible sur: https://vip.arizona.edu/documents/MODIS/MODIS_VI_UsersGuide_June_2015_C6.pdf
429. European Environment Agency. Air quality in Europe - 2020 Report. [cité le 04/03/2021]. <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2020-report>.
430. Kaufman JA, Wright JM, Rice G, Connolly N, Bowers K, Anixt J. Ambient ozone and fine particulate matter exposures and autism spectrum disorder in metropolitan Cincinnati, Ohio. *Environ Res*. 2019;171:218-27.
431. McGuinn LA, Windham GC, Kalkbrenner AE, Bradley C, Di Q, Croen LA, et al. Early Life Exposure to Air Pollution and Autism Spectrum Disorder: Findings from a Multisite Case-Control Study. *Epidemiol Camb Mass*. 2020;31:103-14.
432. Pagalan L, Bickford C, Weikum W, Lanphear B, Brauer M, Lanphear N, et al. Association of Prenatal Exposure to Air Pollution With Autism Spectrum Disorder. *JAMA Pediatr*. 2019;173:86-92.
433. Yousefian F, Mahvi AH, Yunesian M, Hassanvand MS, Kashani H, Amini H. Long-term exposure to ambient air pollution and autism spectrum disorder in children: A case-control study in Tehran, Iran. *Sci Total Environ*. 2018;643:1216-22.
434. Becerra TA, Wilhelm M, Olsen J, Cockburn M, Ritz B. Ambient air pollution and autism in Los Angeles county, California. *Environ Health Perspect*. 2013;121:380-6.
435. Talbott EO, Arena VC, Rager JR, Clougherty JE, Michanowicz DR, Sharma RK, et al. Fine particulate matter and the risk of autism spectrum disorder. *Environ Res*. 2015;140:414-20.
436. Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. Traffic-Related Air Pollution, Particulate Matter, and Autism. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:71-7.
437. Jo H, Eckel SP, Wang X, Chen J-C, Cockburn M, Martinez MP, et al. Sex-specific associations of autism spectrum disorder with residential air pollution exposure in a large Southern California pregnancy cohort. *Environ Pollut Barking Essex 1987*. 2019;254:113010.
438. Roberts Andrea L., Lyall Kristen, Hart Jaime E., Laden Francine, Just Allan C., Bobb Jennifer F., et al. Perinatal Air Pollutant Exposures and Autism Spectrum Disorder in the Children of Nurses' Health Study II Participants. *Environ Health Perspect*. 2013;121:978-84.
439. Fanning EW, Froines JR, Utell MJ, Lippmann M, Oberdörster G, Frampton M, et al. Particulate matter (PM) research centers (1999-2005) and the role of interdisciplinary center-based research. *Environ Health Perspect*. 2009;117:167-74.

440. Lippmann M. Targeting the components most responsible for airborne particulate matter health risks. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2010;20:117-8.
441. Masri S, Kang C-M, Koutrakis P. Composition and sources of fine and coarse particles collected during 2002-2010 in Boston, MA. *J Air Waste Manag Assoc* 1995. 2015;65:287-97.
442. Juda-Rezler K, Reizer M, Maciejewska K, Błaszczak B, Klejnowski K. Characterization of atmospheric PM(2.5) sources at a Central European urban background site. *Sci Total Environ*. 2020;713:136729.
443. Wild CP. Complementing the genome with an « exposome »: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2005;14:1847-50.
444. Hertz-Picciotto I, Schmidt RJ, Walker CK, Bennett DH, Oliver M, Shedd-Wise KM, et al. A Prospective Study of Environmental Exposures and Early Biomarkers in Autism Spectrum Disorder: Design, Protocols, and Preliminary Data from the MARBLES Study. *Environ Health Perspect*. 2018;126:117004.
445. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The familial risk of autism. *JAMA*. 2014;311:1770-7.
446. Grønberg TK, Schendel DE, Parner ET. Recurrence of autism spectrum disorders in full- and half-siblings and trends over time: a population-based cohort study. *JAMA Pediatr*. 2013;167:947-53.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Questionnaire sur les expositions environnementales dans la cohorte ELENA

QUESTIONNAIRE EXPOSITIONS PRÉ- et POSTNATALES

Ce questionnaire va permettre aux chercheurs de l'équipe ELENA d'examiner le lien entre certains aspects de l'environnement et le développement des enfants suivis dans la cohorte ELENA. Vous trouverez des questions sur le logement et les habitudes de vie depuis la grossesse et la naissance de l'enfant qui permettront d'évaluer notamment la qualité de l'air et s l'exposition aux pesticides.

INFORMATIONS GENERALES:

Date à laquelle vous remplissez ce questionnaire?

				2	0		
--	--	--	--	---	---	--	--

(jour) (mois) (année)

Qui répond à ce questionnaire?

- Mère
 Père
 Autre. Spécifiez: _____

INFORMATIONS CONCERNANT LES PARENTS DE L'ENFANT

Date de naissance de la mère de l'enfant?

--	--	--	--	--	--	--	--

(jour) (mois) (année)

Date de naissance du père de l'enfant?

--	--	--	--	--	--	--	--

(jour) (mois) (année)

INFORMATIONS CONCERNANT L'ENFANT PARTICIPANT A ELENA:

L'enfant est-il?

- un garçon
 une fille

L'enfant est-il adopté ?

- Non
 Oui

Quel était l'âge gestationnel de l'enfant quand il est né ? Vous trouverez cette information dans le carnet de santé de l'enfant, dans les premières lignes de la page "Naissance" de la section "Période périnatale".

Age gestationnel (en semaine d'aménorrhée révolues): |_|_| ou Ne sait pas

Si vous avez coché la case "ne sait pas", pourriez-vous nous dire si l'enfant est né:

- A la date prévue de l'accouchement à plus ou moins 5 jours ?
 Non
 Oui

- En avance sur la date prévue de l'accouchement?
 - Non
 - Oui. Si oui, pourriez-vous indiquer de combien de semaines ? |_|_|semaine(s)
 - Ne sait pas
- En retard sur la date prévue de l'accouchement?
 - Non
 - Oui. Si oui, pourriez-vous indiquer de combien de semaines ? |_|semaine(s) -
 - Ne sait pas

HISTORIQUE RESIDENTIEL

Cette partie du questionnaire est faite pour évaluer le plus précisément possible l'exposition de votre enfant à différents facteurs environnementaux : la pollution de l'air et les pesticides. Pour cela, nous avons besoin de connaître l'adresse des logements successifs que votre enfant a pu occuper depuis sa conception jusqu'à aujourd'hui. Nous nous intéressons ici aux résidences principales de l'enfant.

Toutes les informations que nous demandons ont pour but d'étudier l'effet de ces facteurs sur le développement de l'enfant. Si vous avez des questions sur ce questionnaire, n'hésitez pas à contacter le centre de ressources autisme Languedoc-Roussillon (e-mail : rech-clinique-autisme@chu-montpellier.fr, téléphone : 04 67 33 09 86).

1. L'enfant vit-il **actuellement** sur un seul domicile principal (l'enfant passe au moins 5 nuits sur 7 à ce domicile)?

- Oui
- Non

Si vous avez répondu OUI à la question 1, remplissez les questions 2 et 3 puis passez directement à la section "Logement de la mère pendant sa grossesse".

Si vous avez répondu NON à la question 1, passez directement aux questions 4, puis passez à la section "Logement de la mère pendant sa grossesse".

2.a L'enfant vit sur un seul domicile (il passe au moins 5 nuits sur 7 à ce domicile). Depuis combien de temps l'enfant habite-il dans son logement actuel ?

Depuis que l'enfant est âgé de |_|_| ans |_|_|mois

2.b La mère de l'enfant vivait-elle déjà dans ce logement au tout début de sa grossesse?

- Non
- Oui

3. Pourriez-vous nous donner les adresses de tous les logements où l'enfant a vécu depuis le tout début de la grossesse le concernant en commençant par son adresse actuelle ? Si vous ne vous souvenez plus de l'adresse exacte, renseignez si possible la commune et cochez la case "ne se souvient plus".

	Rue, numéro, Etage	Ville et code postal	Pays	Date arrivée (Jour /Mois / Année)	Date départ (Jour /Mois / Année)	Ne se souvient plus
Adresse actuelle						
				[[[/ [[[/ [[[[/	<input type="checkbox"/>
Précédentes adresses depuis le début de grossesse						
1				[[[/ [[[/ [[[[[[[/ [[[/ [[[[<input type="checkbox"/>
2				[[[/ [[[/ [[[[[[[/ [[[/ [[[[<input type="checkbox"/>
3				[[[/ [[[/ [[[[[[[/ [[[/ [[[[<input type="checkbox"/>
4				[[[/ [[[/ [[[[[[[/ [[[/ [[[[<input type="checkbox"/>

4. L'enfant vit sur plusieurs domiciles (par exemple en garde alternée, en institution la semaine, etc...). Nous aurions besoin de connaître les adresses de ces domiciles ainsi que le pourcentage de temps passé par l'enfant dans chacun d'eux (seulement les 2 domiciles principaux dans le cas où l'enfant vivrait sur plus de 2 domiciles). Par exemple, si l'enfant passe une semaine sur deux au domicile principal 1, le pourcentage de temps passé au domicile 1 sera 50%.

Pourriez-vous nous donner les adresses de tous les logements où l'enfant a vécu depuis le tout début de la grossesse qui concernait cet enfant en commençant par les deux adresses actuelles principales?

Si vous ne vous souvenez plus de l'adresse exacte, renseignez si possible la commune et cochez la case "ne se souvient plus".

Si, alors que les domiciles restent fixes, les pourcentages de temps passé changent, répétez autant de fois que nécessaire sur des lignes différentes l'adresse du domicile fixe avec, pour chaque ligne, le nouveau pourcentage de temps passé en précisant la fourchette de dates pour laquelle ledit pourcentage s'applique.

	Rue, numéro, Etage.	Ville et code postal	Pays	Date arrivée (Jour /Mois / Année)	Date départ (Jour /Mois / Année)	Ne se souvient plus	Pourcentage de temps
Adresses Actuelles							
1.				/ / 	/	<input type="checkbox"/>	
2				/ / 	/ / /	<input type="checkbox"/>	

	Rue, numéro, Etage.	Ville et code postal	Pays	Date arrivée (Jour /Mois / Année)	Date départ (Jour /Mois / Année)	Ne se souvient plus	Pourcentage de temps
Précédentes adresses depuis le début de grossesse							
4				/ / 	/ / 	<input type="checkbox"/>	
5				/ / 	/ / 	<input type="checkbox"/>	

Les questions de cette section concernent le logement de la mère pendant sa grossesse. Dans le cas où elle aurait eu plusieurs domiciles, nous vous demandons de renseigner les informations relatives aux 2 logements dans lesquels elle a passé le plus de temps pendant sa grossesse.

LOGEMENT OU LA MERE A PASSE LE PLUS DE TEMPS PENDANT SA GROSSESSE

La mère a-t-elle passé toute sa grossesse dans ce logement ?

Oui

Non Si non, précisez la période de la grossesse pendant laquelle la mère a habité dans ce logement :

du / / au / / .

Pouvez-vous nous décrire ce logement ?

- Maison individuelle
- Appartement, ou un studio, ou une pièce ayant une entrée indépendante
- Une chambre d'hôtel
- Un foyer, logement-foyer, un centre d'hébergement, une résidence sociale
- Un autre logement collectif, une communauté (établissement sanitaire, hôpital, caserne,...)
- Une caravane ou un mobil home
- Un logement dans un lieu non prévu pour l'habitation (rue, véhicule, hall d'immeuble, abri de fortune)
- Autre type de logement

Quelle était approximativement la surface en m² de ce logement?

- Moins de 25m²
- De 25 à moins de 40 m²
- De 40 à moins de 70 m²
- De 70 à moins de 100 m²
- De 100 à moins de 150 m²
- 150 m² ou plus
- Ne sait pas

De façon générale, comment décririez-vous la qualité de votre logement pendant la période de votre grossesse

- Très confortable et sécurisant
- Confortable
- Moyennement confortable
- Peu confortable
- Pas du tout confortable

QUESTIONNES RELATIVES A L'EXPOSITION AU BRUIT

Ce logement était-il bruyant?

- Non
- Oui

Ne sait pas

Si Oui, ce bruit était-il dû (vous pouvez cochez plusieurs cases):

A la circulation (voitures, scooters, trains, avions)

Aux établissements environnants (usines, commerces, écoles, bars, restaurants)

Aux installations techniques du logement ou de l'immeuble (ascenseur, chaufferie, ventilation,...)

Aux bruits de voisinage

A d'autres nuisances sonores, lesquelles : _____

QUESTION RELATIVES A LA QUALITE DE L'AIR DANS LE LOGEMENT

Combien y avait-il d'ouvertures donnant sur l'extérieur dans ce logement (fenêtres et fenestrons, vélux, portes d'entrée, portes-fenêtres, etc...)

|_|_| Ne sait pas

Combien de minutes par jour en moyenne le logement était-il aéré pendant la grossesse?

|_|_|_| Ne sait pas

Des soucis d'humidité (moisissures, champignons, salpêtre) ont-ils été rencontrés dans ce logement?

Non

Oui

Ne sait pas

Pour le chauffage de votre logement ou pour chauffer l'eau, quelle énergie était utilisée?(vous pouvez cochez plusieurs cases)

Le gaz de ville ou du réseau

Le gaz en bouteille ou en citerne

Le fuel ou le mazout

Le pétrole

L'électricité

Le bois

Une autre source d'énergie, laquelle: _____

Quelle source d'énergie était utilisée pour faire la cuisine? (Vous pouvez cochez plusieurs cases)

Le gaz de ville ou du réseau

Le gaz en bouteille ou en citerne

Le fuel ou le mazout

Le pétrole

L'électricité

Le bois

Une autre source d'énergie, laquelle : _____

Pendant la grossesse de la mère, des travaux de rénovation ou de réparation ont-ils eu lieu dans ce logement ?

- Non
- Oui
- Ne sait pas

Si oui lesquelles?

- Décapage ou ponçage de vieilles peintures
- Peinture murale / nouveau papier peint
- Revêtement du sol / polissage / vernissage
- Plomberie
- Changement ou suppression des canalisations en plomb et/ou du branchement d'eau en plomb dans la rue
- Réparation ou changement de fenêtres / portes
- Isolation des murs ou des plafonds
- Construction / abattement de murs
- Autres réparations ou rénovations, lesquelles _____

La mère était-elle présente dans le logement pendant les travaux?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

A-t-elle elle-même participé aux travaux?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

SI LA MERE A EU PLUSIEURS LOGEMENTS PENDANT Sa GROSSESSE, NOUS ALLONS VOUS DEMANDER DANS CETTE SECTION LES MEMES QUESTIONS QUE DANS LA SECTION PRECEDENTE POUR LE DEUXIEME LOGEMENT DANS LEQUEL LA MERE A PASSE LE PLUS DE TEMPS

Précisez la période de la grossesse pendant laquelle la mère a habité dans ce logement :

du |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_| au |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|.

Pouvez-vous nous décrire ce logement ?

- Maison individuelle
- Appartement, ou un studio, ou une pièce ayant une entrée indépendante
- Une chambre d'hôtel
- Un foyer, logement-foyer, un centre d'hébergement, une résidence sociale
- Un autre logement collectif, une communauté (établissement sanitaire, hôpital, caserne,...)
- Une caravane ou un mobil home
- Un logement dans un lieu non prévu pour l'habitation (rue, véhicule, hall d'immeuble, abri de fortune)

- Autre type de logement

Quelle était approximativement la surface en m² de ce logement?

- Moins de 25m²
 De 25 à moins de 40 m²
 De 40 à moins de 70 m²
 De 70 à moins de 100 m²
 De 100 à moins de 150 m²
 150 m² ou plus
 Ne sait pas

De façon générale, comment décririez-vous la qualité de votre logement pendant la période de votre grossesse

- Très confortable et sécurisant
 Confortable
 Moyennement confortable
 Peu confortable
 Pas du tout confortable

QUESTIONS RELATIVES A L'EXPOSITION AU BRUIT

Ce logement était-il bruyant?

- Non
 Oui
 Ne sait pas

Si Oui, ce bruit était-il dû (vous pouvez cochez plusieurs cases):

- A la circulation (voitures, scooters, trains, avions)
 Aux établissements environnants (usines, commerces, écoles, bars, restaurants)
 Aux installations techniques du logement ou de l'immeuble (ascenseur, chaufferie, ventilation,...)
 Aux bruits de voisinage
 A d'autres nuisances sonores, lesquelles : _____

QUESTION RELATIVES A LA QUALITE DE L'AIR DANS LE LOGEMENT

Combien y avait-il d'ouvertures donnant sur l'extérieur dans ce logement (fenêtres et fenestrons, vélux, portes d'entrée, portes-fenêtres, etc...)

|_|_| Ne sait pas

Combien de minutes par jour en moyenne le logement était-il aéré pendant la grossesse?

|_|_|_|_| Ne sait pas

Des soucis d'humidité (moisissures, champignons, salpêtre) ont-ils été rencontrés dans ce logement?

- Non
- Oui
- Ne sait pas**

Pour le chauffage de ce logement ou pour chauffer l'eau, quelle énergie était utilisée?(vous pouvez cochez plusieurs cases)

- Le gaz de ville ou du réseau
- Le gaz en bouteille ou en citerne
- Le fuel ou le mazout
- Le pétrole
- L'électricité
- Le bois
- Une autre source d'énergie, laquelle: _____

Quelle source d'énergie était utilisée pour faire la cuisine? (Vous pouvez cochez plusieurs cases)

- Le gaz de ville ou du réseau
- Le gaz en bouteille ou en citerne
- Le fuel ou le mazout
- Le pétrole
- L'électricité
- Le bois
- Une autre source d'énergie, laquelle : _____

Pendant la grossesse, des travaux de rénovation ou de réparation ont-ils eu lieu dans ce logement ?

- Non
- Oui
- Ne Sait pas**

Si oui lesquelles?

- Décapage ou ponçage de vieilles peintures
- Peinture murale / nouveau papier peint
- Revêtement du sol / polissage / vernissage
- Plomberie
- Changement ou suppression des canalisations en plomb et/ou du branchement d'eau en plomb dans la rue
- Réparation ou changement de fenêtres / portes
- Isolation des murs ou des plafonds
- Construction / abattement de murs
- Autres réparations ou rénovations, lesquelles _____

La mère était-elle présente dans le logement pendant les travaux?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

A-t-elle elle-même participé aux travaux?

- Oui

- Non
- Ne sait pas

QUESTIONS RELATIVES AUX USAGES DE PESTICIDES DOMESTIQUES PENDANT LA GROSSESSE

Dans cette section, nous allons vous poser des questions sur l'usage de pesticides domestiques pendant la grossesse de la mère de l'enfant participant à la cohorte ELENA. Elles concernent tous les domiciles que vous avez pu occuper pendant votre grossesse.

Le terme pesticide regroupe les substances chimiques destinées à repousser, détruire ou combattre les ravageurs et les espèces indésirables de plantes ou d'animaux causant des dommages aux denrées alimentaires, aux produits agricoles, au bois, aux produits ligneux, ou des aliments pour animaux. Répondez à ce questionnaire en essayant de vous remémorer tous les domiciles que la mère a pu occuper pendant sa grossesse.

SECTION PLANTES EXTERIEURES

POTAGER ET ARBRES FRUITIERS

Pendant la grossesse, la mère a-t-elle entretenu un potager et/ou des arbres fruitiers dans le cadre de ses loisirs?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

Si oui :

Des pesticides ont-ils été utilisés au domicile pour traiter les arbres fruitiers ou le potager?

- Non PASSEZ DIRECTEMENT A LA SECTION «Pelouse, allée, buissons et plantes d'extérieur »
- Oui
- Ne sait pas

Si oui:

Qui a appliqué ces traitements principalement ?

- La mère
- Le conjoint ou quelqu'un de la famille
- Un professionnel

Pour traiter quoi principalement (plusieurs réponses possibles)?

- Insectes
- Mauvaises herbes
- Mousses, lichens
- Maladies
- Escargots, limaces
- Autre, précisez: _____
- Ne sait pas

A quelle fréquence en moyenne au cours de la grossesse?

- Très rarement (1 ou 2 fois)

- Moins d'une fois **par mois**
- 1 à 3 fois **par mois**
- 1 à 6 fois **par semaine**
- au moins 1fois **par jour**
- Ne sait pas

Sous quelle forme ces pesticides ont-ils été utilisés principalement?

- Spray / aérosol ou liquide + pulvérisateur
- Liquide + arrosoir
- Granulés ou poudre
- Autre, précisez : _____
- Ne sait pas

PELOUSE, ALLÉE, BUISSONS OU AUTRES PLANTES OU FLEURS EXTERIEURES AU DOMICILE

Pendant la grossesse, la mère a t-elle entretenu une pelouse, une allée, des buissons, ou d'autres plantes d'extérieures sur le balcon ou la terrasse?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

Si non, passez directement à la section suivante "Plantes d'intérieur".

Si oui:

Des pesticides ont-ils été utilisés pour traiter la pelouse, l'allée, les buissons, ou les plantes extérieures pendant la grossesse?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

Si non, passez directement à la section suivante "Plantes d'intérieur".

Si oui:

Qui a appliqué ces traitements principalement?

- La mère
- Le conjoint ou quelqu'un de la famille
- Un professionnel

Pour traiter quoi principalement?

- Insectes
- Mauvaises herbes
- Mousses, lichens
- Maladies
- Escargots, limaces
- Autre, précisez: _____
- Ne sait pas

A quelle fréquence en moyenne au cours de la grossesse?

- Très rarement (1 ou deux fois)
- Moins d'une fois **par mois**
- 1 à 3 fois **par mois**
- 1 à 6 fois **par semaine**
- au moins 1fois par jour

- Ne sait pas

Sous quelle forme ces pesticides ont-ils été utilisés principalement?

- Spray / aérosol ou liquide + pulvérisateur
 Liquide + arrosoir
 Granulés ou poudre
 Autre, précisez: _____
 Ne sait pas

PLANTES D'INTERIEUR

Pendant la grossesse, des plantes d'intérieur étaient-elles entretenues au domicile?

- Oui
 Non
 Ne sait pas

Si non, passez directement à la section suivante "Insectes volants".

Si oui:

Des pesticides ont-ils été utilisés au domicile pour traiter les plantes d'intérieur pendant la grossesse?

- Oui
 Non
 Ne sait pas

Si oui:

Qui a appliqué ces traitements principalement?

- La mère
 Le conjoint ou quelqu'un de la famille
 Un professionnel

Si non, passez directement à la section suivante "Insectes volants".

Si oui:

Pour traiter quoi principalement?

- Insectes
 Maladies
 Autre, précisez: _____
 Ne sait pas

A quelle fréquence en moyenne au cours de la grossesse?

- Très rarement (1 ou deux fois)
 Moins d'une fois **par mois**
 1 à 3 fois **par mois**
 1 à 6 fois **par semaine**
 au moins 1fois par jour
 Ne sait pas

Sous quelle forme ces pesticides ont-ils été utilisés principalement?

- Spray / aérosol ou liquide + pulvérisateur
 Liquide + arrosoir
 Granulés ou poudre
 Autre, précisez: _____
 Ne sait pas

INSECTES VOLANTS

Des pesticides ont-ils été utilisés au domicile contre les insectes volants (mouches, abeilles, guêpes, frelons, mites, moustiques, etc...) pendant la grossesse?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

Si non, passez directement à la section suivante "Insectes rampants".

Si oui:

Qui a appliqué ces traitements principalement?

- La mère
- Le conjoint ou quelqu'un de la famille
- Un professionnel

A quelle fréquence en moyenne au cours de la grossesse?

- Très rarement (1 ou deux fois)
- Moins d'une fois **par mois**
- 1 à 3 fois **par mois**
- 1 à 6 fois **par semaine**
- au moins 1fois **par jour**
- Ne sait pas

Sous quelle forme ces pesticides ont-ils été utilisés principalement?

- Spray
- Diffuseur électrique / Diffuseur non électrique
- Spirale
- Boule à mite
- Appât ou piège
- Autre, précisez: _____
- Ne sait pas

INSECTES RAMPANTS

Des pesticides ont-ils été utilisés au domicile contre les insectes rampants (fourmis, cafards, araignée, etc...) pendant la grossesse?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

Si non, passez directement à la section suivante "Traitement contre les rongeurs".

Si oui:

Qui a appliqué ces traitements principalement?

- La mère
- Le conjoint ou quelqu'un de la famille
- Un professionnel

A quelle fréquence en moyenne au cours de la grossesse?

- Très rarement (1 ou deux fois)
- Moins d'une fois **par mois**

- 1 à 3 fois **par mois**
- 1 à 6 fois **par semaine**
- au moins 1fois **par jour**
- Ne sait pas

Sous quelle forme ces pesticides ont-ils été utilisés principalement?

- Spray/ Diffuseur électrique / Diffuseur non électrique
- Gel liquide
- Granulés ou poudre
- Appât ou piège
- Autre, précisez: _____
- Ne sait pas

RONGEURS

Des pesticides ont-ils été utilisés au domicile contre les rongeurs (souris, rats, taupes, etc...) pendant la grossesse?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

Si non, passez directement à la section suivante "Traitement des charpentes et du bois".

Si oui:

Qui a appliqué ces traitements principalement?

- La mère
- Le conjoint ou quelqu'un de la famille
- Un professionnel

A quelle fréquence en moyenne au cours de la grossesse?

- Très rarement (1 ou deux fois)
- Moins d'une fois **par mois**
- 1 à 3 fois **par mois**
- 1 à 6 fois **par semaine**
- au moins 1fois par jour
- Ne sait pas

Sous quelle forme ces pesticides ont-ils été utilisés principalement?

- Granulés
- Appât ou piège
- Autre, précisez: _____
- Ne sait pas

TRAITEMENT DES CHARPENTES ET BOIS

Des pesticides ont-ils été utilisés au domicile pour le traitement des charpentes et bois contre les termites, capricornes, mères (etc..) pendant la grossesse?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

Si non, passez directement à la section suivante "Animaux domestiques".

Si oui:

Qui a appliqué ces traitements principalement?

- La mère
- Le conjoint ou quelqu'un de la famille
- Un professionnel

A quelle fréquence en moyenne au cours de la grossesse?

- Très rarement (1 ou deux fois)
- Moins d'une fois **par mois**
- 1 à 3 fois **par mois**
- 1 à 6 fois **par semaine**
- au moins 1fois par jour
- Ne sait pas

Sous quelle forme ces pesticides ont-ils été utilisés principalement?

- Spray
- Liquide (seringue ou pinceau)
- Pulvérisateur
- Autre, précisez: _____
- Ne sait pas

ANIMAUX DOMESTIQUES

Il y avait-il des animaux domestiques au domicile de la mère pendant sa grossesse?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

Si non, passez directement à la section suivante "Traitement contre les poux, la galle".

Si oui:

Des pesticides ont-ils été utilisés pour traiter les animaux domestiques contre les puces et les tiques pendant la grossesse?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

Si non, passez directement à la section suivante " Traitement contre les poux, la galle ".

Si oui:

Qui a appliqué ces traitements principalement?

- La mère
- Le conjoint ou quelqu'un de la famille
- Un professionnel

A quelle fréquence en moyenne au cours de la grossesse?

- Très rarement (1 ou deux fois)
- Moins d'une fois **par mois**
- 1 à 3 fois **par mois**
- 1 à 6 fois **par semaine**
- au moins 1fois **par jour**
- Ne sait pas

Sous quelle forme ces pesticides ont-ils été utilisés principalement?

- Spray
- Bain ou immersion
- Collier
- Shampoing
- Poudre
- Pipette
- Autre, précisez: _____
- Ne sait pas

Quels sont les animaux que vous aviez?

Chat Oui Non

Chien Oui Non

Oiseaux Oui Non

Hamster, lapin, cochon d'inde Oui Non

Autres Oui Non, si oui précisez: _____

TRAITEMENT CONTRE LES POUX, LA GALLE

Au cours de la grossesse, des pesticides ont-ils été utilisés à votre domicile pour des traitements contre les poux, la galle (sur vous ou sur vos autres enfants)?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

Si non, passez directement à la section suivante "Mode de vie de la mère pendant sa grossesse".

Si oui:

Qui a appliqué ces traitements principalement?

- La mère
- Le conjoint ou quelqu'un de la famille
- Un professionnel

A quelle fréquence en moyenne au cours de la grossesse?

- Très rarement (1 ou deux fois)
- Moins d'une fois **par mois**
- 1 à 3 fois **par mois**
- 1 à 6 fois **par semaine**
- au moins 1fois **par jour**
- Ne sait pas

MODE DE VIE DE LA MERE PENDANT SA GROSSESSE

Nous allons poser des questions sur le mode de vie de la mère pendant la grossesse concernant l'enfant participant à la cohorte ELENA.

Les premières questions portent sur la consommation d'alcool, de tabac et d'acide folique pendant la grossesse. Les questions suivantes s'intéressent à l'utilisation de produits de soins pour le corps et de produits ménagers et domestiques pendant la grossesse.

ACIDE FOLIQUE PENDANT LA GROSSESSE

La mère de l'enfant a-t-elle pris de l'acide folique (aussi dénommé folates ou vitamine B9 et vendu sous les noms suivants : Acide folique, Fertifol, Speciafol, Spinafol, Soluvit, Supradyn, Tardyferon B9, Elevit, Berocca, ou Cernevit) avant et/ou pendant la grossesse (prescrit généralement par le gynécologue ou le généraliste en début de grossesse)?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, indiquez les périodes pendant lesquelles l'acide folique a été pris:

- 1 à 3 mois avant la grossesse
- Dans les deux premiers mois de la grossesse
- Entre le deuxième et le sixième mois de grossesse
- Au-delà de 6 mois de grossesse

ALCOOL PENDANT LA GROSSESSE

Pendant la grossesse, à quelle fréquence la mère a-t-elle bu des boissons alcoolisées (bière, cidre, vin, apéritifs...)?

- Jamais
- 1 verre une fois par mois ou moins souvent, ou lors d'occasions particulières comme les fêtes
- 2 à 4 verres par mois
- 2 à 3 verres par semaine
- 4 verres par semaine ou plus mais pas tous les jours
- Tous les jours
- Seulement avant de se savoir enceinte
- Ne sait plus

BOISSONS ENERGISANTES PENDANT LA GROSSESSE

Pendant la grossesse, à quelle fréquence la mère a-t-elle bu des boissons énergisantes (c'est-à-dire boissons contenant de la caféine et de la taurine type Red Bull, Monster, etc...)?

- Jamais
- 1 canette une fois par mois ou moins souvent, ou lors d'occasions particulières comme les fêtes
- 2 à 4 canettes par mois
- 2 à 3 canettes par semaine
- 4 canettes par semaine ou plus mais pas tous les jours
- Tous les jours
- Seulement avant de se savoir enceinte
- Ne sait plus

TABAC PENDANT LA GROSSESSE

Pendant la grossesse, la mère fumait-elle ne serait-ce que de temps en temps ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui

Au premier trimestre Oui Non

Au deuxième trimestre Oui Non

Au troisième trimestre Oui Non

Quelle quantité en moyenne ? ___cigarette(s)/ semaine

La mère a-t-elle essayé d'arrêter de fumer pendant la grossesse ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, a-t-elle eu recours à des substituts tels que?

Patchs et/ou gommes nicotiques

Traitements médicamenteux (champix®, zyban®)

Autres. Spécifiez :

Si la mère a arrêté de fumer pendant la grossesse, pouvez-vous nous préciser à partir de quel mois de grossesse |_|

Pendant la grossesse, la mère a-t-elle été exposée à la fumée de tabac des autres (au domicile ou dans d'autres lieux fermés comme le lieu de travail, de loisirs)?

Jamais ou presque jamais

Moins d'une heure **par jour**

1 à 2 heures **par jour**

2 à 5 heures **par jour**

Plus de 5 heures **par jour**

CIGARETTE ELECTRONIQUE PENDANT LA GROSSESSE

Pendant la grossesse, la mère fumait-elle des cigarettes électroniques ne serait-ce que de temps en temps ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui

Au premier trimestre Oui Non

Au deuxième trimestre Oui Non

Au troisième trimestre Oui Non

Quelle quantité en moyenne ? ___recharge(s)/ semaine

UTILISATION DE PRODUITS DE SOINS CORPORELS ET DE BEAUTE

1. Soins pour les cheveux

Durant la grossesse, la mère de l'enfant a-t-elle utilisé les produits ci-dessous? Si oui, à quelle fréquence?

	Jamais	Tous les jours	Quelques fois par semaine	Une fois par semaine	Exceptionnellement
Spray, laque, gel, mousse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Après shampoing, crèmes de soins	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Shampoing colorant, teinture	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Décolorant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits pour permanente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Défrisant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres produits	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Produits de maquillage

Durant la grossesse, la mère de l'enfant a-t-elle utilisé les produits ci-dessous? Si oui, à quelle fréquence?

	Jamais	Tous les jours	Quelques fois par semaine	Une fois par semaine	Exceptionnellement
Fond de teint (poudre, liquide)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Démaquillant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rouge à lèvres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blush, fard à joues	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits pour les yeux (mascara, fard à paupières, eyeliner ou crayon pour les yeux)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cosmétiques traditionnels (khôl, Surma, Kajal, Tiro)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Vernis à ongles, dissolvant à ongles	<input type="checkbox"/>				
--	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

3. Soins pour le corps

Durant la grossesse, la mère de l'enfant a-t-elle utilisé les produits ci-dessous? Si oui, à quelle fréquence?

	Jamais	Tous les jours	Quelques fois par semaine	Une fois par semaine	Exceptionnellement
Parfum / eau de cologne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Savon pour le corps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lotion pour le corps ou les mains (crèmes, laits,...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lait de bronzage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Déodorant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Crème de rasage ou lotions après rasage, crème dépilatoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Huiles corporelles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

UTILISATION DE PRODUITS MENAGERS ET DOMESTIQUES

La mère de l'enfant a-t-elle pratiqué des activités durant sa grossesse l'ayant conduit à utiliser ou être en contact avec les produits ci-dessous?

	Jamais	Tous les jours	Quelques fois par semaine	Une fois par semaine	Exceptionnellement
Cire à meuble	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cire à parquets	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits d'entretien (cuisine, salle de bains, sols, fenêtres)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Assouplissant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Liquide vaisselle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Vernis à bois	<input type="checkbox"/>				
Peintures	<input type="checkbox"/>				
Solvants	<input type="checkbox"/>				
Cire ou produits d'entretien de la voiture	<input type="checkbox"/>				
Gants en plastique	<input type="checkbox"/>				
Produits de toilette pour animaux domestiques	<input type="checkbox"/>				

TRAVAIL DE LA MERE ET DU PERE PENDANT LA GROSSESSE ET LA PREMIERE ANNEE DE VIE DE L'ENFANT

Cette section s'intéresse aux professions que les parents de l'enfant ont pu exercer pendant la période allant de 3 mois avant le début de grossesse jusqu'au 1 an de l'enfant. Il s'agit ici des activités rémunérées ou bénévoles, à plein temps ou à temps partiel, à la maison ou à l'extérieur qui ont durées au moins 1 mois.

INFORMATIONS CONCERNANT LA MERE

Dans les 3 mois précédents la grossesse jusqu'au 1 an de l'enfant, la mère était-elle ?

- Etudiante
- Femme au foyer
- En activité salariée
- Travailleuse indépendante
- Travailleuse non rémunérée
- Au chômage / à la recherche d'un emploi
- En arrêt pour maladie
- Autre, précisez

Si la mère avait une activité dans les 3 mois précédents la grossesse jusqu'au 1 an de l'enfant, a-t-elle eu des arrêts de travail ou a-t-elle eu des réductions de temps de travail ?

- Oui Non Ne sait pas Ne préfère pas répondre

Avec l'aide du tableau suivant, nous aimerions connaître le nombre d'heures travaillées par semaine pour chaque mois de la période s'étendant des 3 mois avant la grossesse jusqu'au 1 an de l'enfant. Si la mère n'a pas du tout travaillé pendant une période, cochez 0 hr/sem. Si la mère a eu plus d'une activité professionnelle, indiquez le nombre total d'heures travaillées en additionnant les différentes activités.

Période	Heures travaillées par semaine						Ne sait pas
	0 hr/sem	<10hrs/se m	10- 19hrs/sem	20-29hrs/sem	30- 39hrs/sem	≥40hrs/se m	
Avant la grossesse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3 mois avant	<input type="checkbox"/>						
2 mois avant	<input type="checkbox"/>						
1 mois avant	<input type="checkbox"/>						
Durant la grossesse	<input type="checkbox"/>						
Mois 1	<input type="checkbox"/>						
Mois 2	<input type="checkbox"/>						
Mois 3	<input type="checkbox"/>						
Mois 4	<input type="checkbox"/>						
Mois 5	<input type="checkbox"/>						
Mois 6	<input type="checkbox"/>						
Mois 7	<input type="checkbox"/>						
Mois 8	<input type="checkbox"/>						
Mois 9	<input type="checkbox"/>						
1^{ère} année de l'enfant	<input type="checkbox"/>						
Mois 1	<input type="checkbox"/>						
Mois 2	<input type="checkbox"/>						
Mois 3	<input type="checkbox"/>						
Mois 4	<input type="checkbox"/>						
Mois 5	<input type="checkbox"/>						
Mois 6	<input type="checkbox"/>						
Mois 7	<input type="checkbox"/>						
Mois 8	<input type="checkbox"/>						
Mois 9	<input type="checkbox"/>						
Mois 10	<input type="checkbox"/>						
Mois 11	<input type="checkbox"/>						
Mois 12	<input type="checkbox"/>						

Les questions suivantes s'intéressent à toutes les entreprises/organismes ou établissements scolaires dans lesquels la mère a travaillé, étudié ou pratiqué une activité bénévole dans les 3 mois précédents la grossesse jusqu'au 1 an de l'enfant. Si la mère a travaillé à plus de 4 endroits différents, indiquez seulement les 4 endroits où la mère a travaillé le plus longtemps. Commencez par l'activité que la mère avait dans les 3 mois précédents sa grossesse :

PROFESSION OU ACTIVITE BENEVOLE 1

Nom de l'entreprise/organisation/établissement scolaire où la mère travaillait (si la mère était auto-entrepreneuse, profession libérale, etc...indiquez « travailleuse indépendante »): _____

Indiquer quelles sont les activités de cette entreprise/organisation/auto-entreprise:

Profession exercée (si la mère était étudiante, indiquer « éducation »): _____

Préciser quelles étaient les tâches et responsabilités que la mère avaient dans cette profession (si elle était étudiante, indiquer les principales disciplines étudiées): _____

Date de début?

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Date de fin?

--	--	--	--	--	--

PROFESSION OU ACTIVITE BENEVOLE 2

Nom de l'entreprise/organisation/établissement scolaire où la mère travaillait (si la mère était auto-entrepreneuse, profession libérale, etc...indiquez « travailleuse indépendante »): _____

Indiquer quelles sont les activités de cette entreprise/organisation/auto-entreprise:

Profession exercée (si la mère était étudiante, indiquer « éducation »): _____

Préciser quelles étaient les tâches et responsabilités que la mère avaient dans cette profession (si elle était étudiante, indiquer les principales disciplines étudiées): _____

Date de début?

--	--	--	--	--	--

Date de fin?

--	--	--	--	--	--

PROFESSION OU ACTIVITE BENEVOLE 3

Nom de l'entreprise/organisation/établissement scolaire où la mère travaillait (si la mère était auto-entrepreneuse, profession libérale, etc...indiquez « travailleuse indépendante »): _____

Indiquer quelles sont les activités de cette entreprise/organisation/auto-entreprise:

Profession exercée (si la mère était étudiante, indiquer « éducation »): _____

Préciser quelles étaient les tâches et responsabilités que la mère avaient dans cette profession (si elle était étudiante, indiquer les principales disciplines étudiées): _____

Date de début?

--	--	--	--	--	--

Date de fin?

--	--	--	--	--	--

PROFESSION OU ACTIVITE BENEVOLE 4

Nom de l'entreprise/organisation/établissement scolaire où la mère travaillait (si la mère était auto-entrepreneuse, profession libérale, etc...indiquez « travailleuse indépendante »): _____

Indiquer quelles sont les activités de cette entreprise/organisation/auto-entreprise:

Profession exercée (si la mère était étudiante, indiquer « éducation »): _____

Préciser quelles étaient les tâches et responsabilités que la mère avaient dans cette profession (si elle était étudiante, indiquer les principales disciplines étudiées): _____

Date de début?

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Date de fin?

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

INFORMATIONS CONCERNANT LE PERE

Dans les 3 mois précédents la grossesse jusqu'au 1 an de l'enfant, le père était-il ?

- Etudiant
- Homme au foyer
- En activité salariée
- Travailleur indépendant
- Travailleur non rémunéré
- Au chômage / à la recherche d'un emploi
- En arrêt pour maladie
- Autre, précisez

Les questions suivantes s'intéressent à toutes les entreprises/organismes ou établissements scolaires dans lesquels le père a travaillé ou étudié dans les 3 mois précédents la grossesse jusqu'au 1 an de l'enfant. Si le père a travaillé à plus de 4 endroits différents, indiquez seulement les 4 endroits où le père a travaillé le plus longtemps. Commencez par l'activité que le père avait dans les 3 mois précédents la grossesse :

PROFESSION OU ACTIVITE BENEVOLE 1

Nom de l'entreprise/organisation/établissement scolaire où le père travaillait (si le père était auto-entrepreneur, profession libérale, etc...indiquez « travailleur indépendant »):

Indiquer quelles sont les activités de cette entreprise/organisation/auto-entreprise:

Profession exercée (si le père était étudiant, indiquer « éducation »):

Préciser quelles étaient les tâches et responsabilités que le père avaient dans cette profession (si il était étudiant, indiquer les principales disciplines étudiées): _____

Date de début?

--	--	--	--	--	--	--	--

Date de fin?

--	--	--	--	--	--	--	--

PROFESSION OU ACTIVITE BENEVOLE 2

Nom de l'entreprise/organisation/établissement scolaire où le père travaillait (si le père était auto-entrepreneur, profession libérale, etc...indiquez « travailleur indépendant»):_____

Indiquer quelles sont les activités de cette entreprise/organisation/auto-entreprise:

Profession exercée (si le père était étudiant, indiquer « éducation »):_____

Préciser quelles étaient les tâches et responsabilités que le père avaient dans cette profession (si il était étudiant, indiquer les principales disciplines étudiées):_____

Date de début?

--	--	--	--	--	--	--	--

Date de fin?

--	--	--	--	--	--	--	--

PROFESSION OU ACTIVITE BENEVOLE 3

Nom de l'entreprise/organisation/établissement scolaire où le père travaillait (si le père était auto-entrepreneur, profession libérale, etc...indiquez « travailleur indépendant»):_____

Indiquer quelles sont les activités de cette entreprise/organisation/auto-entreprise:_____

Profession exercée (si le père était étudiant, indiquer « éducation »):_____

Préciser quelles étaient les tâches et responsabilités que le père avaient dans cette profession (si il était étudiant, indiquer les principales disciplines étudiées):_____

Date de début?

--	--	--	--	--	--	--	--

Date de fin?

--	--	--	--	--	--	--	--

PROFESSION OU ACTIVITE BENEVOLE 4

Nom de l'entreprise/organisation/établissement scolaire où le père travaillait (si le père était auto-entrepreneur, profession libérale, etc...indiquez « travailleur indépendant»):_____

Indiquer quelles sont les activités de cette entreprise/organisation/auto-entreprise_____

Profession exercée (si le père était étudiant, indiquer « éducation »):_____

Préciser quelles étaient les tâches et responsabilités que le père avaient dans cette profession (si il était étudiant, indiquer les principales disciplines étudiées):_____

Date de début?

--	--	--	--	--	--	--	--

Date de fin?

--	--	--	--	--	--	--	--

INFORMATIONS GENERALES CONCERNANT LES DEUX PARENTS

Au travail ou dans la vie de tous les jours, les parents de l'enfant étaient-ils exposés régulièrement à l'un ou à des éléments de la liste suivante dans les 3 mois précédents la grossesse jusqu'au 1 an de l'enfant ?

	Parents biologiques	Avant la grossesse	Pendant la grossesse	1 ^{ère} année de l'enfant	
Amiante	Mère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
	Père	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
Benzène	Mère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
	Père	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
Hydrocarbures polycycliques	Mère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
	Père	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
Autres solvants	Mère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
	Père	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
Arsenic	Mère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
	Père	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre

Mercur	Mère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
	Père	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
Plomb	Mère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
	Père	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
Autres métaux (chrome, nickel, béryllium, cadmium, sélénium, cyanure	Mère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
	Père	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
Pesticides/herbicides	Mère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
	Père	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
Silice	Mère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
	Père	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
Rayonnement ionisant	Mère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
	Père	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
Rayonnement non ionisant (IRM)	Mère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
	Père	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
Bruit	Mère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
	Père	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
Vibrations	Mère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
	Père	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
Conditions de température extrêmes	Mère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
	Père	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre

Gaz d'échappement de moteurs diesel	Mère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
	Père	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
Gaz d'échappement de moteurs essence	Mère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
	Père	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
Formaldéhyde	Mère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
	Père	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
Goudron, asphalte	Mère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
	Père	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
Poussière de bois	Mère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
	Père	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
Vernis, laque	Mère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
	Père	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
Fibres ou poussières de textiles	Mère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
	Père	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
Colorants	Mère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
	Père	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
Charbon ou poussières de pierre	Mère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre
	Père	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Ne préfère pas répondre

ANNEXE 2 : Version française de la M-CHAT

M-CHAT: Version française

Remplissez les questions en fonction du comportement habituel de votre enfant. Si le comportement se manifeste de façon irrégulière (par exemple si vous ne l'avez vu qu'une seule fois ou deux), ignorez-le dans vos réponses.

1. Votre enfant aime t-il être balancé sur vos genoux?	Oui	Non
2. Votre enfant s'intéresse t-il à d'autres enfants?	Oui	Non
3. Votre enfant aime t-il monter sur des meubles ou des escaliers?	Oui	Non
4. Votre enfant aime t-il jouer aux jeux de cache-cache ou 'coucou me voilà'?	Oui	Non
5. Votre enfant joue t-il a des jeux de faire semblant, par exemple, fait-il semblant de parler au téléphone ou joue t-il avec des peluches ou des poupées ou à d'autres jeux?	Oui	Non
6. Votre enfant utilise t-il son index pour pointer en demandant quelque chose?	Oui	Non
7. Votre enfant utilise t-il son index en pointant pour vous montrer des choses qui l'intéressent?	Oui	Non
8. Votre enfant joue t-il correctement avec de petits jouets (des voitures, des cubes) sans les porter à la bouche, tripoter ou les faire tomber?	Oui	Non
9. Votre enfant amène t-il de objets pour vous les montrer?	Oui	Non
10. Votre enfant regarde t-il dans vos yeux plus d'une seconde ou deux?	Oui	Non
11. Arrive t-il que votre enfant semble excessivement sensible à des bruits? (jusqu'à se boucher les oreilles)	Oui	Non
12. Votre enfant vous sourit-il en réponse à votre sourire?	Oui	Non
13. Votre enfant vous imite t-il? (par exemple, si vous faites une grimace, le ferait-il en imitation?)	Oui	Non
14. Votre enfant répond-il à son nom quand vous l'appellez?	Oui	Non
15. Si vous pointez vers un jouet de l'autre côté de la pièce, votre enfant suivra t-il des yeux?	Oui	Non
16. Votre enfant marche t-il sans aide?	Oui	Non
17. Votre enfant regarde t-il des objets que vous regardez?	Oui	Non
18. Votre enfant fait-il des gestes inhabituels avec ses mains près du visage?	Oui	Non
19. Votre enfant essaie t-il d'attirer votre attention vers son activité?	Oui	Non
20. Vous êtes vous demandé si votre enfant était sourd?	Oui	Non
21. Votre enfant comprend-il ce que les gens disent?	Oui	Non
22. Arrive t-il que votre enfant regarde dans le vide ou qu'il se promène sans but?	Oui	Non
23. Votre enfant regarde t-il votre visage pour vérifier votre réaction quand il est face à une situation inhabituelle?	Oui	Non

1999 Robins, D., Fein, D., Barton, M., & Green, J. (2001). The Modified Checklist for Autism on Toddlers: An initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31(2), 131-144.

M-CHAT : Manuel de cotation

Il faut suspecter un diagnostic d'autisme quand l'enfant n'obtient pas les mêmes réponses que sur la grille de cotation à soit **deux des items considérés comme critiques**, soit quand il n'obtient pas les mêmes réponses **à trois items**.

Les réponses oui/non sont traduites en réponses normale/à risque autistique. Ci-dessous sont les réponses à risque autistique.

Les items en **GRAS MAJUSCULES** sont les items critiques.

Il n'est pas dit que tous les enfants à risque autistique à ce questionnaire auront un diagnostic d'autisme. Cependant, ces enfants devraient avoir une évaluation plus approfondie par des spécialistes.

1. No	6. No	11. No	16. No	21. No
2. NO	7. NO	12. No	17. No	22. Yes
3. No	8. No	13. NO	18. Yes	23. No
4. No	9. NO	14. NO	19. No	
5. No	10. No	15. NO	20. Yes	

ANNEXE 3 : Article de revue systématique

Pesticides used in Europe and autism spectrum disorder risk: can novel exposure hypotheses be formulated beyond organophosphates, organochlorines, pyrethroids and carbamates? - A systematic review

Jeanne Sandrine Ongono^a, Remi Béranger^b, Amaria Baghdadli^c, Marion Mortamais^d

Affiliations

- a.** Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm, CESP, "DevPsy", 94807, Villejuif, France; Department of Psychiatry and Autism Resources Center, University Research and Hospital Center (CHU) of Montpellier, 34000, France.

E-mail : jeanne.ongono@inserm.fr

Postal address : Centre de Ressources Autisme Languedoc-Roussillon
CHU de Montpellier - SMPEA Peyre Plantade
Avenue du Doyen Giraud, 34295 Montpellier CEDEX, France

- b.** Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail), UMR_S 1085, F-35000, Rennes, France.

E-mail: remi.beranger@univ-rennes1.fr

Postal address: CHU Rennes
16 Boulevard de Bulgarie, 35200 Rennes

- c.** Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm, CESP, "DevPsy", 94807, Villejuif, France; Department of Psychiatry and Autism Resources Center, University Research and Hospital Center (CHU) of Montpellier, 34000, France; School of Medicine, Univ. Montpellier, France.

E-mail : a-baghdadli@chu-montpellier.fr

Postal address : Centre de Ressources Autisme Languedoc-Roussillon
CHU de Montpellier - SMPEA Peyre Plantade
Avenue du Doyen Giraud, 34295 Montpellier CEDEX, France

- d.** INSERM, Univ Montpellier, Neuropsychiatry: Epidemiological and Clinical Research, Montpellier, France; Department of Psychiatry and Autism Resources Center, University Research and Hospital Center (CHU) of Montpellier, 34000, France.

E-mail : marion.mortamais@inserm.fr

Postal address : Centre de Ressources Autisme Languedoc-Roussillon
CHU de Montpellier - SMPEA Peyre Plantade
291 Avenue du Doyen Giraud, 34295 Montpellier CEDEX, France

Corresponding author: Marion Mortamais, DVM, PhD.

Background

A growing body of evidences suggests an association between early exposure to organophosphates (OPs), organochlorines (OCs), pyrethroids or carbamates and autism spectrum disorder (ASD). However, there are limited data about the other pesticide groups, especially in Europe.

Objectives

Based on a systematic review, we aimed to assess the influence of neuro- and thyrotoxic agricultural and domestic pesticides (other than OPs, OCs, pyrethroids and carbamates) authorized in Europe on risk of ASD in children or ASD behavioral phenotypes in rodents.

Methods

Pesticides were initially identified in the Hazardous Substances Data Bank. 20 currently used (10 pesticide groups) were retained based on the higher exposure potential. Epidemiological (children) and *in vivo* (rodents) studies were identified through PubMed, Web of Science and TOXLINE, without restriction of publication date or country (last update: November 2019). The risk of bias and level of evidence were also assessed. This systematic review is registered at the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO, registration number CRD42019145384).

Results

In total, two epidemiological and 15 *in vivo* studies were retained, focusing on the azole, neonicotinoid, phenylpyrazole and phosphonoglycine pesticide groups. No study was conducted in Europe. Glyphosate, imidacloprid, clothianidin, myclobutanil, acetamiprid, tebuconazole, thiabendazole and fipronil, globally reported an association with an increased risk of ASD in children and/or ASD behavioral phenotypes in rodents. In children, glyphosate and myclobutanil showed a “moderate level of evidence” in their association with ASD, whereas imidacloprid showed an “inadequate level of evidence”. In rodents, clothianidin, imidacloprid and glyphosate showed a “high level of evidence” in their association with altered behavioral, learning and memory skills.

Conclusion

In the framework of environmental risk factors of ASD, novel hypotheses can be formulated about early exposure to eight pesticides. Glyphosate presented the most salient level of evidence. Given their neuro- and thyrotoxic properties, additional studies are needed for the 12 other pesticides not yet studied as potential ASD risk factors according to our inclusion criteria.

Key words: pesticides, environmental exposure, neurobehavior, autism spectrum disorder, Europe.

Fundings

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial or not-for-profit sectors. Jeanne Sandrine Ongono is funded by a 3-year doctoral allowance from the Doctoral School of Public Health (EDSP), Paris-Sud University, and received financial support from the OpenHealth institute for her PhD.

I-Introduction

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental condition affecting approximately 1% of the general worldwide population (Baxter et al., 2015) and characterized by persistent deficits in communication and social interactions associated to restricted interests and repetitive behaviors (American Psychiatric Association, 2013). These core symptoms of ASD typically manifest around the age of two years and are often associated with a wide range of clinical symptoms, such as anxiety, cognitive impairment, hyperactivity, hyper/hypo-responsiveness to sensory stimuli (Dellapiazza et al., 2018; Abdallah et al., 2011; Matson et al., 2008; Matson and Nebel-Schwalm, 2007; Leyfer et al., 2006). The burden of the core and associated symptoms, along with the fact that they begin very early in life and are long-lasting, make ASD a major cause of disability. ASD is a multifactorial condition with a demonstrated strong heritability (Sandin et al., 2017). More recently, the growing body of evidences that the developing human brain is particularly vulnerable to toxic chemicals (Grandjean and Landrigan, 2006) has spawned investigations of potential environmental risk factors of ASD (Landrigan, 2012).

Among the toxic chemicals that the population is ubiquitously exposed to, synthetic pesticides are of particular concern (Bölte et al., 2019; Lyall et al., 2017; Modabbernia et al., 2017; Kalkbrenner et al., 2014; Lyall et al., 2014; Rossignol et al., 2014). Even though approximately 500 active compounds are currently authorized for use in the European Union

(<http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.selection&language=EN>, visited on the 22 May 2019), only a few have thus far been investigated as potential ASD risk factors. Most epidemiological studies conducted between 2006 and 2018 about ASD were mainly focused on a few pesticide groups, probably because they have been the most widely used since the mid-XIX century. These groups comprised of the organochlorines (OCs), organophosphates (OPs), pyrethroids and carbamates (Roberts et al., 2019). Almost all were case-control studies conducted in California (USA). The first case-control study, carried out in 465 ASD children and 6975 typically developing children, reported the risk of ASD to be substantially higher in children whose mothers lived within 500 m of agricultural parcels in which OC was applied than those of mothers not exposed to these applications (odds ratio (OR) = 6.1, 95%CI: 2.4, 15.3) (Roberts et al., 2007). Similarly, within the Childhood Autism Risks from Genetics and Environment (CHARGE) study (486 cases of ASD and 316 controls), proximity to OP application during pregnancy was associated with a 60% increase in ASD risk (Shelton et al., 2014). Similar results were observed for pyrethroid insecticide exposure immediately prior to conception or during

third trimester of pregnancy (Shelton et al., 2014). These risks were amplified in children whose mothers had low folic acid intake ($< 800\mu\text{g}$) during the first trimester of pregnancy (Schmidt et al., 2017). Conflicting results have been reported in studies assessing prenatal OC exposure in serum. A case control study in California (545 cases of ASD and 418 controls) did not observe any significant relationship between OC metabolite levels in maternal serum and ASD risk (Lyall et al., 2017), whereas a prospective cohort study conducted in 778 matched case-control pairs in Finland showed higher levels of OC in maternal serum than in the Californian study and a significant relationship between high levels of exposure to OC during pregnancy and the risk of ASD (Brown et al., 2018). Another prospective study showed elevated maternal urinary levels of OP metabolites during pregnancy were also associated with an increased risk of ASD in girls, but not in boys (Philippat et al., 2018). Finally, numerous prospective birth-cohort studies conducted in the general population showed significant relationships between early exposure to pesticides and the onset of autistic behaviors or ASD-associated symptoms in healthy children (Eskenazi et al., 2007; Furlong et al., 2014; Brown et al., 2018; Sagiv et al., 2018). According to Roberts et al. (2019), the results from the whole literature provided enough evidences that OCs, OPs, carbamates and pyrethroids may play a role in the ASD onset.

Some of the biological effects of these pesticide groups, namely dysregulation of the excitation/inhibition neurotransmitter systems (OCs, OPs, carbamates and pyrethroids), oxidative stress (OPs, OCs), neuroinflammation (OPs, pyrethroids), and maternal thyroid function disruption during pregnancy (OCs, OPs), appear to also contribute to the pathophysiology of ASD. Consequently, these four common mechanisms have been proposed to explain how these pesticide groups may be biologically plausible contributors to ASD onset (Shelton et al., 2012; Heyer and Meredith, 2017).

The general population is actually exposed to a much wider range of pesticide groups other than the only OCs, OPs, carbamates and pyrethroids (Beranger et al., 2018; Ramos et al., 2017; Dereumeaux et al., 2016; Černá et al. 2012; Becker et al., 2008; Schroijen et al., 2008,). It is likely that among them, some pesticide groups, even though less used and/or newly marketed, share the same neurotoxic mechanisms as OCs, OPs, pyrethroids, and carbamates. Identifying pesticides with such toxicity mechanisms and determining the level of evidence that can already be drawn from the emerging literature about their potential ASD risk would be of great interest for future researches aiming to pinpoint modifiable ASD environmental risk factors.

Considering the lack of interest on pesticide families other than OCs, OPs, pyrethroids and carbamates in the framework of ASD environmental risk factors, the aims of the present work are to (1) identify these other pesticides of interest that may influence the risk of ASD among

those currently used in Europe, based on their toxicity profile and probability of exposure in the general population; Then to (2) apply a systematic review of studies on the association between the identified pesticides and risk of ASD in children or ASD behavioral phenotypes in rodents.

II-METHODS

1- Review framework

Firstly, we drew up an exhaustive list of neuro- and thyrotoxic pesticides other than OCs, OPs, pyrethroids and carbamates to which the European population is exposed.

Secondly, we systematically reviewed existing studies about these pesticides and their association with risk of ASD in children and ASD behavioral phenotypes in rodents. ASD behavioral phenotypes in rodents (Pasciuto et al., 2015) were gathered in psychomotor, cognitive functions and behavioral groups. The systematic review was conducted following the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA, Moher et al., 2009) and those of the National Toxicology Program Office of Health Assessment and Translation's (NTP/OHAT) Handbook for Conducting a Literature-Based Health Assessment (NTP/OHAT, 2019). The NTP/OHAT guidelines provide a standardized methodology to implement the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach to environmental health assessments.

We developed a review protocol registered at the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) with registration number CRD42019145384 on November 7, 2019.

Screening, data extraction, data synthesis, assessment of risk of bias and the rating of confidence in the body of evidence were jointly conducted by JSO and MM. A consensus was reached between the two authors when necessary and in case of disagreement, a third author (AB) was required.

2- Study question

The search question was: “Does the current human epidemiological and *in vivo* evidence support a potential role of neuro- and thyrotoxic pesticides authorized in Europe other than those widely studied (i.e. OCs, OPs, pyrethroids and carbamates) in the risk of ASD in children or ASD behavioral phenotypes in rodents?”

3- Selection of neuro- and thyrotoxic pesticides to which the European population is exposed

We used (1) the Hazardous Substances Data Bank (HSDB) of the U.S. National Library of Medicine (<https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/hsdb.htm>) from May 6-23, 2019. Based on mechanisms that can potentially lead to ASD, the following terms were successively entered in the database: ("pesticide*" AND ("neuro*" OR "nervous")), then "pesticide*" AND "oxidative stress" and finally "pesticide*" AND ("thyroid*" OR "thyrotoxic*"). A total of 1646 chemicals were obtained among which 649 pesticides had adverse neuro- and/or thyrotoxic effects reported in humans and/or animals. (2) The next step consisted in excluding OP, OC, pyrethroid and carbamate groups. In addition, pesticides for which the reported effects were only limited to “headache”, “dizziness” or “weakness” were excluded (192 pesticides remaining). After deleting duplicates, we obtained 149 pesticides.

3.1- Selection of domestic pesticides authorized in Europe

For domestic pesticides, we used the European Chemical Agency (ECHA) database (<https://echa.europa.eu>) and checked for pesticide use status “approved” or “initial approval in progress” on May 24, 2019. Among the 149 pre-selected pesticides, we only retained 24 domestic pesticides.

3.2- Selection of agricultural pesticides authorized in Europe

We checked the status for use of the 149 pre-selected pesticides in the EU pesticides database according to Plant Protection Directive 91-414-EEC (<http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.selection&language=EN>). We retained those with status “Approved” or “Pending” on May 24, 2019. When a pesticide was not found in the EU pesticides database, we used a synonym proposed in the open chemistry database of the National Institutes of Health, PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). The remaining “not found” pesticides were excluded. Finally, 85 agricultural pesticides were retained.

3.3- Final selection of domestic and agricultural pesticides

For agricultural pesticides, to limit the final selection to those that the European population is the most likely to be exposed, we first used data from “The 2016 European Union report on pesticide residues in food” published by the European Food Safety Authority (EFSA) in 2018. In this EFSA’s report, 791 agricultural pesticide residues were measured in 84657 food samples of the EU member states, Iceland and Norway in 2016 (EFSA, 2018). We then crossed the 85 agricultural pesticides with those found by the EFSA and which were prioritized by the European Union Control Program (EUCP); We retained those that were common to the two

lists and 35 pesticides remained. In the last step, we crossed the 35 agricultural pesticides with the 165 indexed in the chronic Cumulative Assessment Groups (CAGs) for neurotoxicity (64 pesticides) and thyrotoxicity (101 pesticides) established by the EFSA (EFSA, 2013). Finally, we retained 20 agricultural pesticides.

We finally crossed the 24 domestic and 20 agricultural pesticides with those which have reached at least the level of detection in biological specimens considered in the framework of pesticide biomonitoring studies in Europe (Beranger et al., 2018; Dereumeaux et al., 2016) to select pesticides that could be detected in the European population. After removing duplicates, a total of 20 domestic and/or agricultural pesticides sorted into 10 groups was obtained. A detailed flowchart of the pesticide selection process is presented in Figure 1.

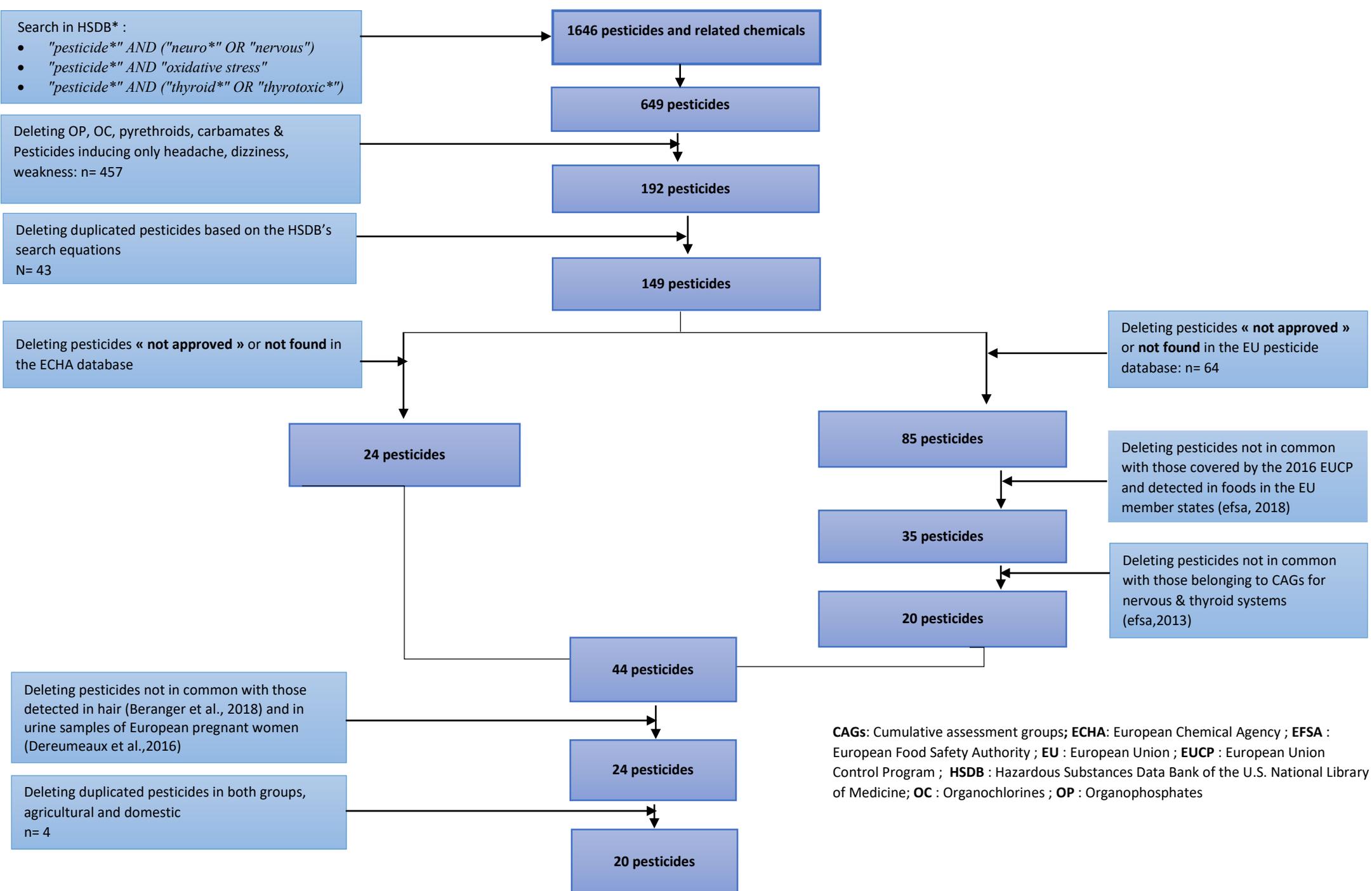


Figure 1. Selection of pesticides neuro- and/or thyrotoxic (other than organochlorines, organophosphates, pyrethroids, carbamates) to which the European population is exposed.

4- Literature review about the relationship between early exposure to the selected pesticides and ASD risk

4.1- Search strategy

We used PubMed electronic database without any limitation on language, publication date or geographical location of the study. For each pesticide group retained, a literature search was conducted, with a last update on November 2019, to identify relevant studies for this review.

Search terms covered early periods of exposure of the selected pesticides and ASD risk, ASD behavioral phenotypes in rodents. We chose these windows of exposure in humans because during these periods, the developing brain is particularly vulnerable to toxic chemicals (Grandjean and Landrigan, 2006).

The following terms were entered in PubMed: **(1)** for study population, ("offspring" OR "neonatal" OR "in utero" OR "development*" OR "pregnan*" OR "gestational" OR "newborn" OR "prenatal" OR "perinatal" OR "fetus" OR "fetal"), **(2)** for the outcome, ("neuro*" OR "neurobehavior*" OR "neurodevelopment*" OR "developmental neurotoxicity" OR "motor" OR "cogniti*" OR "behavior*" OR "central nervous system" OR "brain" OR "autis*" OR "autism spectrum disorder*"), **(3)** for the exposure, ("name of pesticide group" OR "pesticide active substance 1" OR "pesticide active substance 2" OR ...), e.g.: ("neonicotinoids" OR "imidacloprid" OR "acetamiprid" OR "clothianidin" OR "thiacloprid" OR "dinotefuran" OR "thiamethoxam"). We also used the Toxicology Literature Online (TOXLINE) database of the U.S. National Library of Medicine (<https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/toxline.htm>) as well as the Web of science database (<http://apps.webofknowledge.com>), last update on November 2019.

4.2- Study eligibility criteria

Eligibility criteria for the key PECO elements (population, exposure, comparators and outcomes) are defined and summarized in the PECO statement (Table 1).

Table 1. PECO Statement.

Populations	Exposure	Comparators	Outcomes
Population included were: For epidemiological studies: children (from <i>in utero</i> till early childhood)	Exposure to all neuro/thyrototoxic pesticides other than OPs, OCs, pyrethroids and carbamates authorized in Europe and derivatives on administered	Reference groups of population not exposed or exposed at lower levels of targeted pesticides than the	Primary outcome: *in children: ASD *in rodents: ASD behavioral phenotypes gathered in psychomotor (hyperactivity), cognitive

For <i>in vivo</i> studies: rats and mice	dose or concentrations, direct (biomonitoring) or indirect measures (environmental monitoring, e.g. air, soil, dust, questionnaires or Geographic Information System)	rest of population groups.	functions (learning and memory) or behavioral (restricted interests, aggression, anxiety, depression) groups Secondary outcome: not considered.
---	---	----------------------------	---

Original articles available in full text in English, (2) prospective, case-control and cross-sectional epidemiological and *in vivo* studies were considered in this review. For *in vivo* studies we only focused on those conducted in rodents (rats or mice) with an oral route of exposure because, according to the United States Environmental Protection Agency (US EPA), the oral route in rodents is the most relevant to evaluate the suitability to support human health risk assessment (US EPA, 1998 and 2012). Exclusion criteria accounted for: (1) *in vitro* studies, (2) studies that reported pesticide levels in biological specimens without any ascertainment of neurodevelopmental outcomes, (3) studies on pesticide mixtures and (3) studies related to exposure to high doses of pesticides occurring during accidental or intentional poisoning.

4.3- Study selection

The article selection process was made according to guidelines reported by The Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA) statement (Moher et al., 2009). The selection began by reading article titles followed by reading abstracts when titles were unspecific. Finally, full-text articles eligible for this review were read.

4.4-Data extraction

The following information were extracted from eligible articles: (1) the name of the pesticide active substance, (2) author(s), publication year and country, (3) study design, population, and statistical methods, (4) exposure assessment, (5) outcomes and outcome assessments, and (6) main results.

4.5- Risk of bias assessment and confidence in the body of evidence

4.5.1- Risk of bias assessment

We used the NTP/OHAT Risk of Bias Rating Tool for Human and Animal Studies' criteria (NTP/OHAT, 2019) to assess the risk of bias of each study included in this systematic review. This classification is based on a tiered approach (more details are provided in Supplemental Material, Section 2.1) which classifies studies in:

Tier 1: a study must be rated as “definitely low” or “probably low” risk of bias for key criteria **AND** “definitely low” or “probably low” risk of bias for most other applicable criteria.

Tier 2: study meets neither the criteria for tiers 1 nor 2.

Tier 3: a study must be rated as “definitely high” or “probably high” risk of bias for key criteria **AND** “definitely high” or “probably high” risk of bias for most other applicable criteria.

4.5.2- Confidence in the body of evidence and level of evidence

We assessed the confidence in the body of evidence and related level of evidence using the NTP/OHAT framework (NTP/OHAT, 2019) which describes criteria for assessing the strength of evidences consistent with the Hill’s criteria for causation (Hill, 1965). The confidence in the body of evidence rating was assessed considering the initial rating of confidence based on the study design, factors that may downgrade and upgrade the initial confidence rating (more details are provided in Supplemental Material, Section 2.2). The final rate of evidence was classified in four descriptors: “high”, “moderate”, “low” or “very low” confidence and then translated into level of evidence in “high,” “moderate”, “low”, “evidence of no health effect,” and “inadequate evidence”. Details are presented in Table S5.

III- RESULTS

1- Selected Pesticides

We selected 20 pesticide active substances neuro- and/or thyrotoxic (other than OPs, OCs, pyrethroids and carbamates) authorized in Europe. We gathered them into 10 pesticide groups: aniline-pyrimidine, azoles, carboxamides, neonicotinoids, oxadiazines, phenylpyrazoles, phosphonoglycine, strobilurins, triazines and urea herbicides (Table 2). These pesticides were mainly agricultural or had a mixed use (*i.e.* agricultural and domestic) and were mainly represented by fungicides, insecticide/acaricides or material preservatives.

Table 2. Pesticides (other than organochlorines, organophosphates, pyrethroids, carbamates) to which the European population is exposed and underlying mechanisms related to autism spectrum disorder.

Pesticides Groups	CAS registry number	NOAEL ^a for neurotoxicity in rodents (mg/kg bw/day)	Agricultural pesticides	Household pesticides	Use	Neurotoxicity mechanisms related to ASD	
						Direct neurotoxicity	Indirect neurotoxicity
Anilino-Pyrimidine							
Pyrimethanil	53112-28-0	-	x		Fungicide	-	Serum thyroid hormone disruption: decrease of T4, increase of TSH serum levels (<i>Hurley, 1998</i>)
Azoles							
Cyproconazole	94361-06-5	-	x	x	Fungicide materials Preservatives	-	Serum thyroid hormone disruption via a presumed hepatic enzyme induction (<i>EFSA, 2013</i>)
Myclobutanil	88671-89-0	-	x		Fungicide	-	Thyroid toxicity: unknown mechanism (<i>EFSA, 2013</i>)
Tebuconazole	107534-96-3	-	x	x	Fungicide Materials Preservatives	-	Thyroid toxicity: unknown mechanism (<i>EFSA, 2013</i>)
Thiabendazole	148-79-8	-	x	x	Fungicide Materials Preservatives	-	Serum thyroid hormone disruption via a presumed hepatic enzyme induction (<i>EFSA, 2013</i>)
Triadimenol	55219-65-3	NA	x		Fungicide	Unknown mechanism: probable increase dopamine turnover in nigrostriatal and	-

						mesolimbic brain dopamine pathways (EFSA, 2013)	
Carboxamides							
Boscalid	188425-85-6	-	x		Fungicide	-	Probable serum thyroid hormone disruption via a presumed hepatic enzyme induction (Montoya et al., 2014)
Neonicotinoids							
Acetamiprid	135410-20-7	Subchronic neurotoxicity - 14.8 / 16.3 (Male/Female)	x	x	Insecticides acaricides	Nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) agonist (EFSA, 2013)	Probable serum thyroid hormone disruption: increase of T3, T4 serum levels (Sekeroglu et al., 2012)
Clothianidin	210880-92-5	Subchronic neurotoxicity 60.0 / 71.0 (male/female)		x	Insecticides Acaricides Materials preservatives	nAChR agonist (EFSA, 2013)	-
Dinotefuran	165252-70-0	Subchronic Neurotoxicity: 33 / 40 (male/female)		x	Insecticides Acaricides	nAChR agonist (EFSA, 2013)	-
Imidacloprid	138261-41-3	Subchronic Neurotoxicity: 9	x	x	Insecticides Acaricides	nAChR agonist (EFSA, 2013) Oxidative stress in brain (Abd-Elhakim et al., 2018)	-
Thiacloprid	111988-49-9	Subchronic neurotoxicity 24.2 / 27.9 (male/female)	x	x	Insecticide Materials preservatives	nAChR agonist (EFSA, 2013)	-
Thiamethoxam	153719-23-4	Subchronic neurotoxicity		x	Insecticides Acaricides	nAChR agonist (EFSA, 2013)	Probable serum thyroid hormone disruption via a

		NOAEL = 34.5 mg/kg/day			Materials Preservatives		presumed hepatic enzyme induction (EFSA, 2013)
Oxadiazine							
Indoxacarb	173584-44-6	Subchronic neurotoxicity: 0.57 / 0.68 (male/female)	x	x	Insecticide	Presumed blocking of sodium channels in insects (EFSA, 2013)	-
Phenylpyrazoles							
Fipronil	120068-37-3	for neurotoxicity and systemic effects: 0.3		x	Insecticides Acaricides	Blocking the passage of chloride ions through the GABA receptor (EFSA, 2013)	Serum thyroid hormone disruption: decreased of T3 and/or T4 serum levels (EFSA, 2013)
Phosphonoglycine							
Glyphosate	1071-83-6	Subchronic neurotoxicity: 1546.5 / 1630.6 (male/female)	x		Herbicide	Glutamate excitotoxicity (Cattani et al., 2014) Oxidative stress (Cattani et al., 2014)	Serum thyroid hormone disruption: decrease of TSH serum levels (de Souza et al., 2017)
Strobilurins							
Azoxystrobin	131860-33-8	Subchronic Neurotoxicity: NOAEL: NA but NOEL=38.5 (male/female)	x	x	Fungicide Materials preservatives	-	Thyrototoxicity: unknown mechanism
Triazine							
Terbuthylazine	5915-41-3	Sub-chronic neurotoxicity: 7 / 8 (male/female) (Moxon 2003)	x		Herbicide	Oxidative stress (Tariba Lovaković et al., 2017)	Serum thyroid hormone disruption: Increase of the thyroid hormone dependent GH3 cell growth (Ghisari et al., 2015)

Urea herbicides							
Diuron	330-54-1	Sub-chronic neurotoxicity: NA	x	x	Herbicide Materials Preservatives	Oxidative stress (TOXNET, https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~xB8YXb:1)	-
Isoproturon	34123-59-6	Sub-chronic neurotoxicity: NA		x	Materials Preservatives	Oxidative stress (TOXNET, https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~xB8YXb:5)	-

Notes:

NA: not available

***NOAEL** (No Observable Adverse Effect Level) is the highest dose level/concentration of a substance that under defined conditions of exposure causes no observable/detectable adverse effect (alteration) on morphology, functional capacity, growth, development, or life span of the test animals.*

***NOEL** (No Observable Effect Level) is the highest dose or exposure level of a substance or material that produces no noticeable (observable) toxic effect on tested animals.*

^a ***NOAELs** and **NOEL** of this table derived from fact sheets of the United States Environmental Protection Agency (US EPA) available on <https://www.epa.gov/>*

2- Relationship between early exposure to the selected pesticides and risk of ASD in children or ASD behavioral phenotypes in rodents

2.1- Article selection

A total of 1330 citations were obtained using the PubMed database, 13 additional from the TOXLINE database, and no additional from Web of science. There were 536 citations for phosphoglycine, 517 for neonicotinoids, 121 for phenylpyrazoles, 73 for azoles, 27 for urea herbicides, 21 for triazine herbicides, 18 for oxadiazines, 19 for strobilurins, six for carboxines, and five for anilino-pyrimidines.

Among them, 691 were excluded due to the study design (ecotoxicity studies n=479, in vitro studies n=89, reviews n=45, reports/commentaries/article replies n=11, exposure/risk assessment, environmental monitoring n=55, molecular/genetic n=12), 38 on the basis of the exposure (non-targeted pesticides n=25, pesticide mixtures n=8, not a pesticide n=2, occupational exposure n=3), 388 on the basis of the study population (not children n=1 or not rodents n=387) and 165 on the basis of the outcomes (*i.e.* not ASD or ASD behavioral phenotypes).

Of the 61 remaining articles, after reading full texts, we excluded seven due to the study design (*in vitro* study n=1, exposure/risk assessment, environmental monitoring n=6), 13 due to the exposure (pesticide mixtures n=8, non-targeted pesticides n=5), 20 due to the outcomes (*i.e.* not ASD or ASD behavioral phenotypes) and three due to a non-targeted route of exposure in experimental studies (intravenous n=2, intraperitoneal n=1). We decided to exclude a last epidemiological study, which met inclusion criteria because in this study, analyses were not possible due to the limited number of ASD (2 cases).

Finally, according to the PRISMA statement guidelines (Moher et al. 2009), a total of 17 studies were retained in this review (Figure 2) and are summarized in Table 3.

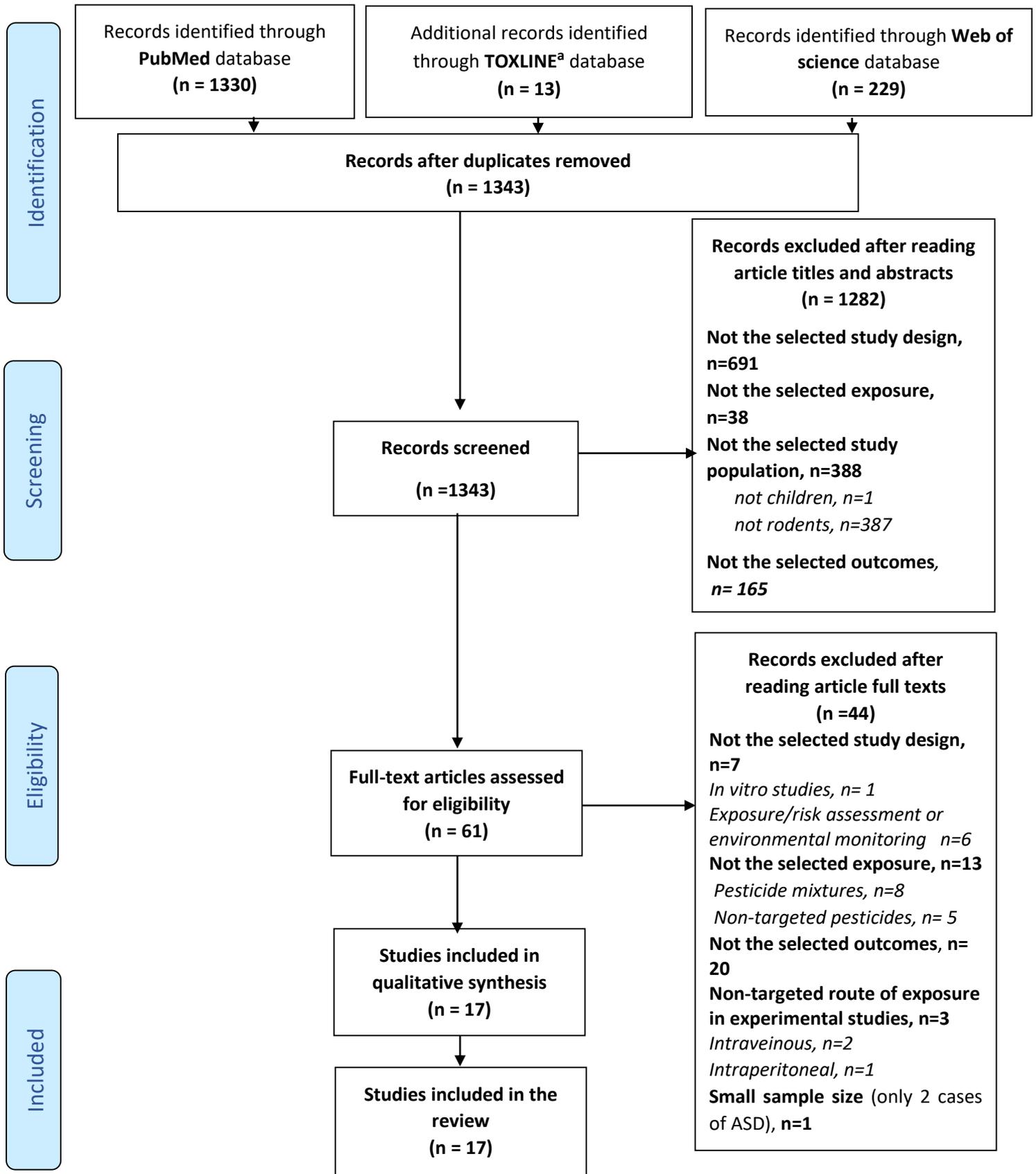


Figure 2. The PRISMA flow diagram (Moher et al., 2009) of the systematic review search strategy about early exposure to pesticides (other than organochlorines, organophosphates, pyrethroids, carbamates) and risk of ASD in children or ASD behavioral phenotypes in rodents.

Note: ^aTOXLINE: Toxicology Literature Online is a database of the U.S. National Library of Medicine

Table 3. Evidences of epidemiological and in vivo studies about early exposure to pesticides (other than organochlorines, organophosphates, pyrethroids and carbamates) and ASD in children or ASD behavioral phenotypes in rodents.

Pesticide active substance	Authors, year (Country)	Study design, population, and statistical methods	Exposure assessment	Outcomes & Outcomes assessment	Main results
Azoles					
1°) Epidemiological studies					
Myclobutanil	Von Ehrenstein et al. 2019 (USA)	Case-control study 2961 ASD cases [including 445 with intellectual disability (ID)], Controls derived from birth records Matching 10 controls for 1 case, by sex and birth year. Adjusting variables: Sex, year of birth, maternal age, maternal race/ethnicity and education, NOx	Exposure variable: Residential proximity to agricultural pesticides use vs. none within a 2000 m radius of each residential address. Exposure assessment method: GIS with data from local agricultural application records (CA-PUR reports), combined with the location of specific crops. Windows of exposure : prenatal period, and the first year of life.	ASD, as reported on the registry of the California Department of Developmental Services, diagnosis based on the DSM-IV-R criteria	Prenatal exposure and all cases of ASD: OR (95%CI)=1.04 (0.96- 1.12) First year of life exposure and all cases of ASD: OR (95%CI)= 1.01 (0.93 to 1.09) Prenatal exposure and ASD with ID: OR(95%CI)= 1.32, (1.09 - 1.60) First year of life exposure and ASD with ID: OR (95%CI)= 1.27 (1.05 - 1.54)
2°) In vivo studies					
Tebuconazole	Moser et al. 2001 (USA)	Experimental study in rats. F0: Pregnant Sprague-Dawley rats (GD 4-5): n ≥ 15/dose F1 (Males and females): 10 rats/dose/sex and 8 rats/sex at the high dose	Tebuconazole (purity grade: 97.4%) was given to pregnant F0 (from GD14 to PND 7), then to their offsprings F1 (until PND42) at: -0 mg/kg/day in control group and - 6, 20, 60 mg/kg/day in treated groups	Neurological integrity using a functional observational battery (FOB). Motor activity using an automated chamber shaped like a figure-eight and the open-field test.	In comparison to control group, in F1, learning of the position of the platform at a slower rate in the Morris water maze, for males and females. Other neurological and behavioral endpoints were not significantly different.

				<p>Sensorimotor responses using a variety of stimuli in the framework of the open field test. Learning and memory task using a passive avoidance test on PND56–69</p> <p>Spatial learning and working memory using a Morris water maze (spatial training and probe trial) beginning on PND74</p>	
Thiabendazole	Tanaka 2001 (Japan)	<p>Experimental study in mice. F0: Male and female mice (4 weeks of age) purchased from Charles River Japan Inc.</p> <p>F1 (Males and females): Experimental groups: 60 mice (10/sex/group) Control group: 20 mice (10/sex)</p>	<p>Thiabendazole (purity grade: > 99%) was given, from 5 weeks of age of the F0 generation to 9 weeks of age of the F1 generation, at dietary concentrations of:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0% in control group and - 0.031% in low-dose group - 0.125% in mid-dose group - 0.5% in high-dose group 	<p>Behavioral developmental parameters:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Surface righting on post-natal day (PND) 4 and 7 -Negative geotaxis on PND 4 and 7 -Cliff avoidance on PND 7 -Swimming behavior on PND 4 and 14 -Olfactory orientation on PND 14 <p>Exploratory behaviour using an animal movement analysing system (ANIMATE AT-420) at 8 weeks of age in F0 and at 3 and 8 weeks of age in F1.</p> <p>Spatial learning using a Biel-type multiple water T-maze at 7 weeks of age in F1</p>	<p>In comparison to control group, mice in the high dose (equivalent to 700± 1800 mg/kg bw/day) group showed:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Differences in behavioral developmental parameters: in both sexes, surface righting was significantly delayed at PND7 and swimming limb movement and olfactory orientation were significantly depressed at PND14. - Differences in exploratory behavior: at 3 weeks of age in F1 generation, vertical time and number of defecations were significantly decreased, suggesting a decreased emotionality. - No adverse effects of thiabendazole on multiple water T-maze performance.

Neonicotinoids

1°) Epidemiological studies

Imidacloprid	Keil et al. 2014 (USA)	Case-control study 407 children with ASD & 262 controls from the general population Pairing on age, sex, region of birth CHARGE Study Adjusting variables: Maternal education, race/ethnicity, parity, pet ownership during pregnancy, child's sex, age, region of birth	Exposure variables: Maternal use of household imidacloprid (flea and tick medication containing IMI (≈ 9 unity)): exposed (any household usage) vs unexposed OR - occasional users (imidacloprid use during some, but not all months of prenatal period); consistent users (imidacloprid use during all months of prenatal period) vs unexposed Exposure assessment method: data collected through maternal phone interview. Windows of exposure: from 3 months before conception through 3 years of age.	ASD cases were recruited from an administrative database of the California Department of Developmental Services. Confirmation of ASD status using the ADI-R and ADOS.	Prenatal exposure and ASD risk (exposed vs non exposed): OR (95% Credible Interval [CrI])= 1.3 (0.78, 2.2). OR increased to 2.0 (95% CrI: 1.0, 3.9) when examining consistent users vs unexposed. OR was higher for exposures during the prenatal period than during the preconception period and the first three years of life.
Imidacloprid	Von Ehrenstein et al. 2019 (USA)	Case-control study 2961 ASD cases [including 445 with intellectual disability (ID)], Controls derived from birth records Matching 10 controls for 1 case, by sex and birth year. Adjusting variables: Sex, year of birth, maternal age, maternal race/ethnicity and education, NOx	Exposure variable: Residential proximity to agricultural pesticides use vs. none within a 2000 m radius of each residential address. Exposure assessment method: GIS with data from local agricultural application records (CA-PUR reports), combined with the location of specific crops. Windows of exposure : prenatal period, and the first year of life	ASD, as reported on the registry of the California Department of Developmental Services, diagnosis based on the DSM-IV-R criteria	Prenatal period and all cases of ASD: OR (95%CI)= 0.93 (0.86 to 1.00) First year of life and all cases of ASD: OR (95%CI)= 0.95 (0.88 to 1.02) Results for both periods were similar within the subgroup of ASD with ID.
2°) In vivo studies					
Acetamiprid	Sano et al. 2016 (Japan)	Experimental study in mice Male and female mice Mice/group:	Acetamiprid (purity grade: NR) was given from gestational day 6 to lactation day 21 at doses of: -0 mg/kg in control group and	-Male aggressive behavior (<i>chasing, boxing, wrestling, biting, tail rattling,</i>	In comparison to control group, mice exposed to acetamiprid showed:

		<p>18 in the control group, 19 in the low-dose one and 20 in the high-dose one for the assessment of male aggressive behavior and emotional behavior.</p> <p>13 in the control group, 11 in the low-dose one, 13 in the high-dose one for the assessment of behavioral flexibility.</p>	<p>-1.0 mg/kg in low-dose group</p> <p>- 10.0 mg/kg high-dose group</p>	<p><i>and offensive lateral attack</i>) using the resident-intruder test</p> <p>-Emotional behaviors: using the light-dark transition test (LDT) test for both male and female mice</p> <p>-Spatial learning ability, behavioral flexibility and impulsivity (for both male and female mice) using the IntelliCage</p>	<p>- significantly increased male aggressive behaviors in the low-dose group only.</p> <p>- for males only, longer time spent in the light compartment in the LDT test reflecting not only decreased anxiety, but also hyperactivity under specific stressful conditions.</p> <p>-no differences in spatial learning ability, behavioral flexibility and impulsivity during adulthood in both sex</p>
Clothianidin	Tanaka 2012a (Japan)	<p>Experimental study in mice</p> <p>Male and female mice (4 weeks of age)</p> <p>Experimental group: 60 mice (10/sex/group)</p> <p>Control group (20 mice: 10/sex)</p>	<p>Clothianidin (purity grade: >99.0%) was given, from 5 weeks of age of the F0 generation to 11 weeks of age of the F1 generation, at dietary concentrations of:</p> <p>-0% in control group and</p> <p>-0.003%</p> <p>-0.006% (equivalent to 9–33 mg/kg bw/day)</p> <p>-0.012%, in treated groups</p>	<p>Behavioral developmental parameters:</p> <p>- Surface righting on postnatal day (PND) 4 and 7</p> <p>- Negative geotaxis on PND 4 and 7</p> <p>- Cliff avoidance on PND 7</p> <p>- Swimming behavior on PNDs 7 and 14</p> <p>- Olfactory orientation on PND 14</p> <p>Exploratory behavior using an animal movement analysis system SCANET CV-40 at 8 weeks of age in the F0 generation, and at 3 and 8 weeks of age in F1.</p> <p>Spatial learning using a Biel-type multiple water T-maze at 7 weeks of age in F1.</p>	<p>In the F0 generation</p> <p>- a significant increase of average time of movement, number of rearing, and rearing time in adult males in exploratory behavior.</p> <p>In the F1 generation</p> <p>- behavioral developmental parameters in females: accelerated surface righting in the low-dose group, accelerated negative geotaxis (indicative of the development of the motor coordination) with an effect-dose related, accelerated development of swimming head angle (indicative of the sense of equilibrium) in the low- and middle-dose groups.</p> <p>- behavioral developmental parameters in males: delayed development of swimming head angle (effect dose-related), accelerated time taken to olfaction orientation in the middle-dose group.</p> <p>-Exploratory behavior: increased number of rearing of females and</p>

					<p>movement time in males in a dose-related manner.</p> <p>-Spatial learning: no differences between the groups.</p>
Clothianidin	Tanaka 2012b (Japan)	<p>Experimental study in mice</p> <p>Male and female mice (4 weeks of age)</p> <p>Experimental group: 30 female mice (10/group)</p> <p>Control group: 10 female mice</p>	<p>Clothianidin (purity grade: >99%) was given during the gestation and lactation periods in the F0 generation at dietary concentrations of:</p> <ul style="list-style-type: none"> -0% in control group and - 0.002%, 0.006%, 0.018%, in treated groups 	<p>Behavioral developmental parameters:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Surface righting on postnatal day (PND) 4 and 7 - Negative geotaxis on PND 4 and 7 - Cliff avoidance on PND 7 - Swimming behavior on PNDs 7 and 14 - Olfactory orientation on PND 14 <p>Outcome assessment : Behavior of mice was measured in an animal movement analyzing system SCANET CV-40 from 9 weeks to 10 weeks of age in the F1 generation</p>	<p>In comparison to control group, mice in the high dose group showed:</p> <ul style="list-style-type: none"> - a significant accelerated surface righting at postnatal day(PND) 7 of female offspring - an increase of movement activity of exploratory behavior at 3 weeks of age, average speed (cm/s) of male offspring
Clothianidin	Ozdemir et al. 2014 (Turkey)	<p>Experimental study in albino Wistar rats</p> <p>* In the study of effects of CLO on juvenile male rat models (newborn)</p> <p>Experimental group: 12 rats (4/group)</p> <p>Control group: 4 rats</p> <p>*In the study of effects of CLO on adult male rat models (8–9 week-old)</p> <p>Experimental group: 18 rats (6/group)</p>	<p>Clothianidin (purity grade: NR) was given, from the 7th day in the juvenile rat models and during a 3-months period in both adult and juvenile models, at dietary doses of:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0 mg/kg for control group and - 2, 8, 24 mg/kg in treated groups 	<ul style="list-style-type: none"> -Spatial Learning using the Morris water maze learning performance test -Memory using the Probe trial test 	<p>No change in learning ability in the adult and infant rats after CLO administration.</p> <p>In the probe trial (consolidation of memory) test, the infant group given a high dose of CLO was adversely affected compared to the control group.</p>

		Control group : 6 rats			
Imidacloprid	Kara et al. 2015 (Turkey)	Experimental study in rat Albino Wistar rat: Experimental & control groups -for infant model: newborn males (6/group) -for adult model: 24 male rats 8 to 9-week-old (6/group)	Imidacloprid (purity grade: NR) was given daily for a period of 3 months in both infant and adult rat models at dietary doses of: -0 mg/kg bw in control group and -0.5, 2, 8 mg/kg bw, in treated groups	Spatial learning and consolidation of memory using The Morris water maze learning performance and probe trial tests.	In infant rat model, compared to the control group: Significant decrease in learning skills at 2 and 8 mg/kg bw doses. Significant decrease in consolidation of memory at 8 mg/kg bw doses. In adult rat model, compared to the control group: Significant decrease in learning skills at 2 mg/kg bw dose. Significant decrease in consolidation of memory at 8 mg/kg bw doses.
Imidacloprid (Tatamida®)	Bhaskar et al. 2017 (India)	Experimental study in mice Swiss albino mice (age: NA) Experimental & control groups: 12 pregnant mice/group, 15-17 F1 mice/group	Exposure to imidacloprid (concentration: 17.8% wt/wt) through the diet of lactating female from PND1 to PND28 at the dose of: - 0 mg/kg/day in control group and - 0.65 mg/kg/day in treated group	Working memory using the T-maze test on PND 29 and 63	Results were reported only in male pups. In comparison to control group, there was no significant alteration of working memory.
Imidacloprid	Khalil et al. 2017 (Egypt)	Experimental study in rats Experimental & control groups: 18 Adult (3 months of age) male Sprague - Dawley rats (6/group)	Imidacloprid (purity grade: 100%) was given for a period of 60 days at dietary doses of: -0 mg/kg bw/day in control group and -0.5 mg/kg bw/day and 1.0 mg/kg bw/day, in treated group	Anxiety-like behavior and locomotor activity using the open field test. Depression-like behavior using the forced swim test. Motor coordination and sense of equilibrium by observing the mice's swimming performances Tests were performed at the end of the experimental period.	In comparison to the control group, there was: - a reduction in the frequency of entries and time spent in the central arena (indicative of anxiety) in the open field test, as well as a substantial increase of grooming in the high-dose group. -an increased in immobility time and decline in swimming time (indicative of depression-like behavior) in both exposed groups -No differences in swimming performances between groups.

Phenylpyrazoles

In vivo studies					
Fipronil (Regent®800W G)	Udo et al. 2014 (Brasil)	Experimental study in rat Wistar rats: 15 males, 40 female (~90 day-old) Rat pairing: 2-3 females for 1 male Experimental & control groups: pregnant female rats (10/group) Offsprings: (20/group, 10 males and 10 females)	Fipronil (purity grade: 80%) was given daily to pregnant female rats from GD6 to GD20 at dietary doses of: - 0 mg/kg/day in control group and - 0.1, 1, 10 mg/kg/day in treated groups	Maternal behavior at PND5: active (latency for litter grouping, pup-licking, self-grooming, ...) & reflexive parameters (latency for the first hovering, number of dams that expressed FMB) Reflex development in offspring <i>from PND2 to PND35:</i> surface righting reflex palmar grasp reflex <i>From PND5 to PND35</i> negative geotaxis reflex	In comparison to control group, there was: For maternal behaviors -an impairment of active and reflexive parameters in the 0.1 mg/kg/day group - a stereotyped active response in the 10 mg/kg/day group For Offspring reflex development -A delayed negative geotaxis reflex in the 0.1 mg/kg/day group - an early loss of palmar grasp in the 0.1 mg/kg/day & 1 mg/kg/day groups
Fipronil (Regent®800W G)	Godinho et al. 2016 (Brasil)	Experimental study in rat Wistar rats: young males Experimental & control groups: 10 rats /group)	Fipronil (purity grade: 80%) was given for a period of 15 days at doses of: -0 mg/kg in control group and -10, 30 mg/kg in treated group	Memory and learning using the “new object recognition task” and its recognition index (proportion of time that the animal spends investigating the novel object compared to the familiar object) & the “eight radial arm maze task” Locomotor activity using the open field test	In comparison to control group, there was in treated group: Memory -a decrease in the novel object recognition index for both short-term and long-term memory. - increase in the latency to find food, the number of arms visited incorrectly, and the number of arms revisited (demonstrating a loss of memory in animals exposed) in the eight radial arm maze task. - No modification in Locomotor activity
Phosphonoglycine					
1°) Epidemiological studies					

Glyphosate	Von Ehrenstein et al. 2019 (USA)	Case-control study 2961 ASD cases [including 445 with intellectual disability (ID)], Controls derived from birth records Matching 10 controls for 1 case, by sex and birth year. Adjusting variables: Sex, year of birth, maternal age, maternal race/ethnicity and education, NOx	Exposure variable: Residential proximity to agricultural pesticides use vs. none within a 2000 m radius of each residential address. Exposure assessment method: GIS with data from local agricultural application records (CA-PUR reports), combined with the location of specific crops. Windows of exposure : prenatal period, and the first year of life.	ASD, as reported on the registry of the California Department of Developmental Services, diagnosis based on the DSM-IV-R criteria	Prenatal exposure and all cases of ASD: OR (95%CI)=1.16 (1.06- 1.27) First year of life exposure and all cases of ASD: OR (95%CI)= 1.15 (1.05 to 1.26) Prenatal exposure and ASD with ID: OR(95%CI)= 1.33, (1.05 - 1.69) First year of life exposure and ASD with ID: OR (95%CI)= 1.51 (1.18 to 1.92)
2°) In vivo studies					
Glyphosate (Roundup®)	Cattani et al. 2017 (Brazil)	Experimental study in Wistar rats Experimental & control groups: ≥6 rats/group for pregnant rats 4/group for offsprings	Roundup herbicide Original® (Glyphosate concentration 360 g/L) was given from gestational day 5 to the end of the lactating period (PND21), at dietary doses of: -0% for control group -0.36% (≈70 mg /Kg/day) for experimental group Then, from PND22 to PND60, F1 males received glyphosate at: -0% for control group -1% for treated group	On PND60: Motor activity using the open-field test Motor coordination and balance using the rotarod test Depression-like behavior using the forced swimming test Anhedonia using the sucrose consumption test	In comparison to control group, males exposed to glyphosate showed a prolonged immobility time and decreased time of climbing in the swimming forced test. No differences between groups in the open field test, the rotarod test and the sucrose consumption test.
Glyphosate (Roundup®)	Ait Bali et al. 2017 (Morocco)	Experimental study in male Swiss mice (1 month old of age) Experimental & control groups: 18 mice (6/group) into 3 groups (acute, subchronic and chronic)	Pesticide Roundup® (Glyphosate concentration 360 g/l in the form of Gly isopropylamine salt 486 g/L) was given at dietary doses of: -0 mg/kg/day for control group and - 250 mg/kg/day for acute group -500 mg/kg/day for subchronic and chronic groups	Locomotor activity and emotional reactivity using the open field test Anxiety-like behavior using the elevated-plus-maze test Depression using the tail suspension and the splash test	In comparison to control group, treated groups exhibited (especially the 500 mg/kg group) showed: -significant decrease in total distance traveled, the velocity and the percentage of the time spent in the central zone in the open field test:

			Acute group: one administration Subchronic and chronic: daily administration for 6 and 12 weeks, respectively		-a significant increase in the immobility time and a decrease in grooming time in tail suspension and splash tests.
Glyphosate (Roundup®)	Ait Bali et al. 2018 (Morocco)	Experimental study in male Swiss mice (1 month old of age) Experimental & control groups: 18 mice (6/group) into 3 groups (acute, subchronic and chronic)	Pesticide Roundup® (Glyphosate concentration 360 g/l in the form of Gly isopropylamine salt 486 g/L) was given at dietary doses of: -0 mg/kg/day for control group and - 250 mg/kg/day for acute group -500 mg/kg/day for subchronic and chronic groups Acute group: one administration Subchronic and chronic: daily administration for 6 and 12 weeks, respectively	Locomotor activity and emotional reactivity using the open field test Anxiety-like behavior using the elevated-plus-maze test Depression using the tail suspension and the splash test Grooming behavior using the splash test	In comparison to control group, treated groups showed a: - significant decrease in the time spent in the center and an important increase of the anxiety index in the Holm-Sidak post hoc test - decrease in grooming time in the splash test - significant increase in the immobility time in the 500mg/kg/day treated-group in the open field test
Glyphosate (Glifloglex®)	Gallegos et al. 2016 (Argentina)	Experimental study in male and female adult Wistar rats (90-120 days old) Experimental & control groups: 30 mice (10/group)	Pesticide Glifloglex® (Glyphosate concentration: 48 g of Gly isopropylamine salt per 100 cm ³ product) was given to pregnant rat, from GD0 to weaning on post-gestational day 21, at dietary doses of: -0 mg/kg/day for control group and, -100 mg/kg/day in group 1, -200 mg/kg/day in group 2	In offsprings: Sensorimotor development on PND3: -Righting reflex -Cliff aversion reflex -Negative geotaxis -Eye and auditory canal opening Motor activity on PND45 and PND90 using the open field test Anxiety levels on PND45 using the open field test and on PND 90 using the Plus maze test	In comparison to control group, offsprings from treated groups showed: - an early onset of cliff aversion reflex and early auditory canal opening. No statistical differences in the development of negative geotaxis and righting reflex. - less squares crossing (only in females and for the highest glyphosate dose at PND45, in both doses and sex at PND90); a decrease in number of rearing; a higher number of grooming episodes in males at PND90. - increased percentage of time spent in open arms in PND90 females, more time in open arms and a higher percentage of entries to open arms in both sex at PND90

Abbreviations:

NR: Not reported in the article

ADOS: Autism Diagnostic Interview-Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedules

ASD: Autism spectrum disorder

BMI: body mass index, weight (kg)/height (m)²

CHAMACOS: Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas study

DDS: Department of Developmental Services

CDWR: California Department of Water Resources

DSM-IV-R: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, revised

CA-PUR: California state Pesticide Use Reporting

CHARGE study: Childhood Autism Risks from Genetics and Environment stud

FFQ: Food Frequency Questionnaire

FMB: Full maternal behavior

GIS: Geographic Information System

NO_x: nitrogen oxides

WISC-IV: Wechsler Intelligence Scale for Children, fourth edition

2.2- Study characteristics

The 17 studies were published between 2001 and 2019. Among them, two were epidemiological, all conducted in the USA, and 15 were *in vivo* studies. The studies exclusively involved four pesticide groups (azoles, neonicotinoids, phenylpyrazole, and phosphonoglycine) of the 10 obtained.

Epidemiological studies

The two epidemiological studies were population-based case-control ones (Keil et al., 2014; Von Ehrenstein et al., 2019) and investigated the effects of an early exposure to azoles, neonicotinoids and phosphonoglycine on the ASD risk in children.

Regarding exposure assessment, only indirect estimates were available. Exposures were assessed through parental interviews (Keil et al., 2014) or using methods that estimated the amount of agricultural pesticides used in an *a priori* defined distance from the residence (Von Ehrenstein et al., 2019). These last methods relied on public data from local agricultural application records, land use survey providing the location of specific crops and on geographical information systems (GIS) that allow projection of these data in a defined area around each residential address. The resulting exposure variables were all dichotomized (exposed vs. unexposed).

The time windows of exposure and adjustments in the statistical analyses were homogeneous between the two studies. Both investigated the effects of exposure during the prenatal period (Von Ehrenstein et al., 2019; Keil et al., 2014). The period just before conception (Keil et al., 2014) and the first years of life were also considered in the two studies (Von Ehrenstein et al., 2019; Keil et al., 2014). Overall, sex and age of the children, maternal education (Von Ehrenstein et al., 2019; Keil et al., 2014), as well as maternal age (Von Ehrenstein et al., 2019) were considered as potential confounding factors in the relationship between pesticide exposure and ASD risk.

***In vivo* studies**

The *in vivo* studies performed behavioral tests that are used to detect ASD behavioral phenotypes in genetic rodent models (Pasciuto et al., 2015). Social interaction was evaluated by observing aggressive behaviors in the resident-intruder test (Sano et al., 2016). Restricted interests were assessed using the open field test (OFT) (Ait Bali et al., 2018; Ait Bali et al., 2017; Khalil et al., 2017; Cattani et al., 2017; Gallegos et al., 2016; Godinho et al., 2016; Moser et al., 2001). This test consists in placing mice in a large and brightly light box. The time spent in the more aversive center zone and time spent in the peripheral zone are quantified. Restricted

interests can induce a diminution of the exploratory behavior. The OFT was also commonly used to test hyperactivity and anxiety-like behavior. Other tests, such as the elevated plus maze (Ait Bali et al., 2018; Ait Bali et al., 2017; Gallegos et al., 2016) or the light dark exploration (Sano et al., 2016) based on rodents' innate preference for small, dark and enclosed spaces, were also used to reveal anxiety-like behavior. Depression-like behavior was assessed using the forced swim (Khalil et al., 2017; Cattani et al. 2017) and the tail suspension tests (Ait Bali et al., 2018; Ait Bali et al., 2017). Learning and memory deficits were mainly explored by observing the rodents' behavior in mazes (Morris water maze test and the probe trial, water T-maze) (Bhaskar et al., 2017; Kara et al., 2015; Ozdemir et al., 2014; Tanaka, 2012a, 2012b; Moser et al. 2001), whereas one study used the new object recognition task (Godinho et al., 2016). Finally, some of the *in vivo* studies explored general neurological functioning by observing the sensorimotor development of rodents (Khalil et al., 2017; Gallegos et al., 2016; Udo et al., 2014; Tanaka, 2012a, 2012b; Moser et al., 2001).

Most of the *in vivo* studies exposed female rodents during the gestational and lactation periods and performed the behavioral tests in the offspring early in life (from the first postnatal days to just after weaning) (Bhaskar et al., 2017; Sano et al., 2016; Gallegos et al., 2016; Godinho et al., 2016; Udo et al., 2014; Tanaka, 2012b) or slightly later, after the period of exposure in the offspring (Cattani et al., 2017; Tanaka, 2012a; Moser et al., 2001; Tanaka, 2001). Some studies exclusively investigated the effects of postnatal exposure to pesticides in young rodents (Godinho et al., 2016; Kara et al., 2015; Ozdemir et al., 2014), with periods of exposure ranging from 15 days to three months. For imidacloprid, in particular, a compound from the neonicotinoids group, the population study was limited to male rodents (Bhaskar et al., 2017; Khalil et al., 2017; Kara et al., 2015). The doses selected varied between studies. Some chose to investigate the effects of very low exposure doses. In this design, experimental groups were exposed to doses inferior to the non-observable adverse effect level (NOAEL) as defined for each compound on TOXNET (<https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/toxline.htm>) (Bhaskar et al., 2017; Khalil et al., 2017; Cattani et al., 2017); Others studies focused on the effects of low (doses similar to the NOAEL) (Ait Bali et al., 2018; Ait Bali et al., 2017; Gallegos et al., 2016; Sano et al., 2016; Kara et al., 2015; Moser et al., 2001) or high doses (doses superior to the NOAEL) (Godinho et al., 2016; Udo et al., 2014; Tanaka, 2012a, 2012b; Tanaka, 2001).

2.3- Epidemiological and *in vivo* studies reviewed for relevance

2.3.1- Azole group

❖ Myclobutanil

Epidemiological evidences

We found only one study, a case-control, conducted in California (USA) that enrolled 2961 children with ASD and 35370 controls (Von Ehrenstein et al., 2019). ASD cases were selected from the registry of the California Department of Developmental Services. The ASD diagnosis was based on the DSM-IV-R criteria (American Psychiatric Association, 2000). Children were considered to be exposed if myclobutanil was applied in agricultural parcels within a 200m radius of their residence during the prenatal period and first year of life. A non-significant association was found between prenatal exposure to myclobutanil and ASD risk (OR: 1.04, 95% CI: 0.96, 1.12). This association became significant when ASD was associated with intellectual disability (ID) with an OR of 1.32, 95% CI: 1.09, 1.60 (Von Ehrenstein et al., 2019).

***In vivo* evidences**

No *in vivo* study met our inclusion criteria.

❖ Tebuconazole

Epidemiological evidences

No epidemiological study met our inclusion criteria.

***In vivo* evidences**

Moser et al. (2001) investigated the effect of prenatal and postnatal exposure to tebuconazole on neurological integrity, motor activity, sensorimotor responses, and learning and memory in rats. The results showed that prenatal exposure followed by early postnatal exposure to doses equivalent to the NOAEL (20-60 mg/kg/day) may induce alterations in spatial learning and working memory in rats (Moser et al., 2001).

❖ Thiabendazole

Epidemiological evidences

No epidemiological study met our inclusion criteria.

***In vivo* evidences**

One study investigated the effect of prenatal and postnatal exposures to thiabendazole on sensorimotor development, exploratory behavior and learning in mice (Tanaka, 2001). In comparison to control groups, mice pre- and postnatally exposed to a dose equivalent to 700± 1800 mg/kg bw/day of thiabendazole (> NOAEL) showed a delay in sensorimotor development and a decrease in emotionality during the exploratory behavior test.

❖ Cyproconazole and triadimenol

No epidemiological nor *in vivo* study met our inclusion criteria.

2.3.2- Neonicotinoids group

❖ Acetamiprid

Epidemiological evidences

No epidemiological study met our inclusion criteria.

***In vivo* evidences**

Male mice exposed to 1.0 mg/kg of acetamiprid (< NOAEL) during the prenatal and lactation periods presented a reduction of anxiety level, a hyperactivity and an increase of aggressive behaviors but no differences in spatial learning ability, behavioral flexibility and impulsivity during adulthood in comparison to the control group (Sano et al., 2016).

❖ Clothianidin

Epidemiological evidences

No epidemiological study met our inclusion criteria.

***In vivo* evidences**

Tanaka conducted two experimental studies in mice in 2012 to investigate the effects of an early exposure to doses equivalent to 4-33 mg/kg bw/day of clothianidin (similar to NOAEL) on the sensorimotor development and exploratory behavior. The period of exposure lasted from early gestation to the end of the lactation period in the first study (Tanaka, 2012b), while the second study pursued the exposure in the offspring until the 11th week of life (Tanaka, 2012a). Both studies observed an acceleration of the sensorimotor development in the early postnatal days in the exposed groups, as well as an increase in motor activity during the exploratory behavior when mice were three weeks old. Such increased activity was still observed at eight weeks of age when exposure ended at weaning (*i.e.* 21 days of age) (Tanaka, 2012b). In contrast, in the other experiment, mice still being exposed to clothianidin were less active than controls (Tanaka, 2012a). No influence of clothianidin was observed on spatial learning in mice (Tanaka, 2012a, 2012b).

This last observation was reproduced in another *in vivo* study conducted in juvenile male rats exposed to similar doses of clothianidin (24 mg/kg) as those in Tanaka's studies administrated from the early postnatal period to three months of age (Ozdemir et al., 2014). In contrast to the studies of Tanaka, this study showed that the consolidation of memory was adversely affected in the exposed juvenile rats compared to the control group (Ozdemir et al., 2014).

❖ Imidacloprid

Epidemiological evidences

Two case-control studies investigated the effects of early exposure to imidacloprid on the ASD risk. The first one, already described in the section on myclobutanil (Von Ehrenstein et al., 2019), did not reveal any significant association between early exposure to imidacloprid used on agricultural parcels nearby maternal residence and the ASD risk, with an estimated OR close to 1. The other case control study was interested in maternal use of imidacloprid in the domestic context during the prenatal period and the three first years of life, estimated through maternal interviews performed at the time of the study, *i.e.* several years after pregnancy. Also conducted in California (US), this study was conducted on a smaller sample than the previous one, 407 ASD children from the CHARGE study and 262 controls. The results showed a non-statistically significant increase of 30% in the risk of ASD among the children of women using imidacloprid in the domestic context during pregnancy (OR =1.3, 95%CI: 0.78, 2.2) (Keil et al., 2014).

***In vivo* evidences**

Maternal exposure to very low doses of imidacloprid, 0.65 mg/kg/day (< NOAEL) during the lactation period in mice (approximately one month) did not alter working memory performances in the offspring (Bashkar et al., 2017). In contrast, a chronic postnatal exposure to very low doses of imidacloprid (0.5 and 1.0 mg/kg bw/day) induced anxiety- and depression-like behaviors in young rats (Khalil et al., 2017), and low doses, 2 and 8 mg/kg (similar to the NOAEL), significantly decreased learning skills and memory consolidation in young rats (Kara et al., 2015).

❖ Dinotefuran, thiacloprid and thiamethoxam

No epidemiological nor *in vivo* study met our inclusion criteria.

2.3.3- Phenylpyrazole group

❖ Fipronil

Epidemiological evidences

No epidemiological evidence met our inclusion criteria.

***In vivo* evidences**

The two *in vivo* studies retained were conducted in Brazil and used a commercial formulation of fipronil (Regent®800WG). In the first study, prenatal exposure of rats to low doses of fipronil (0.1 and 1 mg/kg/day) delayed sensorimotor development in the offspring (Udo et al. 2014). In the second study, high doses, 10 and 30 mg/kg (>NOAEL), of Regent® 800WG were given to young rats for 15 days to investigate the effects of such postnatal exposure on memory skills and locomotor activity. The results showed memory alterations and decreased locomotor activity in exposed rats compared to controls (Godinho et al., 2016).

2.3.4- Phosphonoglycine group

❖ Glyphosate

Epidemiological evidences

We found one study, conducted in the USA, already been described in the section on myclobutanil (Von Ehreinstein et al., 2019). The results showed an increased risk of ASD, with or without ID, in children prenatally exposed to agricultural glyphosate application near their mother's residence (OR: 1.33, 95%CI: 1.05, 1.69; and OR: 1.16, 95% CI: 1.06, 1.27, respectively) (Von Ehreinstein et al., 2019).

***In vivo* evidences**

Effects of glyphosate on motor activity were investigated in four studies using the open field test. Prenatal and postnatal exposures to 100-500 mg/kg/day of glyphosate were associated with hypoactivity in rats and mice (Ait Bali et al., 2018; Ait Bali et al., 2017; Gallegos et al., 2016), whereas no effect was observed in rat offspring exposed to very low doses (70 mg /kg/day) during the prenatal period (Cattani et al., 2017).

Rodents exposed to very low (Cattani et al., 2017) and low doses (Ait Bali et al., 2018; Ait Bali et al., 2017) of glyphosate during the pre- and postnatal periods also showed depression-like behaviors compared to the control groups.

Inconsistent results were observed regarding the effects of glyphosate on anxiety-like behavior. Although undergoing similar behavioral tests to assess anxiety, rats exposed to very low doses of glyphosate during the prenatal period did not behaved differently than the control group (Gallegos et al., 2016), whereas mice exposed to slightly higher doses during a long postnatal period showed an anxiety-like behavior, unlike the control group (Ait Bali et al., 2018; Ait Bali et al. 2017).

2.3.5- Anilino-pyrimidine, carboxamide, oxadiazine, strobilurins, triazine and urea herbicide groups

No epidemiological or *in vivo* evidence according to our inclusion criteria was found for anilino-pyrimidine (pyrimethanil), carboxamides (boscalid), oxadiazine (indoxacarb), strobilurins (azoxystrobin), triazine (terbuthylazine), or urea herbicides (diuron and isoproturon).

2.4- Risk of bias assessment

The results of the risk of bias assessment is presented in Table 4 and the rationale of each article's evaluation is presented in Supplemental Material Table S6 - S22.

Epidemiological study

For the key bias domains, the study of Keil et al. (2014) presented a "probably high" risk of bias for the exposure characterization and was classified in Tier 2 for risk of bias. The study of

Von Ehrenstein (2019) well reported all key bias domains and was classified as tier 1 for a risk of bias.

***In vivo* studies**

The studies of Sano et al. (2016), Kara et al. (2015), and Ozdemir et al. (2014) presented a “definitely high” risk of bias for exposure characterization, which is one of the key bias domains. Approximately half of the studies (Bhaskar et al., 2017; Khalil et al., 2017; Godinho et al., 2016; Ozdemir et al., 2014; Tanaka, 2012a; Moser et al., 2001 and Tanaka, 2001) did not mention potential conflicts of interest.

Globally, the *in vivo* studies were mainly classified as tier 1 (Ait Bali et al., 2018; Cattani et al., 2017; Ait Bali et al., 2017; Bhaskar et al., 2017; Khalil et al., 2017; Gallegos et al., 2016; Godinho et al., 2016; Udo et al., 2014; Tanaka, 2012a, 2012b; Moser et al., 2001 and Tanaka, 2001) or tier 2 (Sano et al., 2016; Kara et al., 2015; Ozdemir et al., 2014) for the risk of bias.

2.5- Confidence in the body of evidence and level of evidence

Epidemiological studies

For the epidemiological studies, when a single study investigated the ASD risk for a pesticide active substance, we adapted the criteria to this single study to rate the confidence in its findings. The evaluation showed there was: i) an “inadequate level of evidence” in the body of evidence for an association between early exposure to imidacloprid and an increased ASD risk; ii) a “moderate level of evidence” in the body of evidence for an association between early exposure to myclobutanyl and an increased ASD risk, and iii) a “moderate level of evidence” in the body of evidence for an association between early exposure to glyphosate and an increased ASD risk, as shown in Table 5 (individual rating details are shown in tables S23 to S25).

***In vivo* studies**

The diversity of the ASD behavioral phenotypes in rodents made the construction of the body of evidence challenging for *in vivo* studies. We gathered studies investigated the same ASD behavioral phenotypes, namely behavioral development impairment for clothianidin, learning and memory deficit for imidacloprid, and depression-like behaviors and anxiety for glyphosate. We found a “high level of evidence” in rodents for an association between i) exposure to clothianidin and behavioral development impairment, ii) exposure to imidacloprid and learning and memory deficits, and iii) exposure to glyphosate and the presence of depression-like symptoms and anxiety, as presented in Table 5 (individual rating details are shown in tables S26 to S28).

Table 4. Risk of bias assessment according to the tiered approach risk of bias tool of the NTP/OHAT (NTP/OHAT 2019).

Epidemiological studies

In vivo studies

Response levels																	
Definitely low risk of bias	++																
Probably low risk of bias	+																
Probably high risk of bias	- NR																
Definitely high risk of bias	-																
Bias domains	Von Ehrenstein et al. 2019	Keil et al. 2014	Ait Bali et al. 2018	Cattani et al. 2017	Ait Bali et al. 2017	Bhaskar et al. 2017	Khalil et al. 2017	Gallegos et al. 2016	Godinho et al. 2016	Sano et al. 2016	Kara et al. 2015	Ozdemir et al. 2014	Udo et al. 2014	Tanaka 2012a	Tanaka 2012b	Moser et al. 2001	Tanaka 2001
Detection Bias [Key element]: can we be confident in the exposure characterization?	+	-	++	++	++	++	++	++	++	-	-	-	++	++	++	++	++
Detection Bias [Key element]: can we be confident in the outcome assessment?	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Confounding Bias [Key element]: did the study design or analysis account for important confounding and modifying variables?	+	+	NA														
Selection bias: did selection of study participants result in appropriate comparison groups? OR Was allocation to study groups adequately concealed (<i>for experimental studies in animals</i>)?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	NR	NR	+	+	+	+	+
Attrition/Exclusion Bias: were outcome data incomplete due to attrition or exclusion from analysis?	NA	NA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Reporting Bias:																	
• Selective reporting bias: were all measured outcomes reported?	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
• Conflict of Interest: was the study free of support from a company, study author, or other entity having a financial interest in any of the treatments studied?	+	+	NR	+	+	NR	NR	+	NR	+	+	NR	+	NR	+	NR	NR
Performance bias [key element]:																	
• were experimental conditions identical across study groups?	NA	NA	+	+	+	+	+	+	+	+	-	NR	++	+	+	++	+
• were research personnel blinded to the study groups during the study?	NA	NA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Summary tiered classification	T 1	T2	T1	T2	T2	T2	T1	T1	T1	T1	T1						

Table 5. Summary of results from the evaluation of the level of evidence from epidemiological and *in vivo* studies reporting associations between early exposure to pesticides other than organochlorines, organophosphates, pyrethroids and carbamates and ASD in children or ASD behavioral phenotypes in rodents based on the NTP/OHAT guidelines (NTP/OHAT 2019).

	Pesticides	Outcomes	Level of evidence
Epidemiological studies	Azoles Myclobutanil	ASD risk	Moderate
	Phosphonoglycine Glyphosate	ASD risk	Moderate
	Neonicotinoids Imidacloprid	ASD risk	Inadequate
<i>In vivo</i> studies	Neonicotinoids Clothianidin	behavioral development impairment	High
	Imidacloprid	Learning and memory deficits	High
	Phosphonoglycine Glyphosate	Depression-like and anxiety presence	High

IV-DISCUSSION

1- Summary of evidences

We identified 20 pesticide active substances, divided into 10 pesticide groups, which are in current use in Europe for which the levels are detectable in food and European individuals and which share similar toxicity mechanisms (neurotoxicity and/or thyrotoxicity, Table 1) with pesticides already considered to be probable ASD environmental risk factors (OPs, OCs, pyrethroids and carbamates). Among them, nine have both agricultural and domestic uses (diuron, cyproconazole, tebuconazole, thiabendazole, azoxystrobin, acetamiprid, imidacloprid, thiacloprid, and indoxacarb), six are exclusively agricultural (pyrimethanil, triadimenol, boscalid, myclobutanil, glyphosate, terbuthylazine) and five, exclusively domestics (isoproturon, fipronil, thiametoxam, dinotefuran, clothianidin). Among these pesticides, the European legislation distinguishes between plant protection products (used for crops and gardens) and biocides (for domestic use, except gardens), which explains why some are authorized for certain uses and not for others.

The 17 studies selected concerned eight pesticides (glyphosate, imidacloprid, clothianidin, myclobutanil, acetamiprid, tebuconazole, thiabendazole and fipronil) from four groups (azoles, neonicotinoids, phenylpyrazoles, and phosphonoglycines). The risk of bias was rated as “definitively low” or “probably low” for all studies. For the eligible pesticide, glyphosate and myclobutanil presented “moderate level of evidence” in their association with ASD risk in children and imidacloprid, an “inadequate level of evidence”. In rodents, clothianidin, imidacloprid and glyphosate showed a “high level of evidence” in their associations with altered behavior and learning and memory skills.

2- Epidemiological studies

Based on our inclusion criteria, no conclusion could be drawn from the existing literature about the relationships between early exposure to imidacloprid (neonicotinoid insecticide) and ASD risk in children. In fact, the level of evidence in the body of evidence was considered “inadequate” (Von Ehrenstein et al., 2019; Keil et al., 2014) meaning an insufficient number of evidence to draw a conclusion in favor or against this association. This finding highlights the need for more studies to better appreciate whether or not imidacloprid could increase ASD risk in children.

This review also showed that early exposure to myclobutanil (azole fungicide) and glyphosate (phosphonoglycine herbicide) increased ASD risk in children and level of evidence was “moderate”. This level of evidence was based on the results of a well-conducted study with a “probably low risk of bias” (Von Ehrenstein et al., 2019). The magnitude of the association was

limited to 6 to 27% increase in the risk of ASD in children from the general population environmentally exposed during the prenatal period compared to non-exposed children (Von Ehrenstein et al., 2019). Although well conducted, this study need to be compared in future to others ones to see if the finding is confirmed or not.

Globally, this review showed a lack of epidemiological studies on our pesticides of interest and ASD risk in children. Researchers should be encouraged to study in addition to OPs, OCs, pyrethroids and carbamates, at least imidacloprid, myclobutanil and glyphosate for a beginning in the framework of environmental risk factors of ASD in children.

3- *In vivo* studies

In rodents, imidacloprid appears to alter the spatial learning and consolidation of memory skills. The level of evidence in studies (Kara et al., 2015; Bhaskar et al., 2017) was evaluated as “high”, confirming the robustness of this finding. Studies for which we could not draw level of evidence also showed interesting results. A study (Ozdemir et al., 2014) with “probably low risk of bias” showed that clothianidin, another neonicotinoid insecticide, altered spatial learning and memory in rodents. Even we could not draw a level of evidence for this single study on clothianidin, its suggests a potential risk which should be verified by further studies. Contrarily with the three previous studies, another neonicotinoid insecticide, acetamiprid did not alter spatial learning ability in rodents (Sano et al. 2016). However, this result should be taken with caution because it was classified in Tier 2 in the bias risk assessment meaning plausible bias that raises some doubt about the results. This finding was similar to another study with “probably low risk of bias” conducted by Bhaskar et al. (2017) which found a non-significant alteration of working memory after exposed mice to imidacloprid. Godinho et al. (2016) demonstrated in a “probably low risk of bias” study, a loss of memory in rats exposed to fipronil (phenylpyrazole insecticide) suggesting the role plaid by this pesticide in the onset of a usual ASD phenotype (Pasciutto et al., 2015). Tebuconazole (azole fungicide) also seemed to alter memory in rodents (Moser et al. 2001); This study presented a “probably low risk of bias”.

Studies on clothianidin (Tanaka, 2012a; 2012b), reported behavioral developmental impairments in rodents. The level of evidences in the set of studies was “high” supporting the robustness of the findings. Another pesticide, thiabendazole (azole fungicide) appeared to induce an impairment in behavioral developmental in rodents (Tanaka, 2001) in a “probably low risk of bias” study. An increase of aggressive behaviors and hyperactivity were also observed when mice received acetamiprid (Sano et al. 2016). A last study (Udo et al. 2014) suggested that fipronil delayed reflexes in rodents.

A series of *in vivo* studies (Ait Bali et al., 2018; Ait Bali et al., 2017; Cattani et al., 2017; Gallegos et al., 2016) suggested that exposure to glyphosate (phosphonoglycine herbicide) induces in rodents, mood disorders, in particular depressive behaviors and this finding presented a “high level of confidence”.

Globally, azole fungicides, neonicotinoid and phenylpyrazole insecticides and phosphonoglycine herbicide appeared to alter variously core symptoms frequently found in the context of ASD in humans (Pasciutto et al., 2015). These findings should arouse the interest of researchers in investigating the effect of these pesticides in the ASD human context.

4- Pesticide groups without any evidence founded according to our inclusion criteria

In this systematic review, we found no epidemiological nor *in vivo* study based on our inclusion criteria for any of the six pesticide groups, anilino-pyrimidines (pyrimethanil), carboxamides (boscalid), oxadiazines (indoxacarb), strobilurins (azoxystrobin), triazines (terbuthylazine), or urea herbicides (diuron and isoproturon). Some of them share the same neurotoxicological mechanisms with the most studied pesticides OPs, OCs, pyrethroids and carbamates (Abreu-Villaça et al., 2016; Shelton et al., 2012), for which the association with ASD in the literature have been sufficiently demonstrated (Roberts et al., 2019; Schmidt et al., 2017; Brown et al., 2018; Keil et al., 2014; Shelton et al., 2014; Eskenazi et al., 2007; Roberts et al., 2007). However, lack of evidence does not exclude the potential harmfulness of these pesticides. It simply highlights the fact that much remains to be done for these pesticides in the context of ASD, at least experimentally for a start.

5- Strength and limitations of this systematic review

5.1- Strengths

One of the main strengths of this systematic review is the thorough selection process of pesticides through an exhaustive search within the two main European pesticide/chemical databases, the EU pesticides database

([http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-](http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.selection&language=EN)

[database/public/?event=activesubstance.selection&language=EN](http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.selection&language=EN)) and the ECHA database

(<https://echa.europa.eu>). Secondly, we focused on both agricultural and domestic pesticides,

helping to provide a global overview of environmental exposure to pesticides. Thirdly, many data crossings were performed with reports of an official European agency (EFSA) and findings of recent well-conducted European studies (Beranger et al., 2018; Dereumeaux et al., 2016). In contrast to many previous systematic reviews on pesticides, we also included *in vivo* studies in

rodents, which permitted us to have more evidences and suggestions on the effects of our pesticides of interest on the onset of ASD behavioral phenotypes commonly founded in the context of ASD in human (Pasciutto et al., 2015). Moreover, these ASD behavioral phenotypes in rodents are well-established prognostic factors of a non-favorable clinical evolution of ASD in children (Maski et al., 2011). Finally, for pesticides for which we rated the body of evidence, we were able to have a relevant assessment of the level of confidence to grant to selected articles.

5.2- Limitations

Some limitations in this review should be considered. The first is inherent to this systematic review, because even we focused on pesticides authorized in Europe, all included studies were exclusively carried out in the USA, more specifically in California. There is thus a true need to conduct researches in Europe because the possibility of extrapolating the American findings to the European context is limited. Firstly, pesticide exposure patterns may be different, independently of the pesticide group. Globally, exposure levels appear to be higher in the USA (Philippat et al., 2018; Millenson et al., 2017; Wagner-Schuman et al., 2015; Furlong et al., 2014; Eskenazi et al., 2007) than in Europe (Dereumeaux et al., 2018; Llop et al., 2017; Debost-Legrand et al., 2016). Secondly, some factors associated with a reduced ASD risk, such as preconceptional/pregnancy folic acid supplementation appears to be more prevalent in Europe than in the USA (Toivonen et al., 2018; National Center for Health Statistics, 2012). Finally, there may be a possible regional specificity in gene-environment interactions, leading to potential regional genetic vulnerability in favor of ASD onset during environmental exposure to pesticides (D'Amelio et al., 2005). So, more studies in Europe are needed to compare findings of American studies.

This review is related to the periodicity of pesticide use. We did not include banned pesticides even though some may be persistent in the environment and the population may still be exposed to them. We made this choice because additional precautionary measures are limited for these banned pesticides and we then preferred to focus on pesticides in current use that might still be modifiable risk factors of ASD.

Finally, *in vivo* studies were more common than epidemiological ones in this review and we cannot rule out that human exposure levels may be far different from and not comparable to those used for experimentation in rodents. However, studies focused on an oral route of exposure in rodents are the most relevant to support health risk in human (US EPA, 1998 and 2012).

V- CONCLUSION AND FUTURE DIRECTIONS

To our knowledge, this is the first systematic review on the relationship between exposure to anilino-pyrimidines, azoles, carboxamides, neonicotinoids, oxadiazines, phenylpyrazoles, phosphonoglycine, strobilurins, triazines and urea herbicides and ASD in children or ASD behavioral phenotypes in rodents. We found articles for only eight pesticides (glyphosate, imidacloprid, clothianidin, myclobutanil, acetamiprid, tebuconazole, thiabendazole and fipronil) gathered in four groups (azoles, neonicotinoids, phenylpyrazoles and phosphonoglycine) of the 10 selected. It then appears that novel hypotheses can be formulated about early exposure to these eight pesticides and ASD risk. The current level of evidence suggests that these compounds may be good candidates as environmental risk factors of ASD. Like OPs, OCs, pyrethroids and carbamates, these pesticides should systematically be included in the panel of chemicals that should be tested in future European studies investigating the question of environmental risk factors of ASD. In such future studies, a particular attention should be paid to glyphosate, for which the level of evidence for an association with the risk of ASD in children and/or ASD behavioral phenotypes in rodents was the most salient.

Other pesticide active substances from various groups (anilino-pyrimidines, carboxamides, oxadiazines, strobilurins, triazines and urea herbicides) were also identified as potential risk factors of ASD based on their toxicity mechanisms, but there is currently no evidence according to our inclusion criteria. Experimental *in vivo* studies are then needed first to determine whether these substances should also be investigated in future epidemiological studies carried out in the framework of the search of environmental risk factors of ASD.

Declarations of interest: The authors declare they have no actual or potential competing financial or personal interests.

CRedit authorship contribution statement

Jeanne Ongono: Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Validation Investigation, Writing - original draft, Writing - review & editing, Visualization. **Remi Béranger:** Methodology, Writing - review & editing, Visualization. **Amaria Baghdadi:** Conceptualization, Methodology, Validation, Writing - review & editing, Visualization, Supervision. **Marion Mortamais:** Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Validation, Investigation, Writing - original draft, Writing - review & editing, Visualization, Supervision.

Acknowledgements

The authors would like to thank Colette Boy and Philippe Antoine from the Autism Resource Center of Montpellier University Hospital for their help during the literature review.

REFERENCES

- Abdallah, M. W., Greaves-Lord, K., Grove, J., Nørgaard-Pedersen, B., Hougaard, D. M., & Mortensen, E. L. (2011). Psychiatric comorbidities in autism spectrum disorders: findings from a Danish Historic Birth Cohort. *European child & adolescent psychiatry*, 20(11-12), 599-601. doi: 10.1007/s00787-011-0220-2
- Abd-Elhakim, Y. M., Mohammed, H. H, and Mohamed, W. A. M. (2018). Imidacloprid Impacts on Neurobehavioral Performance, Oxidative Stress, and Apoptotic Events in the Brain of Adolescent and Adult Rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(51), 13513-13524. doi: 10.1021/acs.jafc.8b05793
- Abreu-Villaça, Y., and Levin, E. D. (2016). Developmental neurotoxicity of succeeding generations of insecticides. *Environment international*, 99:55-77. doi: 10.1016/j.envint.2016.11.019
- Ait Bali, Y., Ba-Mhamed, S., and Bennis, M. (2017). Behavioral and immunohistochemical study of the effects of subchronic and chronic exposure to glyphosate in mice. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 11, 146. doi:10.3389/fnbeh.2017.00146
- Ait bali, Y., Ba-M'hamed, S., Elhidar, N., Nafis, A., Soraa, N., and Bennis, M. (2018). Glyphosate based- herbicide exposure affects gut microbiota, anxiety and depression-like behaviors in mice. *Neurotoxicology and Teratology*, 67:44-49. doi: 10.1016/j.ntt.2018.04.002
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text revision). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Baxter, A. J., Brugha, A.T., Erskine, H.E., Scheurer, R.W., Vos, T., and Scott, J.G. (2015). The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med*, 45(3), 601-613. doi: 10.1017/S003329171400172X
- Becker, K., Müssig-Zufika, M., Conrad, A., Lüdecke, A., Schulz, C., Seiwert, M., and Kolossa-Gehring, M. (2008). German Environmental Survey for Children 2003/06 (GerES IV), Human Biomonitoring-Levels of Selected Substances in Blood and Urine of Children in Germany. Berlin: Umweltbundesamt.
- Beranger, R., Hardy, E. M., Dexet, C., Guldner, L., Zaros, C., Nougadère, A., ... Appenzeller, B. M. R. (2018). Multiple pesticide analysis in hair samples of pregnant French women:

Results from the ELFE national birth cohort. *Environment International*, 120, 43-53. doi: 10.1016/j.envint.2018.07.023

Bhaskar, R., Mishra, A. K., and Mohanty, B. (2017). Neonatal Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals Impairs Learning Behaviour by Disrupting Hippocampal Organization in Male Swiss Albino Mice. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 121(1), 44-52. doi: 10.1111/bcpt.12767

Bölte, S., Girdler, S., and Marschik, P. B. (2019). The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 76(7), 1275–1297. doi:10.1007/s00018-018-2988-4

Brown, A. S., Cheslack-Postava, K., Rantakokko, P., Kiviranta, H., Hinkka-Yli-Salomäki, S., McKeague, I. W., ... Sourander, A. (2018). Association of maternal insecticide levels with autism in offspring from a national birth cohort. *The American journal of psychiatry*, 175(11), 1094-1101. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17101129

Cattani, D., Acordi Cesconetto, P., Kruger Tavares, M., Parisotto, E. B., De Oliveira, P. A., Heinz Rieg, C. E., ... Zamoner, A. et al. (2017). Developmental exposure to glyphosate-based herbicide and depressive-like behavior in adult offspring: Implication of glutamate excitotoxicity and oxidative stress. *Toxicology*, 387 :67-80. doi: 10.1016/j.tox.2017.06.001

Cattani, D., de Liz Oliveira Cavalli, V. L., Heinz Rieg, C. E., Domingues, J. T., Dal-Cim, T., Tasca, C. I., ... Zamoner, A. (2014). Mechanisms underlying the neurotoxicity induced by glyphosate-based herbicide in immature rat hippocampus: involvement of glutamate excitotoxicity. *Toxicology*, 5, 320:34-45. doi: 10.1016/j.tox.2014.03.001

Černá, M., Krskova, A., Cejchanova, M., Spevackova, V. (2012). Human biomonitoring in the Czech Republic: an overview. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 215, 109-119. doi: 10.1016/j.ijheh.2011.09.007

D'Amelio, M., Ricci, I., Sacco, R., Liu, X., D'Agruma, L., Muscarella, L. A., ... Persico, A. M. (2005). Paraoxonase gene variants are associated with autism in North America, but not in Italy: possible regional specificity in gene–environment interactions. *Molecular Psychiatry*, 10: 1006-1016. doi:10.1038/sj.mp.4001714

de Souza, J. S., Kizys, M. M., da Conceição, R. R., Glebocki, G., Romano, R. M., Ortiga-Carvalho, T. M., ... Chiamolera, M. I. (2017). Perinatal exposure to glyphosate-based

herbicide alters the thyrotrophic axis and causes thyroid hormone homeostasis imbalance in male rats. *Toxicology*, 377, 25-37. doi: 10.1016/j.tox.2016.11.005

Debost-Legrand, A., Warembourg, C., Massart, C., Chevrier, C., Bonvallot, N., Monfort, C., ... Cordier, S. (2016). Prenatal exposure to persistent organic pollutants and organophosphate pesticides, and markers of glucose metabolism at birth. *Environmental Research*, 146, 207-17. doi: 10.1016/j.envres.2016.01.005

Dellapiazza, F., Vernhet, C., Blanc, N., Miot, S., Schmidt, R., & Baghdadli, A. (2018). Links between sensory processing, adaptive behaviours, and attention in children with autism spectrum disorder: A systematic review. *Psychiatry research*, 270, 78-88. doi: 10.1016/j.psychres.2018.09.023

Dereumeaux, C., Guldner, L., Saoudi, A., Pecheux, M., Crouy-Chanel (de), P., Bérat, B., ...Goria, S. (2016). Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011. Volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en oeuvre au sein de la cohorte Elfe. Tome 1: polluants organiques. Saint-Maurice: Santé publique France, 230 p.

Dereumeaux, C., Saoudi, A., Goria, S., Wagner, V., De Crouy-Chanel, P., Pecheux, M., ... Guldner, L. (2018). Urinary levels of pyrethroid pesticides and determinants in pregnant French women from the Elfe cohort. *Environment International*, 119: 89–99. doi: 10.1016/j.envint.2018.04.042

EFSA (European Food Safety Authority). (2018). The 2016 European Union report on pesticide residues in food. *EFSA Journal*, 16(7), 5348. Available from: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2018.EN-1454>

EFSA. (2013). Panel on Plant Protection Products and their Residues. Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile. *EFSA Journal*, 11(7):3293. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/3293>

Eskenazi, B., Marks, A. R., Bradman, A., Harley, K., Barr, D. B., Johnson, C., ... Jewell, N. P. (2007). Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environmental health perspectives*, 115(5), 792-8. doi: 10.1289/ehp.9828

- Furlong, M. A., Engel, S. M., Barr, D. B., and Wolff, M. S. (2014). Prenatal exposure to organophosphate pesticides and reciprocal social behavior in childhood. *Environment international*, 70, 125-31. doi: 10.1016/j.envint.2014.05.011
- Gallegos, C. R., Bartos, M., Bras, C., Gumilar, F., Antonelli, M. C., and Minettia, A. (2016). Exposure to a glyphosate-based herbicide during pregnancy and lactation induces neurobehavioral alterations in rat offspring. *NeuroToxicology*, 53, 20-28. doi: 10.1016/j.neuro.2015.11.015
- Ghisari, M., Long, M., Tabbo, A., and Bonefeld-Jørgensen, E. C. (2015). Effects of currently used pesticides and their mixtures on the function of thyroid hormone and aryl hydrocarbon receptor in cell culture. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 284(3),292-303. doi: 10.1016/j.taap.2015.02.004
- Godinho, A. F., de Oliveira Souza, A. C., Carvalho, C. C., Horta Daniel, D. F., De Fraia, D., Anselmo, F., ... Faria, C. A. Memory impairment due to fipronil pesticide exposure occurs at the GABAA receptor level, in rats. *Physiology & Behavior*,165, 28-34. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.06.035
- Grandjean, P., and Landrigan, P. J. (2006). Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet*, 368(9553), 2167-78. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69665-7
- Heyer, D. B. and Meredith, R. M. (2017). Environmental toxicology: Sensitive periods of development and neurodevelopmental disorders. *Neurotoxicology*, 58, 23-41. doi: 10.1016/j.neuro.2016.10.017
- Hill AB. 1965. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med* 58: 295-300.
- Hurley, P. M. (1998). Mode of carcinogenic action of pesticides inducing thyroid follicular cell tumors in rodents. *Environmental Health Perspectives*, 106(8), 437-45. doi: 10.1289/ehp.98106437
- Kalkbrenner, A. E., Schmidt, R. J., and Penlesky, A. C. (2014). Environmental chemical exposures and autism spectrum disorders: a review of the epidemiological evidence. *Current problems in pediatric and adolescent health care*, 44(10), 277–318. doi: 10.1016/j.cppeds.2014.06.001
- Kara, M., Yumrutas, O., Demir, C. F., Ozdemir, H. H., Bozgeyik, I., Coskun, S., ... Bal, R. (2015). Insecticide imidacloprid influences cognitive functions and alters learning

performance and related gene expression in a rat model. *International journal of experimental pathology*, 96(5), 332-7. doi: 10.1111/iep.12139

Keil, A. P., Daniels, J. L., & Hertz-Picciotto, I. (2014). 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: a global access science source*, 13(1), 3. doi:10.1186/1476-069X-13-3

Khalil, S. R., Awad, A., Mohammed, H. H. and Nassand, M. A. (2017). Imidacloprid insecticide exposure induces stress and disrupts glucose homeostasis in male rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. Volume 55, October 2017, Pages 165-174. doi: 10.1016/j.etap.2017.08.017

Landrigan, P. J., Lambertini, L., and Birnbaum, L. S. (2012). A research strategy to discover the environmental causes of autism and neurodevelopmental disabilities. *Environmental health perspectives*, 120(7), a258–a260. doi:10.1289/ehp.1104285

Leyfer, O. T., Folstein, S. E., Bacalman, S., Davis, N. O., Dinh, E., Morgan, J., et al. (2006). Comorbid psychiatric disorders in children with autism: Interview development and rates of disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36, 849–861. doi:10.1007/s10803-006-0123-0

Llop, S., Murcia, M., Iñiguez, C., Roca, M., González, L., Yusà, V., and Ballester, F. (2017). Distributions and determinants of urinary biomarkers of organophosphate pesticide exposure in a prospective Spanish birth cohort study. *Environmental health: a global access science source*, 16(1), 46. doi:10.1186/s12940-017-0255-z

Lyall, K., Croen, L. A., Sjödin, A., Yoshida, C. K., Zerbo, O., Kharrazi, M., and Windham, G. C. (2017). Polychlorinated Biphenyl and Organochlorine Pesticide Concentrations in Maternal Mid-Pregnancy Serum Samples: Association with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. *Environmental health perspectives*, 125(3), 474–480. doi:10.1289/EHP277

Lyall, K., Schmidt, R.J., and Hertz-Picciotto, I. (2014). Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *International Journal of Epidemiology*, 43(2), 443–64. doi: 10.1093/ije/dyt282

- Maski, K. P., Jeste, S. S., and Spence, S. J. (2011). Common neurological co-morbidities in autism spectrum disorders. *Current opinion in pediatrics*, 23(6), 609–615. doi:10.1097/MOP.0b013e32834c9282
- Matson, J. L. and Nebel-Schwalm, M. (2007). Assessing challenging behaviors in children with autism spectrum disorders: A review. *Research in Developmental Disabilities*, 28, 567–579. doi: 10.1016/j.ridd.2006.08.001
- Matson, J. L., Dempsey, T., Lovullo, S. V., & Wilkins, J. (2008). The effects of intellectual functioning on the range of core symptoms of autism spectrum disorders. *Research in Developmental Disabilities*, 29, 341–350. doi: 10.1016/j.ridd.2007.06.006
- Millenson, M. E., Braun, J. M., Calafat, A. M., Barr, D. B., Huang, Y. T., Chen, A., ... Yolton, K. (2017). Urinary organophosphate insecticide metabolite concentrations during pregnancy and children's interpersonal, communication, repetitive, and stereotypic behaviors at 8 years of age: The home study. *Environmental research*, 157, 9-16. doi: 10.1016/j.envres.2017.05.008
- Modabbernia, A., Velthorst, E., and Reichenberg, A. (2017). Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Molecular autism*, 8, 13. doi:10.1186/s13229-017-0121-4
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., and PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*, 6(7), e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
- Montoya, G. A., Strauss, V., Fabian, E., Kamp, H., Mellert, W., Walk, T., ... van Ravenzwaay, B. (2014). Mechanistic analysis of metabolomics patterns in rat plasma during administration of direct thyroid hormone synthesis inhibitors or compounds increasing thyroid hormone clearance. *Toxicology Letters*, 225(2), 240-51. doi: 10.1016/j.toxlet.2013.12.010
- Moser, V. C., Barone, S. Jr., Smialowicz, R. J., Harris, M. W., Davis, B. J., Overstreet, ...D., Chapin, R. E. (2001). The effects of perinatal tebuconazole exposure on adult neurological, immunological, and reproductive function in rats. *Toxicological Sciences*, 62(2), 339-52. doi: 10.1093/toxsci/62.2.339
- Moxon, M. (2003). Subchronic Neurotoxicity Study in Rats. Syngenta Crop Protection AG, Basel, Switzerland, Report No PR1228, GLP, Not Published, Syngenta File N° GS13529/1839

National Center for Health Statistics. (2012). Healthy people 2010: Final review. Hyattsville, Md.: U.S Dept of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics; Vol (PHS), 2012-1038

NTP/OHAT (National Toxicology Program/Office of Health Assessment Translation). Handbook for Conducting a Literature-Based Health Assessment Using OHAT Approach for Systematic Review and Evidence Integration. March 4, 2019. Office of Health Assessment and Translation (OHAT); Division of the National Toxicology Program National Institute of Environmental Health Sciences Office of Health

Ozdemir, H. H., Kara, M., Yumrutas, O., Uckardes, F., Eraslan, E., Demir, C. F., and Bal, R. (2014). Determination of the effects on learning and memory performance and related gene expressions of clothianidin in rat models. *Cognitive neurodynamics*, 8(5), 411-6. doi: 10.1007/s11571-014-9293-1

Pasciuto, E., Borrie, S. C., Kanellopoulos, A. K., Santos, A. R., Cappuyns, E., D'Andrea, L., ...Bagni, C. (2015). Autism Spectrum Disorders: Translating human deficits into mouse behavior. *Neurobiology of Learning and Memory*, 124, 71-87. doi: 10.1016/j.nlm.2015.07.013

Philippat, C., Barkoski, J., Tancredi, D. J., Elms, B., Barr, D. B., Ozonoff, S., ... Hertz-Picciotto, I. (2018). Prenatal exposure to organophosphate pesticides and risk of autism spectrum disorders and other non-typical development at 3 years in a high-risk cohort. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 221(3), 548-555. doi: 10.1016/j.ijheh.2018.02.004

Ramos, J. J., Huetos, O., González, S., Esteban, M., Calvo, E., Pérez- Gómez, B., Castaño, A. (2017). Organochlorinated pesticides levels in a representative sample of the Spanish adult population: the Bioambient.es project. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 220, 217-226. doi: 10.1016/j.ijheh.2016.10.005

Roberts, E. M., English, P. B., Grether, J. K., Windham, G. C., Somberg, L., and Wolff, C. (2007). Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environmental health perspectives*, 115(10), 1482-9. doi: 10.1289/ehp.10168

Roberts, J. R., Dawley, E. H., and Reigart, J. R. (2019). Children's low-level pesticide exposure and associations with autism and ADHD: a review. *Pediatric Research*, 85(2), 234-241. doi: 10.1038/s41390-018-0200-z

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

doi:10.1038/tp.2014.4

Sagiv, S. K., Harris, M. H., Gunier, R. B., Kogut, K. R., Harley, K. G., Deardorff, J., ... Eskenazi, B. (2018). Prenatal Organophosphate Pesticide Exposure and Traits Related to Autism Spectrum Disorders in a Population Living in Proximity to Agriculture. *Environmental health perspectives*, 126(4), 047012. doi:10.1289/EHP2580

Environmental health perspectives, 126(4), 047012. doi:10.1289/EHP2580

Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Hultman, C., Larsson, H., & Reichenberg, A. (2017). The Heritability of Autism Spectrum Disorder. *JAMA*, 318(12), 1182–1184.

doi:10.1001/jama.2017.12141

Sano, K., Isobe, T., Yang, J., Win-Shwe, T. T., Yoshikane, M., Nakayama, S. F., ... Maekawa, F. (2016). In utero and Lactational Exposure to Acetamiprid Induces Abnormalities in Socio-Sexual and Anxiety-Related Behaviors of Male Mice. *Frontiers in neuroscience*, 10, 228. doi:10.3389/fnins.2016.00228

Frontiers in neuroscience, 10, 228. doi:10.3389/fnins.2016.00228

Schmidt, R. J., Kogan, V., Shelton, J. F., Delwiche, L., Hansen, R. L., Ozonoff, S., ... Volk, H. E. (2017). Combined prenatal pesticide exposure and folic acid intake in relation to autism spectrum disorder. *Environmental health perspectives*, 125(9), 097007. doi:10.1289/EHP604

Schroijen, C., Baeyens, W., Schoeters, G., Den Hond, E., Koppen, G., Bruckers, L., ... Van Larebeke, N. (2008). Internal exposure to pollutants measured in blood and urine of Flemish adolescents in function of area of residence. *Chemosphere*, 71, 1317-1325. doi:

10.1016/j.chemosphere.2007.11.053

Sekeroglu, V., Sekeroglu, Z. A., and Demirhan, E. (2014). Effects of commercial formulations of deltamethrin and/or thiacloprid on thyroid hormone levels in rat serum. *Toxicology and Industrial Health*, 30(1), 40-6. doi: 10.1177/0748233712448114

Toxicology and Industrial Health, 30(1), 40-6. doi: 10.1177/0748233712448114

Shelton, J. F., Hertz-Picciotto, I., and Pessah, I. N. (2012). Tipping the balance of autism risk: potential mechanisms linking pesticides and autism. *Environmental health perspectives*, 120(7), 944-951. doi:10.1289/ehp.1104553

Shelton, J.F., Geraghty, E.M., Tancredi, D.J., Delwiche, L.D., Schmidt, R.J., Ritz, B., ...Hertz-Picciotto, I. (2014). Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environmental Health Perspectives*, 122(10), 1103-1109. doi: 10.1289/ehp.1307044

Tanaka, T. (2001). Reproductive and neurobehavioural effects of thiabendazole administered to mice in the diet. *Food Additives & Contaminants*, 18(5), 375-383. doi: 10.1080/02652030118327

Tanaka, T. (2012a). Reproductive and Neurobehavioral Effects of Clothianidin Administered to Mice in the Diet. *Birth Defects Research Part B Developmental and Reproductive Toxicology*, 95, 151-159. doi: 10.1002/bdrb.20349

Tanaka, T. (2012b). Effects of maternal clothianidin exposure on behavioral development in F1 generation mice. *Toxicology and Industrial Health*, 28(8), 697-707. doi: 10.1177/0748233711422726

Tariba Lovaković, B., Pizent, A., Kašuba, V., Kopjar, N., Micek, V., Mendaš, G., ... Želježić, D. (2017). Effects of sub-chronic exposure to terbuthylazine on DNA damage, oxidative stress and parent compound/metabolite levels in adult male rats. *Food and Chemical Toxicology*, (Pt A), 93-103. doi: 10.1016/j.fct.2017.07.046

Toivonen, K. I., Lacroix, E., Flynn, M., Ronksley, P. E., Oinonen, K. A., Metcalfe, A., and Campbell, T. S. (2018). Folic acid supplementation during the preconception period: A systematic review and meta-analysis. *Preventive Medicine*, 114, 1-17. doi: 10.1016/j.ypmed.2018.05.023

Udo, M. S. B., Sandini, T. M., Reis, T. M., Bernardi, M. M., and Spinosa, H. S. (2014). Prenatal exposure to a low fipronil dose disturbs maternal behavior and reflex development in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 45, 27-33. doi: 10.1016/j.ntt.2014.05.010

United States Environmental Protection Agency (US EPA). (1998). Health effects test guidelines; OPPTS 870.6300; Developmental neurotoxicity study. EPA 712-C-98-239, Washington, DC. Available from:

<https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi/P100IRWO.PDF?Dockey=P100IRWO.PDF>

United States Environmental Protection Agency (US EPA)- Agency Office of Pesticide Programs (2012). Guidance for considering and using open literature toxicity studies to support human health risk assessment. Procedures for reviewing relevant effects data published in the open literature for use in OPP's human health risk assessments. Available from: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-07/documents/lit-studies.pdf>

Von Ehrenstein, O. S., Ling, C., Cui, X., Cockburn, M., Park, A. S., Yu, F., ... Ritz, B. (2019). Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in

children: population based case-control study. *British Medical Journal*, 364, 1962. doi: 10.1136/bmj.1962

Wagner-Schuman, M., Richardson, J. R., Auinger, P., Braun, J. M., Lanphear, B. P., Epstein, J. N., ... Froehlich, T. E. (2015). Association of pyrethroid pesticide exposure with attention-deficit/hyperactivity disorder in a nationally representative sample of U.S. children.

Environmental health: a global access science source, 14, 44. doi:10.1186/s12940-015-0030-y

Wechsler, D. (2003). *Wechsler Intelligence Scale for Children - Fourth Edition (WISC-IV) Administration and Scoring Manual*. San Antonio, TX: Harcourt Assessment Incorporated.

CRedit authorship contribution statement

Jeanne Ongono: Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Validation Investigation, Writing - original draft, Writing - review & editing, Visualization. **Remi Béranger:** Methodology, Writing - review & editing, Visualization. **Amaria Baghdadli:** Conceptualization, Methodology, Validation, Writing - review & editing, Visualization, Supervision. **Marion Mortamais:** Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Validation, Investigation, Writing - original draft, Writing - review & editing, Visualization, Supervision.

ANNEXE 4 : Proximité résidentielle aux parcelles agricoles et comportements adaptatifs des enfants avec trouble du spectre de l'autisme, résultats supplémentaires et analyses de sensibilité

1. Résultats descriptifs supplémentaires

Tableau S1. Comparaison des principales caractéristiques entre les enfants de la population de l'étude (n=183) et celle des exclus (n=706) de la cohorte ELENA.

Caractéristiques	Population d'étude (n=183)	Population exclue (n=706)	P value*
Age à l'inclusion (années)	5,88 (3,28)	6,00 (3,38)	0,596
Sexe			0,059
Garçons	142 (78%)	590 (84%)	
Filles	41 (22%)	116 (16%)	
Quotient intellectuel (QI)		n=612	0,004
QI	76,9 (28,9)	70,1 (27,9)	
Statut déficient intellectuel (DI)		n=612	0,009
DI	71 (39%)	305 (50%)	
Non DI	112 (61%)	307 (50%)	
Niveau d'études le plus élevé des parents dans le foyer		n=552	0,489
≤Secondaire	49 (27%)	160 (29%)	
Universitaire	134 (73%)	392 (71%)	
Score VABS-II		n=674	
Communication	73,0 (15,8)	68,7 (15,0)	0,001
Compétences de la vie quotidienne	74,8 (13,6)	72,8 (12,8)	0,064
Socialisation	71,8 (11,3)	69,1 (10,57)	0,003
ADOS-CSS	n=150	n=604	0,043
ADOS-CSS	6,8 (1,83)	7,1 (1,99)	
Sévérité du TSA	n=150	n=604	0,098
TSA léger (ADOS-CSS : 1-4)	15 (10%)	72 (12%)	
TSA modéré (ADOS-CSS : 5-7)	82 (55%)	271 (45%)	
TSA sévère (ADOS-CSS>7)	53 (35%)	261 (43%)	
Niveau d'information (autodéclaré) des parents sur le TSA	n=157	n=308	0,877
Excellent	10 (6%)	22 (7%)	
Bon	76 (48%)	137 (44%)	
Insuffisant	62 (40%)	129 (42%)	

	Très insuffisant	9 (6%)	20 (7%)	
Formation des parents lors d'ateliers sur le TSA		n=158	n=308	0,060
	Oui	44 (28%)	62 (20%)	
	Non	114 (72%)	246 (80%)	
Membre d'une association sur le TSA		n=158	n=312	0,584
	Oui	29 (18%)	51 (16%)	
	Non	129 (82%)	261 (84%)	

Abréviations :

TSA : trouble du spectre autistique

ADOS-CSS: « ADOS Calibrated Severity Scores ». Il mesure la sévérité du TSA sur une échelle de 1 à 10 avec 10 pour les tableaux les plus graves³⁵⁰

* Tests de Wilcoxon ou de Student pour les variables quantitatives et test de Chi2 pour les variables qualitatives.

Tableau S2. Comparaison des principales caractéristiques entre la population d'étude (n=183) et la sous-population "hyperurbaine"^a exclue de l'étude (n=41) sur les associations entre les expositions prénatales aux parcelles agricoles pendant la grossesse et les comportements adaptatifs des enfants avec TSA de la cohorte ELENA.

Caractéristiques	Population d'étude (n=183)	Sous-population "hyperurbaine" exclue de l'étude (n=41)	P-valeur***
Age à l'inclusion (années)	6,1 (3,5)	6,3 (3,4)	<0,0001
Sexe			0,950
	Garçon	142 (78%)	32 (78%)
	Filles	41 (22%)	9 (22%)
Quotien intellectuel (QI)			
	QI	76,9 (28,9)	75,5 (30,2)
Statut déficient intellectuel (DI)			0,979
	DI	71 (39%)	16 (39%)
	Non DI	112 (61%)	25 (61%)
Scores VABS-II			
	Communication	73,0 (15,8)	70,9 (14,0)
	Compétences de la vie quotidienne	74,8 (13,6)	73,2 (11,8)
	Socialisation	71,8 (11,3)	69,6 (11,0)
Score total d'exposition (tous types de cultures confondus)	29% (27%)	0	-
Score d'exposition au groupe de cultures 1 *	12% (21%)	0	-

Score d'exposition au groupe de cultures 2**	17% (21%)	0	-
---	-----------	---	---

Abréviations: TSA = trouble du spectre autistique; VABS-II = Vineland Adaptive Behavior Scales 2^e édition; **a:** Le statut « **hyperurbain** » était défini par le fait d'avoir plus de 99% de zone artificialisée dans un rayon de 500m autour du domicile

* **Groupe de cultures 1** : Vignobles & vergers et petits fruits, selon la classification Corine Land Cover (CLC ; Ministère de l'Environnement, Service des Statistiques et de l'Observation, échelle 1 : 100 000).

** **Groupe de cultures 2** : terres arables hors périmètres d'irrigation + cultures annuelles associées à des cultures permanentes + surfaces essentiellement agricoles, interrompues par des espaces naturels importants, selon la classification Corine Land Cover (CLC ; Ministère de l'Environnement, Service des Statistiques et de l'Observation, échelle 1 : 100 000).

*** Tests de Wilcoxon ou de Student pour les variables quantitatives et test de Chi2 pour les variables qualitatives.

2. Analyses de sensibilité

Tableau S3. Associations [β (IC95%)], entre chaque augmentation de 20% dans le score total d'exposition aux parcelles agricoles dans un rayon de 1000m autour des domiciles maternels pendant la grossesse et les scores^a à la VABS-II des enfants avec TSA de la cohorte ELENA (n=158).

Score total d'exposition aux parcelles agricoles	Score VABS-II		
	TSA sans DI		
	Communication β (IC95%)	Compétences de la vie quotidienne β (IC95%)	Socialisation β (IC95%)
Modèle 3*	-2,90 (-5,06 à -0,74)	-1,88 (-3,74 à -0,01)	-1,34 (-3,13 à 0,44)
	TSA avec DI		
	Communication β (IC95%)	Compétences de la vie quotidienne β (IC95%)	Socialisation β (IC95%)
Modèle 3*	1,18 (-1,69 à 4,06)	0,86 (-1,70 à 3,43)	0,04 (-1,84 à 1,92)

Tableau S4. Associations [β (IC95%)], entre chaque augmentation de 20% dans le score total d'exposition aux parcelles agricoles dans un rayon de 1000m autour des domiciles pendant les deux premières années de vie et les scores^a à la VABS-II des enfants avec TSA de la cohorte ELENA (n=168).

Score total d'exposition aux parcelles agricoles	Score VABS-II		
	TSA sans DI		
	Communication β (IC95%)	Compétences de la vie quotidienne β (IC95%)	Socialisation β (IC95%)
Modèle 3*	-2,36 (-4,33 à -0,38)	-1,49 (-3,17 à 0,18)	-1,30 (-2,88 à 0,29)
	TSA avec DI		
	Communication β (IC95%)	Compétences de la vie quotidienne β (IC95%)	Socialisation β (IC95%)
Modèle 3*	2,25 (-0,63 à 5,13)	2,03 (-0,32 à 4,39)	0,21 (-1,57 à 1,98)

* **Analyse de sensibilité, modèle 3** : modèle 2 + supplémentation maternelle en acide folique (oui/non), consommation d'alcool (oui/non), tabagisme (oui/non) pendant la grossesse, saison de naissance de l'enfant (printemps, été, automne, hiver), centre de recrutement de la cohorte ELENA (Occitanie, Auvergne-Rhône-Alpes, Ile-de-France, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Nouvelle Aquitaine, Grand Est)

a: les Bêta négatifs indiquent une altération des comportements adaptatifs

Associations entre scores d'expositions aux sous-groupes de cultures et scores à la VABS-II

Table S5. Associations [β (IC95%)], entre chaque augmentation de 20% dans le score d'exposition aux cultures du groupe 1* dans un rayon de 1000m autour des domiciles pendant la grossesse et les scores^a à la VABS-II des enfants avec TSA de la cohorte ELENA (n=183).

Score d'exposition aux cultures du groupe 1*	Scores VABS-II		
	Communication β (IC95%)	Compétences de la vie quotidienne β (IC95%)	Socialisation β (IC95%)
TSA sans DI			
Modèle brute			
Score d'exposition \leq médiane	Ref	Ref	Ref
Score d'exposition $>$ médiane	-0,60 (-5,99 à 4,78)	-0,22 (-4,77 à 4,33)	-1,14 (-5,12 à 2,84)
Modèle ajusté			
Score d'exposition \leq médiane	Ref	Ref	Ref
Score d'exposition $>$ médiane	-0,46 (-5,70 à 4,79)	-0,98 (-5,70 à 3,75)	-0,97 (-5,05 à 3,12)
TSA avec DI			
Modèle brute			
Score d'exposition \leq médiane	Ref	Ref	Ref
Score d'exposition $>$ médiane	4,53 (-1,47 à 10,52)	1,16 (-4,83 à 7,16)	2,15 (-2,99 à 7,29)
Modèle ajusté			
Score d'exposition \leq médiane	Ref	Ref	Ref
Score d'exposition $>$ médiane	5,81 (-0,23 à 11,85)	2,03 (-4,07 à 8,12)	3,76 (-1,10 à 8,61)

Abréviations: TSA = trouble du spectre autistique; VABS-II = Vineland Adaptive Behavior Scales 2^e édition;

a: les Bêta négatifs indiquent une altération des comportements adaptatifs

Modèle brute: non ajusté

Modèle ajusté: sur sexe de l'enfant (garçon, fille), âge de l'enfant à l'inclusion dans la cohorte ELENA (\leq médiane, $>$ médiane), niveau d'étude des parents le plus élevé (\leq secondaire, universitaire)

* **cultures du groupe 1:** Vignobles & vergers et petits fruits, selon la classification Corine Land Cover (CLC ; Ministère de l'Environnement, Service des Statistiques et de l'Observation, échelle 1 : 100 000).

Table S6. Associations [β (IC95%)], entre chaque augmentation de 20% dans le score d'exposition aux cultures du groupe 2* dans un rayon de 1000m autour des domiciles pendant la grossesse et les scores^a à la VABS-II des enfants avec TSA de la cohorte ELENA (n=183).

Score d'exposition aux cultures du groupe2*	Scores VABS-II		
	Communication β (IC95%)	Compétences de la vie quotidienne β (IC95%)	Socialisation β (IC95%)
TSA sans DI			
Modèle brute			
Score d'exposition \leq médiane	Ref	Ref	Ref
Score d'exposition $>$ médiane	-3,08 (-8,29 à 2,13)	-0,21 (-4,64 à 4,22)	0,46 (-3,42 à 4,35)
Modèle ajusté			
Score d'exposition \leq médiane	Ref	Ref	Ref
Score d'exposition $>$ médiane	-2,43 (-7,51 à 2,64)	-0,71 (-5,30 à 3,87)	1,27 (-2,68 à 5,23)
TSA avec DI			
Modèle brute			
Score d'exposition \leq médiane	Ref	Ref	Ref
Score d'exposition $>$ médiane	0,12 (-6,04 à 6,29)	4,51 (-1,47 à 10,49)	0,33 (-4,90 à 5,56)
Modèle ajusté			
Score d'exposition \leq médiane	Ref	Ref	Ref
Score d'exposition $>$ médiane	-1,62 (-7,93 à 4,68)	3,98 (-2,16 à 10,13)	-1,26 (-6,29 à 3,76)

Abréviations: TSA = trouble du spectre autistique; VABS-II = Vineland Adaptive Behavior Scales 2^e édition;

a: les Bêta négatifs indiquent une altération des comportements adaptatifs

Modèle brute: non ajusté

Modèle ajusté: sur sexe de l'enfant (garçon, fille), âge de l'enfant à l'inclusion dans la cohorte ELENA (\leq médiane, $>$ médiane), niveau d'étude des parents le plus élevé (\leq secondaire, universitaire)

* **cultures du groupe 2:** terres arables hors périmètres d'irrigation + cultures annuelles associées à des cultures permanentes + surfaces essentiellement agricoles, interrompues par des espaces naturels importants, selon la classification Corine Land Cover (CLC ; Ministère de l'Environnement, Service des Statistiques et de l'Observation, échelle 1 : 100 000).

Table S7. Associations [β (IC95%)], entre chaque augmentation de 20% dans le score d'exposition aux cultures du groupe 1* dans un rayon de 1000m autour des domiciles pendant Les deux premières années de vie et les scores^a à la VABS-II des enfants avec TSA de la cohorte ELENA (n=193).

Score d'exposition aux cultures du groupe 1*	Scores VABS-II		
	Communication β (IC95%)	Compétences de la vie quotidienne β (IC95%)	Socialisation β (IC95%)
TSA sans DI			
Modèle brute			
Score d'exposition \leq médiane	Ref	Ref	Ref
Score d'exposition $>$ médiane	-1,63 (-6,86 à 3,61)	-0,27 (-4,70 à 4,17)	-0,52 (-4,38 à 3,34)
Modèle ajusté			
Score d'exposition \leq médiane	Ref	Ref	Ref
Score d'exposition $>$ médiane	-1,68 (-6,78 à 3,42)	-0,68 (-5,22 à 3,86)	-0,39 (-4,29 à 3,50)
TSA avec DI			
Modèle brute			
Score d'exposition \leq médiane	Ref	Ref	Ref
Score d'exposition $>$ médiane	6,10 (0,10 à 12,10)	4,13 (-1,57 à 9,83)	1,69 (-3,13 à 6,50)
Modèle ajusté			
Score d'exposition \leq médiane	Ref	Ref	Ref
Score d'exposition $>$ médiane	6,86 (0,95 à 12,77)	4,93 (-0,63 à 10,49)	2,57 (-1,91 à 7,04)

Abréviations: TSA = trouble du spectre autistique; VABS-II = Vineland Adaptive Behavior Scales 2^e édition;

a: les Bêta négatifs indiquent une altération des comportements adaptatifs

Modèle brute: non ajusté

Modèle ajusté: sur sexe de l'enfant (garçon, fille), âge de l'enfant à l'inclusion dans la cohorte ELENA (\leq médiane, $>$ médiane), niveau d'étude des parents le plus élevé (\leq secondaire, universitaire)

* **cultures du groupe 1:** Vignobles & vergers et petits fruits, selon la classification Corine Land Cover (CLC ; Ministère de l'Environnement, Service des Statistiques et de l'Observation, échelle 1 : 100 000).

Table S8. Associations [β (IC95%)], entre chaque augmentation de 20% dans le score d'exposition aux cultures du groupe 2* dans un rayon de 1000m autour des domiciles pendant Les deux premières années de vie et les scores^a à la VABS-II des enfants avec TSA de la cohorte ELENA (n=193).

Score d'exposition aux cultures du groupe 2*	Scores VABS-II		
	Communication β (IC95%)	Compétences de la vie quotidienne β (IC95%)	Socialisation β (IC95%)
TSA sans DI			
Modèle brute			
Score d'exposition \leq médiane	Ref	Ref	Ref
Score d'exposition $>$ médiane	-2,93 (-8,01 à 2,15)	-1,09 (-5,41 à 3,23)	-0,07 (-3,84 à 3,69)
Modèle ajusté			
Score d'exposition \leq médiane	Ref	Ref	Ref
Score d'exposition $>$ médiane	-2,04 (-7,02 à 2,94)	-1,31 (-5,75 à 3,13)	0,68 (-3,12 à 4,49)
TSA avec DI			
Modèle brute			
Score d'exposition \leq médiane	Ref	Ref	Ref
Score d'exposition $>$ médiane	0,48 (-5,68 à 6,64)	1,51 (-4,25 à 7,28)	-1,01 (-5,84 à 3,82)
Modèle ajusté			
Score d'exposition \leq médiane	Ref	Ref	Ref
Score d'exposition $>$ médiane	-0,60 (-6,77 à 5,56)	0,70 (-5,01 à 6,42)	-2,06 (-6,58 à 2,46)

Abréviations: TSA = trouble du spectre autistique; VABS-II = Vineland Adaptive Behavior Scales 2^e édition;

a: les Bêta négatifs indiquent une altération des comportements adaptatifs

Modèle brute: non ajusté

Modèle ajusté: sur sexe de l'enfant (garçon, fille), âge de l'enfant à l'inclusion dans la cohorte ELENA (\leq médiane, $>$ médiane), niveau d'étude des parents le plus élevé (\leq secondaire, universitaire)

* **cultures du groupe 2:** terres arables hors périmètres d'irrigation + cultures annuelles associées à des cultures permanentes + surfaces essentiellement agricoles, interrompues par des espaces naturels importants, selon la classification Corine Land Cover (CLC ; Ministère de l'Environnement, Service des Statistiques et de l'Observation, échelle 1 : 100 000).

Associations entre les scores d'expositions aux parcelles agricoles dans un rayon de 500m autour des domiciles et les scores à la VABS-II

➤ Période de grossesse

Table S9. Associations [β (IC95%)], entre chaque augmentation de 20% dans le score total d'exposition aux parcelles agricoles dans un rayon de 500m autour des domiciles pendant la grossesse et les scores^a à la VABS-II des enfants avec TSA de la cohorte ELENA (n=183).

Score total d'exposition aux parcelles agricoles	Score VABS-II		
	TSA sans DI		
	Communication β (IC95%)	Compétences de la vie quotidienne β (IC95%)	Socialisation β (IC95%)
Modèle brute	-2,73 (-4,89 à -0,58)	-0,81 (-2,69 à 1,07)	-1,65 (-3,28 à -0,02)
Modèle ajusté	-2,38 (-4,47 à -0,29)	-0,97 (-2,90 à 0,97)	-1,41 (-3,07 à 0,26)
	TSA avec DI		
	Communication β (IC95%)	Compétences de la vie quotidienne β (IC95%)	Socialisation β (IC95%)
Modèle brute	0,27 (-2,04 à 2,59)	0,83 (-1,45 à 3,10)	0,96 (-0,99 à 2,91)
Modèle ajusté	0,06 (-2,25 à 2,36)	0,65 (-1,61 à 2,91)	0,67 (-1,16 à 2,49)

Modèle brute: non ajusté

Modèle ajusté : sur sexe de l'enfant (garçon, fille), âge de l'enfant à l'inclusion dans la cohorte ELENA (\leq médiane, $>$ médiane), niveau d'étude des parents le plus élevé (\leq secondaire, universitaire)

a: les Bêta négatifs indiquent une altération des comportements adaptatifs

TSA : Trouble du spectre autistique

VABS-II: Vineland Adaptive Behavior Scales 2^e édition

➤ **Deux premières années de vie**

Tableau S10. Associations [β (IC95%)], entre chaque augmentation de 20% dans le score total d'exposition aux parcelles agricoles dans un rayon de 500m autour des domiciles pendant la grossesse et les scores^a à la VABS-II des enfants avec TSA de la cohorte ELENA (n=193).

Score total d'exposition aux parcelles agricoles	Score VABS-II		
	TSA sans DI		
	Communication β (IC95%)	Compétences de la vie quotidienne β (IC95%)	Socialisation β (IC95%)
Modèle brute	-1,40 (-3,29 à 0,48)	-0,47 (-2,07 à 1,14)	-1,55 (-2,92 à -0,18)
Modèle ajusté	-1,41 (-3,23 à 0,42)	-0,59 (-2,23 à 1,05)	-1,39 (-2,78 à -0,01)
	TSA avec DI		
	Communication β (IC95%)	Compétences de la vie quotidienne β (IC95%)	Socialisation β (IC95%)
Modèle brute	0,29 (-2,14 à 2,72)	0,98 (-1,29 à 3,25)	0,80 (-1,10 à 2,70)
Modèle ajusté	-0,04 (-2,47 à 2,39)	0,79 (-1,46 à 3,03)	0,57 (-1,22 à 2,36)

Modèle brute: non ajusté

Modèle ajusté : sur sexe de l'enfant (garçon, fille), âge de l'enfant à l'inclusion dans la cohorte ELENA (\leq médiane, $>$ médiane), niveau d'étude des parents le plus élevé (\leq secondaire, universitaire)

a: les Bêta négatifs indiquent une altération des comportements adaptatifs

TSA : Trouble du spectre autistique

VABS-II: Vineland Adaptive Behavior Scales 2^e édition

ANNEXE 5 : expositions prénatales a la pollution particulaire de l'air ambiant et risque de trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant, résultats supplémentaires et analyses de sensibilité

Tableau S11. Comparaison des caractéristiques principales [n (%) ou moyenne (écart-type)] entre les cas inclus et exclus de notre étude.

Caractéristiques	Cas inclus (n=126)		Cas exclus (n=75)		P-valeur*
	Moyenne (ET)	N (%)	Moyenne (ET)	N (%)	
Sexe					0,718
Garçons	-	105 (83%)	-	61 (81%)	
Filles	-	21 (17%)	-	14 (19%)	
Saison de naissance					<0,0001
Printemps	-	32 (25%)	-	17 (23%)	
Eté	-	29 (23%)	-	22 (29%)	
Automne	-	26 (21%)	-	36 (48%)	
Hiver	-	39 (31%)	-	0 (0%)	
Statut urbain/rural des adresses de résidence pendant la grossesse					0,026
Urbain	-	113 (90%)	-	53 (71%)	
Rural	-	13 (10%)	-	15 (20%)	
Données manquantes	-	-	-	7 (9%)	
Expositions aux PM pendant la grossesse			n=55		
PM2,5	16,87 (7,70)	-	14,51 (3,21)	-	0,030
PM10	23,95 (9,08)	-	20,81 (5,16)	-	0,013

Naissance à terme (≥37 semaines d'aménorrhées)						0,385
Oui	-	117(93%)	-	8 (11%)		
Non	-	9 (7%)	-	67 (89%)		
Plus haut niveau d'étude des parents dans le foyer						0,060
≤Secondaire	-	31 (25%)	-	4 (5%)		
Universitaire	-	95 (75%)	-	29 (39%)		
Données manquantes	-	-	-	42 (56%)		

Abréviations. ET : écart-type ; Min : minimum ; Max : maximum ; TSA : Trouble du spectre de l'autisme ; * Test de Student/Chi2

Tableau S12. OR (IC95%) de TSA associé à chaque augmentation d'un intervalle interquartile des expositions aux PM_{2,5} et PM₁₀ pendant la grossesse (population des cas limitée aux enfants ayant des données d'expositions aux PM aux trois trimestres de grossesse).

Polluants				
	n cas / témoins	Modèle brute OR (IC95%)	Modèle 1 OR (IC95%)	Modèle 2 OR (IC95%)
PM_{2,5}	111 / 444	0,67 (0,48 - 0,95)	0,46 (0,30 - 0,70)	0,44 (0,29 - 0,69)
PM₁₀	111 / 444	0,81 (0,54 - 1,22)	0,62 (0,39 - 0,90)	0,61 (0,37 - 0,98)

Intervalle interquartile (IQR) des PM_{2,5}=3,88 µg/m³ ; IQR des PM₁₀=6,57 µg/m³

Les cas et témoins sont appariés sur l'année de naissance, le sexe et la région de naissance

Modèle 1 : ajusté sur l'âge gestationnel (<37 SA, ≥37 SA), la saison de naissance de l'enfant (printemps, été, automne, hiver), statut urbain/rural des adresses de résidence pendant la grossesse.

Modèle 2 : modèle 1 + âge de la mère, âge du père à la naissance de l'enfant, plus haut niveau d'étude des parents dans le foyer (≤secondaire, universitaire), supplémentation maternelle en acide folique pendant la grossesse (oui/non).

Tableau S13. OR (IC95%) de TSA associé à chaque augmentation d'un intervalle interquartile des expositions aux PM_{2,5} et PM₁₀ pendant la grossesse (population des cas limitées aux enfants nés entre 2010 et 2012, correspondant à l'année de naissance des témoins ± 1an).

Polluants				
	Nombre de cas/témoins	Modèle brute OR (IC95%)	Modèle 1 OR (IC95%)	Modèle 2 OR (IC95%)
PM_{2,5}	74 / 296	1,09 (0,72 - 1,64)	1,02 (0,65 - 1,62)	0,91 (0,55 - 1,52)
PM₁₀	74 / 296	1,09 (0,66 - 1,79)	0,99 (0,58 - 1,68)	0,82 (0,46 - 1,48)

Intervalle interquartile (IQR) des PM_{2,5}=4,20 µg/m³ ; IQR des PM₁₀=6,87 µg/m³

Les cas et témoins sont appariés sur l'année de naissance, le sexe et la région de naissance

Modèle 1 : ajusté sur l'âge gestationnel (<37 SA, ≥37 SA), la saison de naissance de l'enfant (printemps, été, automne, hiver), statut urbain/rural des adresses de résidence pendant la grossesse.

Modèle 2 : modèle 1 + âge de la mère, âge du père à la naissance de l'enfant, plus haut niveau d'étude des parents dans le foyer (≤secondaire, universitaire), supplémentation maternelle en acide folique pendant la grossesse (oui/non).

Titre : Expositions environnementales aux pesticides, à la pollution atmosphérique et trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant

Mots clés : Expositions environnementales, pesticides, pollution de l'air, neurodéveloppement, trouble du spectre de l'autisme, enfant.

Résumé : Contexte. Plusieurs études, majoritairement nord-américaines, suggèrent que l'exposition précoce aux polluants environnementaux est associée à une augmentation du risque du trouble du spectre de l'autisme (TSA) chez l'enfant. L'objectif de ce travail était d'analyser les effets des pesticides et des particules de l'air atmosphérique (PM_{2,5}, PM₁₀) sur le risque et le pronostic clinique du TSA chez les enfants en France.

Méthodes. Nous avons réalisé une étude systématique de la littérature afin d'identifier les familles de pesticides utilisées en Europe susceptibles d'être des facteurs de risque de TSA. Ensuite, dans une population éligible de 224 enfants avec TSA âgés de 2 à 16 ans issus de la cohorte française ELENA (Etude Longitudinale de l'Enfant avec Autisme), nous avons mené une étude historico-prospective de l'influence des expositions prénatales et postnatales précoces aux pesticides agricoles sur le pronostic clinique, évalué au travers des comportements adaptatifs, des enfants avec TSA. Enfin, nous avons conduit une étude cas-témoins dans les

cohortes françaises ELENA et ELFE (Etude Longitudinale Française chez l'Enfant) afin d'analyser l'association entre les expositions prénatales aux PM et le risque de TSA. **Résultats.** Nous avons identifié les familles de pesticides auxquelles la population européenne est exposée et qui sont susceptibles d'être des facteurs de risque du TSA. Dans la cohorte ELENA, les enfants avec un TSA sans déficience intellectuelle qui avaient été précocement exposés aux pesticides agricoles présentaient une baisse des capacités adaptatives à la vie quotidienne. Enfin, nous n'avons pas observé d'association significative entre les expositions prénatales aux PM et le risque de TSA chez les enfants. **Conclusion.** Nos résultats suggèrent que les expositions précoces aux pesticides joueraient un rôle dans le risque et le pronostic clinique du TSA chez les enfants. Nos travaux ouvrent de nouvelles perspectives dans la recherche des facteurs étiologiques et pronostiques du TSA en Europe.

Title : Environmental exposure to pesticides, atmospheric air pollution and autism spectrum disorder in child

Keywords : Environmental exposures, pesticides, air pollution, neurodevelopment, autism spectrum disorder, child.

Abstract : Background. Many studies, mostly North American, suggest that early exposure to environmental pollutants is associated with an increased risk of autism spectrum disorder (ASD) in children. The aim of this work was to analyze the effects of pesticides and atmospheric particulate matter (PM_{2.5}, PM₁₀) on the risk and clinical prognosis of ASD in children in France.

Methods. We conducted a systematic review of the literature to identify pesticide groups used in Europe that may be risk factors for ASD. Then, in an eligible population of 224 children with ASD aged 2 to 16 years from the French ELENA (Etude Longitudinale de l'Enfant avec Autisme) cohort, we carried out a historico-prospective study of the influence of prenatal and early postnatal exposures to agricultural pesticides on the clinical prognosis, evaluated through adaptive behaviors, of children with ASD.

Finally, we performed a case-control study in the French ELENA and ELFE (Etude Longitudinale Française chez l'Enfant) cohorts to analyze the association between prenatal PM exposures and the risk of ASD. **Results.** We identified pesticide groups to which the European population is exposed, and which are likely to be risk factors for ASD. In the ELENA cohort, children with ASD without intellectual disability who were early exposed to agricultural pesticides presented decreased adaptive skills to the everyday life. Finally, we did not observe a significant association between prenatal PM exposures and the risk of ASD in children. **Conclusion.** Our findings suggest that early exposure to pesticides may play a role in the risk and clinical prognosis of ASD in children. Our work opens new perspectives in the search of etiological and prognosis factors of ASD in Europe.