



Le réseau national d'expertise  
en troubles envahissants  
du développement

***L'exposition aux contaminants environnementaux  
et les troubles du spectre de l'autisme***

***Maryse Bouchard, Ph. D.***

*Professeure agrégée*

*Département de santé environnementale et de santé au travail  
Université de Montréal*

Décembre 2014

Tous droits réservés © RNETED

## ***L'EXPOSITION AUX CONTAMINANTS ENVIRONNEMENTAUX ET LES TROUBLES DU SPECTRE DE L'AUTISME***

---

Il existe aujourd'hui plus de 80 000 produits chimiques en production, et seule une toute petite fraction a été testée pour vérifier de possibles effets neurotoxiques. À ce jour, on reconnaît qu'environ 500 produits sont toxiques pour le système nerveux. Parmi ceux-ci, mentionnons certains métaux (plomb, mercure), des pesticides (organophosphorés, organochlorés), des solvants (trichloréthylène), et des molécules organiques complexes (BPC). L'exposition à ces produits pendant la période de développement *in utero* ou pendant l'enfance, peut causer des problèmes neurodéveloppementaux. Ces effets peuvent se manifester par des déficits cognitifs causant des difficultés d'apprentissage, des troubles neuromoteurs, ou des troubles neurocomportementaux, comme le trouble de déficit d'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). [1] De plus, certaines avancées scientifiques récentes suggèrent que l'exposition à certains contaminants environnementaux puisse aussi augmenter le risque de troubles du spectre de l'autisme (TSA).

Les TSA sont un diagnostic qui désigne un ensemble de troubles du développement qui touchent un nombre grandissant d'enfants. L'accroissement de la prévalence d'enfants diagnostiqués avec un TSA est inquiétant. En Montérégie, là au Québec où les meilleures données existent, on comptait 12 cas par 10 000 enfants en 2000 et ce nombre était de 163 cas en 2013. S'il s'agissait d'un autre type de problème augmentant dans ces proportions, par exemple les malformations cardiaques, il ne fait pas de doute que tout le monde ruerait dans les brancards! Mais le TSA est une condition discrète... Pourtant, les familles touchées aimeraient bien comprendre ce qui explique que leur enfant soit différent.

Que sait-on des causes des TSA? Une partie de l'augmentation de la prévalence des TSA est attribuable à des facteurs identifiés, notamment, un meilleur diagnostic. Aujourd'hui, davantage d'enfants qui ont un TSA sont diagnostiqués, et leur diagnostic est posé à un plus jeune âge. Ensuite, il y a l'augmentation de l'âge maternel et paternel, qui est un facteur de risque documenté pour les TSA. Or, ces facteurs permettent seulement d'expliquer une fraction de l'augmentation observée de la prévalence des TSA. [2] Par ailleurs, on sait que certains gènes prédisposent aux TSA, mais les caractéristiques génétiques d'une population ne changent que très lentement. Ainsi, il n'est pas possible d'expliquer l'augmentation observée au cours des 20 dernières années par la génétique.

Par ailleurs, les enfants avec un TSA présentent des signes comportementaux très tôt dans la vie. [3] Ainsi, la majorité des scientifiques pensent que les causes des TSA doivent être cherchées parmi les événements se déroulant pendant la période prénatale ou

postnatale, soit peu de temps après la naissance. Une autre chose qui fait consensus est que l'étiologie des TSA est multifactorielle.

### ***Le rôle de la génétique dans les TSA***

Selon certaines estimations, environ 15 à 40 % des cas de TSA seraient explicables par une combinaison de plusieurs gènes, ce qui laisse une grande proportion des TSA sans cause identifiée. De plus, les connaissances sur la fraction des cas attribuable à la génétique reposent souvent sur l'observation de familles où l'on trouve un nombre anormalement élevé de cas de TSA. Or les membres de ces familles partagent aussi un même environnement. Ainsi, le risque de développer un TSA pourrait être plus grand dans certaines familles, car ses membres sont exposés à un contaminant neurotoxique, en plus de partager des caractéristiques génétiques les mettant à risque de TSA. Peu d'études ont vraiment tenu compte de ceci pour démêler la part qui revient à la génétique de la part qui revient à l'environnement.

Certaines études familiales ont permis de départager le rôle des gènes et d'autres facteurs dans le risque de TSA. Par exemple, il a été rapporté dans une étude que la concordance pour les TSA était beaucoup plus grande entre des jumeaux dizygotes (c'est-à-dire non identiques) qu'entre des frères ou sœurs non jumeaux. [4] Pourtant les jumeaux dizygotes partagent la même proportion de gènes que des frères ou sœurs non jumeaux. Ainsi, il est possible de conclure que « quelque chose » qui se passe pendant la grossesse augmente le risque de TSA. Ce pourrait être, par exemple, des infections, la prise d'un médicament, ou l'exposition à un ou plusieurs contaminants environnementaux.

### ***Médicaments : attention, contre-indiqué pour les femmes enceintes!***

Lorsque consommés durant la grossesse, certains médicaments peuvent augmenter dramatiquement le risque de TSA. [5] Ces médicaments tératogènes sont la thalidomide, l'acide valproïque et le misoprostol. Brièvement, la thalidomide a été prescrite dans les années cinquante et soixante à des femmes enceintes pour diminuer certains symptômes telles les nausées, et qui s'est révélé être la cause de très graves malformations touchant surtout les jambes et les bras. Ces malformations évidentes à l'œil nu ont été constatées rapidement, mais l'effet de la thalidomide sur le risque de TSA a pris bien plus d'années pour être mis en évidence. Ensuite, l'acide valproïque est un médicament actuellement prescrit dans les cas d'épilepsie, de désordre bipolaire ainsi que de migraines. Une étude a montré que les enfants de femmes ayant pris de l'acide valproïque pendant leur grossesse étaient sept fois plus à risque de développer un TSA. [6]

Un autre médicament associé à un risque accru de TSA est le misoprostol. Ce médicament normalement utilisé pour traiter les ulcères d'estomac est parfois aussi

utilisé pour provoquer des fausses-couches. Au Brésil, plusieurs femmes utilisent le misoprostol pour interrompre leur grossesse, mais parfois ceci échoue et la grossesse se poursuit. Dans ces cas, les enfants ont un risque accru de développer un TSA. Des études de laboratoire montrent que le misoprostol interfère avec l'activité normale des prostaglandines, des molécules qui jouent un rôle important dans le développement du cerveau. Au tout début de la vie fœtale, les cellules neuronales développent des projections pour établir des réseaux de communication entre elles. Le misoprostol interfère avec ce processus, ce qui réduit le nombre et la longueur des projections. Or, d'autres facteurs peuvent également affecter les prostaglandines, notamment l'inflammation et les infections. Ainsi, il est possible que l'inflammation et les infections pendant la grossesse puissent causer les mêmes effets sur le développement du cerveau, et ainsi augmenter le risque de TSA. D'ailleurs, plusieurs études épidémiologiques ont montré que les infections pendant la grossesse augmentent le risque de TSA. [7]

Prises dans leur ensemble, ces études sur les substances médicamenteuses augmentant le risque de TSA démontrent le principe voulant qu'une substance chimique prise pendant la grossesse puisse être une cause de TSA.

### ***Le développement du cerveau, un processus hypercomplexe***

Le système nerveux est assurément l'organe le plus complexe du corps humain. Ainsi, les processus qui gouvernent son développement sont d'une immense complexité, et ils prennent place à une très grande vitesse. À certains moments durant le développement, il se crée plus de 250 000 neurones chaque minute! Ensuite, ces neurones migrent, se différencient en sous-types, et créent des synapses pour communiquer entre eux. En naissant, l'enfant a presque déjà tous ses neurones, mais seule une petite fraction est connectée à d'autres neurones. Dans les semaines, mois et années suivants, le reste des neurones vont s'organiser en réseaux, essentiels au bon fonctionnement du cerveau. Après les premières années de vie, le nombre de neurones sera réduit de moitié par un processus appelé attrition. Les réseaux les plus utiles se renforcent par la multiplication des connexions neuronales, alors que les neurones non utilisés sont détruits. Ceci est essentiel et contribue à augmenter l'efficacité de la communication neuronale.

En raison de la complexité et de la rapidité de ces processus développementaux, la plus petite interférence – par des substances neurotoxiques, par exemple – peut avoir de grandes conséquences sur le développement du système nerveux. De plus, comme l'architecture même du système nerveux est altérée, les conséquences peuvent être permanentes.

## ***Les contaminants de l'environnement : quel lien avec les TSA?***

### ***Pollution de l'air***

Un nombre limité de femmes enceintes prennent les substances médicamenteuses associées au TSA comme discuté précédemment. Par contre, des études récentes suggèrent que l'exposition à certains contaminants environnementaux auxquels toute la population est exposée, à divers degrés, puisse augmenter le risque de TSA. Les scientifiques pointent du doigt la pollution atmosphérique. Ce type de pollution est en fait un mélange de contaminants, qui comprend des gaz et des particules composés de différents éléments, dont des solvants et des métaux. Les particules ultrafines générées par la combustion de combustibles fossiles sont si petites qu'elles peuvent entrer dans les poumons, pénétrer dans la circulation sanguine de la mère, puis traverser la barrière placentaire pour atteindre la circulation sanguine du fœtus.

Au cours des deux dernières années, quatre études indépendantes ont montré un accroissement du risque de TSA en lien avec la concentration de particules dans l'air pendant la grossesse. Trois de ces études ont été menées aux États-Unis [8-10] et une en Asie. [11] Prises dans leur ensemble, ces études ont porté sur des milliers de femmes enceintes et leurs enfants. Dans une des études, par exemple, les enfants dont la mère vivait dans une région à pollution atmosphérique élevée pendant sa grossesse étaient trois fois plus à risque de développer un TSA. [11]

Mais comment expliquer que la pollution atmosphérique puisse être une cause de TSA? On comprend bien que la pollution de l'air puisse causer l'asthme, mais un trouble du développement? Pour comprendre les mécanismes impliqués, il faut se tourner vers les études animales. Une série d'expériences particulièrement intéressantes a été menée par Deborah Cory-Slechta, professeure de santé environnementale à l'Université de Rochester dans l'état de New York aux États-Unis. Ces expériences avec des souris démontrent que l'exposition à des particules ultrafines pendant la grossesse et au début de la vie induisent une altération de la différenciation des cellules du cerveau et des anomalies de la matière blanche.[12] L'examen post-mortem du cerveau des souris exposées à ce type de particules a révélé la présence de signes graves d'inflammation, ainsi qu'une hypertrophie sévère des ventricules latéraux. Ces ventricules sont des cavités remplies de liquide céphalorachidien qui font partie du système circulatoire du cerveau. Il apparaît que la matière blanche entourant ces ventricules ne s'est pas développée normalement chez les souris exposées, causant une hypertrophie des ventricules dont la taille était deux à trois fois la taille normale. Un autre résultat intéressant est que les animaux mâles étaient davantage affectés par l'exposition aux particules. Ceci concorde avec la prévalence supérieure du TSA chez les garçons.

Finalement, notons que les études expérimentales sont souvent menées à des niveaux d'exposition extrêmement élevés, de beaucoup supérieurs aux concentrations habituellement observées dans la réalité. Or, dans les expériences de Deborah Cory-Slechta, les niveaux d'exposition étaient similaires à ceux retrouvés pendant l'heure de pointe dans des villes de taille moyenne en Amérique du Nord.

## ***Pesticides***

De récentes données suggèrent que l'épandage de pesticides puisse augmenter le risque de TSA. En effet, les résultats de trois études épidémiologiques menées aux États-Unis vont dans ce sens.[13-15] La plus récente, publiée en 2014, a été menée auprès de 486 enfants ayant reçu un diagnostic de TSA et 316 enfants sans TSA qui forment le groupe contrôle.[14] Les chercheurs ont évalué la distance entre la résidence familiale et les zones d'application de pesticides juste avant et pendant la grossesse. Cette étude a été possible grâce aux excellentes données sur les pesticides disponibles en Californie, un état où la loi oblige l'enregistrement de la localisation précise de chaque épandage commercial de pesticides sur les terres agricoles, terrains de golf, cimetières, et autres sites. Les résultats de l'étude indiquent que le risque de TSA était doublé pour les enfants de femmes vivant à proximité d'une zone où des pesticides organophosphorés ont été épandus pendant leur troisième trimestre de grossesse. Il y avait aussi une association significative entre le TSA et l'application de pesticides de la classe des pyréthriinoïdes.

Les pesticides organophosphorés sont des produits hautement neurotoxiques. Les substances organophosphorées ont d'abord été développées pour être utilisées comme armes chimiques durant la Seconde Guerre mondiale (le gaz sarin par exemple), avant d'être ensuite utilisées comme insecticides. Ils agissent d'ailleurs en s'attaquant au système nerveux des insectes, et affectent aussi le système nerveux des humains. Bien que les personnes les plus exposées soient celles qui travaillent en agriculture, la vaste majorité de la population est exposée. Plus de 80 % de la population canadienne a des résidus de pesticides organophosphorés dans l'urine. [16] En effet, on trouve des résidus de pesticides sur un grand nombre de denrées alimentaires, surtout des fruits et légumes.

L'exposition aux organophosphorés pendant la grossesse serait particulièrement dommageable pour le développement du fœtus. Récemment, trois études menées aux États-Unis ont révélé que les femmes ayant été exposées aux organophosphorés lorsqu'elles étaient enceintes avaient des enfants présentant un quotient intellectuel inférieur.[17-19] Une de ces études a aussi rapporté qu'une plus grande concentration de résidus de pesticides organophosphorés dans l'urine des femmes enceintes était associée à des signes de trouble envahissant du développement chez les enfants à l'âge de 2 ans.[13] Cependant, seul un petit nombre d'enfants, 51 pour être précis, avaient assez de signes de trouble envahissant du développement pour recevoir un diagnostic de TSA. D'autres études sur de plus grands échantillons sont nécessaires pour confirmer ces résultats et conclure avec certitude que l'exposition aux pesticides cause une augmentation du risque de TSA. On peut s'attendre à ce que de telles études soient publiées à court terme, car plusieurs équipes de recherche à travers le monde travaillent sur cette question.

### ***Perturbateurs endocriniens***

Certaines substances chimiques qui contaminent l'environnement peuvent perturber les équilibres hormonaux du corps humain. On désigne ces produits de *perturbateurs endocriniens*, et ils sont présents dans une grande variété de produits de consommation courants. On sait, par exemple, que certains produits chimiques utilisés comme pour parfumer ou pour assouplir les plastiques, par exemple, sont des perturbateurs endocriniens. L'exposition à ces produits a été associée à différents problèmes reproducteurs dans la faune sauvage, tels que des micropénis chez les alligators en Floride, et des coquilles d'œufs trop fragiles chez certains rapaces tels les pygargues à tête blanche, aux États-Unis.[20] Par contre, on dispose pour l'instant de bien peu de connaissances sur les effets des perturbateurs endocriniens chez les populations humaines.

On soupçonne que les perturbateurs endocriniens puissent altérer le neurodéveloppement de l'enfant. Les hormones influencent la façon dont le code génétique est exprimé, résultant en la synthèse de protéines importantes pour le développement normal de l'enfant. Certains chercheurs croient que la variation des niveaux hormonaux pendant le développement utérin, alors que le système nerveux est en plein développement, pourrait interagir avec les facteurs de risque génétiques pour déclencher le développement du TSA. [21]

Une étude récente établit un lien entre l'équilibre hormonal pendant le développement utérin et le risque de TSA chez les garçons. [22] Les chercheurs de l'Université du Cambridge en Angleterre ont identifié 128 mères ayant donné naissance à des garçons qui seront ensuite diagnostiqués avec un TSA, et ils ont pu obtenir un échantillon de liquide amniotique qui avait été préservé. Le groupe de chercheurs dirigé par Simon Baron-Cohen a ensuite sélectionné 217 échantillons de liquide amniotique pour des enfants sans TSA comme groupe contrôle. En moyenne, les concentrations d'hormones stéroïdiennes, dont la testostérone, la progestérone et le cortisol, étaient plus élevées chez les enfants qui ont développé un TSA. La cause de l'élévation de ces hormones, cependant, reste un mystère. On peut suggérer que l'exposition à un perturbateur endocrinien venant de l'environnement ait causé ces différences hormonales, mais de plus amples études seront nécessaires pour vérifier cette hypothèse.

### ***Contaminants mutagènes***

On sait qu'une partie des cas de TSA est due à des mutations génétiques *de novo*. Ces mutations ne sont pas transmises des parents aux enfants, elles apparaissent plutôt spontanément dans les gamètes (l'ovule ou le spermatozoïde). Or, certains facteurs environnementaux causent l'apparition de mutations *de novo*, telle l'exposition aux rayonnements ultraviolets, à des produits radioactifs, et à certains éléments chimiques (arsenic, chrome, mercure). Ainsi, il s'agit là d'un autre mécanisme par lequel les

contaminants environnementaux pourraient agir pour augmenter le risque de TSA. Cependant, le rôle des facteurs environnementaux dans l'apparition des mutations *de novo* mises en cause dans le développement de certains cas de TSA n'a pas encore été étudié.

### ***Les défis dans la recherche des causes environnementales des TSA***

Les TSA regroupent un ensemble de conditions très hétérogènes. Les causes des TSA sont certainement multiples et pourraient différer selon le sous-type de TSA. Tout indique que plusieurs déterminants, génétiques et environnementaux, doivent être présents pour qu'un TSA apparaisse. Par exemple, il se peut que l'exposition à un contaminant augmente le risque de TSA uniquement chez les enfants ayant certaines caractéristiques génétiques. Par ailleurs, certains mélanges de contaminants pourraient agir de façon synergique, produisant un effet plus grand ensemble que lorsque pris séparément. De même, nous savons maintenant que ce n'est pas un ou deux gènes qui augmentent le risque de TSA dans la majorité des cas, mais plutôt des centaines de gènes « défectueux ». Cette complexité rend la recherche des causes du TSA beaucoup plus difficile.

Les preuves s'accumulent pour montrer que les enfants ayant un TSA présentent des différences comportementales à un très jeune âge. Ainsi, les études cherchant à établir un lien avec l'exposition à des contaminants environnementaux doivent commencer très tôt dans la vie de l'enfant, avant même qu'ils ne voient le jour. Si l'on admet que les déclencheurs des TSA arrivent pendant le développement fœtal, cela signifie que les études doivent commencer avec des femmes enceintes, pour mesurer leurs expositions aux contaminants, puis suivre la trajectoire développementale des enfants pendant quelques années. Or, il faut enrôler plusieurs milliers de femmes pour obtenir un échantillon suffisant d'enfants ayant développé un TSA. Ces grandes études longitudinales coûtent très cher, et les fonds de recherche n'ont pas été au rendez-vous pour rendre cela possible jusqu'à présent.

Force est de constater que la vaste majorité des fonds de recherche a été dirigée vers les causes génétiques des TSA, aux dépens de la recherche sur les causes environnementales. Pourtant les retombées de l'identification des causes environnementales pourraient procurer des pistes de solution rapidement applicables. En effet, il existe des moyens pour réduire l'exposition aux contaminants environnementaux. On peut par exemple bannir certains produits chimiques, ou les substituer par d'autres produits moins toxiques (le plomb a été retiré de l'essence, par exemple). On peut aussi mieux contrôler les rejets dans l'environnement en installant des systèmes antipollution. Par exemple, nos véhicules sont beaucoup moins polluants que par le passé grâce aux filtres catalytiques.



## **Conclusion**

La prévalence des TSA augmente de façon inquiétante. Le nombre d'enfants ayant besoin de support de la part des systèmes de santé et d'éducation crée une pression énorme sur ces systèmes. Les familles peinent à recevoir les services dont elles ont besoin. Les causes de cette épidémie silencieuse restent obscures, mais plusieurs études suggèrent que certains contaminants environnementaux augmentent le risque de TSA. La vaste majorité des efforts en recherche sur l'étiologie des TSA est axée sur les facteurs génétiques. Or, depuis environ une dizaine d'années, on observe une multiplication des études sur les possibles causes environnementales. Ainsi, quelques études épidémiologiques, supportées par des données expérimentales, suggèrent que l'exposition à la pollution atmosphérique et à certains pesticides pendant la grossesse augmente le risque de TSA. Il reste encore beaucoup à faire avant que les scientifiques comprennent précisément les causes des TSA, mais les progrès se font rapidement et permettent d'espérer que des pistes de solution concrètes puissent bientôt émerger.

## Références

1. Bellinger, D.C. *A strategy for comparing the contributions of environmental chemicals and other risk factors to neurodevelopment of children*. Environ Health Perspect, 2012. **120**(4): p. 501-7.
2. Hertz-Picciotto, I., and L. Delwiche. *The rise in autism and the role of age at diagnosis*. Epidemiology, 2009. **20**(1): p. 84-90.
3. Ozonoff, S., et al. *The onset of autism: patterns of symptom emergence in the first years of life*. Autism Res, 2008. **1**(6): p. 320-8.
4. Hallmayer, J., et al. *Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism*. Arch Gen Psychiatry, 2011. **68**(11): p. 1095-102.
5. Tordjman, S., et al. *Gene x Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms*. Front Psychiatry, 2014. **5**: p. 53.
6. Bromley, R.L., et al. *The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013. **84**(6): p.637-43.
7. Knuesel, I., et al. *Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders*. Nat Rev Neurol, 2014. **10**(11): p. 643-660.
8. Volk, H.E., et al. *Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism*. JAMA Psychiatry, 2013. **70**(1): p. 71-7.
9. Kalkbrenner, A.E., et al. *Particulate Matter Exposure, Prenatal and Postnatal Windows of Susceptibility, and Autism Spectrum Disorders*. Epidemiology, 2014.
10. Becerra, T.A., et al. *Ambient air pollution and autism in Los Angeles county, California*. Environ Health Perspect, 2013. **121**(3): p. 380-6.
11. Jung, C.R., Y.T. Lin, and B.F. Hwang. *Air pollution and newly diagnostic autism spectrum disorders: a population-based cohort study in Taiwan*. PLoS One, 2013. **8**(9): p. e75510.
12. Allen, J.L., et al. *Early postnatal exposure to ultrafine particulate matter air pollution: persistent ventriculomegaly, neurochemical disruption, and glial activation preferentially in male mice*. Environ Health Perspect, 2014. **122**(9): p. 939-45.
13. Eskenazi, B., et al. *Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children*. Environ Health Perspect, 2007. **115**(5): p. 792-8.
14. Shelton, J.F., et al. *Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study*. Environ Health Perspect, 2014. **122**(10): p.1103-9.
15. Roberts, E.M., et al. *Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley*. Environ Health Perspect, 2007. **115**(10): p. 1482-9.
16. Oulhote, Y. and M.F. Bouchard. *Urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides and behavioral problems in Canadian children*. Environ Health Perspect, 2013. **121**(11-12): p. 1378-84.
17. Bouchard, M.F., et al. *Prenatal exposure to organophosphate pesticides and IQ in 7-year-old children*. Environ Health Perspect, 2011. **119**(8): p. 1189-95.
18. Engel, S.M., et al. *Prenatal Exposure to Organophosphates, Paraoxonase 1, and Cognitive Development in Childhood*. Environmental health perspectives, 2011.
19. Rauh, V., et al. *7-Year Neurodevelopmental Scores and Prenatal Exposure to Chlorpyrifos, a Common Agricultural Pesticide*. Environmental health perspectives, 2011.
20. Colborn, T., D. Dumanoski and J.P. Myers. *Our stolen future: are we threatening our fertility, intelligence, and survival? : a scientific detective story : with a new epilogue by the authors*. 1997, New York: Penguin Group. xx, 316 p.

21. de Cock, M., Y.G. Maas and M. van de Bor. *Does perinatal exposure to endocrine disruptors induce autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders? Review Acta Paediatr*, 2012. **101**(8): p. 811-8.
22. Baron-Cohen, S., et al. *Elevated fetal steroidogenic activity in autism*. *Mol Psychiatry*, 2014.