

Université de Montréal

Exposition prénatale aux pesticides organophosphorés et neurodéveloppement chez les jeunes enfants

par Patrick Ntantu Nkinsa

Département de santé environnementale et santé au travail,
École de santé publique de l'Université de Montréal

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maître ès Science (M. Sc.)
en santé environnementale et santé au travail

Option recherche

mai 2019

© Patrick Ntantu Nkinsa, 2019

Résumé

L'exposition prénatale aux pesticides OP a été associée à des troubles du développement cognitif et du comportement dans des études épidémiologiques réalisées, pour la plupart, sur des cohortes de grossesse dans plusieurs pays. Cependant aucune étude n'a encore examiné cette relation au Canada où pourtant les pesticides OP sont largement employés. Le but de notre étude était d'examiner cette association auprès des jeunes enfants au sein d'une cohorte de grossesse pancanadienne de 896 mères et leurs enfants. Nous avons utilisé les concentrations des métabolites des dialkyl phosphates (DAP) des pesticides OP dans des échantillons d'urine prélevés à environ 12 semaines de grossesse chez des femmes enceintes inscrite dans l'étude MIREC (*Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals*) recrutées dans 10 villes canadiennes. A environ 3 ans d'âge, les capacités cognitives et le comportement des enfants ont été évaluées au moyen de rapports de leurs parents et des tests de neurodéveloppement administrés à leur domicile. Des régressions linéaires, ajustées pour les facteurs de confusion, indiquaient que lorsqu'on ne considérait pas le sexe des enfants, il n'y avait pas d'associations entre les concentrations des DAP et les indicateurs de neurodéveloppement testés. En stratifiant avec le sexe des enfants, des associations différentes en fonction du sexe étaient observées, celles-ci étant présentes uniquement chez les garçons. Par exemple, chaque augmentation de 10 fois la concentration des DEAP était associée, chez les garçons, à des scores significativement plus faibles pour la compréhension verbale ($\beta = -6,2$; $p=0,043$ VS $\beta = 0,5$; $p=0,076$), et le concept d'images ($\beta = -1,26$; $p=0,019$ VS $\beta = 0,4$; $p=0,414$). Il n'y avait pas d'association significative chez les filles. Les résultats de cette étude, dont la grande taille d'échantillon et le suivi longitudinal des enfants sont des atouts majeurs, rejoignent ceux des études antérieures rapportant que l'exposition prénatale aux pesticides OP est plus associée à des déficits sur le plan neurodéveloppemental chez les garçons, tandis qu'on observe des associations faibles ou nulles chez les filles.

Mots-clés : pesticides organophosphorés (OP), dialkyl phosphates (DAP), neurodéveloppement, exposition prénatale

Abstract

Prenatal exposure to OP pesticides has been associated with cognitive and behavioral disorders in epidemiological studies conducted, for the most part, on pregnancy cohorts in several countries. However, no studies have yet examined this relationship in Canada, where OP pesticides are widely used. The purpose of our study was to examine this association among young children in a pan-Canadian pregnancy cohort of 896 mothers and their children. We used the concentrations of dialkyl phosphate (DAP) metabolites of OP pesticides in urine samples collected at approximately 12 weeks of pregnancy from pregnant women in the Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) study recruited from 10 Canadian cities. At about 3 years of age, children's cognitive abilities and behavior were assessed through parental reports and neurodevelopmental tests administered in their homes. Linear regressions, adjusted for confounding factors, indicated that when child sex was not considered, there were no associations between DAP concentrations and the neurodevelopment indicators tested. By stratifying with the sex of the children, different sex associations were observed, these being present only among boys. For example, each 10-fold increase in DEAP concentration was associated in boys, with significantly lower scores for verbal comprehension ($\beta = -6.2$; $p = 0.043$ VS $\beta = 0.5$; $p = 0.076$), and picture completion ($\beta = -1.26$; $p = 0.019$ VS $\beta = 0.4$; $p = 0.414$). There was no association among girls. The results of this study, whose large sample size and longitudinal follow-up of children are major strengths, are consistent with previous studies reporting that prenatal exposure to OP pesticides is associated with neurodevelopmental deficits among boys, while weak or no associations are observed among girls.

Keywords : organophosphates pesticides (OP), dialkyl phosphates (DAP), neurodevelopment, prenatal exposure

Table des matières

Résumé	i
Abstract	ii
Table des matières	iii
Liste des tableaux	v
Liste des figures	vi
Liste des sigles	vii
Remerciements	ix
INTRODUCTION GÉNÉRALE	10
Problématique	10
État des connaissances	13
Aperçu de la composition chimique des pesticides OP	13
Historique du développement des pesticides OP	15
Vente et utilisation des pesticides OP au Canada	16
Toxicocinétique des pesticides OP	17
Pesticides OP, physiologie du système nerveux	20
Exposition prénatale aux pesticides OP et neurodéveloppement	23
OBJECTIFS DE L'ETUDE	34
METHODES	35
Population d'étude	35
Évaluation de l'exposition prénatale aux pesticides OP	36
Suivi des enfants et évaluation neuro-comportementale	37
Analyses statistiques	39
ARTICLE SCIENTIFIQUE	42
Contribution des auteurs	43
Introduction.....	45
Méthodes.....	47
Population d'étude	47
Collecte et analyse d'urine	48
Évaluation neuropsychologique et questionnaires.....	49

Mesure des variables de confusions potentielles	50
Analyses statistiques	51
Résultats	51
Discussion	63
Conclusion	68
Références.....	70
DISCUSSION GÉNÉRALE.....	82
Différences des associations selon le sexe.....	82
Santé publique.....	83
Futures considérations	83
Conclusion	85
Références.....	i

Liste des tableaux

Tableau I. Statistiques descriptives sur les concentrations urinaires maternelles des DAP et des scores neurodéveloppementaux chez les enfants en fonction de différentes caractéristiques de la mère et de l'enfant.....	53
Tableau II. Différences ajustées des scores des tests cognitifs et comportementaux chez les enfants par augmentation de 10 fois les concentrations des DAP, DMAP et DEAP urinaires chez les mères	55
Tableau III. Différences ajustées des scores des tests cognitifs et comportementaux chez les enfants en fonction des concentrations des DAP urinaires chez les mères normalisées au moyen de la densité et interactions avec le sexe.....	56
Tableau IV. Différences ajustées des scores des tests cognitifs et comportementaux chez les enfants en fonction des concentrations de DEAP urinaires chez les mères normalisées au moyen de la densité et interactions avec le sexe.....	58
Tableau V. Différences ajustées des scores des tests cognitifs et comportementaux chez les enfants en fonction des concentrations de DMAP urinaires chez les mères normalisées au moyen de la densité et interactions avec le sexe.....	59

Liste des figures

Figure 1.	Structures chimiques de 8 principaux pesticides OP	14
Figure 2.	Structures chimiques des six molécules de DAP (Dialkyl Phosphate).....	20
Figure 3.	Scores moyens ajustés du sous test de traitement de l'information du WPSI-III par quartiles de concentration des DEAP	60
Figure 4.	Scores moyens ajustés du test de compréhension verbale du WPSI-III par quartiles de concentration des DEAP	61
Figure 5.	Scores moyens ajustés du sous-test de concepts des images du WPSI-III par quartiles de concentration des DEAP	61
Figure 6.	Scores moyens ajustés du SRS total du SRS-2 par quartiles de concentration des DEAP	62

Liste des sigles

BASC-2: Behavioral Assessment System for Children–2

BRIEF-P: Behavior Rating Inventory of Executive Function–Preschool

BSI: Behavior symptom index

CHAMACOS: Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas

CCCEH: Columbia Center for Children’s Environment and Health

CECS : Mount Sinai Children’s Environmental Cohort Study

DAP: Dialkyl phosphates

DEAP: Diéthyl alkyl phosphates

DMAP: Diméthyl alkyl phosphates

FSIQ: Full scale-IQ

MIREC: Maternal–Infant Research on Environmental Chemicals

OP : Organophosphorés

QI: Quotient intellectuel

SRS-2: Social Responsiveness Scale–2

TDAH : Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité

WPPSI-III: Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence–III

Sainte vierge, mère de Dieu, merci

A tous ceux qui sont épris de science : tout blesse, seule la dernière tue

Remerciements

J'aimerais remercier certaines personnes qui ont rendu possible ce projet de recherche par leur soutien continu au cours de ces dernières années.

Tout d'abord, je voudrais remercier ma directrice de maîtrise, Maryse Bouchard, de m'avoir enseigné, conseillé, encouragé et soutenu dans la navigation à travers toutes les étapes d'une maîtrise en recherche. Son expertise et son attention m'ont été essentielles et je suis très reconnaissant de son engagement et de son implication.

Ensuite, j'aimerais souligner l'apport de plusieurs collaborateurs qui se sont investis dans le projet à différentes étapes et sans qui ce dernier ne serait pas ce qu'il est aujourd'hui. En premier, je voudrais remercier l'équipe MIREC, qui m'a fourni le matériel des données nécessaires et a été prompte à répondre à mes préoccupations durant leur analyse pendant toute la durée du projet. Mes pensées vont aussi aux professeurs du Département de Santé environnementale et Santé au travail grâce auxquels mon séjour et apprentissage à l'Espum fut un véritable délice. Finalement, j'aimerais remercier Delphine Bosson-Rieutort, qui n'a pas hésité à m'aider dans les derniers milles de l'analyse des données et qui m'a offert son temps et son expertise. J'en suis extrêmement reconnaissant.

J'aimerais aussi remercier le Programme Canadien des bourses de la Francophonie pour la bourse m'octroyée et son assistance, ainsi que tous mes collègues boursiers du PCBF qui m'ont ouvert au monde et égayé mon séjour au Canada que je porte désormais dans mon cœur. Je remercie, pour avoir cru en moi et m'avoir encouragé, mon école de santé publique à l'Université de Kinshasa et l'Institut supérieur en sciences infirmières du Centre Hospitalier Monkole, tous en RD Congo, ma terre natale qui m'a conçu.

Et pour terminer, je veux remercier mes parents Macaire Ntantu et Christine Kisu, mes 4 frères et ma sœur, ma conjointe Christella Basosila, ainsi que toute ma famille qui ont toujours été là pour moi. Leurs encouragements et leur confiance en mes capacités ont été très appréciés pendant la réalisation de mon projet.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Problématique

Les pesticides organophosphorés (OP) représentent une grande classe de substances chimiques organiques largement employées dans plusieurs secteurs et activités depuis leur introduction datant des années 1940. Ils sont principalement utilisés en agriculture, en horticulture, en extermination, ainsi qu'en entretien paysager (Costa, 2018). Employés dans la majeure partie des cas comme insecticides, ils agissent en interférant avec le fonctionnement du système nerveux des insectes, spécifiquement en inhibant l'activité de l'acétylcholinestérase, une enzyme clé dans la régulation globale du système nerveux central et périphérique. Les pesticides OP présentent des propriétés insecticides importantes tout en persistant peu dans l'environnement (Carrier et al., 2005). Leur usage domestique au Canada a été popularisé par l'engouement marqué pour l'entretien paysager et l'horticulture ornementale en Amérique du Nord (Valcke et al., 2017). Dans les années 1990, ils dominaient le marché des pesticides au Québec avec 70,5% des ventes en milieu agricole (Grégoire, 1997). En 2016, le chlorpyrifos était le pesticides OP le plus vendu au Canada, et faisait partie des cinq produits les plus vendus dans le secteur domestique. De plus, deux autres pesticides OP, le diazinon et le malathion, font partie de la liste des dix pesticides les plus vendus au Canada pour utilisation domestique (ARLA, 2016).

Une grande partie de la population est exposée aux pesticides OP. Les personnes travaillant avec des pesticides dans le cadre de leur activité professionnelle sont les plus exposées. Néanmoins, la population générale est également exposée à ces produits de façon chronique, le plus souvent à faible dose. En effet, les pesticides OP sont largement répandus dans l'air, l'eau, et le sol des terres des régions agricoles (Aggarwal et al., 2013) et des traces des OP peuvent être présentes dans la nourriture, notamment les fruits et les légumes, dont l'ingestion peut ainsi représenter une voie d'exposition à ces produits. L'exposition de la population aux pesticides OP peut être estimée par la mesure des métabolites de dialkyls phosphates (DAP) dans les urines, qui sont des biomarqueurs non spécifiques des pesticides OP dont la mesure fournit des informations sur l'exposition cumulative à plusieurs matières actives différentes (Wessels et al., 2003). Les résultats de l'Enquête

canadienne sur les mesures de santé (Canadian Health Measures Survey, CHMS), menée entre 2009 et 2011, rapportaient que 86% de la population générale avaient des niveaux détectables d'au moins un DAP dans les urines (Health Canada, 2013). De plus, une étude auprès d'environ 2000 femmes enceintes vivant au Canada rapportait que 93% de ces femmes avaient au moins un DAP détecté dans leur urine (Sokoloff et al., 2016).

Cette exposition chronique à des pesticides OP chez les femmes enceintes est une situation de santé publique préoccupante. En effet, le fœtus en développement est également exposé à ces produits car ils peuvent traverser la barrière placentaire; leur présence a d'ailleurs été détectée dans des échantillons de liquide amniotique (Bradman et al., 2005; Koutroulakis et al., 2014). Les oxons, qui sont des produits issus du métabolisme et de la bioactivation de ce type des pesticides, peuvent provoquer des effets de toxicité neurodéveloppemental. Le cerveau humain est très vulnérable aux xénobiotiques, et ceci à un degré encore plus élevé pendant la période où ce cerveau se développe. Les contaminants neurotoxiques peuvent entraîner des effets néfastes sur la formation des structures cérébrales en perturbant un ou plusieurs des processus neurodéveloppementaux comme la prolifération, la migration et la différenciation cellulaires des neurones. L'exposition à des produits neurotoxiques pendant la période de développement in utero peut causer des problèmes se manifestant par des déficits cognitifs causant des troubles neuromoteurs, des difficultés d'apprentissage, ou des problèmes neurocomportementaux, comme le trouble de déficit d'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) (Bellinger, 2012). Les troubles du neurodéveloppement touchent aujourd'hui 10% de la population et environ 17% des enfants et adolescents du Québec (CIRENE, 2018)

Au cours des quinze dernières années, plusieurs études épidémiologiques ont examiné les risques potentiels de l'exposition aux pesticides OP, pendant la période prénatale ou pendant l'enfance, sur le développement de l'enfant. Les premières, ainsi que la majorité d'entre elles, ont été réalisées aux Etats-unis. Effectuées pour la plupart sur des cohortes de grossesse longitudinales, certaines suggèrent des associations entre une exposition prénatale aux OP et des déficits neurodéveloppementaux chez les nourrissons (Engel et al., 2007; Young et al., 2005), ainsi que chez les enfants, et surtout ceux d'âge

préscolaire (Eskenazi et al., 2007; Handal et al., 2008; Rauh et al., 2006). En 2011, trois études de ce type, réalisées dans trois populations différentes, associent cette exposition prénatale à des troubles concernant trois indicateurs du neurodéveloppement dont la mémoire de travail, le raisonnement perceptuel et le QI (Bouchard et al., 2011; Engel et al., 2011; Rauh et al., 2011). De plus, une revue de la littérature, axée sur ces types d'études, concluait que l'exposition prénatale aux pesticides OP pouvait affecter, en plus du neurodéveloppement et du comportement dans la petite enfance et l'enfance, la fonction cognitive et motrice des enfants (González-Alzaga et al., 2014). Depuis quelques années, ces types d'études sont également menées au sein de plusieurs cohortes de naissance conçues dans d'autres pays et en dehors du continent américain, notamment en France (Cartier et al., 2016), en Espagne (González-Alzaga et al., 2015), en Chine (Wang et al., 2017), etc. Globalement, les résultats de ces études sont divergents car certaines ne révèlent pas d'association (Cartier et al., 2016; Guodong et al., 2012). Cependant, les constatations de certaines autres peuvent justifier des études supplémentaires. En effet celles-ci rapportent, en lien avec une exposition in utero aux pesticides OP, des compétences neurologiques plus faibles chez les nouveau-nés (Berkowitz et al., 2004; Young et al., 2005), des problèmes d'attention, des scores cognitifs plus faibles et des modifications dans l'architecture cérébrale chez les enfants d'âge préscolaire ou scolaire (Bouchard et al., 2011; Rauh et al., 2012).

Aucune étude n'a encore été menée au Canada pour examiner les effets de l'exposition prénatale aux pesticides OP sur le neurodéveloppement, bien que la réglementation, les pratiques d'utilisation, et les types de produits en ce qui concerne les pesticides OP dans le Canada soient différentes des autres pays (ARLA, 2016; INSPQ, 2018). De plus, entre les mois de novembre et juin, environ 60 % des fruits et légumes consommés au Canada proviennent d'importations en provenance de l'étranger. Ces aliments, recommandés comme source des nutriments aux femmes enceintes, et provenant des pays dont la réglementation en matière de traitement avec des OP est différente du Canada, pourraient donc présenter un potentiel d'exposition à ces produits (Valcke et al., 2017). Une étude, explorant au Canada cette association entre l'exposition prénatale aux pesticides OP et le neurodéveloppement des enfants, a été réalisée sur un mode transversal,

en utilisant les données de 779 enfants de 6 à 11 ans dans l'enquête canadienne sur les mesures de santé. Elle recommande dans ses conclusions que les recherches futures en ce qui concerne ce sujet se fassent sur des conceptions longitudinales avec une population d'étude plus large (Oulhote & Bouchard, 2013). Ces conditions sont réunies dans une cohorte d'étude prospective canadienne, l'étude MIREC (*Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals*), où près de 2000 femmes enceintes ont été recrutées entre 2008 et 2011 au cours du premier trimestre de grossesse dans 10 sites à travers le Canada (Arbuckle et al., 2013). Les enfants issus de ces grossesses continuent à être suivis jusqu'à ce jour. Notre étude vise donc à examiner l'association entre l'exposition prénatale aux pesticides OP et le neurodéveloppement vers l'âge de 3 à 4 ans au moyen des données de l'étude MIREC.

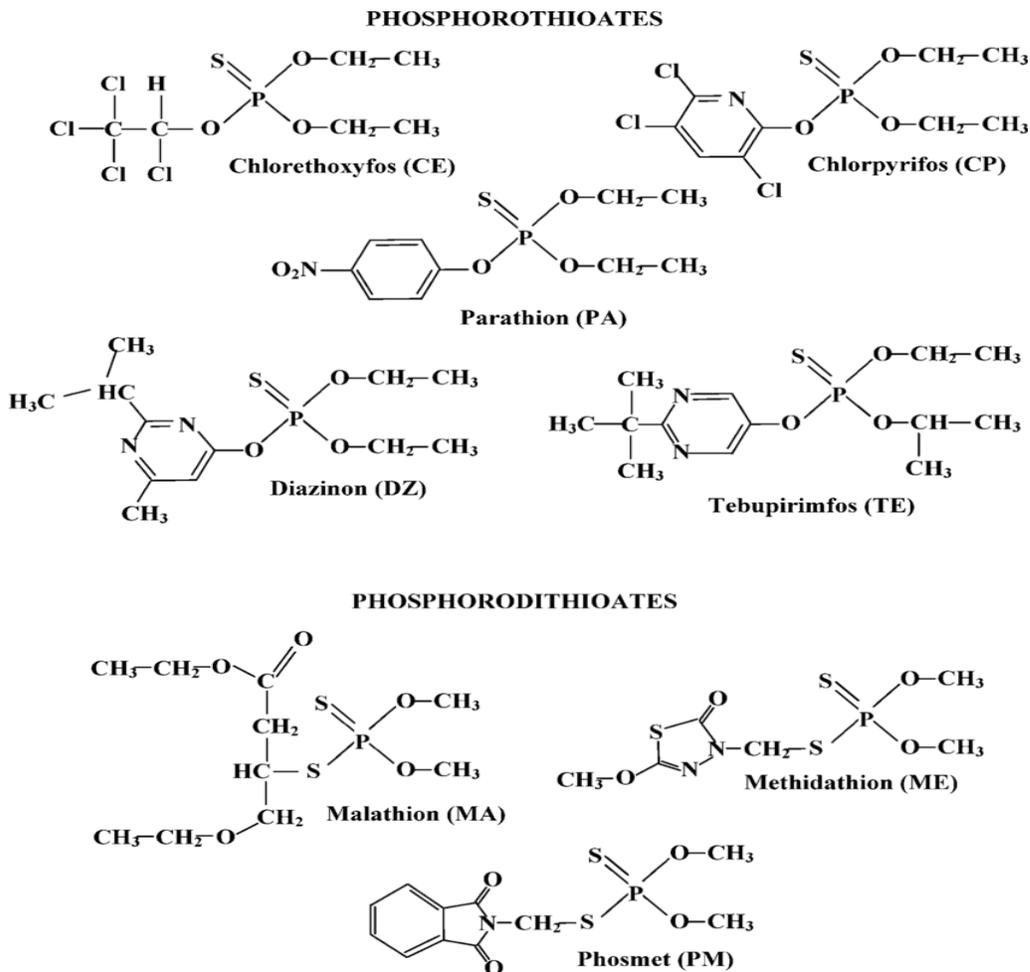
État des connaissances

Aperçu de la composition chimique des pesticides OP

Les pesticides OP représentent une grande famille de substances chimiques organiques avec plus de 50 000 marques commerciales. Ils forment un groupe étroitement apparenté d'insecticides dont il existe actuellement dans le monde plus d'une centaine de composés chimiques avec une racine principale commune (Eddleston et al., 2008). Leur composition chimique révèle une structure générale, indiquée pour la première fois par Schrader en 1937, dans laquelle le phosphore pentavalent est lié par une double liaison soit à un soufre (dans ce cas, le composé est défini comme un phosphorothioate), soit à un oxygène (Figure 1). Il existe également plusieurs sous-classes chimiques des OP, par exemple phosphonothioates, phosphoramidates, phosphonates et autres (Costa, 2006). La plupart des OP utilisés comme insecticides sont des phosphorothioates (c'est-à-dire qu'ils ont une liaison $P = S$) et doivent être bioactivés *in vivo*, avec leurs analogues de l'oxygène, pour exercer leur action toxique. Par contre, certains autres OP, dont le dichlorvos, le méthamidophos ou les agents nerveux sarin ou soman, ont une liaison $P = O$ et ne nécessitent aucune bioactivation. Cette bioactivation consiste principalement en une désulfuration oxydative induite par diverses enzymes du cytochrome P450 (CYP) (Chambers & Oppenheimer, 2004). D'autres réactions de bioactivation, pouvant également

être catalysées par les CYP, sont possibles, telle que la formation d'un sulfoxyde (S = O) suivie de la formation d'une sulfone (O = S = O) (par exemple pour le disulfoton) (Costa, 2006). Toutes les autres réactions biochimiques catalysées par les CYP ou par les estérases hydrolytiques (par exemple, la carboxylestérase, la paraoxonase-1) détoxifient les PO et conduisent à des métabolites de toxicité moindre ou nulle (Wandhammer, 2012).

Figure 1. Structures chimiques de 8 principaux pesticides OP



Historique du développement des pesticides OP

La synthèse du premier OP et premier inhibiteur de l'acétylcholinestérase, le tétraéthylpyrophosphate, est attribuée à des chercheurs différents selon les auteurs. Parmi ces chercheurs sont cités : le français, Jean Pierre Boudet, qui aurait synthétisé un OP à partir d'alcool et d'acide phosphorique en 1801 (Petroianu, 2009); le chimiste français Philippe de Clermont qui l'aurait synthétisé en 1854 (Koelle et al., 1963); le français Jean Louis Lassaigne, plus tôt en 1820 en commençant par du triéthylphosphate (Chambers & Oppenheimer, 2004); le suisse Franz Anton Voegeli en 1848 (Petroianu, 2009). En 1932, Willy Lange de l'université de Berlin synthétisait certains composés organophosphorés, et était le premier à remarquer et à décrire les effets toxiques des vapeurs de ces produits.

Le chimiste allemand Gerhard Schrader fut celui qui permit de réaliser des percées considérables de plusieurs composés OP, et est considéré comme le père de la toxicologie des pesticides OP modernes. Il fut l'auteur d'une nouvelle méthode simple de synthèse du tétraéthylpyrophosphate. Celui-ci fut le premier insecticide OP commercialisé sous le nom commercial Bladan, en mélange avec d'autres composés hexagonaux, bien qu'il n'ait pas été suffisamment stable pour la protection des plantes (Ménager, 2007). Au cours de ces années, certains des PO synthétisés par Schrader se sont révélés extrêmement toxiques pour les mammifères. En 1938, le gouvernement allemand déclara que toutes les recherches sur les OP devaient être tenues secrètes. Les travaux de synthèse de ces produits se firent alors selon deux stratégies parallèles: l'une basée sur la synthèse des produits chimiques moins toxiques pour les mammifères et efficaces comme insecticides; l'autre sur la mise au point des composés à forte toxicité humaine et à forte volatilité, à utiliser comme gaz toxiques à la place du chlore, du gaz moutarde ou du phosgène. Des composés comme le tabun, le sarin et le soman ont été mis au point au cours de cette période pour une utilisation potentielle en tant qu'agents de guerre chimique (Koelle et al., 1963), bien qu'ils n'aient pas été utilisés pendant la seconde guerre mondiale. Ceci permit la synthèse en 1942 de l'OMPA (OctaMéthyl-PyrophosphorAmide), puis d'une nouvelle substance qualifiée de découverte majeure en 1944 (sous le nom de code E605), qui présentait une stabilité et une activité insecticide optimales. Parallèlement à Schrader, les scientifiques britanniques McCombie et Saunders travaillaient également sur les OP, et ont breveté le dimefox et le diisopropyl fluorophosphate. Les alliés reprirent les méthodes de synthèse des OP après

leur victoire, à la fin de la seconde guerre mondiale (Delfino & Figueroa-Villar, 2009). Ils introduisirent alors le E605 sur le marché agricole sous le nom commercial de parathion, qui deviendra l'insecticide le plus utilisé de cette classe. Depuis la fin des années 1930, des centaines de composés OP ont été fabriqués et commercialisés dans le monde entier en tant qu'insecticides dans diverses formulations. Leur utilisation a atteint son apogée dans les années 1970, lorsque les insecticides organochlorés, qui étaient les plus utilisés avant cette période, furent progressivement supprimés ou bannis. Les capacités des pesticides OP à se dégrader dans l'environnement en ont fait une alternative attrayante aux pesticides organochlorés persistants, tels que le DDT et le mirex.

Vente et utilisation des pesticides OP au Canada

Au Canada, les OP sont largement utilisés dans l'agriculture, ainsi qu'en usage résidentiel dans les maisons, dans les jardins, et dans les pratiques vétérinaires. Cette classe des pesticides a gagné progressivement en popularité, même si leur toxicité aiguë relativement élevée reste encore préoccupante (Wessels et al., 2003). Leurs utilisations à la fois agricoles et résidentielles vont de la pulvérisation sur de vastes zones à une utilisation individuelle à la maison, et inclue leur emploi comme insecticide sur les cultures destinées à l'alimentation humaine et animale, le bétail et les plantes ornementales. Ils sont aussi utilisés pour le contrôle des insectes dans les zones de stockage des aliments, dans les serres, dans les structures forestières, dans le traitement des semences, ainsi que pour le contrôle des parasites des animaux domestiques et la lutte contre les moustiques (Health Canada, 2013). Bien que la majorité des pesticides OP soient utilisés comme insecticides, le bensulide est utilisé comme herbicide sélectif pour lutter contre les mauvaises herbes dans les gazons et les concombres. En plus de leur utilisation comme insecticides et herbicides, le dichlorvos et le trichlorfon sont employés au Canada comme médicaments vétérinaires pour lutter contre les parasites chez les animaux d'élevage (ARLA, 2016; Health Canada, 2013). Certains OP peuvent être utilisés dans le traitement de la myasthénie grave et du glaucome chez l'humain, et d'autres comme additifs dans certains produits de plastique et de pétrole (Samuel, 2011).

La vente et l'utilisation des pesticides OP sont réglementées au Canada par l'Agence de Réglementation de la Lutte Antiparasitaire (ARLA). L'ARLA évalue la toxicité des

pesticides et l'exposition potentielle, afin de déterminer si un pesticide doit être approuvé pour un usage spécifique. En 1999, l'ARLA a entrepris une réévaluation des 27 pesticides OP homologués à cette époque au Canada (ARLA, 1999). À la suite de cet examen, neuf de ces pesticides ont par la suite été abandonnés et certains autres pesticides, tels que l'azinphos-méthyl, ont été limités à des utilisations spécifiques, avec un plan pour les supprimer progressivement lorsque des solutions de remplacement pourraient être trouvées (ARLA, 2007). Dix-neuf pesticides OP étaient homologués au Canada entre 2007 et 2009 (dernière période où ces données étaient disponibles), à savoir l'acéphate, l'azinphos-méthyl, le bensulide, le chlorpyrifos, le coumaphos, le diazinon, le dichlorvos, le diméthoate, le féthion, le malathion, méthamidophos, naled, phorate, phosalone, phosmet, propétamphos, terbufos, tétrachlorvinphos et trichlorfon (Health Canada, 2010). Ces pesticides sont commercialisés sous divers noms commerciaux. En 2016, trois d'entre eux font partie de la liste des dix insecticides à usage domestique les plus vendus au Canada dont le chlorpyrifos, le diazinon et le malathion (ARLA, 2016).

Toxicocinétique des pesticides OP

Les pesticides OP peuvent être absorbés par voie cutanée, respiratoire et orale. La voie cutanée serait la principale lorsqu'il s'agit d'une exposition de type professionnelle. En ce qui concerne une exposition de la population générale, l'ingestion d'aliments contaminés semble être la principale voie d'exposition (Lu et al., 2008; Morgan et al., 2005; Wilson et al., 2010). En effet, les pesticides OP sont largement employés dans l'agriculture conventionnelle et leurs résidus sont souvent détectés dans les aliments, en particulier les fruits et légumes (Oates et al., 2014). Une étude menée au Canada auprès de 1884 femmes enceintes a rapporté des concentrations de biomarqueurs urinaires des pesticides OP significativement plus élevées, en relation avec la consommation de différentes denrées alimentaires, soit les agrumes, les poivrons doux, les tomates, les haricots et pois secs, le jus de pomme, les boissons au soja et au riz, le pain de grains entiers, le vin blanc et le thé vert (Sokoloff et al., 2016).

A la suite de leur absorption, la plupart des OP doivent être activés par des oxydases, des hydrolases et des transférases dans le foie, avant d'acquérir un potentiel de

toxicité pour l'humain. Plusieurs pesticides OP subissent un métabolisme similaire, commençant par une bioactivation produisant un métabolite toxique dénommé oxon, suivie d'une désintoxication produisant un métabolite de dialkyl phosphate (DAP) (Barr & Angerer, 2006). Les pesticides OP peuvent donc ainsi être convertis par voie enzymatique en leur forme oxon, qui réagit ensuite avec l'enzyme cholinestérase disponible. L'oxon peut également être hydrolysé par voie enzymatique ou spontanée pour former un métabolite de dialkyl phosphate et un métabolite organique ayant la structure du groupe de départ. Par exemple, le chlorpyrifos peut être métabolisé pour former du diéthyl phosphate (DEP) et du 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCPY). Si le pesticide n'est pas converti en sa forme oxon, il peut subir une hydrolyse en son métabolite du groupe organique et ses métabolites du dialkyl thionate. Pour le chlorpyrifos, ces métabolites sont le diéthyl thiophosphate (DETP) et le TCPY (Timofeeva & Gordon, 2001). Ces métabolites ou leurs conjugués glucuronide ou sulfate sont alors excrétés dans l'urine.

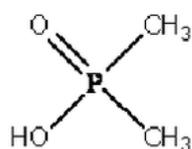
Certains pesticides OP sont métabolisés différemment. C'est le cas du malathion, qui, bien qu'il puisse subir un métabolisme similaire à celui du chlorpyrifos pour former du diméthyl phosphate (DMP), du diméthyl thiophosphate (DMTP) ou du diméthyl dithiophosphate (DMDTP), subirait probablement d'abord une hydrolyse simple ou enzymatique de l'un ou des deux groupements éthers d'ester éthylique sur sa chaîne latérale alkyle (Bouchard et al., 2003). Cette hydrolyse préliminaire de la chaîne latérale produit des métabolites [l'acide malathion monocarboxylique (MMA) et l'acide malathion dicarboxylique (MDA)] qui sont plus facilement excrétés dans l'urine (Krieger & Dinoff, 2000).

Les métabolites oxons des pesticides OP perturbent le système nerveux en inhibant l'acétylcholinestérase, l'enzyme responsable de la dégradation de l'acétylcholine au niveau des synapses, provoquant une accumulation d'acétylcholine et entraînant une stimulation nerveuse excessive (U.S EPA, 2000). Le mécanisme de toxicité est moins bien cerné pour une exposition chronique à faible dose. Cela pourrait être dû au composé de départ et non à la toxicité du métabolite oxon (Costa, 2018), ainsi qu'à des mécanismes indépendants de l'inhibition de l'acétylcholinestérase. Concernant particulièrement l'exposition du fœtus en

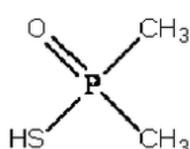
développement, l'exposition aux OP pourrait affecter la morphogenèse via des mécanismes tels le stress oxydatif, ou des changements dans les facteurs de croissance, les systèmes de neurotransmetteurs et des messagers (Slotkin & Seidler, 2007).

Les DAP sont des biomarqueurs urinaires non spécifiques des pesticides OP. De ce fait, chaque DAP peut être généré à partir de plus d'un pesticide OP. Par conséquent, leur mesure fournit des informations sur l'exposition cumulative à plusieurs pesticides OP (Wessels et al., 2003). De plus, les pesticides OP constitués de groupements diméthyl ne produisent que des métabolites de diméthyl alkyl phosphate (DMAP), tandis que les OP de groupements diéthyl ne produisent que des métabolites de diéthyl alkyl phosphate (DEAP) (Figure 2). Par conséquent, la plupart des études regroupent les métabolites dans ces deux classes. La concentration urinaire des DAP indique l'exposition aux pesticides OP quelques heures ou quelques jours après le prélèvement de l'échantillon (Barr & Angerer, 2006). Certains OP produisent des métabolites urinaires spécifiques autres que les DAP. On peut citer, par exemple, le chlorpyrifos, le malathion et le parathion qui produisent respectivement le 3,5,6-TCP, l'acide N-méthyl carbonique et le p-nitrophénol. Le dosage de ces métabolites urinaires peut être utile pour confirmer une exposition à un de ces produits et même estimer la dose absorbée (M. Bouchard et al., 2005).

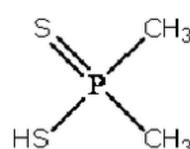
Figure 2. Structures chimiques des six molécules de DAP (Dialkyl Phosphate)



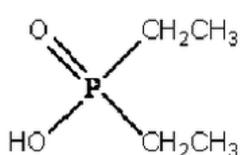
Dimethylphosphate



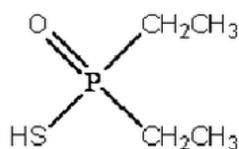
Dimethylthiophosphate



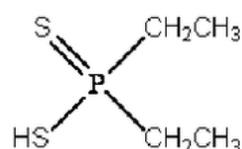
Dimethyldithiophosphate



Diethylphosphate



Diethylthiophosphate



Diethyldithiophosphate

Pesticides OP, physiologie du système nerveux

La cible principale des OP dans le système nerveux est l'acétylcholinestérase (AChE), une enzyme B-estérase dont le rôle physiologique est celui de l'hydrolyse de l'acétylcholine (ACh). L'acétylcholine est un neurotransmetteur majeur des systèmes nerveux périphérique (autonome et somatique) et central. Les pesticides OP avec un fragment P = O phosphorylent un groupe hydroxyle sur la sérine dans le site actif (estérasique) de l'enzyme, empêchant ainsi son action sur le substrat physiologique. La liaison entre l'atome de phosphore et le site estérasique de l'enzyme est beaucoup plus stable que la liaison entre le carbone carbonyle de l'acétate (dans l'acétylcholine) au même site enzymatique. Alors que la rupture de la liaison carbone – enzyme est complète en quelques microsecondes, la rupture de la liaison phosphore – enzyme peut durer de quelques heures à plusieurs jours, en fonction de la structure chimique du pesticide OP (Slotkin & Seidler, 2008).

Des études animales démontrent que le système nerveux en développement est plus susceptible aux effets neurotoxiques de pesticides OP tels que le chlorpyrifos, comparé au

système nerveux mature (Jamal et al., 2002). Le mécanisme de toxicité à la base de ces troubles de neurodéveloppement serait différent de celui agissant par inhibition de l'acétylcholinestérase. En effet, les organismes en développement récupèrent plus rapidement de l'inhibition de l'acétylcholinestérase en comparaison avec les adultes exposés de façon similaire, en grande partie grâce à la synthèse rapide de nouvelles molécules de cholinestérase (Pope et al., 1992). Certaines études suggèrent que des effets cognitifs puissent apparaître même en l'absence d'effets significatifs sur l'activité enzymatique de l'acétylcholinestérase (Jett et al., 2001). Par exemple, il a été suggéré que les OP puissent modifier la connectivité neuronale dans le cerveau en développement (Slotkin, 2004). Les propriétés fonctionnelles du système nerveux des vertébrés sont influencées par la configuration des connexions neuronales formées au cours du développement, et deux déterminants critiques de la connectivité neuronale sont la morphologie axonale et dendritique. La croissance axonale et dendritique est étroitement régulée par des signaux environnementaux et la perturbation des aspects temporels ou spatiaux de la croissance axonale ou dendritique pourrait entraîner des déficits fonctionnels (Rice & Barone, 2000). Il existe des preuves appuyant l'hypothèse selon laquelle les OP perturbent la morphogenèse neuronale. L'exposition périnatale aux OP modifie à la fois la morphométrie cérébrale (Landrigan, 2001) et le ratio protéines membranaires / protéines totales dans le cerveau qui est une mesure de substitution de la croissance des neurites (Qiao et al., 2003). En outre, le chlorpyrifos inhibe la croissance des neurites dans les lignées de cellules neurales (Sachana et al., 2001).

L'inhibition des cholinestérases tels les pseudocholinestérases et l'acétylcholinestérase suite à une intoxication aiguë aux pesticides OP provoquent des effets neurologiques graves. Les signes et symptômes neurologiques les plus souvent rapportés sont les céphalées, les nausées, les étourdissements et les irritations oculaires (Eddleston et al., 2008). De manière plus systématique, parmi les troubles traduisant l'atteinte du système somatique on pourra noter entre autres: fatigue, trémulation, et paralysie musculaires pouvant éventuellement être la cause de difficultés d'élocution, des problèmes respiratoires et troubles de mobilité. Des troubles du système autonome (principalement parasympathique) peuvent provoquer de la sudation et salivation

excessives, une hypersécrétion bronchique, des troubles de la vision due à un myosis (constriction de la pupille), des nausées et vomissements, une diarrhée, une bradycardie, et à la limite une hypotension et un coma (Saïssy & Rüttimeann, 1999). Les signes d'atteinte du système nerveux central comprennent des céphalées, des étourdissements, des difficultés de concentration, voire une altération de la conscience. Ces signes peuvent donc être variables selon la toxicité intrinsèque du pesticide et la dose absorbée (INSERM, 2014). D'autres symptômes associés à une toxicité des systèmes nerveux central et périphérique peuvent persister durant plusieurs années. Parmi ceux-ci, nous pouvons citer les difficultés comportementales, neuropsychologiques, motrices, et sensorielles autonomes. Ces atteintes peuvent causer des incapacités neurologiques persistant à long terme, qui auraient pu ne pas être constatées lors des débuts de symptômes et signes aigus (INSERM, 2014).

De plus en plus d'études épidémiologiques attirent l'attention sur une association probable entre une exposition répétée mais à faible dose à des pesticides OP et le neurodéveloppement. Cette exposition chronique qualifie une situation dans laquelle l'absorption serait répétée durant plusieurs jours, plusieurs mois et même plusieurs années, avec des doses faibles de pesticides (Mostafalou & Abdollahi, 2018). Chez les adultes en milieu professionnel surtout, des études notent, chez les plus exposés, des performances moindres aux tests comportementaux de mémoire, de temps de réponse, des aspects de contrôle moteur et de prise décision, aussi bien pour ceux qui sont en activité que ceux en retraite (Mackenzie Ross et al., 2010). Ces troubles neuropsychologiques peuvent apparaître à moyen et à long terme après une période d'exposition professionnelle active à des produits organophosphorés. La maladie de Parkinson est la maladie neurodégénérative la plus fortement suspectée d'être reliée à l'exposition aux pesticides OP (Baltazar et al., 2014; Jokanović, 2018).

Plusieurs études ont examiné les liens entre l'exposition chronique aux pesticides OP et le développement des enfants. En ce qui concerne le neurodéveloppement des enfants exposés durant la période prénatale, les pesticides OP pourraient être à l'origine d'une série des troubles neurodéveloppementaux subcliniques suite à des modifications du système

nerveux et du système neurocomportemental en développement (Bouchard et al., 2010; Engel et al., 2011; Eskenazi et al., 2007; Marks et al., 2010; Rauh et al., 2012).

Exposition prénatale aux pesticides OP et neurodéveloppement

A. Études animales

De plus en plus de travaux, réalisées avec les animaux, fournissent actuellement des preuves établissant un lien entre l'exposition aux pesticides OP pendant la gestation, ou le début de la période postnatale, et les troubles neurodéveloppementaux chez ceux-ci (Slotkin, 2004). Ces effets pourraient être causés par l'impact direct des pesticides OP sur le système cholinergique du fœtus animal. Des hypothèses incriminant plutôt les effets intermédiaires sur l'Ach, passant par des mécanismes cellulaires tels que l'adénylate cyclase ou l'altération de la synthèse de l'ADN dans le cerveau, ou même par des mécanismes non cholinergiques ont également été émises (Slotkin & Seidler, 2008).

Les perturbations de la croissance neuronale représentent actuellement les effets les plus étudiés chez les rongeurs, en ce qui concerne une exposition pendant la gestation à des faibles concentrations des pesticides OP. Les concentrations utilisées lors de ces études sont inférieures comparées à celles capables d'induire une inhibition totale de l'acétylcholinestérase. Elles entraînent cependant des modifications de la morphométrie cérébrale chez les rongeurs en développement et inhibent la croissance des neurites dans les lignées des cellules neurales, perturbant ainsi la morphogénèse cérébrale (Costa, 2018; Rice & Barone, 2000). Afin de mieux documenter cet effet dysmorphogène des OP et établir sa relation avec la perturbation de la croissance axonale ou dendritique, des travaux ont quantifié la croissance axonale et dendritique dans des cultures primaires de neurones sympathiques dérivés de ganglions cervicaux supérieurs chez des rats embryonnaires (Howard et al., 2005). Ceux-ci avaient été au préalable exposés *in vitro* au chlorpyrifos (CPF) ou à ses métabolites, le CPF-oxon (CPFO) et le trichloropyridinol (TCP). Leurs résultats rapportent que la croissance des axones était significativement inhibée par le CPF ou le CPFO, mais pas par le TCP, à des concentrations $\geq 0,001 \mu\text{M}$ ou $0,001 \text{ nM}$, respectivement. L'acétylcholinestérase n'était inhibée que par les concentrations les plus élevées de CPF ($\geq 1 \mu\text{M}$) et de CPFO ($\geq 1 \text{ nM}$); et le TCP n'avait eu aucun effet sur ce

paramètre. Les composés OP perturbent donc la morphogenèse neuronale par des effets opposés sur la croissance axonale et dendritique, et ces deux effets sont indépendants de l'inhibition de l'acétylcholinestérase. Ces résultats ont donc des implications importantes pour les pratiques actuelles d'évaluation des risques, qui utilisent l'inhibition de l'acétylcholinestérase en tant que biomarqueur de la neurotoxicité des OP. Ils suggèrent en effet que les OP pourraient perturber des modèles normaux de connectivité neuronale dans le système nerveux en développement.

Plusieurs études tendent à approfondir les connaissances sur les mécanismes non cholinergiques chez les animaux (Costa, 2006; Vidair, 2004). D'autres examinent, entre autres, les effets des pesticides OP sur l'ADN et l'ARN des cellules. Par rapport aux effets sur l'ADN, une étude rapporte des déficits importants dans la synthèse de cette dernière au niveau du tronc cérébral et dans le cerveau antérieur, mais moindres dans le cervelet, après avoir traité des rats du premier au quatrième jour après leur naissance avec un dosage produisant une inhibition minimale de l'AChE (1 mg / kg) (Hargreaves, 2012). Un seul traitement de même type après leur naissance mais avec une dose légèrement supérieure, équivalent donc à une exposition post natale précoce, a permis de reproduire des déficits similaires dans la synthèse de l'ADN. Ces effets peuvent aussi entraîner des perturbations dans la synthèse de l'ARN. Il est aussi noté, lors d'une exposition postnatale précoce au chlorpyrifos (jours postnatals 1-4 ou 11-45), des modifications dans les concentrations d'ARN dans le tronc cérébral et le cerveau antérieur de rats. En perturbant la synthèse de l'ARN, qui se trouve être la macromolécule qui contrôle les processus post-mitotiques de différenciation cellulaire et la croissance des cellules, le produit chimique peut donc provoquer des altérations dans les fonctions et le nombre des cellules dans un organisme en développement. D'autres travaux, examinant les effets des pesticides OP sur les troubles du développement neurologique auprès des animaux et menés avec le chlorpyrifos, ont révélé que l'exposition répétée de rongeurs à de faibles niveaux de chlorpyrifos au cours de la gestation entraînaient, entre autres, des modifications de concentrations d'ARN et une inhibition de la synthèse de l'ADN dans le cerveau (Barateiro et al., 2016).

Concernant toujours les mécanismes non cholinergiques, une autre étude décrit, chez les animaux, un mécanisme d'action passant par un autre neurotransmetteur, la sérotonine (5HT), lors d'une exposition prénatale aux pesticides OP (Slotkin & Seidler, 2008). Dans ses conclusions, cette étude retient que l'exposition aux OP au cours du développement entraînait des modifications à long terme de la fonction synaptique de la sérotonine ainsi que des comportements régulés par ce neurotransmetteur, bien qu'il existât des disparités entre les différents pesticides OP. Comparant les effets du chlorpyrifos et du diazinon, ainsi que des neurotoxiques non OP (Dieldrine, Ni (2+)) au moyen de l'utilisation des cellules PC12 non différenciées et différenciées, elle rapporte donc que le chlorpyrifos et le diazinon induisaient tous deux la tryptophane hydroxylase, l'enzyme limitant la vitesse de la biosynthèse du 5HT, mais en notant que le chlorpyrifos avait un effet plus important. Les deux agents supprimaient l'expression des gènes de transporteur 5HT, effets qui auraient tendance à augmenter le 5HT extracellulaire. En revanche, le Ni (2+) avait des actions complètement distinctes, supprimant la tryptophane hydroxylase et améliorant le transporteur vésiculaire de monoamine, tout en réduisant également l'expression des gènes du récepteur 5HT, effets qui auraient tendance à réduire la fonction nette de la 5HT. Cette étude apporte donc une preuve reliant d'une part les mécanismes initiaux directs d'action neurotoxique du développement sur des voies de transmission spécifiques, et d'autre part leurs effets à long terme sur la fonction et le comportement synaptiques (Slotkin & Seidler, 2008).

Des études ont aussi examiné comment l'exposition in utero aux pesticides OP peut affecter les fonctions neurocomportementales chez des animaux en laboratoire. Celles-ci révèlent des effets comme une diminution de l'équilibre, un temps plus long du réflexe de redressement, et une plus faible capacité à éviter des obstacles (Barateiro et al., 2016; Hargreaves, 2012). Des troubles neurologiques sont également retrouvés lorsque l'exposition de ces animaux avait lieu au début de la période postnatale, dont un seuil abaissé pour les convulsions, ainsi qu'une fréquence plus élevée des anomalies de la marche, des tremblements et des déficits de type labyrinthique. Une exposition aux pesticides durant la période précoce de gestation pourrait être une période favorable pour les effets de certains pesticides sur le développement neurologique selon les résultats de

certaines études. Une étude examinant, chez le rat, les effets de l'exposition au chlorpyrifos survenant à la fois pendant la gestation (aux jours 0 à 7 et 7 à 21 de gestation) et la période postnatale a utilisé une méthode des tests évaluant l'activité motrice des rongeurs. Ses résultats rapportent que les expositions prénatales précoces étaient plus susceptibles d'entraîner une moins bonne performance sur ces tests que les expositions au cours de la gestation tardive, qui étaient à leur tour plus susceptibles d'entraîner des déficits que ceux survenant après la naissance (Rice & Barone, 2000).

En ce qui concerne les régions du cerveau en développement les plus affectées chez les animaux en cas d'exposition à des pesticides OP, les déficits cellulaires sont essentiellement retrouvés dans les régions riches en projections cholinergiques, tels que le tronc cérébral et le cerveau antérieur, comparées à celles qui en sont pauvres telles que le cervelet (Campbell et al., 1997). Cependant, le calendrier de maturation de chaque région (tronc cérébral puis cerveau antérieur puis cervelet) peut être un facteur important dans la détermination de leur vulnérabilité relative. Néanmoins, il est établi à ce jour des preuves raisonnables soutenant que seule une exposition au chlorpyrifos, durant la période critique de développement cérébral, pourrait produire des altérations cellulaire, synaptique et neurocomportementale chez les animaux, du fait de sa toxicité.

B. Études humaines

L'évaluation du développement neurologique des enfants, en rapport avec une exposition antérieure de ceux-ci aux pesticides OP, a été effectuée de plusieurs manières selon les études. Beaucoup de chercheurs ont utilisé des échelles cliniques standards et des questionnaires, tandis que d'autres se sont servis d'autres types d'outils de mesure avec un certain degré de validité. La majorité des travaux, examinant une association entre l'exposition à des OP et des troubles du neurodéveloppement, a été réalisée sur des cohortes de grossesse, dans lesquelles les femmes enceintes avaient été enrôlées avant qu'elles ne puissent accoucher. En dehors de ceux-ci, d'autres études ont été réalisées de manière transversale sur certaines populations.

Parmi ces études transversales ayant évalué le neurodéveloppement des enfants en rapport avec leur exposition aux pesticides OP, une étude a porté sur 1030 enfants âgés de 6 à 11 ans ayant participé à l'enquête canadienne sur les mesures de la santé (2007-2009). Les six métabolites des DAP ont été mesurés dans un échantillon d'urine de chaque enfant et les parents ont répondu à un questionnaire sur les points forts et les difficultés de leurs enfants, évaluant ainsi leurs développements mental et comportemental (Oulhote & Bouchard, 2013). Les réponses émotionnelles des enfants, leur comportement à domicile, l'hyperactivité / inattention, les problèmes de relation avec les autres enfants et le comportement social (non analysé en raison de la variabilité insuffisante) étaient les cinq dimensions évaluées dans ce questionnaire. Une échelle globale des difficultés totales était ensuite calculée, sur base de la somme de toutes les échelles, sauf le comportement prosocial. Après ajustement pour plusieurs covariables, avec ou sans normalisation de la créatinine urinaire, aucune association statistique n'a été trouvée entre les métabolites urinaires des pesticides OP (DAP, DMAP, DEAP) et les scores d'évaluation du comportement. De plus, aucune hétérogénéité significative des résultats en fonction du sexe des enfants n'a été observée.

Une autre étude transversale a été réalisée, sur des enfants faisant partie de la population américaine générale, au moyen des données du *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES). (Bouchard et al., 2010; Clune et al., 2012; Millichap & Yee, 2012). Entre 2000 et 2004 dans le NHANES, les données sur les six DAPS et le TDAH étaient disponibles pour 1 139 enfants âgés de 8 à 15 ans. Des entretiens téléphoniques avaient été réalisés au cours de l'année précédente avec la mère ou un autre gardien de l'enfant, basés sur un outil de l'organisation mondiale de la santé, *le Diagnostic Interview Schedule for Children (DISC-IV)*. Ils avaient permis de retenir le diagnostic de TDHA chez 119 enfants, en s'appuyant soit sur les symptômes rapportés par la personne interviewée, soit sur le signalement d'utilisation de médicaments pour le TDAH. Une augmentation de 10 fois la concentration urinaire des DAP ou des DMAP a été associée à une prévalence significativement accrue de TDHA (Bouchard et al., 2010).

Des associations n'ont pas été rapportées dans une autre étude transversale, bien qu'avec un nombre plus élevé des participants, l'étude transversale de Shanghai. En effet dans cette dernière, 301 enfants âgés de 2 ans et en bonne santé avaient pu être recrutés dans deux hôpitaux communautaires de Shanghai en 2008 (Guodong et al., 2012). Au cours de la même journée pour cette recherche, les concentrations urinaires de cinq métabolites des DAP ont été mesurées dans des échantillons d'urine chez des enfants auprès desquels était réalisée une intervention d'évaluation neurologique du comportement moteur, du comportement adaptatif, des aspects du langage, du comportement personnel et social au moyen des calendriers de développement de Gesell pour les enfants de moins de 3 ans. A l'issue de l'étude, aucune association significative n'a été observée entre une augmentation de 10 fois les concentrations que ce soit des DAP, des DMAP ou DEAP, corrigées avec la créatinine, et n'importe lequel des quatre programmes de développement de Gesell.

Des associations statistiques entre l'exposition aux pesticides OP et les troubles du développement neurologique des enfants ont été démontrées dans des études réalisées sur des cohortes de grossesse. Parmi les exemples, nous citerons en Amérique du Nord et plus particulièrement aux Etats-unis l'étude de cohorte environnementale de l'hôpital *Mount Sinai Children* à New York (*Mount Sinai Children's Environmental Cohort Study* ou CECS), ainsi que celle de l'étude de CHAMACOS en Californie (*Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas*).

Le CECS avait enrôlé, de 1998 à 2001, 404 femmes enceintes primipares, en bonne santé, avec une grossesse monogruvidique âgée de moins de 26 semaines de gestation (Berkowitz et al., 2004; Wolff et al., 2007). Des métabolites des pesticides OP, parmi lesquels le TCPy (un métabolite du chlorpyrifos et de méthyl chlorpyrifos) et le MDA (un métabolite de malathion), ainsi que les six métabolites de DAPS ont été mesurés dans un échantillon d'urine maternelle recueilli au troisième trimestre de la grossesse. Pour évaluer le neurodéveloppement des enfants issus de ces grossesses, le test d'évaluation du comportement néonatal de Brazelton, qui évalue 28 éléments comportementaux et 18 réflexes primitifs répartis en sept groupes, fut administré à 311 nouveau-nés avant leur sortie d'hôpital ou avant 5 jours de vie (Engel et al., 2007). Dans le suivi des enfants,

d'autres tests furent administrés par la suite, dont le *Bayley Scales of Infant Development*, seconde édition à 12 mois (n = 200) et 24 mois (n = 276). (Engel et al., 2011). En ce qui concerne l'échelle de Brazelton, des concentrations élevées des DEAP ont été significativement associés avec des nombres plus élevés de réflexes anormaux (RR=1,49 ; IC95% = 1,12 ; 1,98), de même que des concentrations élevées des DAP (RR=1,32 ; IC95% =0,99 ; 1,77). Dans les analyses utilisant les échelles de Bayley, les résultats étaient plus intéressants pour celles réalisées chez les enfants entre 12 et 24 mois, où les concentrations des DAP et des DMAP (mais pas ceux de DEAP) étaient significativement associés à des scores plus bas sur l'indice de développement mental à 12 mois chez les enfants de race noire et les enfants hispaniques (β pour les DAP= -3,29 ; IC95% = -5,88 ; -0,70; β pour les DMAP =-3,35 ; IC95% = -5,64, - 1,06), mais aussi à des scores nettement supérieurs parmi les enfants de race blanche (β pour les DAP = 4,77 ; IC 95% = 0,69 ; 8,86; β pour les DMAP = 4,45 ; IC 95% =0,82 ; 8,08) (Engel et al., 2011).

La cohorte CHAMACOS a été constituée progressivement, en recrutant des femmes enceintes accueillies en consultation prénatale à 20 semaines de gestation entre 1999 et 2000, provenant d'une population principalement constituée de personnes d'origine latino-américaine aux revenus modestes habitant la vallée de Salinas en Californie (Goldman et al., 2004; Harley et al., 2011). Les six métabolites des DAP ont été mesurés dans des échantillons d'urine maternelle prélevés à deux reprises, soit environ 13-14 semaines et 26-27 semaines de gestation. Le suivi des enfants de la cohorte sur le plan neurodéveloppemental s'est déroulé jusqu'à l'âge de 7 ans (Bouchard et al., 2011; Eskenazi et al., 2010, 2007; Marks et al., 2010; Quirós-Alcalá et al., 2011; Young et al., 2005). Dans les analyses effectuées, des associations statistiques ont été détectées entre des concentrations élevées des DAP et un score plus élevé sur le test de stabilité autonome à un âge inférieur à 3 jours chez les enfants, comprenant des signes de tremblements et des étourdissements, et un nombre plus élevé des réflexes anormaux à un âge supérieur à 3 jours (Young et al., 2005). A l'âge de 24 mois, une association significative inverse a été détectée entre les concentrations des DAP et des DMAP et l'indice de développement mental de Bayley (Eskenazi et al., 2007), ainsi qu'un risque plus élevé de trouble envahissant du développement clinique évalué par la liste de contrôle du comportement de

l'enfant. A 7 ans, des associations significatives inverses ont été observées entre les concentrations des DAP et les scores de certains sous tests dans le test de Wechsler, dont celui de mémoire de travail ($\beta = -4,3$; IC95% = - 7,7; - 0.9), de traitement de l'information ($\beta = - 3,4$; IC 95% = -6,8 ; -0,1), de compréhension verbale ($\beta = -5.3$; IC95% = -8,6 ; - 2.0), de raisonnement perceptuel ($\beta = -4,0$; IC95% = -7,9 ; -0,1), et le score du QI à grande échelle ($\beta = -5,6$; IC 95% = -9,0 ; -2,2) (Bouchard et al., 2011).

Hormis les deux cohortes de naissance nord-américaines développées ci-dessus, d'autres études, avec un devis de recherche similaire, ont aussi démontré des associations entre l'exposition prénatale aux pesticides OP et des troubles de neurodéveloppement auprès des enfants. Dans la ville de Cincinnati à Ohio aux États-Unis, l'étude *Health Outcomes and Measures of the Environment* (HOME study) a recruté 389 femmes enceintes en bonne santé. Elles avaient été inscrites à 19 semaines de gestation, et suivies jusqu'à l'accouchement d'un nouveau-né viable entre 2003 et 2006 (Rauch et al., 2012). Les six métabolites de DAP ont été mesurés dans des échantillons d'urine maternelle prélevés sur 344 participants à environ 16 et 26 semaines de gestation et dans les 24 heures suivant l'accouchement. Des tests neurocomportementaux (*NICU Network Neurobehavioral Scale*) ont été administré aux nourrissons à domicile à l'âge d'environ 5 semaines (Yolton et al., 2013). Des associations significatives ont été détectées entre les concentrations urinaires maternels des DEAP et certains scores des tests traduisant certaines caractéristiques, dont une attention accrue (β pour doublement des concentrations = 0,066 ; p= 0,033); une diminution de la léthargie ($\beta = -0,069$; p= 0,034), de l'hypotonie ($\beta = -0,101$; p = 0,045); et du stress autonome ($\beta = -0,010$; p = 0,004). En 2017, une autre étude sur les enfants de cette cohorte, réalisée vers l'âge de 8 ans, a détecté des associations significatives entre des concentrations élevées des DAP et des scores élevés du *Social Responsiveness Scale* (SRS), un questionnaire évaluant les problèmes de cognition sociale (Millenson et al., 2017).

Une autre cohorte dont il convient de faire mention des résultats fut la première du genre aux États-Unis. Il s'agit de celle dénommée « *Columbia Center for Children's Environment and Health* » (CCCEH), qui a recruté entre 1998 et 2006 de femmes d'origine

dominicaine et afro-américaine, non fumeuses et en bonne santé, vivant à New York, porteuses d'une grossesse d'âge inférieur ou égal à 20 semaines de gestation (Perera et al., 2003; Whyatt et al., 2005; Whyatt et al., 2004). Les concentrations de chlorpyrifos, diazinon et d'autres pesticides ont été mesurées dans des échantillons de sang de ces femmes, prélevés deux jours après l'accouchement, et dans le sang du cordon ombilical de leur nouveau-né prélevé à l'accouchement. Le neurodéveloppement des enfants a été évalué au moyen de plusieurs outils (Horton et al., 2012; Lovasi et al., 2011; Rauh et al., 2011, 2006, 2012). Les résultats des régressions multivariées effectuées, avec ajustement pour certains facteurs de confusion, ont montré des associations entre le tertile d'exposition le plus élevé (supérieur à 6,17 pg / g) pour le chlorpyrifos dans le plasma du cordon et l'indice de développement mental de Bayley ($\beta = -3,327$; $p= 0,06$), ainsi que l'indice de développement psychomoteur ($\beta= -6,46$; $p= 0,003$) à 36 mois (Rauh et al., 2006).

Toujours en Amérique, au Mexique plus précisément, des travaux de même type ont été réalisés sur une autre cohorte de grossesse mais n'ont pas révélé d'association significative entre l'exposition prénatale aux OP et le neurodéveloppement. La cohorte est dénommée *Early Life Exposed in Mexico to Environmental Toxicants* (ELEMENT). Dans celle-ci, 827 femmes enceintes en bonne santé avaient été recrutées dans un hôpital général de Mexico City et dans les cliniques qui y étaient affiliées (Fortenberry et al., 2014). 187 couples mère-enfants (23%) avaient remis des échantillons d'urine au troisième trimestre de la grossesse et complété une évaluation psychométrique de l'enfant âgé de 6 à 11 ans, servant à dépister les symptômes liés au TDAH, entre 2007 et 2011. Aucune association significative n'a été trouvée, même après stratification par sexe, entre les concentrations de TCPy dans les échantillons d'urine maternelle et les résultats des tests de neurodéveloppement utilisés.

Hors du continent américain, d'autres travaux rapportent des résultats intéressants. Ceux-ci peuvent être retrouvés en Chine par exemple, où une autre étude de cohorte de naissance prospective avait été constituée avec 249 femmes enceintes en bonne santé reçues dans un hôpital de la ville de Shenyang entre 2011 et 2012, et suivies jusqu'à l'accouchement d'un nouveau-né en bonne santé (Zhang et al., 2014). Les concentrations

de cinq métabolites des DAP ont été mesurées dans l'urine de la mère (les dates de prélèvements n'avaient pas été spécifiées). Dans les modèles de régression linéaire ajustés, des augmentations de 10 fois les concentrations urinaires des DAP, DMAP et DEAP chez les mères ont toutes été associées de manière significative à une valeur inférieure des scores globaux du *Neonatal Behavioral Neurological Assessment* (NBNA), un test d'évaluation du comportement neurologique du nouveau-né réalisé 3 jours après leur naissance (β pour les DAP = -1,78 ; IC95% = -2,12 ; -1,45; β pour les DMAP = -0,96 ; IC95% = -1,35 ; -0,57; β pour les DEAP = -0,88 ; IC95% = -1,30 ; -0,47). Des associations significatives inverses ont également été observées entre les concentrations des DAP et DEAP et le comportement, ainsi qu'entre les concentrations des DAP et DMAP et la tonalité passive, la tonalité active, et les réflexes primaires. Ces associations ont été détectées chez les garçons comme chez les filles, avec et sans normalisation de la créatinine.

Plus récemment une étude a examiné la relation entre une exposition prénatale et postnatale à des pesticides OP et des déficits du développement neurologique dans une autre cohorte de grossesse longitudinale asiatique, dans la zone côtière sud de la baie de Laizhou Wan, en mer de Bohai, dans la province de Shandong en Chine (*The Laizhou Wan Bohai Cohort ou LWBC*). Les DAP ont été mesurés dans l'urine maternelle et infantile à 12 et 24 mois. La relation avec les quotients de développement a été analysée chez les nourrissons de 12 mois et les enfants de 24 mois (Wang et al., 2017). Dans ces résultats, il y avait une association négative entre l'exposition prénatale aux OP et le quotient de développement chez les enfants, avec un effet plus marqué chez les garçons. Une augmentation de 10 fois les concentrations des DEAP et des DAP prénataux a été associée à une diminution de 2,59 et 2,49 des scores du domaine social chez les enfants de 24 mois (n = 262).

En France, de 2002 à 2006, la cohorte mère-enfant PELAGIE avait été constituée avec des femmes enceintes habitant la région de Bretagne. Les DAP ont été mesurés dans un échantillon d'urine maternelle prélevé avant 19 semaines de gestation et dans un échantillon d'urine prélevé sur leurs enfants à l'âge de 6 ans. Six sous-tests de l'échelle d'intelligence de Wechsler pour les enfants, 4^{ème} édition (WISC-IV) ont été administrés à

ces enfants à l'âge de 6 ans (n = 231). Les modèles de régression ajustés avec des covariables, dont l'intelligence maternelle et les scores d'outils d'observation à domicile pour la mesure de l'environnement (Cartier et al., 2016), ont conclu que les concentrations des DAP totaux et des DMAP dans l'urine des mères, ainsi que celles mesurées dans celle des enfants, n'étaient pas associées avec les scores du WISC-IV. Cependant, les concentrations urinaires les plus élevées de DEAP étaient associées à des meilleurs scores de compréhension verbale et à des scores plus bas de mémoires de travail.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif général de notre étude est d'examiner l'association entre l'exposition prénatale aux pesticides OP et le neurodéveloppement chez des jeunes enfants, en utilisant les données d'une cohorte de grossesse pancanadienne. Notre objectif spécifique était d'évaluer l'association entre les concentrations urinaires des métabolites des DAP, mesurées chez les mères dans des échantillons d'urine prélevés durant le premier trimestre de la grossesse, et les scores aux tests neurodéveloppementaux effectués vers l'âge de 3 ans.

METHODES

Population d'étude

La présente étude utilise un devis longitudinal, en exploitant les données d'une cohorte de grossesse canadienne. En effet, nous avons utilisé les données de l'étude MIREC (Maternal–Infant Research on Environmental Chemicals), la première grande étude de cohorte visant évaluer l'impact des produits chimiques présents de l'environnement sur la santé des femmes enceintes et de leurs enfants au Canada. C'est une étude de cohorte prospective réalisée auprès de 2001 femmes enceintes recrutées dans 10 villes (Vancouver, Edmonton, Winnipeg, Sudbury, Ottawa, Kingston, Hamilton, Toronto, Montréal et Halifax) de 6 provinces canadiennes. Le recrutement s'était étendu entre 2008 et 2011. Les critères d'inclusion dans la cohorte étaient : i) être capables de communiquer en anglais ou en français, ii) être âgés de 18 ans et plus, iii) prévoir d'accoucher dans un hôpital local, iv) et d'être disposée à fournir un échantillon de sang de cordon ombilical. Ensuite, les critères d'exclusion suivants ont été appliqués : i) examen révélant fœtus avec une malformation congénitale ou une anomalie connue, ii) femmes ayant des antécédents de maladie chronique majeure ou à risque d'avortement, iii) femme consommant des drogues illicites (Arbuckle et al., 2013).

Cette recherche avait été approuvée par les comités d'éthique de Santé Canada, de celui du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine et du CHU du Québec, ainsi que par les comités d'éthique des hôpitaux participants. Toutes les participantes potentielles ont reçu des informations sur l'étude, puis ont signé un formulaire de consentement éclairé pour les parties de l'étude réalisées durant la période prénatale et celles pendant le suivi de l'enfant.

Sur les 8 716 femmes enceintes approchées pour participer à la cohorte MIREC, 5 108 (58,6%) étaient éligibles et 2001 furent recrutées. Parmi celles-ci, 18 se retirèrent de l'étude et 1983 (38,8%) y prirent part jusqu'à leur accouchement. 1 910 participantes parmi ces dernières accouchèrent d'un enfant unique vivant. Pour cette étude, 896 enfants uniques sur les 1910 (46,9%) ont été suivis (Arbuckle et al., 2013).

Évaluation de l'exposition prénatale aux pesticides OP

Dans l'étude MIREC, un échantillon d'urine ponctuel avait été prélevé auprès de chaque participante au cours du 1er trimestre de la grossesse. L'âge gestationnel médian des femmes au moment du prélèvement des urines était de 12,0 semaines (intervalle de 2,7 à 15,9 semaines). Les flacons d'échantillons d'urine avaient été ensuite placés dans des conteneurs Nalgene de 125 ml en polyéthylène de haute densité et dotés de fermeture à vis de polypropylène (Thermo-Fisher Scientific Inc., Rochester NY, USA). Chacun des conteneurs comprenait des alvéoles de Nalgene de 30 ml chacune dans les quelles avaient été placées les échantillons d'urine. Les conteneurs avaient été gardés congelés à - 20 ° C dans les 2 h suivant la collecte des échantillons et expédiés dans de la glace carbonique au centre de coordination à Montréal où ils avaient été stockés à - 30 °C. Ils avaient ensuite été expédiés par lots au Centre de toxicologie du Québec (CTQ) de l'Institut national de la santé publique du Québec (INSPQ) pour la mesure des concentrations des DAP.

Six métabolites de DAP avaient été dosés dans chaque échantillon d'urine: trois molécules de DMAP dont le diméthyl phosphate (DMP), le diméthyl thiophosphate (DMTP) et le diméthyl dithiophosphate (DMDTP), ainsi que trois molécules de DEAP dont le diéthyl phosphate (DEP), le diéthyl thiophosphate (DETP) et le diéthyl dithiophosphate (DEDTP) (Health Canada, 2010). Les DAP avaient été regroupés en somme des DMAP (Σ DMAP) et somme des DEAP (Σ DEAP) pour l'analyse.

Les DAP avaient été analysés par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS / MS). La procédure analytique utilisée est jusque présentement validée au Canada, et avait été publiée par les organismes de régulation (Health Canada, 2010). Premièrement, l'extraction des métabolites des DAP avait été effectuée par hydrolyse au moyen de l'enzyme β -glucuronidase, dérivation avec le bromure de pentafluorobenzyle et extraction des produits dérivés en utilisant un mélange de dichlorométhane (hexane 8:92). Ensuite, l'analyse avait été réalisée sur un chromatographe en phase gazeuse de marque Agilent 6890 Network (Agilent Technologies; Mississauga, Ontario, Canada) couplé à un spectromètre de masse de marque Waters Quattro Micro GC en tandem (MS / MS) (Waters; Milford, MA). Le spectromètre de masse avait servi à la

vérification des réactions multiples en utilisant l'ionisation chimique des ions négatifs. Pour la détermination des limites de détection, le laboratoire avait procédé à l'estimation des concentrations de DAP rendant un rapport signal sur bruit (S / N) de 3, à l'analyse de 10 répliqués d'un échantillon d'urine synthétique avec des concentrations de DAP allant de 4 à 10 fois celles estimées précédemment, et au calcul des limites de détection en utilisant les écarts-types multipliés par trois. La précision intra-journalière (répétabilité) et la précision inter-jours (reproductibilité) de la méthode étaient respectivement de 3,7 à 8,2% et de 3,5 à 9,9%, selon le DAP. Le contrôle de qualité avait été assuré par deux matériaux de référence internes (un outil allemand dénommé « ClinChek », et un outil de référence développé par le laboratoire lui-même et préparé à partir d'échantillons d'urine d'individus exposés). La qualité et l'exactitude globales de la méthode avaient été assurées par un programme interlaboratoire du système d'évaluation externe de la qualité (Erlangen, Allemagne). Pour évaluer la dilution de l'urine, la densité (SG) avait été mesurée dans des échantillons dégivrés à l'aide d'un réfractomètre (UG-1, Atago / 3461, Atago USA Inc., Bellevue, WA).

Suivi des enfants et évaluation neuro-comportementale

Parmi les 1910 enfants nés des participantes ayant accouché d'un seul enfant au terme de leur grossesse dans les 11 sites d'étude, 896 (46,9%) participèrent à au moins une composante du suivi neurocomportemental à un âge moyen de 3,4 ans (étendue de variation : 2,8 et 4,2 ans). Ce suivi fut réalisé au moyen des tests évaluant le neurodéveloppement des enfants. Le choix de ces tests avait été effectué, premièrement, sur base des connaissances et études antérieures en matière des effets d'exposition à des contaminants environnementaux. Puis en deuxième lieu, les domaines ou champs d'évaluation des tests ont été considérés pour leur sélection. En effet, certains de ces tests évaluaient les caractéristiques globales du développement neurologique de l'enfant (Ex : le QI), tandis que d'autres mesuraient les caractéristiques spécifiques de troubles cliniques tels que le TDAH (Loukusa et al., 2014a).

Tous les tests administrés aux enfants génèrent des scores, lesquels seront analysés de façon continue. Au total, 887 enfants (46,4%) ont pris part à une évaluation de leur

comportement et développement neurologique faite à distance et au moyen d'un questionnaire. Pour ce faire, deux tests ont été administrés aux parents des enfants : le BASC-2 (*Behavioral Assessment System for Children–2*) ainsi que deux sous-échelles du BRIEF-P (*Behavior Rating Inventory of Executive Function–Preschool*). Ces deux tests ont été complétés à l'aide soit d'un formulaire rempli en ligne sur internet, soit d'une version papier du formulaire adressé aux parents des enfants.

Le BASC-2 est une évaluation valide et fiable de 134 éléments des problèmes de comportement des enfants dans les communautés et dans leur domicile (Reynolds & Kamphaus, 2002). Il fournit trois scores composites qui mesurent les problèmes de comportement total [*Basic index comportemental (BSI)*], d'extériorisation et d'intériorisation des enfants, ainsi que des sous-échelles cliniques mesurant entre autres l'hyperactivité. Le BRIEF-P est un instrument conçu pour mesurer la fonction exécutive des enfants (Gioia, 2003). Également rempli par les parents des enfants dans le cadre du suivi dans l'étude MIREC, il a servi à évaluer les capacités métacognitives émergentes chez les enfants. Les mères n'étaient pas au courant des valeurs de leur concentration urinaire des DAP lorsqu'elles ont rempli les questionnaires sur le comportement de leur enfant.

Du fait des ressources limitées, des évaluations en personne du neurodéveloppement, avec visites à domicile, n'ont pu être réalisées qu'auprès de 607 enfants (31,8%), appartenant à sept sites d'étude. Deux tests ont été utilisés pendant cette évaluation. Les parents ont rempli le SRS-2 (*Social Responsiveness Scale 2*) et les membres de l'équipe de recherche ont administré aux enfants le WPPSI-III (*Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence–III*).

Le SRS-2 est une évaluation valide et fiable qui étudie 65 éléments des comportements sociaux réciproques, notamment les comportements interpersonnels, de communication ainsi que les comportements répétitifs ou stéréotypés (Bölte et al., 2008). Le WPPSI-III (version originale anglaise: WPPSI-III; version néerlandaise: WPPSI-III-NL) est une évaluation valide et fiable des capacités cognitives des enfants (Wechsler,

2002). Il est l'un des rares tests disponibles et largement validés pour évaluer l'intelligence des jeunes enfants (Oetting et al., 2008). Il présente des sous-tests qui mettent en évidence plusieurs aspects cognitifs de l'intelligence, tels que le raisonnement abstrait, l'organisation perceptuelle, la compréhension verbale, le raisonnement quantitatif, la mémoire et la vitesse de traitement (Hurks et al., 2013). Sur la base de ces sous-tests est obtenu un score composite « original » du WPPSI-III, le score FSIQ (*Full Scale Intelligent Quotient*), représentant les capacités intellectuelles de l'enfant. Le FSIQ est basée sur la somme des points obtenus avec les sous-tests du WPPSI-III, chaque sous-test recevant le même poids que les autres (Hurks et al., 2016). Dans les échantillons de standardisation et les échantillons cliniques, ce score composite a été maintes fois identifié comme un prédicteur précoce et robuste d'importantes capacités futures, en termes d'éducation, de travail et d'interactions sociales (Power et al., 2007). Dans notre étude, les enfants ont complété à leur domicile les sous-tests du WPPSI-III ci-après : Vocabulaire réceptif, Information, Conception de bloc, Assemblage d'objet et Identification d'images.

Concernant les tests réalisés par les membres de l'équipe de recherche aux domiciles des enfants, en occurrence le WPPSI-III, un environnement idéal et normalisé pour leur réalisation avait toujours été exigé au préalable et respecté. Les administrateurs de test se sont donc assuré que la zone de test soit bien éclairée, calme et exempte de distractions ou d'interruptions. Des données de références normatives basées sur la population américaine ont été utilisées pour calculer les scores FSIQ, VIQ (QI verbal) et PIQ (QI de performance) pour le test WPPSI-III. Des scores WPPSI-III plus élevés indiquaient de meilleures capacités cognitives. Les mêmes méthodes ont été employées pour calculer les scores T pour le BASC-2, le SRS-2 et le BRIEF-P. Concernant ces trois tests, des scores T plus élevés indiquaient davantage des problèmes de comportement ou un fonctionnement plus faible.

Analyses statistiques

Avant les analyses statistiques, les concentrations de DAP dans les urines maternelles ont été ajustés pour la densité spécifique (*specific gravity* : SG) afin de tenir

compte de la dilution de l'urine. Les concentrations avaient été corrigées pour la densité spécifique en utilisant la formule adaptée suivante (Just et al., 2010) :

$$P_c = P_i [(SG_m - 1 / SG_i - 1)], \text{ où}$$

- P_c est la concentration en métabolites corrigée par SG,
- P_i est la concentration observée du métabolite,
- SG_i est le SG de l'échantillon d'urine et
- SG_m est le SG médian de la cohorte.

Pour calculer les concentrations de Σ DMAP et de Σ DEAP, les concentrations massiques dans l'urine ($\mu\text{g} / \text{L}$) ont été converties en concentrations molaires (nmol / L) en utilisant les masses moléculaires suivantes en g / mol : 126.05 (DMP), 142.11 (DMTP), 158.18 (DMDTP), 154,10 (DEP), 170,17 (DETP) et 186,24 (DEDTP). La méthode semi-paramétrique robuste de « *regression on order statistics* » (ROS) a été utilisée pour imputer des données inférieures à la limite de détection avec le logiciel R (Helsel, 2012). Le ROS combine des méthodes paramétriques et non paramétriques, et est recommandé pour des distributions approximativement normales ou log-normales. Les concentrations sous la limite de détection ont été imputées pour chacun des 6 DAP. Les concentrations molaires ont été transformées en log 10 pour les analyses statistiques car les distributions étaient log-normales.

Nous avons utilisé des modèles linéaires généraux (GLM) pour évaluer les associations entre les concentrations urinaires transformées en log10 de métabolites de DAP et les scores de neurodéveloppement en ajustant pour les covariables. Les covariables suivantes ont été considérées : l'âge maternel au moment de l'accouchement, la race de la mère, l'éducation maternelle, l'état matrimonial, l'emploi de la mère, le revenu du ménage, le tabagisme pendant la grossesse autodéclaré, la consommation d'alcool, la prise des multivitamines, et la parité. Les covariables ont été incluses dans les modèles si elles étaient associées de façon univariée, à $p < 0,2$, à la fois aux concentrations de DAP et aux scores Full scale QI du WPPSI-III, BSI du BASC-2 ou SRS total du SRS-2. Cette procédure nous a permis de retenir comme covariables : âge maternelle au moment de l'accouchement, parité, revenu du ménage et BMI de la mère au premier trimestre de la grossesse. Ensuite,

l'éducation maternelle a été incluse dans les modèles, même si elle ne répondait pas au critère précédant, car c'est un déterminant important du développement cognitif des enfants. Enfin, nous avons examiné l'interaction entre le sexe et les concentrations des DAP (à $p < 0,10$), sur la base des résultats des études antérieures menées dans des cohortes de grossesse différentes (Horton et al., 2012; Marks et al., 2010; Wang et al., 2017). Les modèles finaux ont donc été reexécutés en incluant un terme d'interaction entre le sexe de l'enfant et les DAP. Toutes les analyses ont été réalisées avec SPSS (version 25, Microsoft) et R (R Development Core Team). Une valeur $p < 0,05$ a été utilisée pour la signification statistique.

Exposition prénatale aux pesticides organophosphorés et neurodéveloppement chez les jeunes enfants

Patrick Ntantu Nkinsa^{1,2}, Emmanuel Ouellet³, Gina Muckle⁴, Pierre Ayotte⁵, Bruce Lanphear⁶, Tye Arbuckle⁷, William Fraser⁸, Maryse Bouchard^{1,2}

1. Département de santé environnementale et santé au travail, École de santé publique, Université de Montréal, Montréal, Canada

2. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal, Canada

3. Centre de recherche du CHU de Québec, Québec, Canada

4. École de psychologie, Université Laval, Québec, Canada

5. Centre de toxicologie du Québec, Institut national de santé publique du Québec, Québec City, Québec, Canada.

6. Faculty of Health Sciences, Simon Fraser University, Vancouver, British Columbia, Canada

7. Population Studies Division, Environmental Health Science and Research Bureau, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

8. Department of Obstetrics and Gynecology, Université de Sherbrooke, Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Québec, Canada.

Contribution des auteurs

Patrick Ntantu Nkinsa:

- A fait la revue de la littérature,
- A effectué les analyses statistiques,
- A rédigé l'intégralité de l'article et
- Y a apporté les corrections jugées nécessaires par sa directrice de recherche

Emmanuel Ouellet:

- A supervisé tous les aspects de l'administration des tests neurodéveloppementaux des enfants de la cohorte (formation des psychométriciens, suivi des protocoles, activités de contrôle-qualité des évaluations, correction des calculs des scores)

Gina Muckle:

- A élaboré la batterie de tests neurodéveloppementaux et supervisé l'ensemble des activités reliées aux évaluations neurodéveloppementales

Pierre Ayotte:

- A supervisé les protocoles de collection des échantillons d'urine ainsi que les analyses de laboratoire pour déterminer les concentrations de métabolites de pesticides dans l'urine

Bruce Lanphear:

- A collaboré au développement du protocole d'évaluation neurodéveloppementale

Tye Arbuckle:

- Co-chercheuse principale de la plateforme MIREC

William Fraser:

- Co-chercheur principal de la plateforme MIREC

Maryse Bouchard:

- A élaboré la question de recherche et
- A supervisé les analyses statistiques, l'interprétation des résultats et l'ensemble de l'article scientifique

Remerciements : Patrick Ntantu souhaite remercier le Programme canadien des bourses de la Francophonie (PCBF) qui lui a accordé une bourse pour une maîtrise de recherche, ainsi que sa directrice de recherche, la Professeure Maryse Bouchard. Maryse Bouchard est chercheur-boursier junior 2 du Fond de la recherche en santé du Québec (FRQS). L'étude a été menée grâce à l'utilisation des données de la plateforme MIREC, dont l'existence a été rendue possible par le grand travail des co-chercheurs principaux Tye Arbuckle et William Fraser, ainsi que le soutien financier de Santé Canada, du gouvernement Ontarien, et des Instituts de recherche en santé du Canada. La coordinatrice de la plateforme MIREC, Nicole Lupien a également beaucoup aidé pour l'obtention de la base de données.

Introduction

Les pesticides organophosphorés (OP) sont principalement utilisés au Canada comme insecticides en agriculture, et pulvérisés sur des vastes zones agricoles et sur les cultures destinées à l'alimentation humaine et animale (ARLA, 2016). Ils sont aussi employés dans les environnements résidentiel et institutionnel pour l'entretien paysager et l'horticulture ornementale (Valcke et al., 2017). En 2016, trois pesticides OP, notamment le chlorpyrifos, le diazinon et le malathion, sont parmi les dix produits insecticides pour usage domestique les plus vendus au Canada (ARLA, 2016).

Une grande partie de la population est exposée de manière chronique à des faibles doses des pesticides OP, qui peuvent être estimés au moyen de la mesure de leurs métabolites urinaires, les dialkyls phosphates (DAP). Les résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de santé menée entre 2009 et 2011 rapportaient que 86% de la population avaient des niveaux détectables d'au moins un DAP dans les urines (Santé Canada, 2013). Les femmes et les enfants présentent également dans cette enquête des niveaux détectables des DAP dans les urines (Santé Canada, 2013). De plus, une étude auprès d'environ 2000 femmes enceintes vivant au Canada rapportait que 93% de celles-ci avaient au moins un DAP détecté dans leur urine (Sokoloff et al., 2016).

Les pesticides OP ont des propriétés neurotoxiques bien connues. Leur mécanisme d'action le plus documenté est l'inhibition de l'acétylcholinestérase (Sultatos, 1994). À des doses inférieures à celles nécessaires pour inhiber l'acétylcholinestérase, certains pesticides OP affectent différentes cibles neurochimiques, notamment des facteurs de croissance, plusieurs systèmes de neurotransmetteurs et des systèmes de second messager (Slotkin & Seidler, 2007). Ainsi, l'exposition chronique à des pesticides OP chez les femmes enceintes est particulièrement préoccupante. En effet, le fœtus en développement est également exposé à ces produits qui peuvent traverser la barrière placentaire et qui ont été mesurés dans des échantillons de liquides amniotiques (Bradman et al., 2005; Koutroulakis et al., 2014). Les oxons, qui sont des produits issus du métabolisme et de la bioactivation de ce type des pesticides, peuvent provoquer des effets de toxicité neurodéveloppemental. Le cerveau humain est très vulnérable aux xénobiotiques, et davantage encore lorsque

l'exposition survient pendant son développement, en perturbant la formation des structures cérébrales via des changements dans la prolifération, la migration ou la différenciation cellulaires des neurones. L'exposition à ces produits neurotoxiques pendant la période *in utero* peut causer des problèmes neurodéveloppementaux pouvant 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 (Bellinger, 2012).

Au cours des quinze dernières années, des études épidémiologiques ont évalué les effets potentiels de l'exposition aux pesticides OP pendant la période prénatale sur le développement de l'enfant. Les résultats d'études menées aux États-Unis suggèrent des associations entre une exposition prénatale aux OP et un moins bon développement neurocomportemental chez les nourrissons (Engel et al., 2007; Young et al., 2005), ainsi que chez les enfants d'âge préscolaire (Eskenazi et al., 2007; Handal et al., 2008; Rauh et al., 2006). Plus récemment d'autres études similaires ont été menées en dehors du continent américain, notamment en France (Cartier et al., 2016), en Espagne (González-Alzaga et al., 2015) et en Chine (Wang et al., 2017a). Certaines études ont rapporté que l'exposition prénatale aux pesticides OP étaient associées à des compétences neurologiques plus faibles chez les nouveau-nés, des problèmes d'hyperactivité, de faible capacité d'attention, ou des scores cognitifs plus faibles. Par contre, certaines études n'ont pas rapporté d'associations significatives (Cartier et al., 2016; Guodong et al., 2012)

Aucune donnée sur les risques potentiels de l'exposition prénatale aux pesticides OP n'a encore été menée au Canada, bien que la réglementation, les pratiques d'utilisation, et les types de produits en ce qui concerne les pesticides OP soient différentes des autres pays (ARLA, 2016; INSPQ, 2018). Ainsi, l'objectif de la présente étude est d'examiner l'association entre l'exposition prénatale aux pesticides OP et le neurodéveloppement vers l'âge de 3 à 4 ans chez des enfants de la population générale vivant dans plusieurs grandes villes du Canada.

Méthodes

Population d'étude

Nous avons utilisé les données de la cohorte MIREC (Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals), qui a été formée entre 2008 et 2011 dans 10 villes de 6 provinces canadiennes, pour évaluer l'impact des produits chimiques présents dans l'environnement sur la santé des femmes enceintes et de leurs enfants. Les femmes éligibles (capacité de consentir et de communiquer en anglais ou en français, âge ≥ 18 ans, prévoir d'accoucher dans un des hôpitaux participant à l'étude, aucun antécédent médical indésirable ni pour la mère ni pour le fœtus, $n = 5108$) ont été recrutées dans les unités d'obstétrique et les cliniques prénatales avant 14 semaines de gestation. 39% des femmes approchées ont consenti à participer ($n = 2001$) (Arbuckle et al., 2013).

Pour la présente étude, nous avons inclus les sujets de MIREC qui ont participé au suivi effectué lorsque les enfants avaient entre 36 et 48 mois. Les mères éligibles ont été invitées à participer à l'étude de suivi neurodéveloppemental ($n = 1910$). Les critères d'inclusion étaient d'avoir donné naissance à un enfant unique à 28 semaines ou plus de grossesse et l'absence d'anomalies congénitales majeures, de convulsions ou de troubles neurologiques majeurs pendant la période périnatale. Ainsi, 896 mères (46,9%) ont participé et ont rempli un questionnaire portant sur le développement comportemental, cognitif et langagier des enfants. Le premier suivi a été réalisé à distance, à l'aide des outils des tests en ligne ou par voie de courrier, remplis par les parents, concernant le comportement de leur enfant. Pour les sites de recrutement MIREC ayant le plus grand nombre de naissances (Vancouver, Toronto, Hamilton, Montréal, Kingston et Halifax), un deuxième suivi au moyen des tests neuropsychologiques effectués au domicile même des enfants a été réalisé après consentement des parents. Pour ce deuxième suivi, 607 enfants avaient participé. Comparativement aux mères dont les enfants n'ont pas été suivis pour les tests de neurodéveloppement, les mères des enfants ayant terminé le suivi avaient tendance à être plus âgées, de race blanche, plus scolarisées, mariées ou vivant avec un partenaire, détentrice d'un emploi, non fumeuses durant la grossesse, et plus enclines à utiliser des suppléments d'acide folique durant la grossesse (Braun et al., 2017).

Tous les protocoles de recherche ont été examinés et approuvés par le Comité d'éthique de la recherche de Santé Canada et par chacun des comités d'éthique des hôpitaux et des centres de recherche participants. Chaque participant a signé un formulaire de consentement éclairé au moment du recrutement, ainsi que lors du suivi de l'enfant.

Collecte et analyse d'urine

Un échantillon ponctuel d'urine a été prélevé auprès de chaque femme au cours du premier trimestre de grossesse et stocké à -30 ° C. Les échantillons ont ensuite été expédiés en lots au Centre de toxicologie du Québec (CTQ) de l'Institut national de la santé publique du Québec (INSPQ) pour la détermination des concentrations des DAP. Les DAP sont des biomarqueurs urinaires non spécifiques de pesticides OP (c'est-à-dire que chaque DAP peut être généré à partir de plus d'un pesticide OP); par conséquent, leurs mesures fournissent des informations sur l'exposition cumulative à un grand nombre de pesticides OP (Wessels et al., 2003). Les échantillons d'urine ont été analysés pour six métabolites de DAP de pesticides OP : le diéthyl phosphate (DEP), le diéthyl thiophosphate (DETP), le diéthyl dithiophosphate (DEDTP), le diméthyl phosphate (DMP), le diméthyl thiophosphate (DMTP) et le diméthyl dithiophosphate (DMDTP). La concentration urinaire des DAP indique une exposition aux OP quelques heures ou quelques jours avant le prélèvement de l'échantillon. Il est important de noter que les DAP préformés (résidus de métabolites des OP résultant de la dégradation de l'environnement) peuvent se retrouver sur les produits alimentaires après la dégradation du pesticide OP; par conséquent, les DAP urinaires sont révélateurs d'une exposition à la fois aux pesticides OP et à ces DAP préformés (US EPA, 2013). Néanmoins, il est reconnu que la mesure des DAP urinaires est utile pour identifier et comparer les niveaux d'exposition aux pesticides OP chez diverses populations et dans différentes conditions d'exposition (Krieger et al., 2012; Sudakin & Stone, 2011).

Les DAP ont été analysés par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. La détermination des limites de détection (LOD) a impliqué l'estimation des concentrations de DAP donnant un rapport signal sur bruit (S / N) de 3, l'analyse de 10 réplicats d'un échantillon synthétique d'urine avec des concentrations de DAP allant de 4 à 10 fois celles estimées précédemment. Les calculs des concentrations et des LOD ont été réalisés en utilisant les écarts-types multipliés par trois. La précision intra-journalière (répétabilité) et la précision inter-jours (reproductibilité) de la méthode étaient respectivement de 3,7 à 8,2% et de 3,5 à 9,9%, selon le DAP. Plus de détails sur les méthodes de laboratoire ont été publiées dans des documents antérieurs (Sokoloff et al., 2016). La densité a été mesurée à l'aide d'un réfractomètre et les concentrations des DAP ont été ajustées en fonction de la densité pour tenir compte de la dilution de l'urine (Sokoloff et al., 2016). Les concentrations en dessous de la LOD ont été imputées au moyen de la méthode de « *regression on order statistics* » (ROS), qui combine des méthodes paramétriques et non paramétriques. Cette méthode est recommandée pour les distributions approximativement normales ou log-normales (Helsel, 2012). Les pesticides diméthyls OP produisent uniquement des métabolites de diméthyl alkyls phosphates (DMAP), alors que les pesticides diéthyls OP ne produisent que des métabolites de diéthyl alkyls phosphates (DEAP). La plupart des études regroupent les métabolites des DAP dans ces deux classes. Les concentrations massiques ($\mu\text{g} / \text{L}$) ont été converties en concentrations molaires (nmol / L) pour calculer les concentrations des ΣDMAP , des ΣDEAP et des ΣDAP .

Évaluation neuropsychologique et questionnaires

Les mères ont rempli le BASC-2 (*Behavioral Assessment System for Children-2*) afin d'évaluer les comportements adaptatifs et problématiques de l'enfant. Le formulaire préscolaire de 134 items à remplir par les parents a été utilisé. Pour la présente étude, nous avons retenu le score total et le score à l'échelle clinique d'hyperactivité. Dans ce test, un score plus élevé signifie davantage de problèmes de comportement. Les mères ont aussi complété le SRS-2 (*Social Responsiveness Scale 2*) (Constantino, 2012) pour identifier la

présence et l'ampleur de problèmes de cognition et de communication sociale associée au spectre autistique. Dans ce test, un score plus élevé signifie des compétences plus faibles.

Afin de mesurer le fonctionnement exécutif des enfants, il a également été demandé aux mères de compléter la version préscolaire du BRIEF-P (*Behavior Rating Inventory of Executive Function–Preschool*) (Gioia, 2003). Des scores standardisés de deux sous-échelles ont été calculés, mémoire de travail et compétences en planification/ organisation. Comme dans le test précédent, un score plus élevé à ce test signifie aussi des compétences plus faibles.

Le WPPSI-III (*Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence–III*) (Wechsler, 2002) a été utilisée pour évaluer les fonctions cognitives. Ce test génère des scores pour cinq sous-tests (vocabulaire réceptif, traitement de l'information, conception de bloc, assemblage d'objet et concepts d'images). De plus, des scores sont calculés pour le QI verbal et le QI de performance ainsi que pour le QI total. Pour ce test, un score plus élevé indique de meilleures performances cognitives.

Mesure des variables de confusions potentielles

Les mères ont été invitées à remplir un questionnaire lors de l'inclusion et du suivi neurodéveloppemental afin de documenter les caractéristiques sociales, démographiques, professionnelles et de style de vie. Les variables de confusion potentielles suivantes ont été choisies sur la base des études antérieures examinant les effets des contaminants environnementaux sur le développement neurologique: âge de la mère (<25 / 25-29 / 30-34 / ≥35), niveau d'éducation maternelle (diplôme d'études secondaires / supérieur / universitaire), revenu du ménage (<40 000 \$ / 40 001-80 000 / 80 001-100 000 / > 100 000), état matrimonial (en couple / seul), race/ethnie maternelle (blanche / autre), emploi de la mère (oui / non), tabagisme pendant la grossesse (oui / non) , consommation d'alcool pendant la grossesse (oui/non), utilisation de suppléments d'acide folique pendant la grossesse (oui / non), et parité (0/1 /> 1).

Analyses statistiques

Nous avons utilisé des modèles linéaires généraux (GLM) pour évaluer les associations entre les concentrations urinaires de métabolites de DAP (transformés en log10) et les scores de neurodéveloppement, en ajustant pour les facteurs de confusion potentiels. Ces derniers ont été choisis selon une stratégie en étapes. D'abord nous avons sélectionné les covariables si elles étaient associées de façon univariée, à $p < 0,2$, à la fois aux concentrations de DAP et aux scores Full scale QI du WPPSI-III, BSI du BASC-2 ou SRS total du SRS-2. Cette procédure nous a permis de retenir comme covariables : âge maternelle au moment de l'accouchement, parité, revenu du ménage et BMI de la mère au premier trimestre de la grossesse. Ensuite, l'éducation maternelle a été incluse dans les modèles, même si elle ne répondait pas au critère précédant puisque n'étant pas associée aux DAP, car c'est un déterminant important du développement cognitif des enfants. Enfin, nous avons examiné l'interaction entre le sexe et les concentrations de DAP parce que des études antérieures ont rapporté des interactions significatives (Horton et al., 2012; Marks et al., 2010; Wang et al., 2017). Les modèles finaux ont donc été reexécutés, en incluant un terme d'interaction pour le sexe de l'enfant. La plupart des analyses ont été réalisées avec SPSS (version 25, Microsoft), et R (R Development Core Team) a été utilisé pour imputer les valeurs sous la limite de détection et pour faire les figures. Une valeur $p < 0,05$ a été utilisée pour la signification statistique des associations et une valeur de $p < 0,10$ a été utilisée pour la signification statistique des interactions avec le sexe.

Résultats

Les enfants inclus dans la présente étude sont ceux du sous-échantillon ayant participé au suivi neurodéveloppemental effectué vers l'âge de 3 ans. Ainsi, nous avons d'abord comparé ces derniers avec l'ensemble de la cohorte. Comparativement aux mères dont les enfants n'ont pas été suivis pour les tests de neurodéveloppement, les mères des enfants ayant complété le suivi avaient des concentrations urinaires significativement plus élevées pour les DMAP (moyennes log10 \sum DMAP : 1,91 nmol/l vs 1,87 nmol/l ; $p = 0,038$),

pour les DEAP (moyennes $\log_{10} \Sigma$ DEAP 1,43 nmol/l vs 1,39 nmol/l ; $p = 0,019$), et pour les DAP (moyennes $\log_{10} \Sigma$ DAP: 2,07 nmol/l vs 2,03 nmol/l ; $p = 0,027$).

Les scores moyens pour le BSI, le SRS total et le FSIQ étaient respectivement de 51 (É-T=7), 45 (É-T=6), et 107 (É-T=14). Les scores moyens de ces 3 tests variaient avec plusieurs variables de confusion potentielles. En moyenne, les scores du FSIQ étaient inférieurs et les scores BSI et SRS total étaient plus élevés (donc indiquant plus de problèmes) chez les enfants dont les mères étaient moins éduquées, et avaient un revenu financier inférieur (Tableau I).

Tableau I. Statistiques descriptives sur les concentrations urinaires maternelles des DAP et des scores neurodéveloppementaux chez les enfants en fonction de différentes caractéristiques de la mère et de l'enfant

Variables	Log10 Σ Dap		Problèmes de comportement ^a		Quotient Intellectuel ^b		cognition sociale ^c	
	n	Moy	n	Moy (É-T)	n	Moy (É-T)	n	Moy (É-T)
Globales	952	2,0639 (0,41)	886	51 (7)	607	107 (13,4)	601	45 (6)
Age, en années								
18-25	55	2,16 (0,42)	52	51,17 (6,2)	36	103,42 (13)	35	46,80 (5,5)
>25-35	613	2,09 (0,33)	572	50,70 (6,8)	406	107,07 (13,6)	402	45,56 (6,1)
>35	284	1,98 (0,32)	262	49,95 (6,3)	165	107,27 (13,2)	164	44,46 (5,9)
Origine ethnique								
Blanche	784	2,06 (0,36)	740	50,54 (6,7)	507	107,65 (13,2)	503	45,25 (6,1)
Non blanche	108	2,04 (0,35)	90	50,61 (6,7)	66	101,12 (15,2)	63	46,63 (5,7)
Niveau d'instruction ou éducation								
Diplôme d'études supérieures	265	2,09 (0,32)	256	49,63 (6,2)	164	110,24 (12,3)	163	43,96 (5,1)
Diplôme universitaire	379	2,06 (0,32)	348	50,88 (6,5)	241	108,30 (13,2)	239	45,38 (6,5)
Collège ou école des métiers	249	2,06 (0,32)	230	50,70 (7)	169	103,28 (13,9)	167	46,13 (5,8)
École secondaire ou moins	57	2,01 (0,34)	50	51,36 (7,3)	31	97,74 (10,8)	30	47,77 (7,1)
État civil								
Mariées	33	2,12 (0,33)	855	50,41 (6,6)	583	107,20 (13,4)	577	45,18 (5,9)
Non mariées	916	2,06 (0,32)	28	53,64 (8,1)	22	99,95 (13,7)	22	49,23 (7,2)
Revenus (CAD)								
>100.000	378	2,05 (0,35)	350	49,66 (6,5)	235	109,09 (12,4)	231	44,14 (5,6)
80.000 to 100.000	200	2,06 (0,35)	191	50,86 (6,7)	117	106,99 (14,1)	116	45,03 (6)
40.000 to 80.000	352	2,09 (0,36)	325	51,32 (6,8)	242	104,68 (14,1)	241	46,61 (6,3)
Emploi								
Non	112	2,01 (0,33)	99	51,15 (7,6)	70	102,33 (16,8)	70	46,89 (8,5)
Oui	817	2,07 (0,33)	763	50,41 (6,5)	523	107,53 (12,8)	517	45,15 (5,6)
Parité								
0	411	2,13 (0,35)	387	50,81 (6,5)	264	108,40 (13,9)	261	46,08 (6,1)
1	399	2,01 (0,40)	371	50,55 (6,8)	251	106,51 (13,4)	251	44,63 (5,6)
>ou=2	142	2,02 (0,35)	128	49,48 (6,6)	92	103,71 (11,5)	89	45,12 (6,9)
Histoire de tabagisme								
N'a jamais fumé	614	2,06 (0,40)	579	50,22 (6,5)	399	106,99 (13,5)	394	45,16 (5,8)
A arrêté de fumer durant la grossesse	51	2,03 (0,42)	46	51,41 (7,8)	91	106,19 (16,1)	31	47,97 (6,7)
Fume encore durant la grossesse	33	2,09 (0,35)	30	51,13 (8,4)	16	97,63 (15,8)	16	48,56 (7,1)
Ancienne fumeuse	254	2,06 (0,38)	231	50,96 (6,6)	161	107,76 (12,3)	160	44,92 (6,1)
Usage de suppléments d'acide folique durant la grossesse								
Non	614	2,03 (0,34)	567	50,65 (6,8)	398	106,44 (13,6)	391	45,41 (6,3)
Oui	324	2,12 (0,37)	305	50,37 (6,5)	197	107,80 (13,1)	198	45,31 (5,5)
Sexe de l'enfant								
Masculin	472	2,05 (0,33)	436	51,06 (6,8)	296	104,16 (14,5)	290	46,60 (6,5)
Féminin	477	2,08 (0,33)	447	49,98 (6,4)	311	109,53 (11,9)	311	44,15 (5,3)

Notes: Σ DAP, somme des dialkyl phosphates; ^a BSI, Behavior Symptom Index du BASC-2 (*Behavioral Assessment System for Children-2*); ^b FSIQ, full scale IQ du WPPSI-III (*Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence-III*); É-T: Écart type; ^c SRS total scale du SRS-2 (*Social Responsiveness Scale-2*)

Les modèles de régression ont montré que les concentrations des DAP et des DMAP dans l'urine étaient associées à des moins bons scores pour la plupart des tests neurodéveloppementaux, en ajustant pour les covariables. Pour certains tests, les concentrations de DEAP étaient également associées à des moins bons scores. Par contre, aucune des associations n'a atteint le critère de signification fixé à 0,05, ni même un critère plus libéral de 0,1 (Tableau II). Par exemple, chaque augmentation de 10 fois la concentration des DAP était associée à une diminution de 2.1 points de QI (FSIQ) (IC à 95%: -5,5; 1,3). Les concentrations des DAP n'étaient pas non plus significativement associées aux scores de fonction exécutive pour la mémoire de travail (BRIEF-P Working memory : $\beta = 0.3$; IC95% : -0,7; 1,4). Le score neurodéveloppemental qui semblait être le plus proche d'être associé aux DAP était le score de fonction exécutive pour la planification/organisation qui indiquait de moins bonnes performances avec l'augmentation de la concentration (BRIEF-P Plan/Organize : $\beta = 0,5$; IC95% : -0,1; 1,2 ; $p=0,114$).

Tableau II. Différences ajustées des scores des tests cognitifs et comportementaux chez les enfants par augmentation de 10 fois les concentrations des DAP, DMAP et DEAP urinaires chez les mères

Neurodevelopmental test	Direction des scores plus = bon moins = pas bon	Σ DAP		Σ DMAP		Σ DEAP	
		β (95% IC)	p	β (95% IC)	p	β (95% IC)	p
BASC-2							
BSI (summary score)	-	0,1 (-1,3;1,5)	0,637	0,2 (-1,0;1,4)	0,760	-0,4 (-1,9;1,1)	0,630
Hyperactivity scale	-	-0,4 (-2,1;1,3)	0,788	-0,3 (-1,7;1,2)	0,710	-0,4 (-2,2;1,4)	0,695
BRIEF-P							
Working Memory	-	0,3 (-0,7;1,4)	0,562	0,3 (-0,6;1,2)	0,471	-0,5 (-1,6;0,7)	0,422
Plan/Organise	-	0,5 (-0,1;1,2)	0,114	0,3 (-0,2;0,9)	0,242	0,2 (-0,5;0,9)	0,595
WPPSI-III Summary Scales							
FSIQ	+	-2,1(-5,5; 1,3)	0,229	-1,6 (-4,6;1,3)	0,276	-1,4 (-5,0;2,2)	0,450
VIQ	+	-1,9 (-5,2;1,4)	0,269	-1,5 (-4,4;1,4)	0,306	-1,7 (-5,2;1,8)	0,336
PIQ	+	-2,3 (-6,2;1,5)	0,235	-1,8 (-5,1;1,6)	0,310	-1,1 (-5,2;2,9)	0,587
Vocabulary subtest	+	-0,3 (-1,1;0,4)	0,387	-0,2 (-0,8;0,4)	0,536	-0,5 (-1,3;0,3)	0,221
Block Design subtest	+	-0,5 (-1,3;0,3)	0,186	-0,4 (-1,0;0,3)	0,284	-0,1 (-0,9;0,8)	0,907
Information subtest	+	-0,3 (-1,0;0,3)	0,341	-0,3 (-0,9;0,3)	0,297	-0,2 (-0,9;0,5)	0,572
Object Design subtest	+	-0,1 (-0,8;0,7)	0,820	-0,1 (-0,7;0,6)	0,792	-0,2 (-1,0;0,6)	0,683
Picture Completion subtest	+	-0,1 (-0,9;0,7)	0,797	0,1 (-0,6;0,8)	0,763	-0,3 (-1,1;0,5)	0,404
SRS Summary Scales							
SRS total Scale	-	0,4 (-1,1;2,0)	0,602	0,6 (-0,8;2,0)	0,388	-1,2 (-2,8;0,5)	0,159

Notes: les associations sont ajustées pour la parité, l'éducation, l'âge maternel, le BMI durant la grossesse, le revenu du ménage. Les coefficients positifs pour BASC-2, BRIEF-P et SRS indiquent que les concentrations des DE sont associées à davantage de problèmes de comportement. Les coefficients positifs pour WPPSI-III indiquent que les DAP sont associés à de meilleures performances. BASC-2, Behavioral Assessment System for children-2; BRIEF-P, Behavior Rating Inventory of Executive Function-Preschool; BSI, Behavior Symptom Index of the BASC-2; FSIQ, full scale IQ; PIQ, performance IQ; SRS, Social Responsiveness Scale-2; VIQ, Verbal IQ; WPPSI, Wechsler Preschool and Primary Scales of intelligence-II

Nous avons observé une interaction significative entre le sexe de l'enfant et les DAP pour le score total au SRS-2 ($p=0,092$), suggérant que l'association puisse être différente entre les garçons et les filles. Chez les garçons, une augmentation de 10 fois la concentration des DAP montrait une tendance à être associée à une augmentation des

problèmes de cognition sociale ($\beta = 1,9$; IC95% : -0,6 ; 4,4), mais cette association n'était pas significative ($p=0,141$). Par contre, chez les filles, cette association allait plutôt dans le sens de meilleurs scores avec une augmentation de l'exposition ($\beta = -0,7$; IC95% : -2,7 ; 1,2), mais l'association n'était pas significative non plus ($p=0,457$) (Tableau III).

Tableau III. Différences ajustées des scores des tests cognitifs et comportementaux chez les enfants en fonction des concentrations des DAP urinaires chez les mères normalisées au moyen de la densité et interactions avec le sexe

Neurodevelopmental test	n	Tous les enfants : β (95% IC)		Garçons : β (95% IC)		Filles : β (95% IC)		Valeurs p : \sum DAP x sexe
		β (95% IC)	p	β (95% IC)	p	β (95% IC)	p	
BASC-2								
BSI (summary score)	788	0,1 (-1,3;1,5)	0,637	1,0 (-1,1;3,1)	0,345	-0,7 (-2,6;1,2)	0,477	0,443
Hyperactivity scale	789	-0,4 (-2,1;1,3)	0,788	-0,9 (-3,3;1,6)	0,496	0,2 (-2,0;2,4)	0,863	0,399
BRIEF-P								
Working Memory	784	0,3 (-0,7;1,4)	0,562	1,0 (-0,5;2,5)	0,196	-0,2 (-1,7;1,3)	0,794	0,331
Plan/Organise	786	0,5 (-0,1;1,2)	0,114	0,6 (-0,4;1,6)	0,215	0,4 (-0,5;1,4)	0,348	0,947
WPPSI-III Summary Scales								
FSIQ	531	-2,1 (-5,5; 1,3)	0,229	-4,1 (-9,5;1,4)	0,143	-0,9 (-5,0;3,3)	0,686	0,242
VIQ	528	-1,9 (-5,2;1,4)	0,269	-3,1 (-8,3;2,2)	0,250	-1,2 (-5,3;2,8)	0,545	0,469
PIQ	526	-2,3 (-6,2;1,5)	0,235	-5,0 (-10,8;0,9)	0,096	-0,3 (-5,3;4,8)	0,921	0,153
Vocabulary subtest	533	-0,3 (-1,1;0,4)	0,387	-0,3 (-1,4;0,9)	0,637	-0,4 (-1,4;0,5)	0,372	0,939
Block Design subtest	531	-0,5 (-1,3;0,3)	0,186	-0,9 (-2,1;0,3)	0,124	-0,2 (-1,2;0,8)	0,666	0,300
Information subtest	521	-0,3 (-1,0;0,3)	0,341	-0,7 (-1,8;0,3)	0,158	-0,1 (-0,9;0,7)	0,845	0,208
Object Design subtest	531	-0,1 (-0,8;0,7)	0,820	-0,4 (-1,5;0,7)	0,439	0,1 (-0,9;1,0)	0,784	0,288
Picture Completion subtest	531	-0,1 (-0,9;0,7)	0,797	-0,4 (-1,5;0,8)	0,527	-0,1 (-0,9;1,0)	0,899	0,394
SRS Summary Scales								
SRS total Scale	525	0,4 (-1,1;2,0)	0,602	1,9 (-0,6;4,4)	0,141	-0,7 (-2,7;1,2)	0,457	0,092

Notes: les associations sont ajustées pour la parité, l'éducation, l'âge maternel, le BMI durant la grossesse, le revenu du ménage. Les coefficients positifs pour BASC-2, BRIEF-P et SRS indiquent que les concentrations des DE sont associées à davantage de problèmes de comportement. Les coefficients positifs pour WPPSI-III indiquent que les DAP sont associés à de meilleures performances. BASC-2, Behavioral Assessment System for children-2; BRIEF-P, Behavior Rating Inventory of Executive Function-Preschool; BSI, Behavior Symptom Index of the BASC-2; FSIQ, full scale IQ; PIQ, performance IQ; SRS, Social Responsiveness Scale-2; VIQ, Verbal IQ; WPPSI, Wechsler Preschool and Primary Scales of intelligence-II

Les analyses d'interaction entre le sexe et les concentrations de DMAP n'ont pas montré d'indication suggérant la présence de telles interactions (toutes à $p > 0,2$) (Tableau V). Par contre, des interactions significatives entre le sexe et les concentrations de DEAP ont été observées pour plusieurs tests, notamment le score de compréhension verbale (VIQ) du WPPSI-III, les scores des sous tests de traitement de l'information et de concepts d'images du WPPSI-III, et le score total du SRS-2 (effet de modification avec valeurs de $p < 0,10$) (Tableau IV). Pour les garçons, une augmentation de 10 fois la concentration des métabolites DEAP dans l'urine était associée à une diminution significative du score du VIQ ($\beta = -6,2$ et IC95% : $-12,3 ; -0,2$), du score de concepts d'images ($\beta = -1,6$ et IC95% : $-2,9 ; -0,3$) alors que les associations étaient nulles ou légèrement inverse chez les filles. Pour le score total du SRS-2, chaque augmentation de dix fois la concentration des DAP était associée à une amélioration des habilités de cognition sociale chez les filles ($\beta = -2,1$ et IC à 95% : $-4,0 ; -1,2$) mais pas chez les garçons.

Tableau IV. Différences ajustées des scores des tests cognitifs et comportementaux chez les enfants en fonction des concentrations de DEAP urinaires chez les mères normalisées au moyen de la densité et interactions avec le sexe.

Neurodevelopmental test	n	Tous les enfants : β (95% IC)		Garçons : β (95% IC)		Filles : β (95% IC)		Valeurs p : \sum DEAP x sexe
		Beta et IC	p	Beta et IC	p	Beta et IC	p	
BASC-2								
BSI (summary score)	788	0,4 (-1,9;1,1)	0,630	1,3 (-1,2;3,7)	0,308	-1,5 (-3,5;0,4)	0,129	0,108
Hyperactivity scale	789	-0,4 (-2,2;1,4)	0,695	-0,2 (-3,1;2,6)	0,868	0,4 (-2,1;1,9)	0,739	0,977
BRIEF-P								
Working Memory	784	-0,5 (-1,6;0,7)	0,422	0,5 (-1,3;2,3)	0,598	-1,1 (-2,7;0,4)	0,134	0,193
Plan/Organise	786	0,2 (-0,5;0,9)	0,595	0,3 (-0,8;1,4)	0,015	0,1 (-0,8;1,1)	0,841	0,801
WPPSI-III Summary Scales								
FSIQ	532	-1,4 (-5,0; 2,2)	0,450	-4,6 (-10;1,7)	0,155	-0,1 (-4,2;4,0)	0,968	0,245
VIQ	529	-1,7 (-5,2;1,8)	0,336	-6,2 (-12;-0,2)	0,043	0,5(-3,5;4,6)	0,793	0,076
PIQ	527	-1,1 (-5,2;2,9)	0,587	-2,7(-9,5;4,0)	0,425	-0,6(-5,6;4,4)	0,820	0,583
Vocabulary subtest	534	-0,5 (-1,3;0,3)	0,221	-1,2 (-2,5;0,2)	0,083	-0,1 (-1,0;0,8)	0,830	0,235
Block Design subtest	532	-0,1 (-0,9;0,8)	0,907	-0,2 (-1,6;1,2)	0,766	-0,1 (-1,1;0,9)	0,028	0,831
Information subtest	522	-0,2 (-0,9;0,5)	0,572	-1,1 (-2,3;0,0)	0,053	0,2 (-0,6;1,0)	0,622	0,060
Object Design subtest	532	-0,2 (-1,0;0,6)	0,683	-0,4 (-1,7;0,8)	0,509	-0,1 (-1,1;1,0)	0,920	0,635
Picture Completion subtest	532	-0,3 (-1,1;0,5)	0,404	-1,6 (-2,9;-0,3)	0,019	0,4 (-0,6;1,4)	0,414	0,010
SRS Summary Scales								
SRS total Scale	526	-1,2 (-2,8;0,5)	0,159	0,7 (-2,2;3,6)	0,653	-2,1(-4,0;-1,2)	0,029	0,098

Notes: les associations sont ajustées pour la parité, l'éducation, l'âge maternel, le BMI durant la grossesse, le revenu du ménage. Les coefficients positifs pour BASC-2, BRIEF-P et SRS indiquent que les concentrations des DE sont associées à davantage de problèmes de comportement. Les coefficients positifs pour WPPSI-III indiquent que les DAP sont associés à de meilleures performances. BASC-2, Behavioral Assessment System for children-2; BRIEF-P, Behavior Rating Inventory of Executive Function-Preschool; BSI, Behavior Symptom Index of the BASC-2; FSIQ, full scale IQ; PIQ, performance IQ; SRS, Social Responsiveness Scale-2; VIQ, Verbal IQ; WPPSI, Wechsler Preschool and Primary Scales of intelligence-II

Tableau V. Différences ajustées des scores des tests cognitifs et comportementaux chez les enfants en fonction des concentrations de DMAP urinaires chez les mères normalisées au moyen de la densité et interactions avec le sexe

Neurodevelopmental test	n	Tous les enfants : β (95% IC)		Garçons : β (95% IC)		Filles : β (95% IC)		Valeurs p : \sum DMAP x sexe
		Beta et IC	p	Beta et IC	p	Beta et IC	p	
BASC-2								
BSI		0,2 (-1,0;1,4)	0,760	0,5 (-1,2;2,3)	0,543	-0,1 (-1,8;1,6)	0,915	0,918
Hyperactivity		-0,3 (-1,7;1,2)	0,710	-0,8 (-2,8;1,3)	0,462	0,4 (-1,5;2,4)	0,676	0,286
BRIEF-P								
Working Memory		0,3 (-0,6;1,2)	0,471	0,7 (-0,5;2,1)	0,257	0,1 (-1,2;1,4)	0,924	0,529
Plan/Organise		0,3 (-0,2;0,9)	0,242	0,3 (-0,5;1,1)	0,439	0,4 (-0,5;1,2)	0,397	0,818
WPPSI-III Summary Scales								
FSIQ		-1,6 (-4,6;1,3)	0,276	-2,7 (-7,2;1,9)	0,245	-0,8 (-4,5;3,0)	0,691	0,391
VIQ		-1,5 (-4,4;1,4)	0,306	-1,7 (-6,1;2,8)	0,461	-1,6 (-5,2;2,1)	0,405	0,821
PIQ		-1,8 (-5,1;1,6)	0,310	-3,6 (-8,5;1,2)	0,143	0,2 (-4,4;4,8)	0,919	0,194
Vocabulary		-0,2 (-0,8;0,4)	0,536	-0,1 (-1,0;0,9)	0,919	-0,4 (-1,3;0,5)	0,370	0,707
Block Design		-0,4 (-1,0;0,3)	0,284	-0,6 (-1,6;0,4)	0,216	-0,1 (-1,0;0,7)	0,760	0,439
Information		-0,3 (-0,9;0,3)	0,297	-0,5 (-1,3;0,4)	0,303	0,2 (-0,9;0,5)	0,577	0,490
Object Design		-0,1 (-0,7;0,6)	0,792	-0,4 (-1,3;0,5)	0,406	0,2 (-0,7;1,2)	0,647	0,238
Picture Completion		0,1 (-0,6;0,8)	0,763	-0,1 (-0,9;0,9)	0,978	0,2 (-0,7;1,1)	0,714	0,592
SRS Summary Scales								
SRS total Scale		0,6 (-0,8;2,0)	0,388	1,4 (-0,8;3,5)	0,207	-0,1(-1,8;1,7)	0,950	0,294

Notes: les associations sont ajustées pour la parité, l'éducation, l'âge maternel, le BMI durant la grossesse, le revenu du ménage. Les coefficients positifs pour BASC-2, BRIEF-P et SRS indiquent que les concentrations des DE sont associées à davantage de problèmes de comportement. Les coefficients positifs pour WPPSI-III indiquent que les DAP sont associés à de meilleures performances. BASC-2, Behavioral Assessment System for children-2; BRIEF-P, Behavior Rating Inventory of Executive Function-Preschool; BSI, Behavior Symptom Index of the BASC-2; FSIQ, full scale IQ; PIQ, performance IQ; SRS, Social Responsiveness Scale-2; VIQ, Verbal IQ; WPPSI, Wechsler Preschool and Primary Scales of intelligence-II

Nous avons caractérisé la forme de la relation exposition-réponse par quartiles de concentration des DEAP pour les associations modifiées significativement par le sexe qui ont été mentionnées ci-haut. Chez les garçons, nous avons observé une relation exposition-réponse monotone entre les quartiles des DEAP et le score du sous-test de traitement de l'information ainsi que le score de compréhension verbale du WPPSI-III. En occurrence, les scores du traitement de l'information et de compréhension verbale du WPPSI-III diminuaient de manière monotone dans les 4 quartiles de concentration urinaire des DEAP pour les garçons et non pour les filles (Figure 3-4). Cependant pour le score de concepts des images du WPPSI-III, le score diminuait régulièrement entre les quartiles 1 et 3, puis le score au quartile 4 était semblable à celui du quartile précédent en ce qui concerne les garçons (Figure 5). Pour le test SRS-2, le score du SRS total chez les filles diminuait entre les quartiles 1 et 2, et demeurait bas pour les quartiles 3 et 4. Cette diminution n'était pas observée chez les garçons (Figure 6).

Figure 3. Scores moyens ajustés du sous test de traitement de l'information du WPSI-III par quartiles de concentration des DEAP

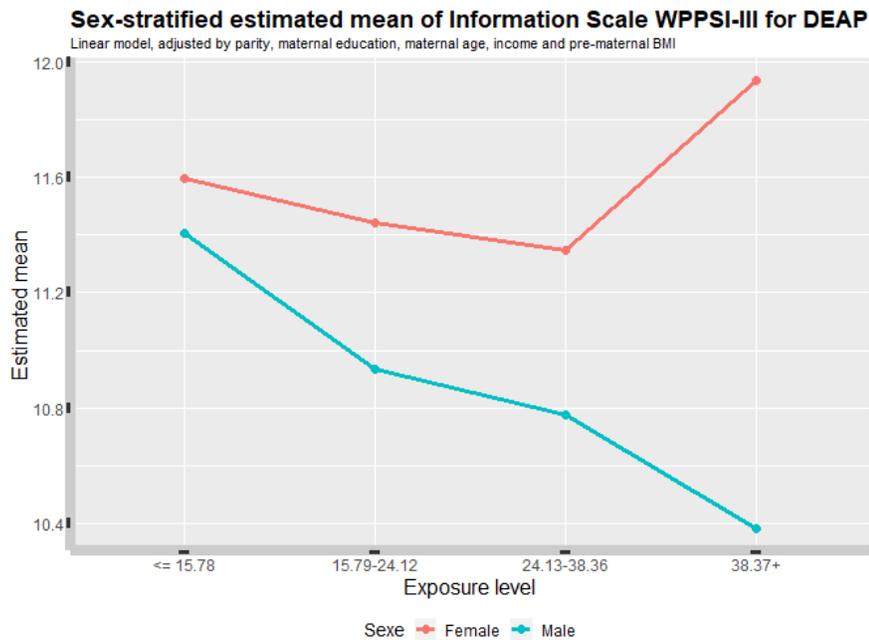


Figure 4. Scores moyens ajustés du test de compréhension verbale du WPSI-III par quartiles de concentration des DEAP

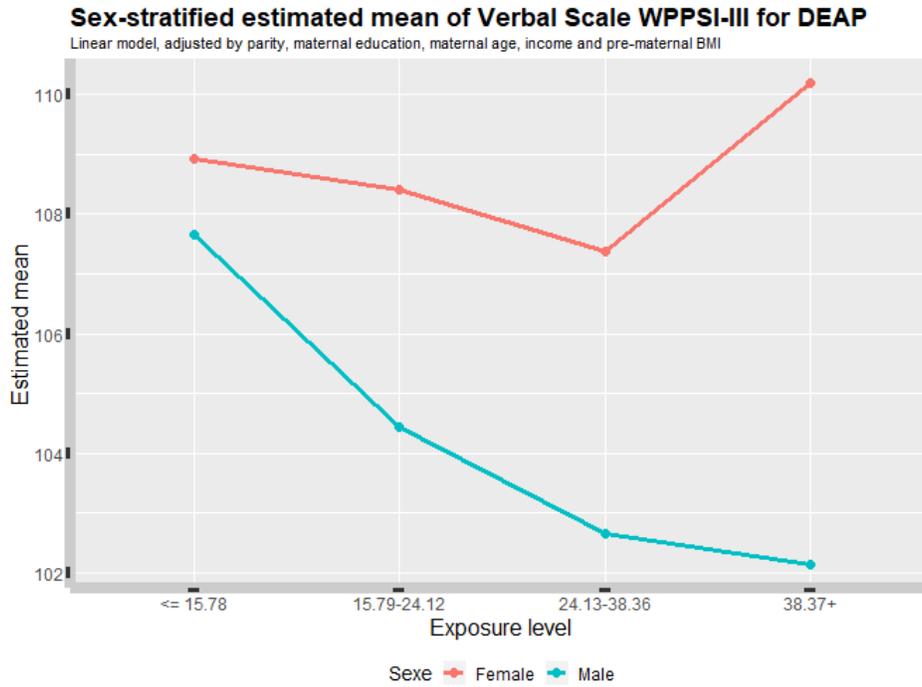


Figure 5. Scores moyens ajustés du sous-test de concepts des images du WPSI-III par quartiles de concentration des DEAP

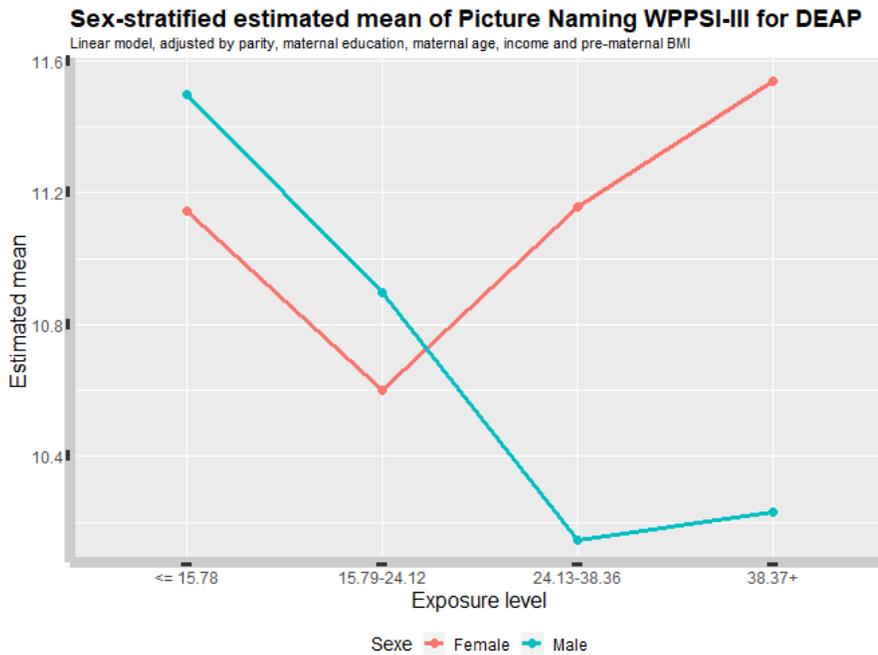
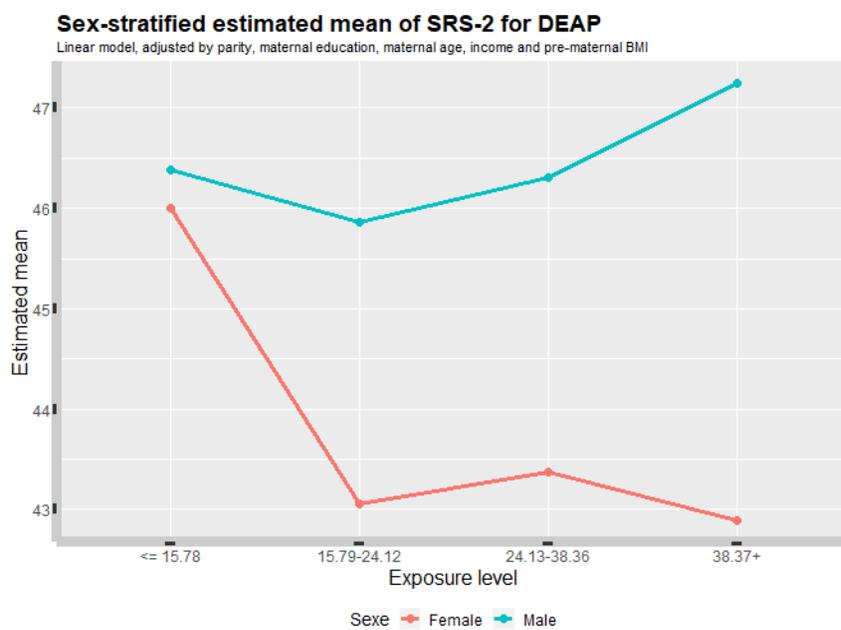


Figure 6. Scores moyens ajustés du SRS total du SRS-2 par quartiles de concentration des DEAP



Discussion

La présente étude rapporte les résultats de la première analyse de la relation entre l'exposition prénatale aux pesticides organophosphorés et le neurodéveloppement chez des enfants vivant au Canada. En ne considérant pas le sexe des enfants, nous avons observé que la concentration des DAP dans l'urine des femmes pendant la grossesse n'était pas associée significativement aux indicateurs de neurodéveloppement. Or, la meilleure pratique dans l'étude des effets neurodéveloppementaux des expositions environnementales consiste à examiner les effets spécifiques au sexe (Horton et al., 2012). A la suite de cette stratification selon le sexe des enfants, nous avons observé certaines associations spécifiques et différentielles au sexe des enfants. Dans celles-ci, une augmentation de la concentration des DAP urinaires était corrélée, chez les garçons, à de plus faibles performances à certains sous-tests du QI, notamment ceux du traitement de l'information et du concept des images, et à des habilités de cognition sociale diminuées (SRS-2). Nous n'avons pas observé d'association chez les filles.

Notre étude rejoint ainsi des travaux antérieurs rapportant des associations entre l'exposition prénatale aux OP avec un fonctionnement neurocomportemental défavorable (Eskenazi et al., 2007; Marks et al., 2010), et particulièrement la cognition (Bouchard et al., 2011; Eskenazi et al., 2010; Harari et al., 2010; Rauh et al., 2011, 2006). Cependant, dans les études réalisées sur des cohortes agricoles, les associations sont plus fortes, et les déficits moyens en points de QI plus importants en rapport avec les concentrations maternelles des DAP les plus élevées. Les concentrations urinaires maternelles moyennes des DAP mesurées dans ces cohortes sont également plus élevées, reflétant donc une exposition plus importante aux pesticides OP dans ces populations (Bouchard et al., 2011; Eskenazi et al., 2010, 2007; Marks et al., 2010). Dans une étude sur les concentrations des DAP dans MIREC, les concentrations étaient inférieures à celles observées chez les femmes enceintes appartenant à la cohorte CHAMACOS pour les DMAP (Σ DMAP : GM MIREC = 52 nmol / L et GM CHAMACOS = 83 nmol / L) et similaires pour les DEAP (Σ DEAP : GM MIREC = 19 nmol / L et GM CHAMACOS = 17 nmol / L) (Bradman et al., 2005; Sokoloff et al., 2016). Probablement que la population de la cohorte CHAMACOS, une population agricole dans laquelle 44% des sujets de l'étude ont déclaré

travailler personnellement dans le secteur agricole pendant la grossesse et vivaient avec des ouvriers agricoles, a probablement subi le fardeau d'exposition aux pesticides OP le plus élevé parmi les cohortes. Les résultats de notre étude corroborent aussi avec ceux d'une autre étude réalisée dans une autre cohorte (Engel et al., 2007) de type urbain comme la nôtre, dans laquelle il y avait association entre des concentrations élevées de métabolite des DAP et les réflexes anormaux chez les enfants. Dans une autre cohorte urbaine, les enfants exposés à des niveaux élevés de pesticides OP étaient significativement plus susceptibles de présenter des problèmes d'attention et des problèmes de TDAH que ceux ayant un niveau d'exposition plus faible aux pesticides OP (Rauh et al., 2006). Dans cette dernière étude, les auteurs ont utilisé les niveaux de chlorpyrifos mesurés dans le sang du cordon ombilical au moment de l'accouchement comme mesure dosimétrique de l'exposition prénatale, fournissant un biomarqueur d'exposition plus précis.

Notre étude compte plusieurs forces, dont la taille de l'échantillon qui nous a permis d'avoir un pouvoir statistique suffisant, y compris pour examiner les interactions avec le sexe. Les résultats de cette étude suggèrent en effet que l'augmentation de la concentration prénatale des DAP dans l'urine maternelle est associée à des déficits plus importants concernant les capacités cognitives et la cognition sociale (comportements socio-réciproques) chez les garçons que chez les filles. Cependant, vu le nombre de tests statistiques effectués (comparaisons multiples), il est possible que certains résultats soient survenus par chance. Par contre, le patron d'associations étaient observés de façon systématique chez les garçons, ce qui suggère que ces résultats ne sont pas simplement dus au hasard. Ces résultats sont conformes avec ceux de la littérature antérieure suggérant une sélectivité en fonction du sexe pour les effets neurotoxiques des pesticides OP (Garcia et al., 2003; Horton et al., 2012; Levin et al., 2002; Marks et al., 2010). D'autres études plus récentes ont rapporté dans leurs résultats que seuls les garçons avaient montré une association défavorable concernant l'exposition prénatale aux OP et le développement neurologique à l'âge de 24 mois (Liu et al., 2016; Wang et al., 2017). La vulnérabilité différentielle aux effets des pesticides OP en fonction du sexe peut être expliquée par plusieurs facteurs. Une des explications possibles, en ce qui concerne le chlorpyrifos, pourrait être son rôle en tant que perturbateur endocrinien. Il a été démontré que le

chlorpyrifos avait des effets anti-androgéniques réduisant les taux sériques de testostérone chez le rat (Kang et al., 2004). Les rats mâles ont un taux plus élevé d'activation hépatique de l'oxon de chlorpyrifos, le métabolite qui inhibe l'acétylcholinestérase, ainsi qu'une détoxification plus rapide de cet oxon. L'inhibition de l'acétylcholinestérase est considérée comme le mécanisme de la toxicité systémique du chlorpyrifos. Cependant, les différences sexuelles dans les activités de ces enzymes d'activation hépatique n'apparaissent généralement pas avant la puberté. De plus, les effets observés se produisent à des niveaux bien inférieurs à ceux nécessaires pour inhiber l'acétylcholinestérase. D'autres relèvent que le développement cortical des garçons est plus lent que celui des filles, rendant le cerveau masculin susceptible d'être plus longtemps vulnérable aux effets neurotoxiques (Taylor, 1969). Les différences dans les procédures de détérioration du fonctionnement hormonal et de réparation de celui-ci, ainsi que la différence dans le métabolisme des OP entre les hommes et les femmes pourraient également expliquer la sensibilité différentielle aux pesticides OP par sexe (Liu et al., 2016). Comparativement aux femmes, les hommes pourraient produire plus d'analogues de l'oxygène et présenter un taux plus élevé d'activation hépatique des OP (Sultatos, 1994), et donc d'inhibition de l'acétylcholinestérase plus substantiellement induite par l'exposition aux OP (Dam et al., 2000).

La conception longitudinale de cette étude est également l'un de ses points forts. Les concentrations de DAP urinaire ont été mesurées au cours du développement prénatal et les enfants sont suivis au cours du temps. Nous avons utilisé les résultats des tests neurodéveloppementaux réalisés lorsque les enfants avaient entre 2 et 4 ans. Des études ultérieures pourraient donc utiliser ceux du suivi des enfants à l'âge de 7 ans, lorsque les tests de la fonction cognitive sont plus fiables comparés à ceux des plus jeunes enfants (Loukusa et al., 2014). Une autre force de cette étude est l'évaluation exhaustive de nombreuses caractéristiques du comportement des enfants à laquelle elle procède, en rapport avec plusieurs troubles du développement neurologique (anxiété, dépression, TDAH, TSA) et des capacités cognitives spécifiques. Cette évaluation ajoute un élément supplémentaire comparée aux catégories des études ne portant uniquement que sur le comportement des enfants.

Une des limites de notre étude est principalement liée à l'évaluation de l'exposition aux pesticides OP par les métabolites des DAP. Celles-ci n'ont été mesurées qu'une seule fois au cours du premier trimestre de la grossesse. Dans certaines cohortes d'étude, deux échantillons d'urine ont été recueillis pendant la grossesse (l'étude CHAMACOS et l'étude HOME), et la moyenne corrigée de la créatinine de ces deux échantillons a été utilisée pour les analyses dans les études (Chen et al., 2014; Eskenazi et al., 2007). D'autres cohortes ont également utilisé les concentrations des DAP mesurées dans un seul échantillon d'urine, mais recueilli plutôt au troisième trimestre de la grossesse (CCCEH et CECS). Compte tenu de la rapidité de la clairance des OP dans le corps et du métabolisme de ces composés, il semble probable que l'évaluation de l'exposition fondée sur une seule mesure des DAP urinaires soit moins représentative d'une exposition à long terme, comparée à des mesures prises en série (Krieger et al., 2012). Une étude rapporte que l'association entre les déficits dans les tests de neurodéveloppement et les concentrations des métabolites des DAP, mesurées à un moment donné de la grossesse (plus tôt ou plus tard au cours de la gestation), n'était pas aussi forte que celle indiquée par la moyenne de deux mesures des métabolites DAP prises pendant la grossesse (Bouchard et al., 2011). De plus les métabolites DAP dans l'urine peuvent en partie refléter l'exposition à des DAP préformés présents dans l'environnement ou dans les aliments (Lu et al., 2008). De ce fait, des inconnus persistent en ce qui concerne la proportion des métabolites urinaires des DAP représentative de l'exposition aux composés pesticides d'origine. Des études soutiennent toutefois que cette classification erronée de l'exposition, car provenant des sources non précisées, serait non différentielle et ne biaiserait les résultats que vers une valeur nulle (Bouchard et al., 2011). Actuellement, on ne dispose pas encore de méthodes fiables permettant de mesurer les métabolites spécifiques dans l'urine pour de nombreux pesticides OP, moins encore en ce qui concerne le dosage sanguin des composés parents de nombreux d'entre eux. L'utilisation des DAP urinaires comme indicateur d'exposition aux pesticides OP demeure donc une mesure de référence disponible à ce jour, malgré ses limites. D'autres éléments pourraient également défendre le maintien jusqu'à ce jour de l'utilisation des DAP urinaires comme biomarqueurs d'exposition des pesticides OP, même pour une exposition résidentielle. On peut reprendre parmi ceux-ci le fait qu'une étude similaire

basée sur des mesures directes d'un OP dans le sang donne des résultats qualitativement similaires (Rauh et al., 2006). En plus de ceci, étant donné que les concentrations des DAP résidentiels ne sont pas étroitement liées à l'exposition réelle aux OP mais représentent tout de même une mesure d'exposition putative, elles peuvent fournir une base pour identifier des associations fausses. Du fait que les concentrations des DAP constituent une mesure imparfaite des expositions, certains pourraient affirmer que les vraies associations sont encore plus grandes que celles rapportées (Bouchard et al., 2010). Finalement, les concentrations urinaires des DAP chez les mères des enfants ayant participé au suivi sont en moyennes plus élevées que celles des mères des enfants n'ayant pas participé, ce qui affecte donc la généralisabilité des résultats. En effet, les mères des enfants suivis étaient probablement plus instruites, avec une alimentation plus riche en fruits et légumes, des emplois plus stables et des horaires plus flexibles leur permettant de prendre part à l'étude.

Une évaluation de l'exposition aux pesticides OP, comme celle dans notre étude, ne reposant que sur les mesures des concentrations des DAP dans des urines prélevées au premier trimestre de la grossesse, est un détail méthodologique qui convient d'être souligné. Une récente étude réalisée en France (Cartier et al., 2016) ayant également utilisé les concentrations des DAP dans des urines du premier trimestre de la grossesse ne montre pas d'association. Même pour les études réalisées au sein de la cohorte CHAMACOS, l'association entre les concentrations urinaires totales des DAP et les scores des tests de neurodéveloppement était plus faible lorsque l'on utilisait des échantillons d'urine maternelle prélevés autour de 13 semaines de grossesse (intervalle : 5–27 semaines) (Eskenazi et al., 2007). Ceci soulève la préoccupation concernant la période de vulnérabilité du système nerveux aux neurotoxiques de type OP. Compte tenu de la diversité des mécanismes possibles et des tissus cibles, le cerveau en développement pourrait être vulnérable à l'exposition aux pesticides OP dès le stade embryonnaire précoce (Slotkin & Seidler, 2008). Selon Slotkin, la période de vulnérabilité au chlorpyrifos s'étend tout au long de la période de modélisation synaptique, et ce, jusqu'à l'enfance et même à l'adolescence (Slotkin, 2004b).

D'autres détails dans notre étude, différents de ceux des études menées dans les cohortes américaines, suggèrent également de considérer nos résultats avec prudence. En effet, les études menées sur les trois principales cohortes de naissance américaines, dans lesquelles a été évaluée l'association entre l'exposition aux pesticides OP et le neurodéveloppement chez les enfants (à savoir CHAMACOS, CECS et CCEH), ont toutes été menées auprès de minorités ethniques ou de populations à faible statut socio-économique (Engel et al., 2016). Ces populations pourraient avoir été exposées à d'autres facteurs qui augmentent leur vulnérabilité aux atteintes neurotoxiques et qui ne sont pas facilement ajustées dans les études d'association. En comparaison, la population de la cohorte MIREC était composée principalement de femmes bien éduquées, dont 62% avaient un diplôme universitaire (Sokoloff et al., 2016). De plus, les participantes de la cohorte MIREC étaient recrutées dans tout le Canada et ne représentaient pas une zone particulièrement vulnérable. Nous ne pouvons pas exclure la possibilité que les environnements stimulants et les modes de vie plus sains possibles dans notre population d'étude atténuent les éventuels effets neurotoxiques des OP. Cependant, nous ne pouvons pas non plus exclure la possibilité que des manifestations neurotoxiques de ces produits puissent être temporairement masquées par des processus compensatoires dans notre population d'étude et deviendraient plus apparentes plus tard dans la vie (Loukusa et al., 2014).

Conclusion

Notre étude démontre que lorsqu'on tient compte de l'interaction selon le sexe des enfants au sein de la cohorte MIREC, la concentration urinaire des DAP est associée à certains aspects du développement cognitif et de comportement chez les garçons : en particulier des performances plus faibles en compréhension verbale, traitement de l'information, concepts d'images et des comportements sociaux réciproques plus pauvres. Cette association n'est pas retrouvée chez les filles. La concentration urinaire des DAP durant la grossesse n'était pas associée aux fonctions exécutives chez les enfants, ni au comportement d'hyperactivité, ni à la reconnaissance des émotions et ces relations n'ont pas été modifiées par le sexe de l'enfant. Ces résultats suggèrent, comme ceux d'autres

études antérieures, que l'exposition prénatale aux pesticides OP pourrait être associée de manière variée, selon le sexe des enfants, à des troubles de neurodéveloppement chez les enfants, avec des performances défavorables surtout chez les garçons. Les recherches ultérieures, examinant la relation entre le neurodéveloppement des enfants et leur exposition aux pesticides OP durant la période prénatale, et basées sur la mesure des concentrations urinaires prénatales maternelles des DAP, devraient être améliorées. Elles devraient, en effet, prioriser la mesure de ces métabolites sur plus d'un échantillon d'urines durant la grossesse, ou mieux sur des prélèvements d'échantillons urinaires en série durant cette période, afin de mieux cerner l'exposition aux pesticides OP par la mesure de ces biomarqueurs.

Références

- Aggarwal, V., Deng, X., Tuli, A., & Goh, K. S. (2013). Diazinon-chemistry and environmental fate: a California perspective. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 223, 107-140. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5577-6_5
- Arbuckle, T. E., Fraser, W. D., Fisher, M., Davis, K., Liang, C. L., Lupien, N., Ouellet, E. (2013a). Cohort profile: the maternal-infant research on environmental chemicals research platform. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 27(4), 415-425. <https://doi.org/10.1111/ppe.12061>
- Arbuckle, T. E., Fraser, W. D., Fisher, M., Davis, K., Liang, C. L., Lupien, N., Ouellet, E. (2013b). Cohort profile: the maternal-infant research on environmental chemicals research platform. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 27(4), 415-425. <https://doi.org/10.1111/ppe.12061>
- ARLA. (2016). *Rapport sur les ventes de produits antiparasitaires en 2016* (p. 56). Canada: Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Santé Canada.
- Baltazar, M. T., Dinis-Oliveira, R. J., de Lourdes Bastos, M., Tsatsakis, A. M., Duarte, J. A., & Carvalho, F. (2014). Pesticides exposure as etioloical factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases—A mechanistic approach. *Toxicology Letters*, 230(2), 85-103. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.01.039>
- Barateiro, A., Brites, D., & Fernandes, A. (2016). Oligodendrocyte Development and Myelination in Neurodevelopment: Molecular Mechanisms in Health and Disease. *Current Pharmaceutical Design*, 22(6), 656-679.
- Barr, D. B., & Angerer, J. (2006). Potential uses of biomonitoring data: a case study using the organophosphorus pesticides chlorpyrifos and Malathion. *Environmental Health Perspectives*, 114(11), 1763-1769. <https://doi.org/10.1289/ehp.9062>
- Bellinger, D. C. (2012). Comparing the population neurodevelopmental burdens associated with children's exposures to environmental chemicals and other risk factors. *Neurotoxicology*, 33(4), 641-643. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.04.003>
- Berkowitz, G. S., Wetmur, J. G., Birman-Deych, E., Obel, J., Lapinski, R. H., Godbold, J. H., ... Wolff, M. S. (2004). In utero pesticide exposure, maternal paraoxonase activity, and head circumference. *Environmental Health Perspectives*, 112(3), 388-391. <https://doi.org/10.1289/ehp.6414>
- Bölte, S., Poustka, F., & Constantino, J. N. (2008). Assessing autistic traits: cross-cultural validation of the social responsiveness scale (SRS). *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 1(6), 354-363. <https://doi.org/10.1002/aur.49>
- Bouchard, M., Carrier, G., Brunet, R. C., Bonvalot, Y., & Gosselin, N. H. (2005). Determination of biological reference values for chlorpyrifos metabolites in human urine using a toxicokinetic approach. *Journal of Occupational and*

- Environmental Hygiene*, 2(3), 155-168.
<https://doi.org/10.1080/15459620590922407>
- Bouchard, M. F., Bellinger, D. C., Wright, R. O., & Weisskopf, M. G. (2010). Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics*, 125(6), e1270-1277. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3058>
- Bouchard, M. F., Chevrier, J., Harley, K. G., Kogut, K., Vedar, M., Calderon, N., Eskenazi, B. (2011a). Prenatal exposure to organophosphate pesticides and IQ in 7-year-old children. *Environmental Health Perspectives*, 119(8), 1189-1195. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003185>
- Bouchard, M. F., Chevrier, J., Harley, K. G., Kogut, K., Vedar, M., Calderon, N., Eskenazi, B. (2011b). Prenatal exposure to organophosphate pesticides and IQ in 7-year-old children. *Environmental Health Perspectives*, 119(8), 1189-1195. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003185>
- Bouchard, M., Gosselin, N. H., Brunet, R. C., Samuel, O., Dumoulin, M.-J., & Carrier, G. (2003). A toxicokinetic model of Malathion and its metabolites as a tool to assess human exposure and risk through measurements of urinary biomarkers. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 73(1), 182-194. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg061>
- Bradman, A., Eskenazi, B., Barr, D. B., Bravo, R., Castorina, R., Chevrier, J., ... McKone, T. E. (2005a). Organophosphate urinary metabolite levels during pregnancy and after delivery in women living in an agricultural community. *Environmental Health Perspectives*, 113(12), 1802-1807. <https://doi.org/10.1289/ehp.7894>
- Bradman, A., Eskenazi, B., Barr, D. B., Bravo, R., Castorina, R., Chevrier, J., McKone, T. E. (2005b). Organophosphate urinary metabolite levels during pregnancy and after delivery in women living in an agricultural community. *Environmental Health Perspectives*, 113(12), 1802-1807. <https://doi.org/10.1289/ehp.7894>
- Braun, J. M., Muckle, G., Arbuckle, T., Bouchard, M. F., Fraser, W. D., Ouellet, E., Lanphear, B. P. (2017). Associations of Prenatal Urinary Bisphenol A Concentrations with Child Behaviors and Cognitive Abilities. *Environmental Health Perspectives*, 125(6), 067008. <https://doi.org/10.1289/EHP984>
- Campbell, C. G., Seidler, F. J., & Slotkin, T. A. (1997). Chlorpyrifos interferes with cell development in rat brain regions. *Brain Research Bulletin*, 43(2), 179-189.
- Carrier, G., Brunet, R. C., Bouchard, M., Gosselin, N. H., Dumoulin, M.-J., & Bonvalot, Y. (2005). *Évaluation de l'exposition humaine aux organophosphorés et des risques associés à l'aide de biomarqueurs urinaires* (Rapport de recherche No. R-406) (p. 84). Québec, Qué.: IRSST.
- Cartier, C., Warembourg, C., Le Maner-Idrissi, G., Lacroix, A., Rouget, F., Monfort, C., ... Chevrier, C. (2016). Organophosphate Insecticide Metabolites in Prenatal and Childhood Urine Samples and Intelligence Scores at 6 Years of Age: Results from the Mother-Child PELAGIE Cohort (France). *Environmental Health Perspectives*, 124(5), 674-680. <https://doi.org/10.1289/ehp.1409472>

- Chambers, J., & Oppenheimer, S. F. (2004). Organophosphates, serine esterase inhibition, and modeling of organophosphate toxicity. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 77(2), 185-187.
- Chen, L., Zhao, T., Pan, C., Ross, J., Ginevan, M., Vega, H., & Krieger, R. (2013). Absorption and excretion of organophosphorous insecticide biomarkers of Malathion in the rat: implications for overestimation bias and exposure misclassification from environmental biomonitoring. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, 65(3), 287-293. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.12.010>
- CIRENE. (2018). Cerveau et développement de l'enfant : Assurer la santé de nos jeunes cerveaux. Consulté 13 avril 2019, à l'adresse <https://www.chusj.org/fr/a-propos/qui-sommes-nous/Poles-d-excellence/pole-cerveau>
- Clune, A. L., Ryan, P. B., & Barr, D. B. (2012). Have regulatory efforts to reduce organophosphorus insecticide exposures been effective? *Environmental Health Perspectives*, 120(4), 521-525. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104323>
- Constantino, J. (2012). (*SRSTM-2*) *Social Responsiveness ScaleTM, Second Edition*.
- Costa, L. G. (2006). Current issues in organophosphate toxicology. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 366(1-2), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.10.008>
- Costa, L. G. (2018a). Organophosphorus Compounds at 80: Some Old and New Issues. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 162(1), 24-35. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx266>
- Costa, L. G. (2018b). Organophosphorus Compounds at 80: Some Old and New Issues. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 162(1), 24-35. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx266>
- Dam, K., Seidler, F. J., & Slotkin, T. A. (2000). Chlorpyrifos exposure during a critical neonatal period elicits gender-selective deficits in the development of coordination skills and locomotor activity. *Brain Research. Developmental Brain Research*, 121(2), 179-187.
- Delfino, R. T., & Figueroa-Villar, J. D. (2009). Nucleophilic reactivation of sarin-inhibited acetylcholinesterase: a molecular modeling study. *The Journal of Physical Chemistry. B*, 113(24), 8402-8411. <https://doi.org/10.1021/jp810686k>
- Eddleston, M., Buckley, N. A., Eyer, P., & Dawson, A. H. (2008). Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet (London, England)*, 371(9612), 597-607. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61202-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61202-1)
- Engel, S. M., Berkowitz, G. S., Barr, D. B., Teitelbaum, S. L., Siskind, J., Meisel, S. J., ... Wolff, M. S. (2007). Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort. *American Journal of Epidemiology*, 165(12), 1397-1404. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm029>
- Engel, S. M., Wetmur, J., Chen, J., Zhu, C., Barr, D. B., Canfield, R. L., & Wolff, M. S. (2011). Prenatal exposure to organophosphates, paraoxonase 1, and cognitive

- development in childhood. *Environmental Health Perspectives*, 119(8), 1182-1188. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003183>
- Eskenazi, B., Huen, K., Marks, A., Harley, K. G., Bradman, A., Barr, D. B., & Holland, N. (2010). PON1 and neurodevelopment in children from the CHAMACOS study exposed to organophosphate pesticides in utero. *Environmental Health Perspectives*, 118(12), 1775-1781. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002234>
- 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), 792-798. <https://doi.org/10.1289/ehp.9828>
- Fortenberry, G. Z., Meeker, J. D., Sánchez, B. N., Barr, D. B., Panuwet, P., Bellinger, D., ... Tellez-Rojo, M. M. (2014). Urinary 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCPY) in pregnant women from Mexico City: distribution, temporal variability, and relationship with child attention and hyperactivity. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 217(2-3), 405-412. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.07.018>
- Garcia, S. J., Seidler, F. J., & Slotkin, T. A. (2003). Developmental neurotoxicity elicited by prenatal or postnatal chlorpyrifos exposure: effects on neurospecific proteins indicate changing vulnerabilities. *Environmental Health Perspectives*, 111(3), 297-303. <https://doi.org/10.1289/ehp.5791>
- Gioia, G. (2003a). *Behavior Rating Inventory of Executive Function—Preschool Version (BRIEF-P)*. (FL:Psychological Assessment Resources).
- Gioia, G. (2003b). *Behavior Rating Inventory of Executive Function—Preschool Version (BRIEF-P)*. (FL:Psychological Assessment Resources.).
- Goldman, L., Eskenazi, B., Bradman, A., & Jewell, N. P. (2004). Risk behaviors for pesticide exposure among pregnant women living in farmworker households in Salinas, California. *American Journal of Industrial Medicine*, 45(6), 491-499. <https://doi.org/10.1002/ajim.20012>
- González-Alzaga, B., Lacasaña, M., Aguilar-Garduño, C., Rodríguez-Barranco, M., Ballester, F., Rebagliato, M., & Hernández, A. F. (2014). A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal organophosphate pesticide exposure. *Toxicology Letters*, 230(2), 104-121. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.11.019>
- González-Alzaga, Beatriz, Hernández, A. F., Rodríguez-Barranco, M., Gómez, I., Aguilar-Garduño, C., López-Flores, I., Lacasaña, M. (2015). Pre- and postnatal exposures to pesticides and neurodevelopmental effects in children living in agricultural communities from South-Eastern Spain. *Environment International*, 85, 229-237. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.09.019>
- Grégoire, F. (1997). *Bilan des ventes de pesticides au Québec en 1995, Direction des politiques des secteurs agricole et naturel* (Envirodoq) (p. 100). Québec, Qué.: Ministère de l'Environnement et de la Faune, Division des pesticides.

- Guodong, D., Pei, W., Ying, T., Jun, Z., Yu, G., Xiaojin, W., Xiaoming, S. (2012). Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Shanghai children. *Environmental Science & Technology*, 46(5), 2911-2917. <https://doi.org/10.1021/es202583d>
- Handal, A. J., Harlow, S. D., Breilh, J., & Lozoff, B. (2008). Occupational exposure to pesticides during pregnancy and neurobehavioral development of infants and toddlers. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 19(6), 851-859. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318187cc5d>
- Hargreaves, A. J. (2012). Neurodegenerations induced by organophosphorous compounds. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 724, 189-204. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0653-2_15
- Harley, K. G., Huen, K., Aguilar Schall, R., Holland, N. T., Bradman, A., Barr, D. B., & Eskenazi, B. (2011). Association of organophosphate pesticide exposure and paraoxonase with birth outcome in Mexican-American women. *PloS One*, 6(8), e23923. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023923>
- Santé Canada. (2013). *Second Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada : Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 2 (2009–2011)*. Minister of Health Canada.
- Helsel. (2012). *Statistics for censored environmental data using Minitab and R*.
- Horton, M. K., Kahn, L. G., Perera, F., Barr, D. B., & Rauh, V. (2012a). Does the home environment and the sex of the child modify the adverse effects of prenatal exposure to chlorpyrifos on child working memory? *Neurotoxicology and Teratology*, 34(5), 534-541. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2012.07.004>
- Horton, M. K., Kahn, L. G., Perera, F., Barr, D. B., & Rauh, V. (2012b). Does the home environment and the sex of the child modify the adverse effects of prenatal exposure to chlorpyrifos on child working memory? *Neurotoxicology and Teratology*, 34(5), 534-541. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2012.07.004>
- Howard, A. S., Bucelli, R., Jett, D. A., Bruun, D., Yang, D., & Lein, P. J. (2005). Chlorpyrifos exerts opposing effects on axonal and dendritic growth in primary neuronal cultures. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 207(2), 112-124. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.12.008>
- Huen, K., Harley, K., Bradman, A., Eskenazi, B., & Holland, N. (2010). Longitudinal changes in PON1 enzymatic activities in Mexican-American mothers and children with different genotypes and haplotypes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 244(2), 181-189. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.12.031>
- Hurks, P., Hendriksen, J., Dek, J., & Kooij, A. (2016). Accuracy of Short Forms of the Dutch Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence: Third Edition. *Assessment*, 23(2), 240-249. <https://doi.org/10.1177/1073191115577189>
- Hurks, P. P. M., Hendriksen, J. G. M., Dek, J. E., & Kooij, A. P. (2013). Normal variability of children's scaled scores on subtests of the Dutch Wechsler Preschool and Primary scale of Intelligence - third edition. *The Clinical Neuropsychologist*, 27(6), 988-1003. <https://doi.org/10.1080/13854046.2013.797502>

- INSERM. (2014). *Pesticides - Effets Sur La Santé*. Institut National De La Santé Et De La Recherche Médicale (France).
- INSPQ. (2018). Stratégie québécoise sur les pesticides 2015-2018, 28.
- Jamal, G. A., Hansen, S., & Julu, P. O. O. (2002). Low level exposures to organophosphorus esters may cause neurotoxicity. *Toxicology*, *181-182*, 23-33.
- James, R. W. (2006). A long and winding road: defining the biological role and clinical importance of paraoxonases. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *44(9)*, 1052-1059. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2006.207>
- Jett, D. A., Navoa, R. V., Beckles, R. A., & McLemore, G. L. (2001). Cognitive function and cholinergic neurochemistry in weanling rats exposed to chlorpyrifos. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *174(2)*, 89-98. <https://doi.org/10.1006/taap.2001.9198>
- Jokanović, M. (2018). Neurotoxic effects of organophosphorus pesticides and possible association with neurodegenerative diseases in man: A review. *Toxicology*, *410*, 125-131. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.09.009>
- Just, A. C., Adibi, J. J., Rundle, A. G., Calafat, A. M., Camann, D. E., Hauser, R., ... Whyatt, R. M. (2010). Urinary and air phthalate concentrations and self-reported use of personal care products among minority pregnant women in New York city. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, *20(7)*, 625-633. <https://doi.org/10.1038/jes.2010.13>
- Kang, H. G., Jeong, S. H., Cho, J. H., Kim, D. G., Park, J. M., & Cho, M. H. (2004). Chlorpyrifos-methyl shows anti-androgenic activity without estrogenic activity in rats. *Toxicology*, *199(2-3)*, 219-230. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.02.025>
- Koelle, G. B., Volle, R. L., Holmstedt, B., Karczmar, A. G., & O'brien, R. D. (1963). Anticholinesterase Agents. *Science (New York, N.Y.)*, *141(3575)*, 63-65. <https://doi.org/10.1126/science.141.3575.63>
- Koutroulakis, D., Sifakis, S., Tzatzarakis, M. N., Alegakis, A. K., Theodoropoulou, E., Kavvalakis, M. P., ... Tsatsakis, A. M. (2014). Dialkyl phosphates in amniotic fluid as a biomarker of fetal exposure to organophosphates in Crete, Greece; association with fetal growth. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, *46*, 98-105. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.03.010>
- Krieger, R. I., Chen, L., Ginevan, M., Watkins, D., Cochran, R. C., Driver, J. H., & Ross, J. H. (2012a). Implications of estimates of residential organophosphate exposure from dialkylphosphates (DAPs) and their relevance to risk. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, *64(2)*, 263-266. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.08.012>
- Krieger, R. I., Chen, L., Ginevan, M., Watkins, D., Cochran, R. C., Driver, J. H., & Ross, J. H. (2012b). Implications of estimates of residential organophosphate exposure from dialkylphosphates (DAPs) and their relevance to risk. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, *64(2)*, 263-266. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.08.012>

- Krieger, R. I., & Dinoff, T. M. (2000). Captan fungicide exposures of strawberry harvesters using THPI as a urinary biomarker. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 38(3), 398-403.
- Landrigan, P. J. (2001). Pesticides and polychlorinated biphenyls (PCBs): an analysis of the evidence that they impair children's neurobehavioral development. *Molecular Genetics and Metabolism*, 73(1), 11-17. <https://doi.org/10.1006/mgme.2001.3177>
- Levin, E. D., Addy, N., Baruah, A., Elias, A., Christopher, N. C., Seidler, F. J., & Slotkin, T. A. (2002). Prenatal chlorpyrifos exposure in rats causes persistent behavioral alterations. *Neurotoxicology and Teratology*, 24(6), 733-741.
- Liu, P., Wu, C., Chang, X., Qi, X., Zheng, M., & Zhou, Z. (2016). Adverse Associations of both Prenatal and Postnatal Exposure to Organophosphorous Pesticides with Infant Neurodevelopment in an Agricultural Area of Jiangsu Province, China. *Environmental Health Perspectives*, 124(10), 1637-1643. <https://doi.org/10.1289/EHP196>
- Loukusa, S., Mäkinen, L., Kuusikko-Gauffin, S., Ebeling, H., & Moilanen, I. (2014a). Theory of mind and emotion recognition skills in children with specific language impairment, autism spectrum disorder and typical development: group differences and connection to knowledge of grammatical morphology, word-finding abilities and verbal working memory. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 49(4), 498-507. <https://doi.org/10.1111/1460-6984.12091>
- Loukusa, S., Mäkinen, L., Kuusikko-Gauffin, S., Ebeling, H., & Moilanen, I. (2014b). Theory of mind and emotion recognition skills in children with specific language impairment, autism spectrum disorder and typical development: group differences and connection to knowledge of grammatical morphology, word-finding abilities and verbal working memory. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 49(4), 498-507. <https://doi.org/10.1111/1460-6984.12091>
- Lovasi, G. S., Quinn, J. W., Rauh, V. A., Perera, F. P., Andrews, H. F., Garfinkel, R., ... Rundle, A. (2011). Chlorpyrifos exposure and urban residential environment characteristics as determinants of early childhood neurodevelopment. *American Journal of Public Health*, 101(1), 63-70. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2009.168419>
- Lu, C., Barr, D. B., Pearson, M. A., & Waller, L. A. (2008a). Dietary intake and its contribution to longitudinal organophosphorus pesticide exposure in urban/suburban children. *Environmental Health Perspectives*, 116(4), 537-542. <https://doi.org/10.1289/ehp.10912>
- Lu, C., Barr, D. B., Pearson, M. A., & Waller, L. A. (2008b). Dietary intake and its contribution to longitudinal organophosphorus pesticide exposure in urban/suburban children. *Environmental Health Perspectives*, 116(4), 537-542. <https://doi.org/10.1289/ehp.10912>
- Mackenzie Ross, S. J., Brewin, C. R., Curran, H. V., Furlong, C. E., Abraham-Smith, K. M., & Harrison, V. (2010). Neuropsychological and psychiatric functioning in sheep farmers exposed to low levels of organophosphate pesticides.

- Neurotoxicology and Teratology*, 32(4), 452-459.
<https://doi.org/10.1016/j.ntt.2010.03.004>
- Marks, A. R., Harley, K., Bradman, A., Kogut, K., Barr, D. B., Johnson, C., Eskenazi, B. (2010a). Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: the CHAMACOS study. *Environmental Health Perspectives*, 118(12), 1768-1774. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002056>
- Marks, A. R., Harley, K., Bradman, A., Kogut, K., Barr, D. B., Johnson, C., Eskenazi, B. (2010b). Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: the CHAMACOS study. *Environmental Health Perspectives*, 118(12), 1768-1774. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002056>
- Ménager, M. (2007). *Photodégradation de pesticides organophosphorés en solution aqueuse et sur argiles: étude mécanistique*. Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.05.008>
- Millichap, J. G., & Yee, M. M. (2012). The diet factor in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 129(2), 330-337. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2199>
- Morgan, M. K., Sheldon, L. S., Croghan, C. W., Jones, P. A., Robertson, G. L., Chuang, J. C., ... Lyu, C. W. (2005). Exposures of preschool children to chlorpyrifos and its degradation product 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in their everyday environments. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 15(4), 297-309. <https://doi.org/10.1038/sj.jea.7500406>
- Mostafalou, S., & Abdollahi, M. (2018). The link of organophosphorus pesticides with neurodegenerative and neurodevelopmental diseases based on evidence and mechanisms. *Toxicology*, 409, 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.07.014>
- Oates, L., Cohen, M., Braun, L., Schembri, A., & Taskova, R. (2014). Reduction in urinary organophosphate pesticide metabolites in adults after a week-long organic diet. *Environmental Research*, 132, 105-111. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.03.021>
- Oetting, J. B., Cleveland, L. H., & Cope, R. F. (2008). Empirically derived combinations of tools and clinical cutoffs: an illustrative case with a sample of culturally/linguistically diverse children. *Language, Speech, and Hearing Services in Schools*, 39(1), 44-53. [https://doi.org/10.1044/0161-1461\(2008/005\)](https://doi.org/10.1044/0161-1461(2008/005))
- Oulhote, Y., & Bouchard, M. F. (2013). Urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides and behavioral problems in Canadian children. *Environmental Health Perspectives*, 121(11-12), 1378-1384. <https://doi.org/10.1289/ehp.1306667>

- Perera, F. P., Rauh, V., Tsai, W.-Y., Kinney, P., Camann, D., Barr, D., Whyatt, R. M. (2003). Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population. *Environmental Health Perspectives*, *111*(2), 201-205. <https://doi.org/10.1289/ehp.5742>
- Petroianu, G. A. (2009). The synthesis of phosphor ethers: who was Franz Anton Voegeli? *Die Pharmazie*, *64*(4), 269-275.
- Pope, C. N., Chakraborti, T. K., Chapman, M. L., & Farrar, J. D. (1992). Long-term neurochemical and behavioral effects induced by acute chlorpyrifos treatment. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *42*(2), 251-256.
- Power, T. J., Dombrowski, S. C., Watkins, M. W., Mautone, J. A., & Eagle, J. W. (2007). Assessing Children's Homework Performance: Development of Multi-Dimensional, Multi-Informant Rating Scales. *Journal of School Psychology*, *45*(3), 333-348. <https://doi.org/10.1016/j.jsp.2007.02.002>
- Qiao, D., Seidler, F. J., Violin, J. D., & Slotkin, T. A. (2003). Nicotine is a developmental neurotoxicant and neuroprotectant: stage-selective inhibition of DNA synthesis coincident with shielding from effects of chlorpyrifos. *Brain Research. Developmental Brain Research*, *147*(1-2), 183-190.
- Quirós-Alcalá, L., Alkon, A. D., Boyce, W. T., Lippert, S., Davis, N. V., Bradman, A., Eskenazi, B. (2011). Maternal prenatal and child organophosphate pesticide exposures and children's autonomic function. *Neurotoxicology*, *32*(5), 646-655. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.05.017>
- Rauch, S. A., Braun, J. M., Barr, D. B., Calafat, A. M., Khoury, J., Montesano, A. M., Lanphear, B. P. (2012). Associations of prenatal exposure to organophosphate pesticide metabolites with gestational age and birth weight. *Environmental Health Perspectives*, *120*(7), 1055-1060. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104615>
- Rauh, Arunajadai, S., Horton, M., Perera, F., Hoepner, L., Barr, D. B., & Whyatt, R. (2011). Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide. *Environmental Health Perspectives*, *119*(8), 1196-1201. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003160>
- Rauh, Garfinkel, R., Perera, F. P., Andrews, H. F., Hoepner, L., Barr, D. B., Whyatt, R. W. (2006a). Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics*, *118*(6), e1845-1859. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0338>
- Rauh, Garfinkel, R., Perera, F. P., Andrews, H. F., Hoepner, L., Barr, D. B., Whyatt, R. W. (2006b). Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics*, *118*(6), e1845-1859. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0338>
- Rauh, Perera, F. P., Horton, M. K., Whyatt, R. M., Bansal, R., Hao, X., ... Peterson, B. S. (2012). Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(20), 7871-7876. <https://doi.org/10.1073/pnas.1203396109>

- Reynolds, C., & Kamphaus, R. (2002). *Behavior Assessment System for Children*.
Bloomington.
- Rice, D., & Barone, S. (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environmental Health Perspectives*, *108 Suppl 3*, 511-533. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3511>
- Sachana, M., Flaskos, J., Alexaki, E., Glynn, P., & Hargreaves, A. J. (2001). The toxicity of chlorpyrifos towards differentiating mouse N2a neuroblastoma cells. *Toxicology in Vitro: An International Journal Published in Association with BIBRA*, *15*(4-5), 369-372.
- Saïssy, J. M., & Rüttimann, M. (1999). Intoxications par les organophosphorés (p. 18). Présenté à Consensus d'actualisation SFAR, Paris, France: Département d'anesthésie-réanimation, HIA Bégin.
- Samuel, O. (2011). *Mesures de réduction de l'exposition aux pesticides dans les aliments*. Sainte-Foy, Qué.: Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec. Consulté à l'adresse <http://www.deslibris.ca/ID/227505>
- Slotkin, T. A. (2004). Cholinergic systems in brain development and disruption by neurotoxicants: nicotine, environmental tobacco smoke, organophosphates. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *198*(2), 132-151. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2003.06.001>
- Slotkin, T. A., & Seidler, F. J. (2007). Comparative developmental neurotoxicity of organophosphates in vivo: transcriptional responses of pathways for brain cell development, cell signaling, cytotoxicity and neurotransmitter systems. *Brain Research Bulletin*, *72*(4-6), 232-274. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.01.005>
- Slotkin, T. A., & Seidler, F. J. (2008). Developmental neurotoxicants target neurodifferentiation into the serotonin phenotype: Chlorpyrifos, diazinon, dieldrin and divalent nickel. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *233*(2), 211-219. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.08.020>
- Sokoloff, K., Fraser, W., Arbuckle, T. E., Fisher, M., Gaudreau, E., LeBlanc, A., Bouchard, M. F. (2016a). Determinants of urinary concentrations of dialkyl phosphates among pregnant women in Canada - Results from the MIREC study. *Environment International*, *94*, 133-140. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.05.015>
- Sokoloff, K., Fraser, W., Arbuckle, T. E., Fisher, M., Gaudreau, E., LeBlanc, A., ... Bouchard, M. F. (2016b). Determinants of urinary concentrations of dialkyl phosphates among pregnant women in Canada - Results from the MIREC study. *Environment International*, *94*, 133-140. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.05.015>
- Sudakin, D. L., & Stone, D. L. (2011). Dialkyl phosphates as biomarkers of organophosphates: the current divide between epidemiology and clinical toxicology. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, *49*(9), 771-781. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.624101>

- Sultatos, L. G. (1994a). Mammalian toxicology of organophosphorus pesticides. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 43(3), 271-289. <https://doi.org/10.1080/15287399409531921>
- Sultatos, L. G. (1994b). Mammalian toxicology of organophosphorus pesticides. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 43(3), 271-289. <https://doi.org/10.1080/15287399409531921>
- Tau, G. Z., & Peterson, B. S. (2010). Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), 147-168. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.115>
- Taylor, D. C. (1969). Differential rates of cerebral maturation between sexes and between hemispheres. Evidence from epilepsy. *Lancet (London, England)*, 2(7612), 140-142.
- Timofeeva, O. A., & Gordon, C. J. (2001). Changes in EEG power spectra and behavioral states in rats exposed to the acetylcholinesterase inhibitor chlorpyrifos and muscarinic agonist oxotremorine. *Brain Research*, 893(1-2), 165-177.
- US Environmental Protection Agency. (2013). *Organophosphate insecticides. Recognition and management of pesticide poisonings*. (Office of Pesticide Programs No. 2013:43-55.). USA: EPA (US Environmental Protection Agency).
- U.S EPA. (2000). *U.S. EPA-a. Chlorpyrifos Revised Risk Assessment and Agreement with Registrants*. Washington, D.C: U.S. EPA.
- Valcke, M., Bourgault, M.-H., & Phaneuf, D. (2017). *Évaluation du risque toxicologique pour la population québécoise à la suite de l'exposition aux résidus de pesticides présents dans les fruits et les légumes*. Québec: INSPQ.
- Vidair, C. A. (2004). Age dependence of organophosphate and carbamate neurotoxicity in the postnatal rat: extrapolation to the human. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 196(2), 287-302. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2003.12.016>
- Wandhammer, M. (2012). *Etude structurale de l'inhibition des cholinestérases par les neurotoxiques organophosphorés: stratégie de réactivation*.
- Wang, Y., Zhang, Y., Ji, L., Hu, Y., Zhang, J., Wang, C., ... Tian, Y. (2017a). Prenatal and postnatal exposure to organophosphate pesticides and childhood neurodevelopment in Shandong, China. *Environment International*, 108, 119-126. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.08.010>
- Wang, Y., Zhang, Y., Ji, L., Hu, Y., Zhang, J., Wang, C., Tian, Y. (2017b). Prenatal and postnatal exposure to organophosphate pesticides and childhood neurodevelopment in Shandong, China. *Environment International*, 108, 119-126. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.08.010>
- Wechsler, D. (2002a). *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence—Third Edition*.
- Wechsler, D. (2002b). *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence—Third Edition*. (TX:ThePsychologicalCorporation). San antonio.
- Wessels, D., Barr, D. B., & Mendola, P. (2003a). Use of biomarkers to indicate exposure of children to organophosphate pesticides: implications for a longitudinal study of

- children's environmental health. *Environmental Health Perspectives*, 111(16), 1939-1946. <https://doi.org/10.1289/ehp.6179>
- Wessels, D., Barr, D. B., & Mendola, P. (2003b). Use of biomarkers to indicate exposure of children to organophosphate pesticides: implications for a longitudinal study of children's environmental health. *Environmental Health Perspectives*, 111(16), 1939-1946. <https://doi.org/10.1289/ehp.6179>
- Whyatt, R. M., Camann, D., Perera, F. P., Rauh, V. A., Tang, D., Kinney, P. L., Barr, D. B. (2005). Biomarkers in assessing residential insecticide exposures during pregnancy and effects on fetal growth. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 206(2), 246-254. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.11.027>
- Whyatt, Robin M., Rauh, V., Barr, D. B., Camann, D. E., Andrews, H. F., Garfinkel, R., Perera, F. P. (2004a). Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environmental Health Perspectives*, 112(10), 1125-1132. <https://doi.org/10.1289/ehp.6641>
- Whyatt, Robin M., Rauh, V., Barr, D. B., Camann, D. E., Andrews, H. F., Garfinkel, R., Perera, F. P. (2004b). Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environmental Health Perspectives*, 112(10), 1125-1132. <https://doi.org/10.1289/ehp.6641>
- Wilson, N. K., Strauss, W. J., Iroz-Elardo, N., & Chuang, J. C. (2010). Exposures of preschool children to chlorpyrifos, diazinon, pentachlorophenol, and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid over 3 years from 2003 to 2005: A longitudinal model. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 20(6), 546-558. <https://doi.org/10.1038/jes.2009.45>
- Wolff, M. S., Engel, S., Berkowitz, G., Teitelbaum, S., Siskind, J., Barr, D. B., & Wetmur, J. (2007). Prenatal pesticide and PCB exposures and birth outcomes. *Pediatric Research*, 61(2), 243-250. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e31802d77f0>
- Yolton, K., Xu, Y., Sucharew, H., Succop, P., Altaye, M., Popelar, A., Khoury, J. C. (2013). Impact of low-level gestational exposure to organophosphate pesticides on neurobehavior in early infancy: a prospective study. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 12(1), 79. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-12-79>
- Young, J. G., Eskenazi, B., Gladstone, E. A., Bradman, A., Pedersen, L., Johnson, C., Holland, N. T. (2005). Association between in utero organophosphate pesticide exposure and abnormal reflexes in neonates. *Neurotoxicology*, 26(2), 199-209. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2004.10.004>
- Zhang, Y., Han, S., Liang, D., Shi, X., Wang, F., Liu, W., Tian, Y. (2014). Prenatal exposure to organophosphate pesticides and neurobehavioral development of neonates: a birth cohort study in Shenyang, China. *PloS One*, 9(2), e88491. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088491>

DISCUSSION GÉNÉRALE

Cette étude a permis d'examiner la relation entre l'exposition prénatale aux pesticides OP et le neurodéveloppement des enfants à environ 3 ans, en utilisant les données de la cohorte d'étude MIREC. Dans cette section, nous revenons sur certains points importants de l'étude et surtout sur les perspectives d'avenir pour l'étude ou des considérations futures relatives à celle-ci.

Différences des associations selon le sexe

Les résultats de notre étude illustrent l'importance d'analyser séparément les garçons et les filles en ce qui concerne la relation entre une exposition à un contaminant chimique environnemental et les effets de santé. En effet dans notre étude, les garçons ont montré des associations défavorables entre l'exposition prénatale aux pesticides OP et certains aspects du neurodéveloppement. Ces associations n'ont pas été retrouvées chez les filles. D'autres études ont rapporté antérieurement une sélectivité selon le sexe dans les associations concernant une exposition prénatale aux pesticides OP et le neurodéveloppement (Marks et al., 2010; Wang et al., 2017). Ceci suggère que les effets des pesticides OP pourraient différer selon le sexe.

La pharmacodynamie et la toxicocinétique varient en fonction du sexe et certaines hypothèses de modélisation peuvent différer chez les garçons et les filles (ex : le métabolisme). Ceci pourrait avoir des répercussions sur la façon dont les sujets sont touchés. Lors des études de même thématique, il serait donc important de tenir compte du fait que chacun des deux sexes est sujet à des variations (ex : hormones, masse corporelle). Il conviendrait d'appliquer les tendances consistant à considérer les nouveau-nés, mais surtout les enfants, comme des individus sexués, car des différences importantes relatives au sexe pourraient influencer dans les éventuels effets sur la santé d'une exposition aux pesticides OP.

Santé publique

Les résultats de notre étude, joints à ceux d'autres études antérieures (Oulhote & Bouchard, 2013; Sokoloff et al., 2016), devraient être pris en compte afin d'envisager d'autres études, plus détaillées si possible, sur les effets d'une exposition prénatale aux pesticides OP. En effet, la cohorte MIREC avait été montée initialement pour étudier spécifiquement l'exposition à d'autres contaminants chimiques environnementaux, différents des pesticides OP (Arbuckle et al., 2013). Il est reconnu que l'alimentation, en particulier les fruits et légumes, est une des sources d'exposition pour la population générale en ce qui concerne les pesticides OP (Lu et al., 2008; Oates et al., 2014), et pour les femmes enceintes (Sokoloff et al., 2016). D'autres études pourraient permettre de mieux cerner la problématique de leurs effets sur le neurodéveloppement des enfants et d'appuyer des recommandations pour l'encadrement de l'utilisation de ces composés. Ceci pourrait donc apporter des solutions à un problème éminemment évitable comme celui de cette exposition de la population aux pesticides OP.

Futures considérations

L'étude que nous avons détaillée dans ce mémoire entre dans le groupe de plusieurs autres menés au sein de la cohorte MIREC, dont l'objectif est d'étudier le rôle potentiel des produits chimiques environnementaux dans la santé des femmes enceintes et de leurs enfants. L'étude de cohorte MIREC a obtenu un financement ultérieur pour plusieurs études de suivi faisant partie de la plateforme de recherche MIREC et une biobanque a été créée pour stocker des échantillons biologiques et des données en vue de futures recherches sur la santé des femmes enceintes et de leurs enfants. La même thématique concernant l'association entre l'exposition prénatale et le neurodéveloppement peut alors être également étudiée chez les enfants à l'âge de 7 ans. En effet, Des études sur les séquelles à long terme d'une exposition précoce au plomb suggèrent qu'un suivi jusqu'à l'adolescence, et au début de l'âge adulte, est nécessaire pour révéler toute la gamme des morbidités liées à l'exposition. Plusieurs raisons peuvent soutenir le fait de prolonger le suivi jusqu'à la fin de l'enfance et à l'adolescence. Parmi ceux-ci, il convient de souligner le fait que les déficits encore apparents à un âge plus avancé sont généralement considérés comme ayant une plus grande portée pratique. Ceci du fait que la validité prédictive ou la valeur pronostique de

la performance ultérieure des enfants d'âge préscolaire et scolaire est considérablement plus grande que celle de la performance dans la petite enfance (Bouchard et al., 2011; Engel et al., 2011). Cette approche fournit ainsi une base plus solide pour tirer des conclusions sur les effets à long terme des expositions prénatales ou postnatales précoces. De plus pour l'évaluation neurocomportementale, le moment choisi pour la réaliser pourrait influencer les résultats de l'étude, surtout pour les caractéristiques qui changent avec l'âge (par exemple, l'anxiété) (Loukusa et al., 2014). Ainsi, les associations entre l'exposition à des substances toxiques en début de vie et le comportement neurologique des enfants peuvent ne se manifester que plus tard dans la vie. Ce phénomène a été observé pour d'autres neurotoxiques tels que les éthers diphényles polybromés et le méthylmercure (L. Chen et al., 2013)

La génétique et l'âge au moment de l'exposition sont deux facteurs susceptibles d'influer sur la susceptibilité humaine aux effets néfastes de l'exposition aux pesticides OP. L'enzyme paraoxonase 1 (PON1) joue un rôle important dans la détoxification et l'élimination de plusieurs dérivés d'oxon des pesticides OP, empêchant ainsi l'inhibition de l'acétylcholinestérase (James, 2006). Le polymorphisme dans le codage (par exemple, PON1 192) et la promotion (par exemple, PON1 -108) des régions des gènes de l'enzyme PON1 ont démontré une influence particulière sur la production de cette enzyme de détoxification. Plus précisément, les individus avec le génotype PON1 -108TT ont des niveaux d'activité enzymatique de détoxification plus élevés que ceux avec les génotypes PON1 -108CT ou PON1 -108CC. Ce fait suggère que le génotype CC serait le plus protecteur, alors que le génotype TT serait le plus vulnérable en ce qui concerne la sensibilité aux pesticides OP. Dans ce même registre, des preuves attestent que le génotype PON1 192RR peut exercer une influence protectrice, alors que le génotype QQ peut être à l'origine d'une vulnérabilité accrue aux pesticides OP (Huen et al., 2010). Dans les futures recherches avec les données de la cohorte MIREC examinant les impacts éventuels des pesticides OP sur le développement cognitif pendant l'enfance, et utilisant les mesures des concentrations des biomarqueurs durant la période prénatale, nous pourrions donc tenir compte de l'influence modificatrice du génotype et de l'activité enzymatiques PON1 chez la mère et l'enfant.

Conclusion

En conclusion, notre étude a permis d'observer une association, dans une cohorte de grossesse canadienne, entre l'exposition prénatale aux pesticides OP et des performances défavorables dans certains aspects du neurodéveloppement chez les garçons, alors que cette association n'était pas présente chez les filles. Nos résultats, corroborant ceux de certaines études antérieures, soulèvent l'importance de mener d'autres études sur l'impact de ces composés environnementaux sur la santé des enfants ainsi que l'élaboration des plans d'action en santé publique. L'évaluation de l'exposition à ces produits devrait être améliorée lors de ces recherches futures afin de mieux cerner cette problématique. Les résultats de notre étude peuvent servir de base pour étudier la même relation chez les enfants de la cohorte MIREC à des âges plus avancés et l'influence modificatrice du génotype et de l'activité de l'enzyme PON1 sur cette association.

Références

- Aggarwal, V., Deng, X., Tuli, A., & Goh, K. S. (2013). Diazinon-chemistry and environmental fate: a California perspective. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 223, 107-140. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5577-6_5
- Arbuckle, T. E., Fraser, W. D., Fisher, M., Davis, K., Liang, C. L., Lupien, N., Ouellet, E. (2013a). Cohort profile: the maternal-infant research on environmental chemicals research platform. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 27(4), 415-425. <https://doi.org/10.1111/ppe.12061>
- Arbuckle, T. E., Fraser, W. D., Fisher, M., Davis, K., Liang, C. L., Lupien, N., Ouellet, E. (2013b). Cohort profile: the maternal-infant research on environmental chemicals research platform. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 27(4), 415-425. <https://doi.org/10.1111/ppe.12061>
- ARLA. (2016). *Rapport sur les ventes de produits antiparasitaires en 2016* (p. 56). Canada: Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Santé Canada.
- Baltazar, M. T., Dinis-Oliveira, R. J., de Lourdes Bastos, M., Tsatsakis, A. M., Duarte, J. A., & Carvalho, F. (2014). Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases—A mechanistic approach. *Toxicology Letters*, 230(2), 85-103. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.01.039>
- Barateiro, A., Brites, D., & Fernandes, A. (2016). Oligodendrocyte Development and Myelination in Neurodevelopment: Molecular Mechanisms in Health and Disease. *Current Pharmaceutical Design*, 22(6), 656-679.
- Barr, D. B., & Angerer, J. (2006). Potential uses of biomonitoring data: a case study using the organophosphorus pesticides chlorpyrifos and Malathion. *Environmental Health Perspectives*, 114(11), 1763-1769. <https://doi.org/10.1289/ehp.9062>
- Bellinger, D. C. (2012). Comparing the population neurodevelopmental burdens associated with children's exposures to environmental chemicals and other risk factors. *Neurotoxicology*, 33(4), 641-643. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.04.003>
- Berkowitz, G. S., Wetmur, J. G., Birman-Deych, E., Obel, J., Lapinski, R. H., Godbold, J. H., ... Wolff, M. S. (2004). In utero pesticide exposure, maternal paraoxonase activity, and head circumference. *Environmental Health Perspectives*, 112(3), 388-391. <https://doi.org/10.1289/ehp.6414>
- Bölte, S., Poustka, F., & Constantino, J. N. (2008). Assessing autistic traits: cross-cultural validation of the social responsiveness scale (SRS). *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 1(6), 354-363. <https://doi.org/10.1002/aur.49>
- Bouchard, M., Carrier, G., Brunet, R. C., Bonvalot, Y., & Gosselin, N. H. (2005). Determination of biological reference values for chlorpyrifos metabolites in human urine using a toxicokinetic approach. *Journal of Occupational and*

- Environmental Hygiene*, 2(3), 155-168.
<https://doi.org/10.1080/15459620590922407>
- Bouchard, M. F., Bellinger, D. C., Wright, R. O., & Weisskopf, M. G. (2010). Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics*, 125(6), e1270-1277. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3058>
- Bouchard, M. F., Chevrier, J., Harley, K. G., Kogut, K., Vedar, M., Calderon, N., Eskenazi, B. (2011a). Prenatal exposure to organophosphate pesticides and IQ in 7-year-old children. *Environmental Health Perspectives*, 119(8), 1189-1195. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003185>
- Bouchard, M. F., Chevrier, J., Harley, K. G., Kogut, K., Vedar, M., Calderon, N., Eskenazi, B. (2011b). Prenatal exposure to organophosphate pesticides and IQ in 7-year-old children. *Environmental Health Perspectives*, 119(8), 1189-1195. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003185>
- Bouchard, M., Gosselin, N. H., Brunet, R. C., Samuel, O., Dumoulin, M.-J., & Carrier, G. (2003). A toxicokinetic model of Malathion and its metabolites as a tool to assess human exposure and risk through measurements of urinary biomarkers. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 73(1), 182-194. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg061>
- Bradman, A., Eskenazi, B., Barr, D. B., Bravo, R., Castorina, R., Chevrier, J., ... McKone, T. E. (2005a). Organophosphate urinary metabolite levels during pregnancy and after delivery in women living in an agricultural community. *Environmental Health Perspectives*, 113(12), 1802-1807. <https://doi.org/10.1289/ehp.7894>
- Bradman, A., Eskenazi, B., Barr, D. B., Bravo, R., Castorina, R., Chevrier, J., McKone, T. E. (2005b). Organophosphate urinary metabolite levels during pregnancy and after delivery in women living in an agricultural community. *Environmental Health Perspectives*, 113(12), 1802-1807. <https://doi.org/10.1289/ehp.7894>
- Braun, J. M., Muckle, G., Arbuckle, T., Bouchard, M. F., Fraser, W. D., Ouellet, E., Lanphear, B. P. (2017). Associations of Prenatal Urinary Bisphenol A Concentrations with Child Behaviors and Cognitive Abilities. *Environmental Health Perspectives*, 125(6), 067008. <https://doi.org/10.1289/EHP984>
- Campbell, C. G., Seidler, F. J., & Slotkin, T. A. (1997). Chlorpyrifos interferes with cell development in rat brain regions. *Brain Research Bulletin*, 43(2), 179-189.
- Carrier, G., Brunet, R. C., Bouchard, M., Gosselin, N. H., Dumoulin, M.-J., & Bonvalot, Y. (2005). *Évaluation de l'exposition humaine aux organophosphorés et des risques associés à l'aide de biomarqueurs urinaires* (Rapport de recherche No. R-406) (p. 84). Québec, Qué.: IRSST.
- Cartier, C., Warembourg, C., Le Maner-Idrissi, G., Lacroix, A., Rouget, F., Monfort, C., ... Chevrier, C. (2016). Organophosphate Insecticide Metabolites in Prenatal and Childhood Urine Samples and Intelligence Scores at 6 Years of Age: Results from the Mother-Child PELAGIE Cohort (France). *Environmental Health Perspectives*, 124(5), 674-680. <https://doi.org/10.1289/ehp.1409472>

- Chambers, J., & Oppenheimer, S. F. (2004). Organophosphates, serine esterase inhibition, and modeling of organophosphate toxicity. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 77(2), 185-187.
- Chen, L., Zhao, T., Pan, C., Ross, J., Ginevan, M., Vega, H., & Krieger, R. (2013). Absorption and excretion of organophosphorous insecticide biomarkers of Malathion in the rat: implications for overestimation bias and exposure misclassification from environmental biomonitoring. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, 65(3), 287-293. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.12.010>
- CIRENE. (2018). Cerveau et développement de l'enfant : Assurer la santé de nos jeunes cerveaux. Consulté 13 avril 2019, à l'adresse <https://www.chusj.org/fr/a-propos/qui-sommes-nous/Poles-d-excellence/pole-cerveau>
- Clune, A. L., Ryan, P. B., & Barr, D. B. (2012). Have regulatory efforts to reduce organophosphorus insecticide exposures been effective? *Environmental Health Perspectives*, 120(4), 521-525. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104323>
- Constantino, J. (2012). (*SRSTM-2*) *Social Responsiveness ScaleTM, Second Edition*.
- Costa, L. G. (2006). Current issues in organophosphate toxicology. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 366(1-2), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.10.008>
- Costa, L. G. (2018a). Organophosphorus Compounds at 80: Some Old and New Issues. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 162(1), 24-35. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx266>
- Costa, L. G. (2018b). Organophosphorus Compounds at 80: Some Old and New Issues. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 162(1), 24-35. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx266>
- Dam, K., Seidler, F. J., & Slotkin, T. A. (2000). Chlorpyrifos exposure during a critical neonatal period elicits gender-selective deficits in the development of coordination skills and locomotor activity. *Brain Research. Developmental Brain Research*, 121(2), 179-187.
- Delfino, R. T., & Figueroa-Villar, J. D. (2009). Nucleophilic reactivation of sarin-inhibited acetylcholinesterase: a molecular modeling study. *The Journal of Physical Chemistry. B*, 113(24), 8402-8411. <https://doi.org/10.1021/jp810686k>
- Eddleston, M., Buckley, N. A., Eyer, P., & Dawson, A. H. (2008). Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet (London, England)*, 371(9612), 597-607. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61202-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61202-1)
- Engel, S. M., Berkowitz, G. S., Barr, D. B., Teitelbaum, S. L., Siskind, J., Meisel, S. J., ... Wolff, M. S. (2007). Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort. *American Journal of Epidemiology*, 165(12), 1397-1404. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm029>
- Engel, S. M., Wetmur, J., Chen, J., Zhu, C., Barr, D. B., Canfield, R. L., & Wolff, M. S. (2011). Prenatal exposure to organophosphates, paraoxonase 1, and cognitive

- development in childhood. *Environmental Health Perspectives*, 119(8), 1182-1188. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003183>
- Eskenazi, B., Huen, K., Marks, A., Harley, K. G., Bradman, A., Barr, D. B., & Holland, N. (2010). PON1 and neurodevelopment in children from the CHAMACOS study exposed to organophosphate pesticides in utero. *Environmental Health Perspectives*, 118(12), 1775-1781. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002234>
- 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), 792-798. <https://doi.org/10.1289/ehp.9828>
- Fortenberry, G. Z., Meeker, J. D., Sánchez, B. N., Barr, D. B., Panuwet, P., Bellinger, D., ... Tellez-Rojo, M. M. (2014). Urinary 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCPY) in pregnant women from Mexico City: distribution, temporal variability, and relationship with child attention and hyperactivity. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 217(2-3), 405-412. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.07.018>
- Garcia, S. J., Seidler, F. J., & Slotkin, T. A. (2003). Developmental neurotoxicity elicited by prenatal or postnatal chlorpyrifos exposure: effects on neurospecific proteins indicate changing vulnerabilities. *Environmental Health Perspectives*, 111(3), 297-303. <https://doi.org/10.1289/ehp.5791>
- Gioia, G. (2003a). *Behavior Rating Inventory of Executive Function—Preschool Version (BRIEF-P)*. (FL:Psychological Assessment Resources).
- Gioia, G. (2003b). *Behavior Rating Inventory of Executive Function—Preschool Version (BRIEF-P)*. (FL:Psychological Assessment Resources.).
- Goldman, L., Eskenazi, B., Bradman, A., & Jewell, N. P. (2004). Risk behaviors for pesticide exposure among pregnant women living in farmworker households in Salinas, California. *American Journal of Industrial Medicine*, 45(6), 491-499. <https://doi.org/10.1002/ajim.20012>
- González-Alzaga, B., Lacasaña, M., Aguilar-Garduño, C., Rodríguez-Barranco, M., Ballester, F., Rebagliato, M., & Hernández, A. F. (2014). A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal organophosphate pesticide exposure. *Toxicology Letters*, 230(2), 104-121. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.11.019>
- González-Alzaga, Beatriz, Hernández, A. F., Rodríguez-Barranco, M., Gómez, I., Aguilar-Garduño, C., López-Flores, I., Lacasaña, M. (2015). Pre- and postnatal exposures to pesticides and neurodevelopmental effects in children living in agricultural communities from South-Eastern Spain. *Environment International*, 85, 229-237. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.09.019>
- Grégoire, F. (1997). *Bilan des ventes de pesticides au Québec en 1995, Direction des politiques des secteurs agricole et naturel* (Envirodoq) (p. 100). Québec, Qué.: Ministère de l'Environnement et de la Faune, Division des pesticides.

- Guodong, D., Pei, W., Ying, T., Jun, Z., Yu, G., Xiaojin, W., Xiaoming, S. (2012). Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Shanghai children. *Environmental Science & Technology*, 46(5), 2911-2917. <https://doi.org/10.1021/es202583d>
- Handal, A. J., Harlow, S. D., Breilh, J., & Lozoff, B. (2008). Occupational exposure to pesticides during pregnancy and neurobehavioral development of infants and toddlers. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 19(6), 851-859. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318187cc5d>
- Hargreaves, A. J. (2012). Neurodegenerations induced by organophosphorous compounds. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 724, 189-204. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0653-2_15
- Harley, K. G., Huen, K., Aguilar Schall, R., Holland, N. T., Bradman, A., Barr, D. B., & Eskenazi, B. (2011). Association of organophosphate pesticide exposure and paraoxonase with birth outcome in Mexican-American women. *PloS One*, 6(8), e23923. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023923>
- Health Canada. (2010). *Rapport des résultats du module sur la santé buccodentaire de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé, 2007-2009*. Ottawa, Ont.: Santé Canada. Consulté à l'adresse <http://www.deslibris.ca/ID/224534>
- Health Canada. (2013). *Second Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada : Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 2 (2009–2011)*. Minister of Health Canada.
- Helsel. (2012). *Statistics for censored environmental data using Minitab and R*.
- Horton, M. K., Kahn, L. G., Perera, F., Barr, D. B., & Rauh, V. (2012a). Does the home environment and the sex of the child modify the adverse effects of prenatal exposure to chlorpyrifos on child working memory? *Neurotoxicology and Teratology*, 34(5), 534-541. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2012.07.004>
- Horton, M. K., Kahn, L. G., Perera, F., Barr, D. B., & Rauh, V. (2012b). Does the home environment and the sex of the child modify the adverse effects of prenatal exposure to chlorpyrifos on child working memory? *Neurotoxicology and Teratology*, 34(5), 534-541. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2012.07.004>
- Howard, A. S., Bucelli, R., Jett, D. A., Bruun, D., Yang, D., & Lein, P. J. (2005). Chlorpyrifos exerts opposing effects on axonal and dendritic growth in primary neuronal cultures. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 207(2), 112-124. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.12.008>
- Huen, K., Harley, K., Bradman, A., Eskenazi, B., & Holland, N. (2010). Longitudinal changes in PON1 enzymatic activities in Mexican-American mothers and children with different genotypes and haplotypes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 244(2), 181-189. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.12.031>
- Hurks, P., Hendriksen, J., Dek, J., & Kooij, A. (2016). Accuracy of Short Forms of the Dutch Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence: Third Edition. *Assessment*, 23(2), 240-249. <https://doi.org/10.1177/1073191115577189>

- Hurks, P. P. M., Hendriksen, J. G. M., Dek, J. E., & Kooij, A. P. (2013). Normal variability of children's scaled scores on subtests of the Dutch Wechsler Preschool and Primary scale of Intelligence - third edition. *The Clinical Neuropsychologist*, 27(6), 988-1003. <https://doi.org/10.1080/13854046.2013.797502>
- INSERM. (2014). *Pesticides - Effets Sur La Santé*. Institut National De La Santé Et De La Recherche Médicale (France).
- INSPQ. (2018). Stratégie québécoise sur les pesticides 2015-2018, 28.
- Jamal, G. A., Hansen, S., & Julu, P. O. O. (2002). Low level exposures to organophosphorus esters may cause neurotoxicity. *Toxicology*, 181-182, 23-33.
- James, R. W. (2006). A long and winding road: defining the biological role and clinical importance of paraoxonases. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 44(9), 1052-1059. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2006.207>
- Jett, D. A., Navoa, R. V., Beckles, R. A., & McLemore, G. L. (2001). Cognitive function and cholinergic neurochemistry in weanling rats exposed to chlorpyrifos. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 174(2), 89-98. <https://doi.org/10.1006/taap.2001.9198>
- Jokanović, M. (2018). Neurotoxic effects of organophosphorus pesticides and possible association with neurodegenerative diseases in man: A review. *Toxicology*, 410, 125-131. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.09.009>
- Just, A. C., Adibi, J. J., Rundle, A. G., Calafat, A. M., Camann, D. E., Hauser, R., ... Whyatt, R. M. (2010). Urinary and air phthalate concentrations and self-reported use of personal care products among minority pregnant women in New York City. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 20(7), 625-633. <https://doi.org/10.1038/jes.2010.13>
- Kang, H. G., Jeong, S. H., Cho, J. H., Kim, D. G., Park, J. M., & Cho, M. H. (2004). Chlorpyrifos-methyl shows anti-androgenic activity without estrogenic activity in rats. *Toxicology*, 199(2-3), 219-230. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.02.025>
- Koelle, G. B., Volle, R. L., Holmstedt, B., Karczmar, A. G., & O'brien, R. D. (1963). Anticholinesterase Agents. *Science (New York, N.Y.)*, 141(3575), 63-65. <https://doi.org/10.1126/science.141.3575.63>
- Koutroulakis, D., Sifakis, S., Tzatzarakis, M. N., Alegakis, A. K., Theodoropoulou, E., Kavvalakis, M. P., Tsatsakis, A. M. (2014). Dialkyl phosphates in amniotic fluid as a biomarker of fetal exposure to organophosphates in Crete, Greece; association with fetal growth. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 46, 98-105. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.03.010>
- Krieger, R. I., Chen, L., Ginevan, M., Watkins, D., Cochran, R. C., Driver, J. H., & Ross, J. H. (2012a). Implications of estimates of residential organophosphate exposure from dialkylphosphates (DAPs) and their relevance to risk. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, 64(2), 263-266. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.08.012>

- Krieger, R. I., Chen, L., Ginevan, M., Watkins, D., Cochran, R. C., Driver, J. H., & Ross, J. H. (2012b). Implications of estimates of residential organophosphate exposure from dialkylphosphates (DAPs) and their relevance to risk. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, 64(2), 263-266. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.08.012>
- Krieger, R. I., & Dinoff, T. M. (2000). Captan fungicide exposures of strawberry harvesters using THPI as a urinary biomarker. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 38(3), 398-403.
- Landrigan, P. J. (2001). Pesticides and polychlorinated biphenyls (PCBs): an analysis of the evidence that they impair children's neurobehavioral development. *Molecular Genetics and Metabolism*, 73(1), 11-17. <https://doi.org/10.1006/mgme.2001.3177>
- Levin, E. D., Addy, N., Baruah, A., Elias, A., Christopher, N. C., Seidler, F. J., & Slotkin, T. A. (2002). Prenatal chlorpyrifos exposure in rats causes persistent behavioral alterations. *Neurotoxicology and Teratology*, 24(6), 733-741.
- Liu, P., Wu, C., Chang, X., Qi, X., Zheng, M., & Zhou, Z. (2016). Adverse Associations of both Prenatal and Postnatal Exposure to Organophosphorous Pesticides with Infant Neurodevelopment in an Agricultural Area of Jiangsu Province, China. *Environmental Health Perspectives*, 124(10), 1637-1643. <https://doi.org/10.1289/EHP196>
- Loukusa, S., Mäkinen, L., Kuusikko-Gauffin, S., Ebeling, H., & Moilanen, I. (2014a). Theory of mind and emotion recognition skills in children with specific language impairment, autism spectrum disorder and typical development: group differences and connection to knowledge of grammatical morphology, word-finding abilities and verbal working memory. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 49(4), 498-507. <https://doi.org/10.1111/1460-6984.12091>
- Loukusa, S., Mäkinen, L., Kuusikko-Gauffin, S., Ebeling, H., & Moilanen, I. (2014b). Theory of mind and emotion recognition skills in children with specific language impairment, autism spectrum disorder and typical development: group differences and connection to knowledge of grammatical morphology, word-finding abilities and verbal working memory. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 49(4), 498-507. <https://doi.org/10.1111/1460-6984.12091>
- Lovasi, G. S., Quinn, J. W., Rauh, V. A., Perera, F. P., Andrews, H. F., Garfinkel, R., ... Rundle, A. (2011). Chlorpyrifos exposure and urban residential environment characteristics as determinants of early childhood neurodevelopment. *American Journal of Public Health*, 101(1), 63-70. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2009.168419>
- Lu, C., Barr, D. B., Pearson, M. A., & Waller, L. A. (2008a). Dietary intake and its contribution to longitudinal organophosphorus pesticide exposure in urban/suburban children. *Environmental Health Perspectives*, 116(4), 537-542. <https://doi.org/10.1289/ehp.10912>
- Lu, C., Barr, D. B., Pearson, M. A., & Waller, L. A. (2008b). Dietary intake and its contribution to longitudinal organophosphorus pesticide exposure in

- urban/suburban children. *Environmental Health Perspectives*, 116(4), 537-542. <https://doi.org/10.1289/ehp.10912>
- Mackenzie Ross, S. J., Brewin, C. R., Curran, H. V., Furlong, C. E., Abraham-Smith, K. M., & Harrison, V. (2010). Neuropsychological and psychiatric functioning in sheep farmers exposed to low levels of organophosphate pesticides. *Neurotoxicology and Teratology*, 32(4), 452-459. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2010.03.004>
- Marks, A. R., Harley, K., Bradman, A., Kogut, K., Barr, D. B., Johnson, C., Eskenazi, B. (2010a). Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: the CHAMACOS study. *Environmental Health Perspectives*, 118(12), 1768-1774. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002056>
- Marks, A. R., Harley, K., Bradman, A., Kogut, K., Barr, D. B., Johnson, C., Eskenazi, B. (2010b). Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: the CHAMACOS study. *Environmental Health Perspectives*, 118(12), 1768-1774. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002056>
- Ménager, M. (2007). *Photodégradation de pesticides organophosphorés en solution aqueuse et sur argiles: étude mécanistique*. Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.05.008>
- Millichap, J. G., & Yee, M. M. (2012). The diet factor in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 129(2), 330-337. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2199>
- Morgan, M. K., Sheldon, L. S., Croghan, C. W., Jones, P. A., Robertson, G. L., Chuang, J. C., ... Lyu, C. W. (2005). Exposures of preschool children to chlorpyrifos and its degradation product 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in their everyday environments. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 15(4), 297-309. <https://doi.org/10.1038/sj.jea.7500406>
- Mostafalou, S., & Abdollahi, M. (2018). The link of organophosphorus pesticides with neurodegenerative and neurodevelopmental diseases based on evidence and mechanisms. *Toxicology*, 409, 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.07.014>
- Oates, L., Cohen, M., Braun, L., Schembri, A., & Taskova, R. (2014). Reduction in urinary organophosphate pesticide metabolites in adults after a week-long organic diet. *Environmental Research*, 132, 105-111. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.03.021>
- Oetting, J. B., Cleveland, L. H., & Cope, R. F. (2008). Empirically derived combinations of tools and clinical cutoffs: an illustrative case with a sample of culturally/linguistically diverse children. *Language, Speech, and Hearing Services in Schools*, 39(1), 44-53. [https://doi.org/10.1044/0161-1461\(2008/005\)](https://doi.org/10.1044/0161-1461(2008/005))

- Oulhote, Y., & Bouchard, M. F. (2013). Urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides and behavioral problems in Canadian children. *Environmental Health Perspectives*, *121*(11-12), 1378-1384. <https://doi.org/10.1289/ehp.1306667>
- Perera, F. P., Rauh, V., Tsai, W.-Y., Kinney, P., Camann, D., Barr, D., Whyatt, R. M. (2003). Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population. *Environmental Health Perspectives*, *111*(2), 201-205. <https://doi.org/10.1289/ehp.5742>
- Petroianu, G. A. (2009). The synthesis of phosphor ethers: who was Franz Anton Voegeli? *Die Pharmazie*, *64*(4), 269-275.
- Pope, C. N., Chakraborti, T. K., Chapman, M. L., & Farrar, J. D. (1992). Long-term neurochemical and behavioral effects induced by acute chlorpyrifos treatment. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *42*(2), 251-256.
- Power, T. J., Dombrowski, S. C., Watkins, M. W., Mautone, J. A., & Eagle, J. W. (2007). Assessing Children's Homework Performance: Development of Multi-Dimensional, Multi-Informant Rating Scales. *Journal of School Psychology*, *45*(3), 333-348. <https://doi.org/10.1016/j.jsp.2007.02.002>
- Qiao, D., Seidler, F. J., Violin, J. D., & Slotkin, T. A. (2003). Nicotine is a developmental neurotoxicant and neuroprotectant: stage-selective inhibition of DNA synthesis coincident with shielding from effects of chlorpyrifos. *Brain Research. Developmental Brain Research*, *147*(1-2), 183-190.
- Quirós-Alcalá, L., Alkon, A. D., Boyce, W. T., Lippert, S., Davis, N. V., Bradman, A., Eskenazi, B. (2011). Maternal prenatal and child organophosphate pesticide exposures and children's autonomic function. *Neurotoxicology*, *32*(5), 646-655. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.05.017>
- Rauch, S. A., Braun, J. M., Barr, D. B., Calafat, A. M., Khoury, J., Montesano, A. M., Lanphear, B. P. (2012). Associations of prenatal exposure to organophosphate pesticide metabolites with gestational age and birth weight. *Environmental Health Perspectives*, *120*(7), 1055-1060. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104615>
- Rauh, Arunajadai, S., Horton, M., Perera, F., Hoepner, L., Barr, D. B., & Whyatt, R. (2011). Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide. *Environmental Health Perspectives*, *119*(8), 1196-1201. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003160>
- Rauh, Garfinkel, R., Perera, F. P., Andrews, H. F., Hoepner, L., Barr, D. B., Whyatt, R. W. (2006a). Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics*, *118*(6), e1845-1859. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0338>
- Rauh, Garfinkel, R., Perera, F. P., Andrews, H. F., Hoepner, L., Barr, D. B., Whyatt, R. W. (2006b). Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics*, *118*(6), e1845-1859. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0338>

- Rauh, Perera, F. P., Horton, M. K., Whyatt, R. M., Bansal, R., Hao, X., ... Peterson, B. S. (2012). Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(20), 7871-7876. <https://doi.org/10.1073/pnas.1203396109>
- Reynolds, C., & Kamphaus, R. (2002). *Behavior Assessment System for Children*. Bloomington.
- Rice, D., & Barone, S. (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environmental Health Perspectives*, *108 Suppl 3*, 511-533. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3511>
- Sachana, M., Flaskos, J., Alexaki, E., Glynn, P., & Hargreaves, A. J. (2001). The toxicity of chlorpyrifos towards differentiating mouse N2a neuroblastoma cells. *Toxicology in Vitro: An International Journal Published in Association with BIBRA*, *15*(4-5), 369-372.
- Saïssy, J. M., & Rüttimann, M. (1999). Intoxications par les organophosphorés (p. 18). Présenté à Consensus d'actualisation SFAR, Paris, France: Département d'anesthésie-réanimation, HIA Bégin.
- Samuel, O. (2011). *Mesures de réduction de l'exposition aux pesticides dans les aliments*. Sainte-Foy, Qué.: Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec. Consulté à l'adresse <http://www.deslibris.ca/ID/227505>
- Slotkin, T. A. (2004). Cholinergic systems in brain development and disruption by neurotoxicants: nicotine, environmental tobacco smoke, organophosphates. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *198*(2), 132-151. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2003.06.001>
- Slotkin, T. A., & Seidler, F. J. (2007). Comparative developmental neurotoxicity of organophosphates in vivo: transcriptional responses of pathways for brain cell development, cell signaling, cytotoxicity and neurotransmitter systems. *Brain Research Bulletin*, *72*(4-6), 232-274. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.01.005>
- Slotkin, T. A., & Seidler, F. J. (2008). Developmental neurotoxicants target neurodifferentiation into the serotonin phenotype: Chlorpyrifos, diazinon, dieldrin and divalent nickel. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *233*(2), 211-219. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.08.020>
- Sokoloff, K., Fraser, W., Arbuckle, T. E., Fisher, M., Gaudreau, E., LeBlanc, A., Bouchard, M. F. (2016a). Determinants of urinary concentrations of dialkyl phosphates among pregnant women in Canada - Results from the MIREC study. *Environment International*, *94*, 133-140. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.05.015>
- Sokoloff, K., Fraser, W., Arbuckle, T. E., Fisher, M., Gaudreau, E., LeBlanc, A., ... Bouchard, M. F. (2016b). Determinants of urinary concentrations of dialkyl phosphates among pregnant women in Canada - Results from the MIREC study.

- Environment International*, 94, 133-140.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.05.015>
- Sudakin, D. L., & Stone, D. L. (2011). Dialkyl phosphates as biomarkers of organophosphates: the current divide between epidemiology and clinical toxicology. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 49(9), 771-781.
<https://doi.org/10.3109/15563650.2011.624101>
- Sultatos, L. G. (1994a). Mammalian toxicology of organophosphorus pesticides. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 43(3), 271-289.
<https://doi.org/10.1080/15287399409531921>
- Sultatos, L. G. (1994b). Mammalian toxicology of organophosphorus pesticides. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 43(3), 271-289.
<https://doi.org/10.1080/15287399409531921>
- Tau, G. Z., & Peterson, B. S. (2010). Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), 147-168. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.115>
- Taylor, D. C. (1969). Differential rates of cerebral maturation between sexes and between hemispheres. Evidence from epilepsy. *Lancet (London, England)*, 2(7612), 140-142.
- Timofeeva, O. A., & Gordon, C. J. (2001). Changes in EEG power spectra and behavioral states in rats exposed to the acetylcholinesterase inhibitor chlorpyrifos and muscarinic agonist oxotremorine. *Brain Research*, 893(1-2), 165-177.
- US Environmental Protection Agency. (2013). *Organophosphate insecticides. Recognition and management of pesticide poisonings*. (Office of Pesticide Programs No. 2013:43-55.). USA: EPA (US Environmental Protection Agency).
- U.S EPA. (2000). *U.S. EPA-a. Chlorpyrifos Revised Risk Assessment and Agreement with Registrants*. Washington, D.C: U.S. EPA.
- Valcke, M., Bourgault, M.-H., & Phaneuf, D. (2017). *Évaluation du risque toxicologique pour la population québécoise à la suite de l'exposition aux résidus de pesticides présents dans les fruits et les légumes*. Québec: INSPQ.
- Vidair, C. A. (2004). Age dependence of organophosphate and carbamate neurotoxicity in the postnatal rat: extrapolation to the human. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 196(2), 287-302. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2003.12.016>
- Wandhammer, M. (2012). *Etude structurale de l'inhibition des cholinestérases par les neurotoxiques organophosphorés: stratégie de réactivation*.
- Wang, Y., Zhang, Y., Ji, L., Hu, Y., Zhang, J., Wang, C., ... Tian, Y. (2017a). Prenatal and postnatal exposure to organophosphate pesticides and childhood neurodevelopment in Shandong, China. *Environment International*, 108, 119-126.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.08.010>
- Wang, Y., Zhang, Y., Ji, L., Hu, Y., Zhang, J., Wang, C., Tian, Y. (2017b). Prenatal and postnatal exposure to organophosphate pesticides and childhood neurodevelopment

- in Shandong, China. *Environment International*, 108, 119-126. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.08.010>
- Wechsler, D. (2002a). *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence—Third Edition*.
- Wechsler, D. (2002b). *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence—Third Edition*. (TX:The Psychological Corporation). San Antonio.
- Wessels, D., Barr, D. B., & Mendola, P. (2003a). Use of biomarkers to indicate exposure of children to organophosphate pesticides: implications for a longitudinal study of children's environmental health. *Environmental Health Perspectives*, 111(16), 1939-1946. <https://doi.org/10.1289/ehp.6179>
- Wessels, D., Barr, D. B., & Mendola, P. (2003b). Use of biomarkers to indicate exposure of children to organophosphate pesticides: implications for a longitudinal study of children's environmental health. *Environmental Health Perspectives*, 111(16), 1939-1946. <https://doi.org/10.1289/ehp.6179>
- Whyatt, R. M., Camann, D., Perera, F. P., Rauh, V. A., Tang, D., Kinney, P. L., Barr, D. B. (2005). Biomarkers in assessing residential insecticide exposures during pregnancy and effects on fetal growth. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 206(2), 246-254. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.11.027>
- Whyatt, Robin M., Rauh, V., Barr, D. B., Camann, D. E., Andrews, H. F., Garfinkel, R., Perera, F. P. (2004a). Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environmental Health Perspectives*, 112(10), 1125-1132. <https://doi.org/10.1289/ehp.6641>
- Whyatt, Robin M., Rauh, V., Barr, D. B., Camann, D. E., Andrews, H. F., Garfinkel, R., Perera, F. P. (2004b). Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environmental Health Perspectives*, 112(10), 1125-1132. <https://doi.org/10.1289/ehp.6641>
- Wilson, N. K., Strauss, W. J., Iroz-Elardo, N., & Chuang, J. C. (2010). Exposures of preschool children to chlorpyrifos, diazinon, pentachlorophenol, and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid over 3 years from 2003 to 2005: A longitudinal model. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 20(6), 546-558. <https://doi.org/10.1038/jes.2009.45>
- Wolff, M. S., Engel, S., Berkowitz, G., Teitelbaum, S., Siskind, J., Barr, D. B., & Wetmur, J. (2007). Prenatal pesticide and PCB exposures and birth outcomes. *Pediatric Research*, 61(2), 243-250. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e31802d77f0>
- Yolton, K., Xu, Y., Sucharew, H., Succop, P., Altaye, M., Popelar, A., Khoury, J. C. (2013). Impact of low-level gestational exposure to organophosphate pesticides on neurobehavior in early infancy: a prospective study. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 12(1), 79. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-12-79>
- Young, J. G., Eskenazi, B., Gladstone, E. A., Bradman, A., Pedersen, L., Johnson, C., Holland, N. T. (2005). Association between in utero organophosphate pesticide

exposure and abnormal reflexes in neonates. *Neurotoxicology*, 26(2), 199-209.
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2004.10.004>

Zhang, Y., Han, S., Liang, D., Shi, X., Wang, F., Liu, W., Tian, Y. (2014). Prenatal exposure to organophosphate pesticides and neurobehavioral development of neonates: a birth cohort study in Shenyang, China. *PloS One*, 9(2), e88491.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088491>