

Exposition au mercure et troubles du spectre autistique

Auteurs:

André Picot, toxicochimiste, Directeur de Recherche honoraire au CNRS, expert français honoraire auprès de l'Union européenne pour la fixation des normes des produits chimiques en milieu de travail (commission SCOEL, Luxembourg), andre.picot@gmail.com

Marie Grosman, agrégée en sciences de la Vie et de la Terre, Responsable du Département Sanitaire et Social au CNED, mariegrosman@free.fr

Auteurs associés et relecteurs:

Geoffrey Begon, Délégué Général de Non Au Mercure Dentaire, delegue-general@namd.fr

Bertrand Jacques, Administrateur de la Fondation Autisme, bertrand.jacques@fondation-autisme.org

André Cicoella, toxicologue, Président du Réseau Environnement Santé, cico@club-internet.fr

Synthèse

Avec une prévalence approchant 1%, les Troubles du Spectre Autistique (TSA) posent un problème de santé publique de première importance car ils affectent directement un demi-million de français, essentiellement des jeunes, soit environ 4 millions de personnes en incluant leur frères et sœurs et leurs ascendants.

Si des facteurs génétiques semblent en cause, l'explosion de la prévalence sur une période d'une trentaine d'années montre que des facteurs environnementaux sont également impliqués. Parmi ces facteurs figure l'exposition à des métaux toxiques, au premier rang desquels le mercure.

Malgré son extrême toxicité, nous sommes exposés au mercure de manière quotidienne, soit sous sa forme métallique (dans les amalgames dentaires), soit sous forme ionisée (par exemple, le chlorure mercurique utilisé en chimie et pharmacie), soit sous forme organique (notamment le méthylmercure).

La corrélation entre autisme et mercure est solidement étayée par des arguments épidémiologiques et des arguments toxicologiques. Par ailleurs, la littérature scientifique a établi des analogies troublantes entre l'intoxication au mercure et autisme. Ces corrélations sont confirmées par les investigations cliniques.

Le nombre et la concordance des études scientifiques sur le sujet font peser sur le mercure des soupçons graves en matière d'étiologie des TSA.

Sur la base d'arguments scientifiques et médicaux, il n'est donc plus possible d'écarter l'hypothèse selon laquelle l'exposition au mercure est un facteur de risque non négligeable de l'autisme.

Les implications sociales de cette hypothèse sont importantes : elle signifie que nous pouvons, en abaissant l'exposition au mercure des femmes en âge de procréer et des enfants, diminuer le risque d'autisme, peut-être de manière importante.

Pour éviter une affaire similaire à celle de l'amiante, le principe de précaution doit s'appliquer au plus vite avec l'élimination du mercure des soins dentaires (amalgames) et médicaux, de manière générale.

Cette élimination peut s'inscrire dans le cadre du troisième Plan Autisme qui est en cours d'élaboration.

Par ailleurs et sur un sujet connexe, il existe une abondante littérature scientifique mettant en évidence les corrélations entre une accumulation progressive de certains métaux toxiques (aluminium, mercure, etc.) et l'apparition de pathologies neurodégénératives telles que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson.

Les plans « Autisme » et « Alzheimer » de l'État français ne doivent donc pas se contenter de créer des places qui seront toujours en nombre insuffisant, mais aussi attaquer le mal à sa racine. Nous en connaissons d'ores et déjà certaines causes et avons dès maintenant des moyens d'actions permettant d'infléchir la prévalence de ces troubles avant qu'ils n'intoxiquent notre société.

Un contexte plus que troublant

Les troubles du spectre autistique sont des troubles du développement caractérisés notamment par une interaction sociale et une communication anormales.

Selon la Haute Autorité de la Santé, ils toucheraient près d'un enfant sur 150, chiffre en très forte augmentation depuis 30 ans. Si la précision de la mesure de cette augmentation est rendue délicate du fait de l'évolution des critères diagnostiques, l'explosion des troubles du spectre autistique est aujourd'hui avérée.

Les facteurs génétiques sont reconnus et dans certains cas identifiés (*X fragile, etc.*) Toutefois ils n'expliquent en aucun cas l'explosion de la prévalence dans une période aussi courte.

L'autisme est un handicap causé par un certain nombre de pathologies sous-jacentes, qui semblent elles-mêmes multifactorielles. Par exemple, l'hypothèse d'une causalité infectieuse, récemment avancée, est complémentaire des hypothèses toxicologiques, notamment en ce qui concerne les métaux traces toxiques.

En effet, de nombreuses publications scientifiques mettent en évidence le rôle des métaux traces toxiques, au premier rang desquels le mercure, dans l'étiologie de cette maladie.

Le troisième Plan Autisme, qui est en cours d'élaboration, doit donc prendre en compte ces études et les traduire en termes de politiques de prévention et de prise en charge des personnes atteintes d'autisme.

Introduction

Nécessité de se préoccuper des causes de l'autisme

Une part croissante de la population française est impactée

Les troubles du spectre autistique (TSA) posent un problème de santé publique de première importance.

Tout d'abord, les personnes souffrant de TSA sont maintenant environ un demi-million : entre 350.000 et 600.000 personnes selon la Haute Autorité de Santé et le Comité Consultatif National d'Éthique.

Outre ce demi-million, la souffrance et le désarroi engendrés par les troubles du spectre autistique impactent directement 3.5 millions de personnes, si l'on ne compte que leur famille proche.

Au total, 4 millions de Français sont donc concernés et il serait difficilement acceptable que ce nombre puisse continuer à augmenter du fait de l'explosion de la prévalence.

Opportunité offerte par le troisième Plan Autisme

Face à ce défi, l'année 2012 a été déclarée « année de l'autisme ». Un troisième « plan autisme » est prévu pour le début de l'année 2013. Ses trois principaux axes sont : « la recherche, avec notamment des diagnostics réalisés de façon plus précoce, le développement de l'offre en termes d'accompagnement, et la sensibilisation, la formation. »¹

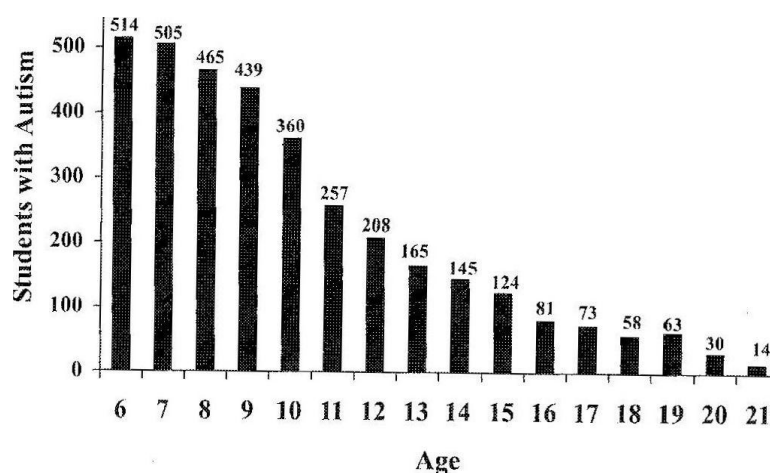
Grâce à ces axes de travail, il est enfin possible de corriger l'une des carences du précédent plan autisme : **la croyance que les causes de l'autisme nous échappent, ce qui interdit une réelle stratégie de prévention et éloigne tout espoir de rémission.**

Aucune mesure du plan autisme 2008-2010 ne ciblait la prévention. Si la mesure 3 proposait de « développer la recherche », la direction indiquée était celle des « facteurs de vulnérabilité génétique, des marqueurs biologiques et cognitifs, et de l'imagerie », ainsi que le diagnostic et la thérapeutique. Pourtant les chercheurs soupçonnent depuis longtemps **une composante environnementale, c'est-à-dire sur laquelle nous pourrions intervenir en amont pour prévenir l'apparition du handicap, voire agir en mode curatif en vue de rémissions partielles.**

Augmentation de la prévalence

Dans le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) paru en 2010, intitulé *Autisme et autres troubles envahissants du comportement*, on peut lire à la page 27 que les « revues font état d'une augmentation dans le temps de la prévalence de l'autisme et des TED [Troubles Envahissants du Développement] ». Cette augmentation est considérable, puisque entre 1999 et 2009 la prévalence des TED passe de 18,7 / 10 000 à 63,7 / 10 000, et l'autisme de 7,2 / 10 000 à 20,6 / 10 000 – soit une **multiplication par trois du diagnostic en dix ans**, qui s'expliquerait partiellement par « le développement du concept de spectre de l'autisme, la modification des critères diagnostiques, une meilleure connaissance des troubles du spectre de l'autisme dans la population générale et par les professionnels, et le développement de services spécialisés. »² D'autres facteurs semblent toutefois avoir contribué à cette tendance à la hausse.³

C'est ce que pense la très sérieuse CDC américaine (*Center for Disease Control and Prevention*).⁴ C'est aussi ce que montre l'analyse de l'âge des personnes autistes recensées avec les **critères de détection actuels**. Le fait que les d'enfants (et, dans une moindre mesure, les personnes de moins de 20 ans) soient beaucoup plus touchés que les adultes montre que l'explosion de la prévalence n'est pas principalement liée à la détection, mais que l'augmentation est bien réelle :



Children with autism by age in New Jersey schools 2001-2002. Source: New Jersey Department of Education. Cited by Edward Yazbak, *Journal of American Physicians and Surgeons*. Vol. 8, # 4, Winter 2003

Cependant la quantification exacte de l'augmentation est difficile du fait de l'évolution des critères diagnostiques.

Sous cette réserve, **une augmentation de l'incidence^a des TED n'est néanmoins plus contestée.**⁵

Influence de facteurs environnementaux

En matière d'autisme, l'impact de facteurs génétiques est connu depuis longtemps (cf. S Folstein, M Rutter. **Genetic influences and infantile autism**. *Nature*. 1977 Feb 24;265(5596):726-728.)⁶

Quelques chiffres suffisent à l'établir :

- Une prévalence légèrement inférieure à 1% ;
- Au sein d'une fratrie, un risque augmenté à environ 3%-4% quand un frère ou une sœur est autiste⁷ ;
- Un risque supérieur à 10% pour un enfant jumeau hétérozygote quand son jumeau est autiste (avec de fortes variations entre études) ;
- Un risque supérieur à 66% pour un enfant jumeau homozygote quand son jumeau est autiste⁸. (avec de fortes variations entre études, notamment en ce qui concerne la corrélation avec le sexe. cf. A. Ronald et al 2006)

Pour autant, la rapidité de l'augmentation de la prévalence ne peut s'expliquer que par des facteurs environnementaux puisqu'elle se fait sur une période trop courte pour que les seuls facteurs génétiques puissent être en jeu.

^a Pour une affection donnée, l'**incidence** désigne le **nombre de cas nouveaux** dans une année au sein d'une population définie. Elle se distingue donc de la **prévalence**, qui se calcule en rapportant à la population **l'ensemble des malades, quelle que soit l'ancienneté du diagnostic**.

Exposition aux « métaux lourds », en particulier au mercure

Le rapport 2010 de la HAS cite parmi les « facteurs de risque hypothétiques et non démontrés » la **vaccination** et les « **métaux lourds** ». 4 publications sont citées dans la bibliographie pour évacuer aussitôt ces hypothèses. En ce qui concerne les métaux lourds, c'est passer bien vite à côté d'un sujet pourtant très documenté.

En effet, la même année, Desoto et Hilan ont recensé dans une étude 58 articles interrogeant de manière empirique le lien entre l'autisme et les « métaux lourds » : 43 articles (soit les $\frac{3}{4}$) montraient une relation significative entre les métaux traces toxiques et les TSA ; plusieurs d'entre eux indiquent même que plus l'enfant est intoxiqué aux « métaux lourds », plus les symptômes de l'autisme sont graves.⁹

La majorité de ces recherches concernent le mercure, qui est précisément impliqué dans l'hypothèse des « métaux lourds »^b comme dans celle des vaccins, puisque l'éthylmercure sous forme de Thimérosal est utilisé comme conservateur dans un certain nombre d'entre eux. En conséquence il est essentiel d'explorer avec sérieux la responsabilité du mercure dans l'étiologie de l'autisme. Pour commencer, un rapide tour d'horizon des principales propriétés toxicologiques du mercure sera présenté, puis seront pris en considération les arguments en faveur d'une éventuelle association entre mercure et autisme.

^b Le terme de « métaux lourds », couramment employé, est impropre : il serait plus juste de parler de métaux traces toxiques.

Le mercure : un toxique auquel nous sommes tous exposés

Toxicité du mercure

Le mercure est un élément métallique libéré entre autres par décomposition thermique du cinabre, composé de sulfure de mercure (HgS). On connaît l'extrême toxicité du mercure et d'une grande majorité de ses composés, et ceci depuis plusieurs milliers d'années, sans renoncer pour autant à leurs nombreuses applications.

Le mercure est le seul métal sur terre qui est liquide à 0°C et qui, rapidement, émet des vapeurs toxiques augmentant avec la température.

Le mercure est un élément non indispensable à l'organisme (xénobiotique) ; il est biopersistant, bioaccumulable et surtout uniquement toxique. C'est un neurotoxique et un néphrotoxique, mais aussi un immunotoxique et selon ses espèces chimiques, un génotoxique et un perturbateur endocrinien. Il est classé parmi les substances CMR2 (cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction) qui, selon le règlement européen REACH, devraient être éliminés au plus vite.

L'intoxication au mercure se nomme l'hydrargyrisme. Elle recouvre des troubles et maladies neurologiques et est inscrite en France au tableau des maladies professionnelles depuis 1919. Mais l'implication du mercure est soupçonnée dans de nombreuses pathologies, notamment neurodégénératives.¹⁰

Les espèces chimiques du mercure

Pour bien comprendre la toxicité du mercure, il est important de prendre en considération les différentes espèces chimiques (c'est-à-dire la spéciation) sous lesquelles il peut intervenir.

Sous forme élémentaire dite métallique (Hg⁰), il est utilisé entre autres dans les amalgames dentaires.

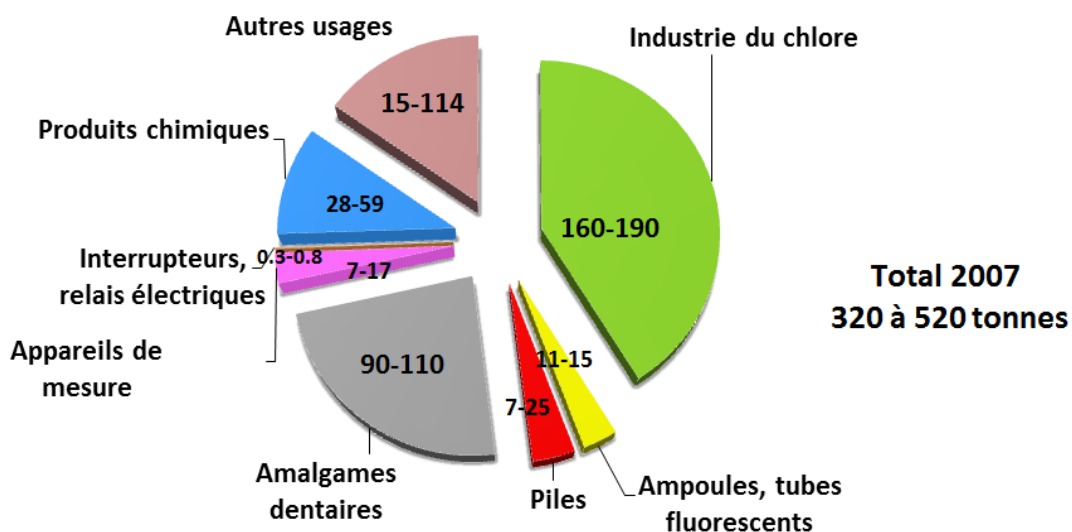
En chimie et en pharmacie, ses espèces ionisées (chlorure mercureux ou calomel ; chlorure mercurique ou sublimé corrosif) sont les plus courantes.

Sous forme de dérivés organiques, il est présent dans l'alimentation (cation méthylmercurique), contaminant les gros poissons de fin de chaîne alimentaire (thon, espadon...), mais aussi dans certains vaccins (Thimérosal dans plusieurs vaccins antigrippaux).

Exposition au mercure

La catastrophe sanitaire de Minamata au Japon dans les années 50 a fait découvrir au monde entier la redoutable toxicité du mercure, tant pour les adultes (neurotoxicité centrale) que pour leur descendance (malformations...). Les villageois s'intoxiquaient en consommant des poissons contaminés par du méthylmercure, dont l'origine était une pollution industrielle. Plusieurs intoxications collectives résultant de la consommation de semences traitées avec des organomercuriels ont eu lieu dans la seconde moitié du 20^{ème} siècle, comme en Irak dans les années 70. Par ailleurs, l'utilisation de mercure dans divers médicaments est soupçonnée dans diverses maladies iatrogènes. Ainsi le calomel (chlorure mercureux), utilisé dans le traitement de la syphilis et de la fièvre puerpérale des accouchées, a entraîné des intoxications mortelles. Ces usages médicaux ont été pour la plupart heureusement abandonnés. Cependant, bien que cette utilisation soit aussi en baisse, certains vaccins contiennent encore un dérivé de l'éthylmercure, un proche cousin du méthylmercure de Minamata. Aujourd'hui, la principale utilisation médicale du mercure concerne le mercure métallique dans les amalgames dentaires.

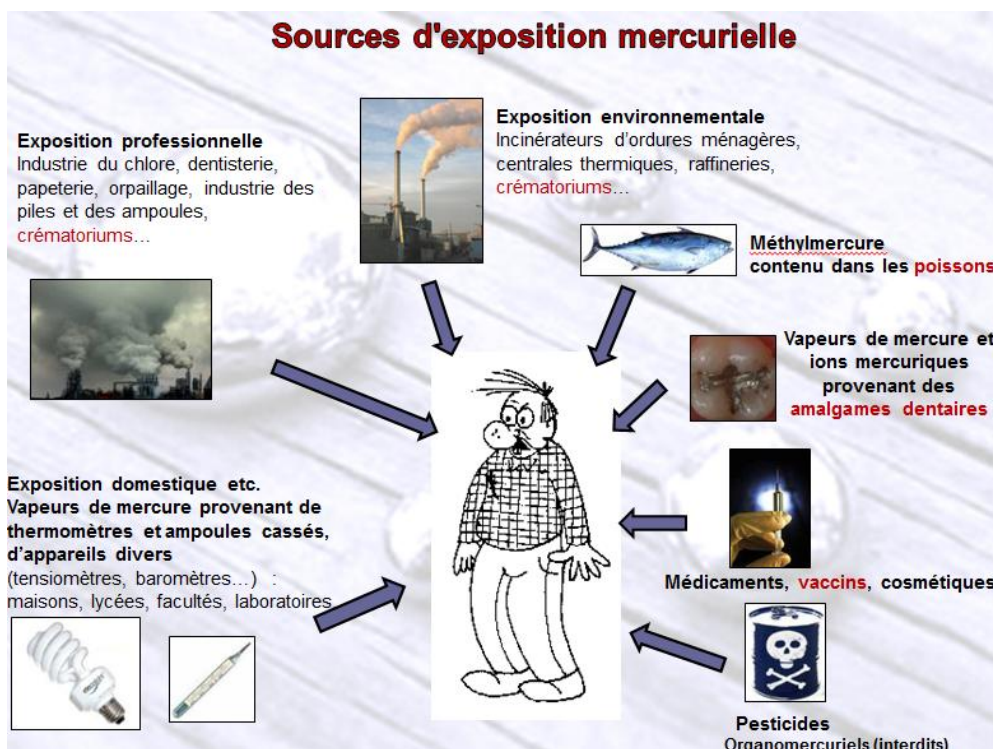
Comme le montre le diagramme suivant, les autres principales utilisations du mercure sont hors du champ médical :



Consommation de mercure, Union européenne (27 +2), 2007
 Source : Peter Maxson, Concorde East/West, Octobre 2009

Les utilisations actuelles du mercure nous exposent diversement. Dans les pays de l'OCDE et en Amérique, le premier contributeur de la charge corporelle en mercure, de très loin, est l'amalgame dentaire.¹¹

En outre, rappelons que le mercure est un élément chimique persistant. Une fois libéré sous ses formes ionisées, il se retrouve dans l'environnement : l'eau, le sol, l'air, les aliments nous exposent ainsi quotidiennement à de faibles doses de mercure. Sa bioaccumulation dans la chaîne alimentaire en fait dans notre pays la seconde source d'exposition.



Sensibilité au mercure

Les personnes sont très diversement susceptibles de s'intoxiquer au mercure : pour une même exposition, les effets seront extrêmement variables selon les individus.

- D'une part, il est bien documenté que **certains profils génétiques ne permettent pas d'évacuer correctement le mercure stocké dans l'organisme** (reins, système nerveux...), de sorte qu'une exposition au long terme à de faibles doses peut suffire à s'intoxiquer. Chez les personnes concernées, le mercure s'accumule dans certains organes (système nerveux central, etc.) où il exerce en continu son action toxique.¹²
- D'autre part, tous les individus ne sont pas sensibles de la même façon au mercure, si bien que, même s'ils concentrent une quantité comparable de mercure dans leurs organes, tous ne subiront pas les mêmes effets toxiques.¹³
- En troisième lieu, l'effet toxique du mercure peut être augmenté s'il entre en **synergie, par exemple avec d'autres polluants chimiques, avec des agents infectieux ou avec des ondes électromagnétiques**¹⁴.
- Enfin, **les effets toxiques du mercure dépendent du moment de l'exposition**, dans la mesure où il agit en tant que perturbateur endocrinien¹⁵. C'est surtout un neurotoxique tant central que périphérique, ainsi qu'un reprotoxique puissant¹⁶ particulièrement nocif pour le cerveau en développement, comme en témoignent de nombreuses expériences chez les rongeurs.¹⁷ Il faut ici rappeler que le mercure auquel est exposée la femme enceinte, par ses amalgames ou par sa consommation de poissons gras carnassiers (thon rouge, saumon, espadon, etc.), atteint l'embryon puis le fœtus par transfert placentaire.¹⁸ La concentration de mercure est significativement plus élevée dans le placenta que dans le sang maternel.¹⁹ Une étude espagnole a montré que le mercure du cordon dépasse dans les ¾ des cas le niveau estimé sans risques.²⁰ Or, après la naissance, ce même mercure s'accumule dans le cerveau du nourrisson.²¹

Pour toutes ces raisons, il faut considérer les études épidémiologiques avec une extrême prudence. Quant aux études portant sur les mécanismes biologiques, il faut prendre en considération non seulement celles qui concernent la neurotoxicité propre du mercure, mais aussi celles qui étudient les perturbations induites sur le système endocrinien, lesquelles peuvent altérer à leur tour les fonctions cognitives.²² Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, les troubles du spectre autistique semblent en relation avec ces deux effets toxiques.

Mercure et autisme : une corrélation solidement étayée

Arguments épidémiologiques

Plusieurs études ont montré une relation entre une exposition environnementale au mercure et le risque d'autisme.²³

On a enregistré 61 % de cas d'autisme supplémentaires dans les districts touchés par de grands rejets de mercure provenant de sources industrielles.²⁴ D'autres études corroborent ce lien entre une pollution atmosphérique au mercure et une augmentation de la prévalence de l'autisme ;²⁵ ainsi a-t-on pu constater une association inverse entre les sources industrielles d'émission de mercure et l'incidence de l'autisme.²⁶

Des enfants exposés aux vapeurs de mercure car vivant sur les sites d'orpillage - comme en Guyane - ont des niveaux de mercure sanguin et urinaire plus élevés, et souffrent plus souvent de problèmes neurologiques parmi lesquels l'autisme.²⁷

On a pu constater également une corrélation entre la gravité des symptômes et les doses de mercure administré aux nourrissons par les vaccins contenant du mercure.²⁸

Il est actuellement admis que la sévérité de l'autisme peut être corrélée au nombre d'amalgames dans la bouche de la mère.²⁹

Arguments toxicologiques

L'étiologie des TSA est multifactorielle.³⁰ Par ailleurs, la sensibilité à l'exposition au mercure varie selon les individus. Du fait de cette hétérogénéité, les arguments toxicologiques doivent aborder la question sous des angles différents et complémentaires pour pouvoir être admis. Or, c'est bien ce que montre la littérature scientifique.

Plusieurs études incontestées publiées dans des revues internationales avec comité de lecture ont mis en évidence que les mères des enfants autistes ont été davantage exposées au mercure.³¹

Par ailleurs, une série d'études ont également établi que les enfants autistes éliminent en moyenne plus difficilement le mercure, comme en témoigne la faible concentration de ce métal dans les cheveux et les ongles des enfants touchés par cette pathologie,³² bien inférieure à celle des enfants indemnes autant exposés au mercure.

Cette rétention du mercure chez les enfants autistes s'expliquerait par une insuffisance, sous dépendance génétique,^c en facteurs biologiques permettant son élimination (glutathion, cystéine, sélénométhionine, etc.).³³

Il s'ensuit que les individus autistes sont davantage imprégnés par le mercure,³⁴ comme l'atteste la concentration en mercure dans les dents de lait, significativement plus élevée que la moyenne.³⁵

Ceci est confirmé par des études qui ont mis en évidence, chez les enfants souffrant de TSA, un profil de porphyrines urinaires typique de l'inhibition par le mercure de certaines enzymes de la voie de synthèse de l'hème, le squelette de la structure de l'hémoglobine.³⁶

Ainsi une équipe de chercheurs américains s'intéresse depuis quelques années au sirop de maïs riche en fructose, très largement consommé par les Américains. Ce régime pourrait contribuer, selon les auteurs, à l'explosion de l'incidence de l'autisme, dont ils rappellent qu'elle a augmenté de 91 % entre 2005 et 2010 aux États-Unis.

^c Voir *supra* le premier point de la partie « Sensibilité au mercure ».

Ce sirop très énergétique ferait baisser la teneur de l'organisme en zinc, un oligoélément intervenant dans la protection contre l'agression oxydante du mercure.³⁷ Il a été mis en évidence que les enfants autistes ont une déficience en zinc.³⁸ La dernière étude de cette équipe indique que, dans le sirop de maïs riche en fructose, l'effet du mercure pourrait s'associer à celui de pesticides organophosphorés, qui sont également des neurotoxiques.³⁹

Plusieurs modèles, non exclusifs, et éventuellement complémentaires, peuvent expliquer l'induction des TSA par le mercure.

L'exposition de la mère au mercure peut entraîner une hypothyroïdie fœtale

En période de grossesse, on connaît les risques importants d'une intoxication aiguë au mercure dans le développement du cerveau de l'enfant.⁴⁰

Mais même à de faibles niveaux d'exposition, le mercure inorganique perturbe la fonction thyroïdienne de la femme enceinte.⁴¹ Ainsi, la concentration en mercure inorganique du sang du cordon ombilical est inversement corrélée à sa concentration en thyroxine.⁴² Or un faible taux en thyroxine dans le cerveau de l'embryon puis du fœtus peut perturber le développement du cerveau et être au final à l'origine d'un syndrome autistique.⁴³

Analogies entre l'intoxication au mercure et autisme

L'intoxication mercurielle pourrait aussi être directement responsable de l'autisme. Kern *et al.* ont tout récemment mis en évidence, dans une publication très argumentée, un parallélisme possible entre les effets neurologiques d'une intoxication mercurielle et les caractéristiques cérébrales observées dans l'autisme, à savoir notamment⁴⁴ :

- dégénérescence des axones, notamment les plus longs, conduisant à une réduction des connexions longues et une augmentation des connexions courtes ;
- phénomènes inflammatoires ;
- élévation de l'agression oxydante donc de l'accélération du vieillissement cellulaire ;
- dysfonctionnement des mitochondries ;
- élévation de la concentration en ions calcium dans le milieu intracellulaire ;
- perturbation des taux de neurotransmetteurs GABA et glutamate ;
- mauvaise irrigation vasculaire du cerveau.

Ces travaux confirment en les complétant de précédentes revues qui avaient également établi une correspondance entre les effets à long terme du mercure sur les cellules gliales et neuronales du cerveau et l'autisme.⁴⁵

Enfin, une étude a mis en évidence que l'injection de Thimérosal chez la souris entraîne dans le cervelet l'apparition de marqueurs biologiques caractéristiques des effets toxiques du mercure, ce qui pourrait accréditer la responsabilité des vaccins contenant du mercure dans le déclenchement de l'autisme.⁴⁶

Autisme, mercure et testostérone

L'autisme est une maladie nettement plus répandue chez les garçons que chez les filles, selon un *ratio* estimé par la HAS de 4,2 pour 1.

Chez l'animal (rongeurs), l'ingestion sur une longue période de faibles doses de mercure produit en effet des réponses spécifiques chez les mâles, perturbant leur comportement social, alors que rien de semblable n'est observé chez les femelles.⁴⁷

Il a été démontré que la testostérone potentialise la toxicité du mercure, alors que l'œstradiol (une des deux hormones femelles) joue un rôle protecteur⁴⁸ et que, d'autre part, le mercure bloque des molécules qui permettraient, par effet antagoniste, de limiter le niveau de testostérone : ainsi une étude a mis en évidence chez les enfants autistes des niveaux de testostérone libre dans le sang de 214 % par rapport à la moyenne.⁴⁹ De plus, la sévérité des troubles autistiques est corrélée à la quantité de testostérone présente dans le liquide amniotique où se développe l'embryon.⁵⁰ L'administration de testostérone aggrave les symptômes de l'autisme chez un certain nombre de sujets.⁵¹

Ainsi certains auteurs estiment que l'autisme est la résultante d'une intoxication mercure-testostérone, mais ceci demande confirmation par le biais d'études complémentaires.

Argument clinique

Le DMSA, un chélateur hydrosoluble classique, a permis de mettre en évidence une intoxication aux métaux traces toxiques chez des enfants autistes. Le traitement par chélation contribue à l'amélioration de certains symptômes en permettant l'excrétion partielle de ces métaux.⁵²

Enfin, les thérapies associant un traitement anti-androgène et l'élimination de l'organisme du mercure semblent apporter une certaine amélioration.⁵³

Conclusion

Le mercure sans doute à l'origine d'une proportion significative des TSA

Le nombre et la concordance des études scientifiques sur le sujet font peser sur le mercure des soupçons incontournables en matière d'étiologie des Troubles du Spectre Autistique.

Sur la base d'éléments scientifiques incontestés, il n'est plus possible d'écarter l'hypothèse selon laquelle l'exposition au mercure est un facteur de risque non négligeable de l'autisme.

Réduire l'exposition au mercure pour réduire la prévalence de l'autisme

Les implications sociales de cette recommandation sont importantes : elle signifie que nous pouvons, en abaissant l'exposition au mercure des femmes en âge de procréer et des enfants, diminuer le risque d'autisme, sans doute de manière importante.

Agir rapidement pour éviter une tragédie similaire à celle de l'amiante

Pour éviter une tragédie similaire à celle de l'amiante, le principe de précaution doit s'appliquer au plus vite avec l'élimination du mercure des utilisations dentaires (amalgames) et de tous ses usages médicaux.

Le troisième Plan Autisme fournit une opportunité évidente de progrès significatifs en matière de TSA, au travers de l'élimination du mercure.

Les facteurs environnementaux à l'origine de syndromes neurodéveloppementaux comme l'autisme et de pathologies neurodégénératives comme les maladies d'Alzheimer et de Parkinson

En ce qui concerne l'autisme, l'augmentation de la prévalence, au cours d'une période trop courte pour que la génétique soit seule impliquée, montre que la recherche doit s'orienter vers une meilleure prise en compte des facteurs environnementaux. Ces facteurs sont impliqués dans l'étiologie de l'autisme. Influencer sur ces facteurs est essentiel en matière de prévention et de thérapie.

Par ailleurs, et sur un autre sujet, il existe une littérature scientifique croissante mettant en évidence les corrélations entre une accumulation progressive de certains métaux toxiques (aluminium, mercure, plomb, sels de cuivre, *etc.*) et l'apparition de pathologies neurodégénératives telles que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson.

Nécessité d'action des pouvoirs publics en matière de prévention

Les plans "Autisme" et "Alzheimer" de l'État français ne doivent donc pas se contenter de créer des places qui seront toujours en nombre insuffisant, mais aussi attaquer le mal à sa racine. Nous en connaissons d'ores et déjà certaines causes et avons dès maintenant des moyens d'action permettant d'infléchir la prévalence de ces troubles avant qu'ils n'intoxiquent notre société.

¹ Dépêche AFP, 12 juillet 2012.

² Yazbak FE. **Autism in the United States: a Perspective.** Journal of American Physicians and Surgeons Volume 8 Number 4 Winter 2003.

Merrick J, Kandel I, Morad M. **Trends in Autism.** International Journal of Adolescent Medicine and Health. Volume 16, Issue 1, May 2011

Rice C. **Prevalence of autism spectrum disorders.** Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006. Center for Disease Control and Prevention. Published 2009.

³ Larsson H, Eaton W et al. **Risk Factors for Autism: Perinatal Factors, Parental Psychiatric History, and Socioeconomic Status.** American Journal of Epidemiology (15 May 2005) 161 (10): 916-925.

⁴ Centers for Disease Control and Prevention (CDC), **Prevalence of Autism Spectrum Disorders - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008.** Morbidity and Mortality Weekly Report, Surveillance Summaries / Vol. 61 / No. 32012 March 30

⁵ Yazbak FE. **Autism in the United States: a Perspective.** Journal of American Physicians and Surgeons Volume 8 Number 4 Winter 2003.

Merrick J, Kandel I, Morad M. **Trends in Autism.** International Journal of Adolescent Medicine and Health. Volume 16, Issue 1, May 2011

Rice C. **Prevalence of autism spectrum disorders.** Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006. Center for Disease Control and Prevention. Published 2009.

⁶ Smalley S, Asarnow R, Spence MA. **Autism and Genetics : A Decade of Research.** Arch Gen Psychiatry. 1988;45(10):953-961.

Bolton P et al. **A Case-Control Family History Study of Autism,** Journal of Child Psychology and Psychiatry, Volume 35, Issue 5, pages 877–900, July 1994

Hughes C, Plumet MH, Leboyer M. **Towards a Cognitive Phenotype for Autism: Increased Prevalence of Executive Dysfunction and Superior Spatial Span amongst Siblings of Children with Autism.** Journal of Child Psychology and Psychiatry. Volume 40, Issue 5, pages 705–718, July 1999

Folstein S, Rutter M. **Genetic influences and infantile autism.** Nature. 1977 Feb 24;265(5596):726–728.

Constantino J, Todd R. **Autistic Traits in the General Population. A Twin Study.** Archives of Genetic Psychiatry. 2003;60(5):524-530

Abrahams B, Brett S, Geschwind D, Daniel H. **Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology Nature.** Reviews Genetics 9, 341-355. May 2008.

⁷ J. Piven et al, **A Family History Study of Neuropsychiatric Disorders in the Adult Siblings of Autistic Individuals.** Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. Volume 29, Issue 2, March 1990, Pages 177–183

A Pickles, P Bolton, H Macdonald, A Bailey, A Le Couteur, C H Sim, and M Rutter **Latent-class analysis of recurrence risks for complex phenotypes with selection and measurement error: a twin and family history study of autism.** American Journal of Human Genetics. 1995 September; 57(3): 717–726.

⁸ Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, Rutter M. **Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study.** *Psychological Medicine* / Volume 25 / Issue 01 / January 1995, pp 63-77

Muhle R, Trentacoste T, Rapin I. **The Genetics of Autism.** *Pediatrics* Vol. 113 No. 5 May 1, 2004

S Steffenburg, C Gillberg, L Hellgren, L Andersson, I Gillberg, G Jakobsson, M Bohman **A Twin Study of Autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden.** *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* Volume 30, Issue 3, pages 405–416, May 1989

S Folstein, M Rutter **Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs.** *Journal of Child Psychology and Psychiatry,* Volume 18, Issue 4, pages 297–321, September 1977

A Ronald, F Happé, P Bolton, L Butcher, T Price, S Wheelwright, S Baron-Cohen, R Plomin. **Genetic Heterogeneity Between the Three Components of the Autism Spectrum: A Twin Study.** *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* Volume 45, Issue 6, June 2006, Pages 691–699

W Kates, C Burnette, S Eliez, L Abbott Strunge, D Kaplan, R Landa, A Reiss, G Pearlson. **Neuroanatomic Variation in Monozygotic Twin Pairs Discordant for the Narrow Phenotype for Autism.** *American Journal of Psychiatry* 2004;161:539-546. 10.1176/appi.ajp.161.3.539

⁹ Desoto MC, Hitlan RT. **Sorting out the spinning of autism: heavy metals and the question of incidence.** *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2010;70(2):165-76.

¹⁰ Ehmann WD, MarkesberyWR, AlauddinM, Hossain TI, Brubaker EH. **Brain trace elements in Alzheimer's disease.** *Neurotoxicology.* 1986 Spring;7(1):195-206

Pendergrass JC, Haley BE, VimyMJ, Winfield SA, Lorscheider FL. **Mercury vapor inhalation inhibits binding of GTP to tubulin in rat brain: similarity to a molecular lesion in Alzheimer diseased brain.** *Neurotoxicology.* 1997;18(2):315-24.

Thompson CM, MarkesberyWR, Ehmann WD, Mao YX, Vance DE. **Regional brain trace-element studies in Alzheimer's disease.** *Neurotoxicology.* 1988 Spring;9(1):1-7

Wenstrup D, Ehmann WD, MarkesberyWR **Trace element imbalances in isolated subcellular fractions of Alzheimer's disease brains.** *Brain Res.* 1990 Nov 12;533(1):125-31

Hock C, Drasch G, Golombowski S, Müller-Spahn F, Willershausen-Zönnchen B, Schwarz P, Hock U, Growdon JH, Nitsch RM. **Increased blood mercury levels in patients with Alzheimer's disease.** *J Neural Transm.* 1998;105(1):59-68

Mutter J, Naumann J, Sadaghiani C, Schneider R, Walach H. **Alzheimer disease: mercury as pathogenetic factor and apolipoprotein E as a moderator.** *Neuro Endocrinol Lett.* 2004 Oct;25(5):331-9.

Siblerud RL, Kienholz E. **Evidence that mercury from silver dental fillings may be an etiological factor in multiple sclerosis.** *Sci Total Environ.* 1994 Mar 15;142(3):191-205.

Bates MN et al., **Health effects of dental amalgam exposure: a retrospective cohort study.** *Int J Epidemiol.* 2004 Aug; 33(4):894-902.

Attar AM, Kharkhaneh A, Etemadifar M, Keyhanian K, Davoudi V, Saadatnia M. **Serum mercury level and multiple sclerosis.** *Biol Trace Elem Res.* 2012 May;146(2):150-3.

Ahlrot-Westerlund. **Mercury in cerebrospinal fluid in multiple sclerosis.** *Swed J Biol Med* 1989, 1:6-7.

Huggins HA, Levy TE. **Cerebrospinal fluid protein changes in multiple sclerosis after dental amalgam removal.** *Altern Med Rev* 1998, 4:295-300.

-
- ¹¹ Barghi M, Behrooz RD, Esmaili-Sari A, Ghasempouri SM. **Mercury Exposure Assessment in Iranian Pregnant Women's Hair with Respect to Diet, Amalgam Filling, and Lactation.** *Biol Trace Elem Res.* 2012 Sep;148(3):292-301.
- Geier DA, Carmody T, Kern JK, King PG, Geier MR. **A dose-dependent relationship between mercury exposure from dental amalgams and urinary mercury levels: a further assessment of the Casa Pia Children's Dental Amalgam Trial.** *Hum Exp Toxicol.* 2012 Jan;31(1):11-7.
- Al-Saleh I, Al-Sedairi AA. **Mercury (Hg) burden in children: the impact of dental amalgam.** *Sci Total Environ.* 2011 Jul 15;409(16):3003-15. Epub 2011 May 20.
- Ye X, Qian H, Xu P, Zhu L, Longnecker MP, Fu H. **Nephrotoxicity, neurotoxicity, and mercury exposure among children with and without dental amalgam fillings.** *Int J Hyg Environ Health.* 2009 Jul;212(4):378-86.
- Jarosińska D, Horvat M, Sällsten G, Mazzolai B, Dabkowska B, Prokopowicz A, Biesiada M, Barregård L. **Urinary mercury and biomarkers of early renal dysfunction in environmentally and occupationally exposed adults: a three-country study.** *Environ Res.* 2008 Oct;108(2):224-32.
- Geier DA, Carmody T, Kern JK, King PG, Geier MR. **A significant relationship between mercury exposure from dental amalgams and urinary porphyrins: a further assessment of the Casa Pia children's dental amalgam trial.** *Biometals.* 2011 Apr;24(2):215-24.
- Woods JS, Martin MD, Leroux BG, DeRouen TA, Bernardo MF, Luis HS, Leitão JG, Simmonds PL, Echeverria D, Rue TC. **Urinary porphyrin excretion in children with mercury amalgam treatment: findings from the Casa Pia Children's Dental Amalgam Trial.** *J Toxicol Environ Health A.* 2009;72(14):891-6.
- Barregård L, Fabricius-Lagging E, Lundh T, Mölne J, Wallin M, Olausson M, Modigh C, Sällsten G. **Cadmium, mercury, and lead in kidney cortex of living kidney donors: Impact of different exposure sources.** *Environ Res.* 2010 Jan;110(1):47-54.
- Nylander M, Friberg L, Lind B. **Mercury concentrations in the human brain and kidneys in relation to exposure from dental amalgam fillings.** *Swed Dent J.* 1987;11(5):179-87.
- Eggleston DW, Nylander M. **Correlation of dental amalgam with mercury in brain tissue.** *J Prosthet Dent.* 1987 Dec;58(6):704-7.
- Guzzi G, Grandi M, Cattaneo C, Calza S, Minoia C, Ronchi A, Gatti A, Severi G. **Dental amalgam and mercury levels in autopsy tissues: food for thought.** *Am J Forensic Med Pathol.* 2006 Mar;27(1):42-5.
- Björkman L., Lundekvam B. F., Laegreid T., Bertelsen B. I., Morild I., Lilleng P., Lind B., Palm B., Vahter M. **Mercury in human brain, blood, muscle and toenails in relation to exposure: an autopsy study.** *Environmental Health* 2007, 6:30
- Nylander M., Weiner J. **Mercury and selenium concentrations and their interrelations in organs from dental staff and the general population.** *British Journal of Industrial Medicine* 1991;48:729-734.
- Nylander M, Friberg L, Eggleston D, Björkman L. **Mercury accumulation in tissues from dental staff and controls in relation to exposure.** *Swed Dent J.* 1989;13(6):235-43.
- Mutter J. **Is dental amalgam safe for humans? The opinion of the scientific committee of the European Commission.** *J Occup Med Toxicol.* 2011 Jan 13;6(1):2.
- Drasch G, Schupp I, Höfl H, Reinke R, Roeder G. **Mercury burden of human fetal and infant tissues.** *Eur J Pediatr.* 1994 Aug;153(8):607-10.
- Yoshida M. **Placental to fetal transfer of mercury and fetotoxicity.** *Tohoku J Exp Med.* 2002 Feb;196(2):79-88.
- Savabieasfahani M, Hoseiny M, Goodarzi S. **Toxic and Essential Trace Metals in First Baby Haircuts and Mother Hair from Imam Hossein Hospital Tehran, Iran.** *Bull Environ Contam Toxicol.* 2011 Dec 3.
- Palkovicova L, Ursinyova M, Masanova V, Yu Z, Hertz-Picciotto I. **Maternal amalgam dental fillings as the source of mercury exposure in developing fetus and newborn.** *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2008 May;18(3):326-31.

Unuvar E, Ahmadov H, Kiziler AR. **Mercury levels in cord blood and meconium of healthy newborns and venous blood of their mother: Clinical, prospective cohort study.** *Sci Total Environ.* 2007;374(Suppl 1):60–70.

Norouzi E, Bahramifar N, Ghasempouri SM. **Effect of teeth amalgam on mercury levels in the colostrums human milk in Lenjan.** *Environ Monit Assess.* 2012 Jan;184(1):375-80.

Oskarsson A, Schültz A, Skerfving S, Hallén IP, Ohlin B, Lagerkvist BJ. **Total and inorganic mercury in breast milk in relation to fish consumption and amalgam in lactating women.** *Arch Environ Health.* 1996 May-Jun;51(3):234-41.

¹² Woods JS, Heyer NJ, Echeverria D, Russo JE, Martin MD, Bernardo MF, Luis HS, Vaz L, Farin FM. **Modification of neurobehavioral effects of mercury by a genetic polymorphism of coproporphyrinogen oxidase in children.** *Neurotoxicol Teratol.* 2012 Jul 2;34(5):513-521.

Echeverria D, Woods JS, Heyer NJ, Rohlman D, Farin FM, Li T, Garabedian CE. **The association between a genetic polymorphism of coproporphyrinogen oxidase, dental mercury exposure and neurobehavioral response in humans.** *Neurotoxicol Teratol.* 2006 Jan-Feb;28(1):39-48.

Woods JS, Echeverria D, Heyer NJ, Simmonds PL, Wilkerson J, Farin FM. **The association between genetic polymorphisms of coproporphyrinogen oxidase and an atypical porphyrinogenic response to mercury exposure in humans.** *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005 Aug 7;206(2):113-20.

Li T, Woods JS. **Cloning, expression, and biochemical properties of CPOX4, a genetic variant of coproporphyrinogen oxidase that affects susceptibility to mercury toxicity in humans.** *Toxicol Sci.* 2009 Jun;109(2):228-36.

Heyer NJ, Echeverria D, Bittner AC Jr, Farin FM, Garabedian CC, Woods JS. **Chronic low-level mercury exposure, BDNF polymorphism, and associations with self-reported symptoms and mood.** *Toxicol Sci.* 2004 Oct;81(2):354-63.

Heyer NJ, Echeverria D, Martin MD, Farin FM, Woods JS. **Catechol O-methyltransferase (COMT) VAL158MET functional polymorphism, dental mercury exposure, and self-reported symptoms and mood.** *J Toxicol Environ Health A.* 2009;72(9):599-609.

Mutter J, Naumann J, Sadaghiani C, Schneider R, Walach H. **Alzheimer disease: mercury as pathogenetic factor and apolipoprotein E as a moderator.** *Neuro Endocrinol Lett.* 2004 Oct;25(5):331-9.

Picot A, Grosman M. **Speciation of cell toxicity from mercury in dental amalgam.** *European Academy for Environmental Medicine and Akut-asbl.* 12 p. Luxembourg, November 10th, 2007.

Grosman M, Picot A. **Facteurs environnementaux et maladie d'Alzheimer : le mercure fortement suspecté.** *Médecine & Longévité, Elsevier Masson,* sept. 2009, 1, 12—21.

de Marco KC, Antunes LM, Tanus-Santos JE, Barbosa F Jr. **Intron 4 polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene is associated with decreased NO production in a mercury-exposed population.** *Sci Total Environ.* 2012 Jan 1;414:708-12.

Goodrich JM, Wang Y, Gillespie B, Werner R, Franzblau A, Basu N. **Glutathione enzyme and selenoprotein polymorphisms associate with mercury biomarker levels in Michigan dental professionals.** *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011 Dec 1;257(2):301-8.

Schläwicke Engström K, Strömberg U, Lundh T, Johansson I, Vessby B, Hallmans G, Skerfving S, Broberg K. **Genetic variation in glutathione-related genes and body burden of methylmercury.** *Environ Health Perspect.* 2008 Jun;116(6):734-9.

Gundacker C, Komarnicki G, Jagiello P, Gencikova A, Dahmen N, Wittmann KJ, Gencik M. **Glutathione-S-transferase polymorphism, metallothionein expression, and mercury levels among students in Austria.** *Sci Total Environ.* 2007 Oct 15;385(1-3):37-47.

Custodio HM, Broberg K, Wennberg M, Jansson JH, Vessby B, Hallmans G, Stegmayr B, Skerfving S. **Polymorphisms in glutathione-related genes affect methylmercury retention.** *Arch Environ Health.* 2004 Nov;59(11):588-95.

-
- Jacob-Ferreira AL, Lacchini R, Gerlach RF, Passos CJ, Barbosa F Jr, Tanus-Santos JE. **A common matrix metalloproteinase (MMP)-2 polymorphism affects plasma MMP-2 levels in subjects environmentally exposed to mercury.** *Sci Total Environ.* 2011 Sep 15;409(20):4242-6.
- Wang Y, Goodrich JM, Gillespie B, Werner R, Basu N, Franzblau A. **An investigation of modifying effects of metallothionein single-nucleotide polymorphisms on the association between mercury exposure and biomarker levels.** *Environ Health Perspect.* 2012 Apr;120(4):530-4.
- Jacob-Ferreira AL, Passos CJ, Gerlach RF, Barbosa F Jr, Tanus-Santos JE. **A functional matrix metalloproteinase (MMP)-9 polymorphism modifies plasma MMP-9 levels in subjects environmentally exposed to mercury.** *Sci Total Environ.* 2010 Sep 1;408(19):4085-92.
- Lee BE, Hong YC, Park H, Ha M, Koo BS, Chang N, Roh YM, Kim BN, Kim YJ, Kim BM, Jo SJ, Ha EH. **Interaction between GSTM1/GSTT1 polymorphism and blood mercury on birth weight.** *Environ Health Perspect.* 2010 Mar;118(3):437-43.
- Gundacker C, Wittmann KJ, Kukuckova M, Komarnicki G, Hikkel I, Gencik M. **Genetic background of lead and mercury metabolism in a group of medical students in Austria.** *Environ Res.* 2009 Aug;109(6):786-96.
- ¹³ Strömberg R, Langworth S, Söderman E. **Mercury inductions in persons with subjective symptoms alleged to dental amalgam fillings.** *Eur J Oral Sci.* 1999 Jun;107(3):208-14.
- Langworth S, Elinder CG, Sundqvist KG. **Minor effects of low exposure to inorganic mercury on the human immune system.** *Scand J Work Environ Health.* 1993 Dec;19(6):405-13.
- Stejskal V, Hudecek R, Stejskal J, Sterzl I. **Diagnosis and treatment of metal-induced side-effects.** *Neuro Endocrinol Lett.* 2006 Dec;27 Suppl 1:7-16.
- Valentine-Thon E, Müller K, Guzzi G, Kreisel S, Ohnsorge P, Sandkamp M. **LTT-MELISA is clinically relevant for detecting and monitoring metal sensitivity.** *Neuro Endocrinol Lett.* 2006 Dec;27 Suppl 1:17-24.
- Sterzl I, Prochazkova J, Hrdá P, Matucha P, Bartova J, Stejskal V. **Removal of dental amalgam decreases anti-TPO and anti-Tg autoantibodies in patients with autoimmune thyroiditis.** *Neuro Endocrinol Lett.* 2006 Dec;27 Suppl 1:25-30.
- Podzimek S, Prochazkova J, Bultasova L, Bartova J, Ulcova-Galova Z, Mrklas L, Stejskal VD. **Sensitization to inorganic mercury could be a risk factor for infertility.** *Neuro Endocrinol Lett.* 2005 Aug;26(4):277-82.
- Prochazkova J, Sterzl I, Kucerova H, Bartova J, Stejskal VD. **The beneficial effect of amalgam replacement on health in patients with autoimmunity.** *Neuro Endocrinol Lett.* 2004 Jun;25(3):211-8.
- Sterzl I, Procházková J, Hrdá P, Bártová J, Matucha P, Stejskal VD. **Mercury and nickel allergy: risk factors in fatigue and autoimmunity.** *Neuro Endocrinol Lett.* 1999;20(3-4):221-228.
- Stejskal VD, Danersund A, Lindvall A, Hudecek R, Nordman V, Yaqob A, Mayer W, Bieger W, Lindh U. **Metal-specific lymphocytes: biomarkers of sensitivity in man.** *Neuro Endocrinol Lett.* 1999;20(5):289-298.
- De Luca C, Scordo G, Cesareo E, Raskovic D, Genovesi G, Korkina L. **Idiopathic environmental intolerances (IEI): from molecular epidemiology to molecular medicine.** *Indian J Exp Biol.* 2010 Jul;48(7):625-35.
- Pall ML. **Elevated nitric oxide/peroxynitrite theory of multiple chemical sensitivity: central role of N-methyl-D-aspartate receptors in the sensitivity mechanism.** *Environ Health Perspect.* 2003 Sep;111(12):1461-4.
- Pall ML. **NMDA sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide, and organic solvents as the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity.** *FASEB J.* 2002 Sep;16(11):1407-17.
- ¹⁴ Chang JW, Chen HL, Su HJ, Liao PC, Guo HR, Lee CC. **Simultaneous exposure of non-diabetics to high levels of dioxins and mercury increases their risk of insulin resistance.** *J Hazard Mater.* 2011 Jan 30;185(2-3):749-55.

-
- Schubert J, Riley EJ, Tyler SA. **Combined effects in toxicology - a rapid systematic testing procedure: cadmium, mercury, and lead.** *J Toxicol Environ Health.* 1978;4:763–776.
- Gilbert KM, Rowley B, Gomez-Acevedo H, Blossom SJ. **Coexposure to mercury increases immunotoxicity of trichloroethylene.** *Toxicol Sci.* 2011 Feb;119(2):281-92
- Fischer C, Fredriksson A, Eriksson P. **Coexposure of neonatal mice to a flame retardant PBDE 99 (2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether) and methyl mercury enhances developmental neurotoxic defects.** *Toxicol Sci.* 2008 Feb;101(2):275-85.
- Abedi-Valugerdi M. **Mercury and silver induce B cell activation and anti-nucleolar autoantibody production in outbred mouse stocks: are environmental factors more important than the susceptibility genes in connection with autoimmunity?** *Clin Exp Immunol.* 2009 Jan;155(1):117-24.
- Silva IA, Nyland JF, Gorman A, Perisse A, Ventura AM, Santos EC, Souza JM, Burek CL, Rose NR, Silbergeld EK. **Mercury exposure, malaria, and serum antinuclear/antinucleolar antibodies in Amazon populations in Brazil: a cross-sectional study.** *Environ Health.* 2004 Nov 2;3(1):11.
- Cooper LT, Rader V, Ralston NV. **The roles of selenium and mercury in the pathogenesis of viral cardiomyopathy.** *Congest Heart Fail.* 2007 Jul-Aug;13(4):193-9.
- Mortazavi SM, Daiee E, Yazdi A, Khiabani K, Kavousi A, Vazirinejad R, Behnejad B, Ghasemi M, Mood MB. **Mercury release from dental amalgam restorations after magnetic resonance imaging and following mobile phone use.** *Pak J Biol Sci.* 2008 Apr 15;11(8):1142-6.
- ¹⁵ Tan SW, Meiller JC, Mahaffey KR. **The endocrine effects of mercury in humans and wildlife.** *Crit Rev Toxicol.* 2009;39(3):228-69.
- Gump BB, MacKenzie JA, Dumas AK, Palmer CD, Parsons PJ, Segu ZM, Mechref YS, Bendinskas KG. **Fish consumption, low-level mercury, lipids, and inflammatory markers in children.** *Environ Res.* 2012 Jan;112:204-11.
- Geier DA, Young HA, Geier MR. **Thimerosal exposure & increasing trends of premature puberty in the vaccine safety datalink.** *Indian J Med Res.* 2010 Apr;131:500-7.
- Hybenova M, Hrda P, Procházková J, Stejskal V, Sterzl I. **The role of environmental factors in autoimmune thyroiditis.** *Neuro Endocrinol Lett.* 2010;31(3):283-9.
- Gallagher CM, Meliker JR. **Mercury and thyroid autoantibodies in U.S. women, NHANES 2007-2008.** *Environ Int.* 2012 Apr;40:39-43.
- Kawada J, Nishida M, Yoshimura Y, Mitani K. **Effects of organic and inorganic mercurials on thyroidal functions.** *J Pharmacobiodyn.* 1980 Mar;3(3):149-59.
- Ellingsen DG, Efskind J, Haug E, Thomassen Y, Martinsen I, Gaarder PI. **Effects of low mercury vapour exposure on the thyroid function in chloralkali workers.** *J Appl Toxicol.* 2000 Nov-Dec;20(6):483-9.
- L Barregård, G Lindstedt, A Schütz, and G Sällsten. **Endocrine function in mercury exposed chloralkali workers.** *Occup Environ Med.* 1994 Aug;51(8):536-40.
- Abdelouahab N, Mergler D, Takser L, Vanier C, St-Jean M, Baldwin M, Spear PA, Chan HM. **Gender differences in the effects of organochlorines, mercury, and lead on thyroid hormone levels in lakeside communities of Quebec (Canada).** *Environ Res.* 2008 Jul;107(3):380-92.
- Soldin OP, O'Mara DM, Aschner M. **Thyroid hormones and methylmercury toxicity.** *Biol Trace Elem Res.* 2008 Winter;126(1-3):1-12.
- Ursinyova M, Uhnakova I, Serbin R, Masanova V, Husekova Z, Wsolova L. **The relation between human exposure to mercury and thyroid hormone status.** *Biol Trace Elem Res.* 2012 Sep;148(3):281-91.

Takser L, Mergler D, Baldwin M, de Grosbois S, Smargiassi A, Lafond J. **Thyroid hormones in pregnancy in relation to environmental exposure to organochlorine compounds and mercury.** Environ Health Perspect. 2005 Aug;113(8):1039-45.

¹⁶ Belyaeva EA, Sokolova TV, Emelyanova LV, Zakharova IO. **Mitochondrial electron transport chain in heavy metal-induced neurotoxicity: effects of cadmium, mercury, and copper.** ScientificWorldJournal. 2012;2012:136063.

Fujimura M, Usuki F. **Differing effects of toxicants (methylmercury, inorganic mercury, lead, amyloid β , and rotenone) on cultured rat cerebrocortical neurons: differential expression of rho proteins associated with neurotoxicity.** Toxicol Sci. 2012 Apr;126(2):506-14.

Farina M, Rocha JB, Aschner M. **Mechanisms of methylmercury-induced neurotoxicity: evidence from experimental studies.** Life Sci. 2011 Oct 10;89(15-16):555-63.

Ceccatelli S, Daré E, Moors M. **Methylmercury-induced neurotoxicity and apoptosis.** Chem Biol Interact. 2010 Nov 5;188(2):301-8.

¹⁷ Yoshida M, Honda M, Watanabe C, Satoh M, Yasutake A. **Neurobehavioral changes and alteration of gene expression in the brains of metallothionein-I/II null mice exposed to low levels of mercury vapor during postnatal development.** J Toxicol Sci. 2011 Oct;36(5):539-47.

Ishitobi H, Stern S, Thurston SW, Zareba G, Langdon M, Gelein R, Weiss B. **Organic and inorganic mercury in neonatal rat brain after prenatal exposure to methylmercury and mercury vapor.** Environ Health Perspect. 2010 Feb;118(2):242-8.

Olczak M, Duszczyk M, Mierzejewski P, Meyza K, Majewska MD. **Persistent behavioral impairments and alterations of brain dopamine system after early postnatal administration of thimerosal in rats.** Behav Brain Res. 2011 Sep 30;223(1):107-18.

Yorifuji T, Tsuda T, Inoue S, Takao S, Harada M. **Long-term exposure to methylmercury and psychiatric symptoms in residents of Minamata, Japan.** Environ Int. 2011 Jul;37(5):907-13.

Dórea JG. **Integrating experimental (in vitro and in vivo) neurotoxicity studies of low-dose thimerosal relevant to vaccines.** Neurochem Res. 2011 Jun;36(6):927-38.

¹⁸ Palkovicova L, Ursinyova M, Masanova V, Yu Z, Hertz-Picciotto I. **Maternal amalgam dental fillings as the source of mercury exposure in developing fetus and newborn.** J Expo Sci Environ Epidemiol. 2008 May;18(3):326-31.

Björnberg KA, Vahter M, Petersson-Grawé K, Glynn A, Cnattingius S, Darnerud PO, Atuma S, Aune M, Becker W, Berglund M. **Methyl mercury and inorganic mercury in Swedish pregnant women and in cord blood: influence of fish consumption.** Environ Health Perspect. 2003 Apr;111(4):637-41.

Ask K, Akesson A, Berglund M, Vahter M. **Inorganic mercury and methylmercury in placentas of Swedish women.** Environ Health Perspect. 2002 May;110(5):523-6.

Morgan DL, Chanda SM, Price HC, Fernando R, Liu J, Brambila E, O'Connor RW, Beliles RP, Barone S Jr. **Disposition of inhaled mercury vapor in pregnant rats: maternal toxicity and effects on developmental outcome.** Toxicol Sci. 2002 Apr;66(2):261-73.

Yang J, Jiang Z, Wang Y, Qureshi IA, Wu XD. **Maternal-fetal transfer of metallic mercury via the placenta and milk.** Ann Clin Lab Sci. 1997 Mar-Apr;27(2):135-41

Drasch G, Schupp I, Höfl H, Reinke R, Roeder G. **Mercury burden of human fetal and infant tissues.** Eur J Pediatr. 1994 Aug;153(8):607-10.

¹⁹ Sakamoto M, Kubota M, Murata K, Nakai K, Sonoda I, Satoh H. **Changes in mercury concentrations of segmental maternal hair during gestation and their correlations with other biomarkers of fetal exposure to methylmercury in the Japanese population.** Environ Res. 2008 Feb;106(2):270-6.

-
- Lederman SA, Jones RL, Caldwell KL, Rauh V, Sheets SE, Tang D, Viswanathan S, Becker M, Stein JL, Wang RY, Perera FP. **Relation between cord blood mercury levels and early child development in a World Trade Center cohort.** Environ Health Perspect. 2008 Aug;116(8):1085-91.
- ²⁰ Ramón R, Murcia M, Ballester F, Rebagliato M, Lacasaña M, Vioque J, Llop S, Amurrio A, Aguinagalde X, Marco A, León G, Ibarluzea J, Ribas-Fitó N. **Prenatal exposure to mercury in a prospective mother-infant cohort study in a Mediterranean area, Valencia, Spain.** Sci Total Environ. 2008 Mar 15;392(1):69-78.
- ²¹ Feng W, Wang M, Li B, Liu J, Chai Z, Zhao J, Deng G. **Mercury and trace element distribution in organic tissues and regional brain of fetal rat after in utero and weaning exposure to low dose of inorganic mercury.** Toxicol Lett. 2004 Sep 25;152(3):223-34.
- Yoshida M. **Placental to fetal transfer of mercury and fetotoxicity.** Tohoku J Exp Med. 2002 Feb;196(2):79-88.
- Kakita A, Inenaga C, Sakamoto M, Takahashi H. **Neuronal migration disturbance and consequent cytoarchitecture in the cerebral cortex following transplacental administration of methylmercury.** Acta Neuropathol. 2002 Oct;104(4):409-17.
- Warfvinge K. **Mercury distribution in the neonatal and adult cerebellum after mercury vapor exposure of pregnant squirrel monkeys.** Environ Res. 2000 Jun;83(2):93-101.
- ²² Schantz SL, Widholm JJ. **Cognitive effects of endocrine-disrupting chemicals in animals.** Environ Health Perspect. 2001 Dec;109(12):1197-206.
- ²³ Geier DA, King PG, Sykes LK, Geier MR. **A comprehensive review of mercury provoked autism.** Indian J Med Res. 2008 Oct;128(4):383-411.
- J Mutter, J Naumann, R Schneider, H Walach, B Haley **Mercury and autism: Accelerating Evidence?** Neuroendocrinology Letters Vol.26 No.5, October 2005
- A Holmes, M Blaxill, B Haley. **Reduced Levels of Mercury in First Baby Haircuts of Autistic Children.** International Journal of Toxicology July/August 2003 vol. 22 no. 4 277-285
- K Stoller, **Autism as a Minamata disease variant : analysis of a pernicious legacy.** Medical Veritas 3 (2006). 772-780
- ²⁴ Palmer RF, Blanchard S, Stein Z, Mandell D, Miller C. **Environmental mercury release, special education rates, and autism disorder: an ecological study of Texas.** Health Place. 2006 Jun;12(2):203-9.
- ²⁵ Blanchard KS, Palmer RF, Stein Z. **The value of ecologic studies: mercury concentration in ambient air and the risk of autism.** Environ Health. 2011;26(2):111-8.
- Windham GC, Zhang L, Gunier R, Croen LA, Grether JK. **Autism spectrum disorders in relation to distribution of hazardous air pollutants in the San Francisco bay area.** Environ Health Perspect. 2006 Sep;114(9):1438-44.
- ²⁶ Palmer RF, Blanchard S, Wood R. **Proximity to point sources of environmental mercury release as a predictor of autism prevalence.** Health Place. 2009 Mar;15(1):18-24.
- ²⁷ Counter SA, Buchanan LH, Ortega F, Laurell G. **Elevated blood mercury and neuro-otological observations in children of the Ecuadorian gold mines.** J Toxicol Environ Health A 2002; 65 : 149-63.
- ²⁸ Geier DA, Geier MR. **A case series of children with apparent mercury toxic encephalopathies manifesting with clinical symptoms of regressive autistic disorders.** J Toxicol Environ Health A. 2007 May 15;70(10):837-51.

Schultz ST. **Does thimerosal or other mercury exposure increase the risk for autism? A review of current literature.** Acta Neurobiol Exp (Wars). 2010;70(2):187-95.

Blaxill MF, Redwood L, Bernard S. **Thimerosal and autism? A plausible hypothesis that should not be dismissed.** Med Hypotheses. 2004;62(5):788-94.

²⁹ Geier DA, Kern JK, Geier MR. **A prospective study of prenatal mercury exposure from maternal dental amalgams and autism severity.** Acta Neurobiol Exp (Wars). 2009;69(2):189-97.

³⁰ Szatmari P. **The causes of autism spectrum disorders.** British Medical Journal 2003 January 25; 326(7382): 173–174.

Comi A et al. **Familial Clustering of Autoimmune Disorders and Evaluation of Medical Risk Factors in Autism.** Journal of Child Neurology June 1999 vol. 14 no. 6 388-394

³¹ Mutter J, Naumann J, Schneider R, Walach H, Haley B. **Mercury and autism: accelerating evidence?** Neuro Endocrinol Lett. 2005 Oct;26(5):439-46.

³² Lakshmi Priya MD, Geetha A. **Level of trace elements (copper, zinc, magnesium and selenium) and toxic elements (lead and mercury) in the hair and nail of children with autism.** Biol Trace Elem Res. 2011 Aug;142(2):148-58

Obrenovich ME, Shamberger RJ, Lonsdale D. **Altered heavy metals and transketolase found in autistic spectrum disorder.** Biol Trace Elem Res. 2011 Dec;144(1-3):475-86

Majewska MD, Urbanowicz E, Rok-Bujko P, Namyslowska I, Mierzejewski P. **Age-dependent lower or higher levels of hair mercury in autistic children than in healthy controls.** Acta Neurobiol Exp (Wars). 2010;70(2):196-208

Holmes AS, Blaxill MF, Haley BE. **Reduced levels of mercury in first baby haircuts of autistic children.** Int J Toxicol. 2003 Jul-Aug;22(4):277-85.

³³ Rose S, Melnyk S, Trusty TA, Pavliv O, Seidel L, Li J, Nick T, James SJ. **Intracellular and extracellular redox status and free radical generation in primary immune cells from children with autism.** Autism Res Treat. 2012;2012:986519.

Frustaci A, Neri M, Cesario A, Adams JB, Domenici E, Dalla Bernardina B, Bonassi S. **Oxidative stress-related biomarkers in autism: systematic review and meta-analyses.** Free Radic Biol Med. 2012 May 15;52(10):2128-41.

Ming X, Stein TP, Barnes V, Rhodes N, Guo L. **Metabolic Perturbance in Autism Spectrum Disorders: A Metabolomics Study.** J Proteome Res. 2012 Oct 29.

Adams JB, Baral M, Geis E, Mitchell J, Ingram J, Hensley A, Zappia I, Newmark S, Gehn E, Rubin RA, Mitchell K, Bradstreet J, El-Dahr JM. **The severity of autism is associated with toxic metal body burden and red blood cell glutathione levels.** J Toxicol. 2009;2009:532640.

Geier DA, Kern JK, Garver CR, Adams JB, Audhya T, Geier MR. **A prospective study of transsulfuration biomarkers in autistic disorders.** Neurochem Res. 2009 Feb;34(2):386-93.

James SJ, Cutler P, Melnyk S, Jernigan S, Janak L, Gaylor DW, Neubrandner JA. **Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism.** Am J Clin Nutr. 2004 Dec;80(6):1611-7.

³⁴ Desoto MC, Hitlan RT. **Blood levels of mercury are related to diagnosis of autism: a reanalysis of an important data set.** J Child Neurol. 2007 Nov;22(11):1308-11.

³⁵ Adams JB, Romdalvik J, Ramanujam VM, Legator MS. **Mercury, lead, and zinc in baby teeth of children with autism versus controls.** J Toxicol Environ Health A. 2007 Jun;70(12):1046-51.

³⁶ Kern JK, Geier DA, Adams JB, Mehta JA, Grannemann BD, Geier MR. **Toxicity biomarkers in autism spectrum disorder: a blinded study of urinary porphyrins.** *Pediatr Int.* 2011 Apr;53(2):147-53.

Austin DW, Shandley K. **An investigation of porphyrinuria in Australian children with autism.** *J Toxicol Environ Health A.* 2008;71(20):1349-51.

Geier DA, Kern JK, Geier MR. **A prospective blinded evaluation of urinary porphyrins versus the clinical severity of autism spectrum disorders.** *J Toxicol Environ Health A.* 2009;72(24):1585-91.

Kern JK, Geier DA, Adams JB, Geier MR. **A biomarker of mercury body-burden correlated with diagnostic domain specific clinical symptoms of autism spectrum disorder.** *Biometals.* 2010 Dec;23(6):1043-51.

Youn SI, Jin SH, Kim SH, Lim S. **Porphyrinuria in Korean children with autism: correlation with oxidative stress.** *J Toxicol Environ Health A.* 2010;73(10):701-10.

Nataf R, Skorupka C, Amet L, Lam A, Springbett A, Lathe R. **Porphyrinuria in childhood autistic disorder: implications for environmental toxicity.** *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006 Jul 15;214(2):99-108.

³⁷ Dufault R, LeBlanc B, Schnoll R, Cornett C, Schweitzer L, Wallinga D, Hightower J, Patrick L, Lukiw WJ. **Mercury from chlor-alkali plants: measured concentrations in food product sugar.** *Environ Health.* 2009 Jan 26;8:2.

Dufault R, Schnoll R, Lukiw WJ, Leblanc B, Cornett C, Patrick L, Wallinga D, Gilbert SG, Crider R. **Mercury exposure, nutritional deficiencies and metabolic disruptions may affect learning in children.** *Behav Brain Funct.* 2009 Oct 27;5:44.

³⁸ Yorbik O, Akay C, Sayal A, Cansever A, Sohmen T, Cavdar AO. **Zinc status in autistic children.** *J Trace Elem Exp Med.* 2004;17:101–107.

Faber S, Zinn GM, Kern JC, Kingston HM. **The plasma zinc/serum copper ratio as a biomarker in children with autism spectrum disorders.** *Biomarkers.* 2009;14:171–180.

Yasuda H, Yoshida K, Yasuda Y, Tsutsui T. **Infantile zinc deficiency: association with autism spectrum disorders.** *Sci Rep.* 2011;1:129.

³⁹ Dufault R, Lukiw WJ, Crider R, Schnoll R, Wallinga D, Deth R. **A macroepigenetic approach to identify factors responsible for the autism epidemic in the United States.** *Clin Epigenetics.* 2012 Apr 10;4(1):6.

⁴⁰ Soldin OP, O'Mara DM, Aschner M. **Thyroid hormones and methylmercury toxicity.** *Biol Trace Elem Res.* 2008 Winter;126(1-3):1-12.

⁴¹ Ursinyova M, Uhnakova I, Serbin R, Masanova V, Husekova Z, Wsolova L. **The relation between human exposure to mercury and thyroid hormone status.** *Biol Trace Elem Res.* 2012 Sep;148(3):281-91.

⁴² Takser L, Mergler D, Baldwin M, de Grosbois S, Smargiassi A, Lafond J. **Thyroid hormones in pregnancy in relation to environmental exposure to organochlorine compounds and mercury.** *Environ Health Perspect.* 2005 Aug;113(8):1039-45.

⁴³ Román GC. **Autism: transient in utero hypothyroxinemia related to maternal flavonoid ingestion during pregnancy and to other environmental antithyroid agents.** *J Neurol Sci.* 2007 Nov 15;262(1-2):15-26

Hoshiko S, Grether JK, Windham GC, Smith D, Fessel K. **Are thyroid hormone concentrations at birth associated with subsequent autism diagnosis?** *Autism Res.* 2011 Dec;4(6):456-63.

-
- ⁴⁴ Kern JK, Geier DA, Audhya T, King PG, Sykes LK, Geier MR. **Evidence of parallels between mercury intoxication and the brain pathology in autism.** *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2012;72(2):113-53.
- ⁴⁵ Garrecht M, Austin DW. **The plausibility of a role for mercury in the etiology of autism: a cellular perspective.** *Toxicol Environ Chem*. 05-2011; 93(5-6): 1251-1273.
- Bernard S, Enayati A, Redwood L, Roger H, Binstock T. **Autism: a novel form of mercury poisoning.** *Med Hypotheses*. 2001 Apr;56(4):462-71.
- E Duhr, J Pendergrass, J Selvin, B Haley, **HgEDTA Complex Inhibits GTP Interactions with the E-Site of Brain -Tubulin** *Toxicology and Applied Pharmacology*, 122, 273-288 (1993).
- ⁴⁶ Minami T, Miyata E, Sakamoto Y, Yamazaki H, Ichida S. **Induction of metallothionein in mouse cerebellum and cerebrum with low-dose thimerosal injection.** *Cell Biol Toxicol*. 2010 Apr;26(2):143-52.
- ⁴⁷ Thomas Curtis J, Chen Y, Buck DJ, Davis RL. **Chronic inorganic mercury exposure induces sex-specific changes in central TNF α expression: importance in autism?** *Neurosci Lett*. 2011 Oct 17;504(1):40-4.
- Curtis JT, Hood AN, Chen Y, Cobb GP, Wallace DR. **Chronic metals ingestion by prairie voles produces sex-specific deficits in social behavior: an animal model of autism.** *Behav Brain Res*. 2010 Nov 12;213(1):42-9.
- ⁴⁸ Blaylock RL. **A possible central mechanism in autism spectrum disorders, part 2: immunoexcitotoxicity.** *Altern Ther Health Med*. 2009 Jan-Feb;15(1):60-7.
- Geier DA, Kern JK, Geier MR. **The biological basis of autism spectrum disorders: Understanding causation and treatment by clinical geneticists.** *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2010;70(2):209-26.
- ⁴⁹ Geier DA, Geier MR. **A prospective assessment of androgen levels in patients with autistic spectrum disorders: biochemical underpinnings and suggested therapies.** *Neuro Endocrinol Lett*. 2007 Oct;28(5):565-73.
- ⁵⁰ Geier MR, Geier DA. **The potential importance of steroids in the treatment of autistic spectrum disorders and other disorders involving mercury toxicity.** *Med Hypotheses*. 2005;64(5):946-54.
- ⁵¹ Geier DA, Kern JK, King PG, Sykes LK, Geier MR. **An evaluation of the role and treatment of elevated male hormones in autism spectrum disorders.** *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2012;72(1):1-17.
- ⁵² Adams JB, Baral M, Geis E, Mitchell J, Ingram J, Hensley A, Zappia I, Newmark S, Gehn E, Rubin RA, Mitchell K, Bradstreet J, El-Dahr J. **Safety and efficacy of oral DMSA therapy for children with autism spectrum disorders: Part A--medical results.** *BMC Clin Pharmacol*. 2009 Oct 23;9:16.
- Adams JB, Baral M, Geis E, Mitchell J, Ingram J, Hensley A, Zappia I, Newmark S, Gehn E, Rubin RA, Mitchell K, Bradstreet J, El-Dahr J. **Safety and efficacy of oral DMSA therapy for children with autism spectrum disorders: part B - behavioral results.** *BMC Clin Pharmacol*. 2009 Oct 23;9:17.
- ⁵³ Geier DA, Geier MR. **A clinical trial of combined anti-androgen and anti-heavy metal therapy in autistic disorders.** *Neuro Endocrinol Lett*. 2006 Dec;27(6):833-8.