

Cerveau et environnement : attention, fragiles !

PASCALE HOMEYER

Neurologue à Aubenas

Présidente du Club

de neurologie de

l'environnement

Praticien hospitalier, service

de neurologie CH Valence

179, boulevard du

Maréchal Juin

26000 Valence

France

<pascale.homeyer@

wanadoo.fr>

Tirés à part :

P. Homeyer

Résumé. L'homme a toujours cherché à s'adapter et à maîtriser son environnement. Le développement de son cerveau et de ses connexions cérébrales a permis d'améliorer ses conditions de vie de façon prodigieuse, même s'il existe de grandes disparités au niveau mondial. Or, certaines avancées technologiques ou certains comportements humains dégradent de façon dramatique l'environnement dans lequel l'homme vit. Cela n'est pas sans conséquence sur la santé humaine qui est intimement liée à la qualité de l'environnement global, et à celle des animaux et des végétaux. Ces perturbations affectent directement ou indirectement le développement et le fonctionnement du cerveau, organe que l'on pensait bien protégé et dont on découvre aujourd'hui la vulnérabilité. Cette fragilité a des conséquences sur les maladies qui touchent le cerveau et sur notre capacité à décider et à agir.

Mots clés : cerveau ; troubles du développement neurologique ; perturbateurs endocriniens ; pesticides ; pollution atmosphérique ; pathologies neurologiques.

Abstract

The brain and the environment: warning, fragile!

Humans have always sought to adapt and control their environment. The development of our brain and our cerebral connections has made it possible to improve our living conditions in a prodigious way, although there are great disparities on the global level. However, certain technological advances and certain human behaviours dramatically damage the environment in which humans live. This is not without consequences for human health which is closely linked to the quality of the global environment and that of animals and plants. These disturbances directly or indirectly affect the development and functioning of the brain, an organ that we thought was well protected and whose vulnerability is now being discovered. This fragility has consequences for diseases that affect the brain, and for our ability to decide and act.

Key words: brain; neuro-development disorders; endocrine disruptors; pesticides; air pollution; neurological diseases.

Longtemps considéré comme bien protégé, en particulier par la barrière hémato-encéphalique, le cerveau n'est pas isolé de l'environnement. Cet article présentera quelques exemples d'interactions directes et indirectes entre l'environnement et le cerveau humain et explorera de façon non exhaustive quelques pathologies neurologiques en lien avec les dégradations de l'environnement : troubles du développement cérébral, troubles cognitifs, accidents vasculaires cérébraux (AVC), maladie de Parkinson et sclérose en plaques (SEP).

Chaque individu est exposé à un ensemble de facteurs environnementaux : l'exposome

Les expositions environnementales peuvent intervenir dès la conception et tout au long de la vie d'un individu, et peuvent être de nature chimique, physique, biologique, sociale, culturelle,

cognitive, et avoir un impact sur le développement du cerveau, notamment à certaines périodes que l'on appelle « fenêtres critiques ». Ainsi, pendant la période fœtale, certaines expositions pourraient induire des maladies chroniques à l'âge adulte [1].

Les facteurs environnementaux peuvent :

- avoir un effet immédiat en cas de dose massive : intoxication aiguë ; modification des gènes (mutation) ;
- agir à long terme avec des doses faibles : les perturbateurs endocriniens, des doses faibles, administrées de façon chronique, peuvent avoir d'importants effets sur un organisme. La dose ne fait pas toujours le poison [2]. La toxicité de telles substances n'est pas proportionnelle à leur dose. Ce phénomène est appelé dose-réponse non monotone ;
- interagir entre eux : la pollution de l'air liée au transport et au chauffage, associée aux pesticides augmenterait le risque d'autisme, c'est « l'effet cocktail » ;
- avoir des effets épigénétiques : les facteurs environnementaux peuvent avoir une action sur l'expression des gènes par modification des protéines qu'ils produisent. Sont décrites des modifications de la structure de l'ADN entraînant la suppression ou la modification de l'expression de gènes (hyperméthylation, remodelage de la chromatine par modification des histones) ainsi que des modifications du rôle des ARN non transcrits et des micro ARN. Certaines modifications pourraient être transmises à la descendance [3, 4].

Il existe des interactions directes environnement et cerveau

Perturbateurs endocriniens et troubles du développement cérébral

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle, étrangères à l'organisme, qui peuvent intervenir à tous les niveaux de la synthèse d'une hormone (production, stockage, transport, action, élimination) ou sur son récepteur. Ils interfèrent avec le fonctionnement des systèmes endocriniens et provoquent des effets délétères sur l'organisme. Ils pénètrent jusqu'au noyau de la cellule et modifient ses gènes, son comportement et les substances que la cellule produit. Ainsi, les récepteurs nucléaires aux hormones peuvent être considérés comme de véritables ponts entre l'environnement et la transcription des gènes. Certains PE sont stables, lipophiles et peuvent s'accumuler dans les tissus adipeux [5, 6].

Les PE peuvent interagir avec différentes hormones ayant un rôle clé dans le développement du cerveau. Leurs effets peuvent différer selon le sexe et toucher les descendants.

L'Union européenne a proposé une définition des PE en décembre 2017 : un PE devra produire un effet négatif et avoir un mode d'action qui altère les fonctions du système hormonal ; mais surtout, il faudra démontrer que cet effet négatif est une conséquence directe de ce mode d'action.

Hormones thyroïdiennes et perturbateurs endocriniens

Les hormones thyroïdiennes (HT) jouent un rôle fondamental sur le développement du cerveau. Au cours du premier trimestre de la grossesse, les HT proviennent exclusivement de la mère, puis, à partir du deuxième trimestre, le fœtus commence à synthétiser ses propres HT. Après la naissance, l'enfant dispose donc uniquement des HT qu'il synthétise. Les deux périodes particulièrement sensibles sont, d'une part, celle durant laquelle les HT sont synthétisées uniquement par la mère (premier trimestre), d'autre part, celle où seul l'enfant les fabrique (période post-natale) [7].

Les HT ont un rôle essentiel, plus particulièrement dans la formation de l'hippocampe, du cervelet, dans la myélinisation et la synaptogénèse.

Une carence en HT affecte la croissance générale du cerveau avec des risques de troubles de l'apprentissage et de diminution du QI chez l'enfant. Un tableau de crétinisme a été décrit de longue date chez les mères carencées en HT pendant leur grossesse [8].

L'effet des hormones thyroïdiennes (*i.e.* L-thyroxine, *figure 1*) peut être perturbé par des molécules dont la structure atomique est voisine mais qui portent un autre halogène que l'iode, comme le fluor (les composants perfluorés ou PFAS) [9] (*figure 2*), le brome (dans les retardateurs de flamme) et le chlore (dans les polychlorobiphényles, dioxines, produites par les incinérateurs basse température).

Le mercure et le plomb peuvent aussi perturber la fabrication des hormones thyroïdiennes à faible dose.

Alors qu'une augmentation constante du QI chez les enfants a été décrite entre 1950 et 2000 [10], Bratsberg et Rogeberg signalent sa diminution depuis les années 2000 [11]. En outre, d'autres auteurs observent une augmentation des troubles du spectre autistique aux États-Unis : 1 enfant sur 5 000 en 1975 [12], 1 enfant sur 54 en 2016 [13], ainsi qu'une augmentation des troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité toujours aux États-Unis : 7,8 % en 2003, 9,5 % en 2007 [14]. Ces constatations interrogent.

Certaines publications mettent en cause ces substances chimiques – dont l'utilisation ne cesse de croître au cours de ces dernières années – susceptibles d'entraîner une perturbation des effets des HT.

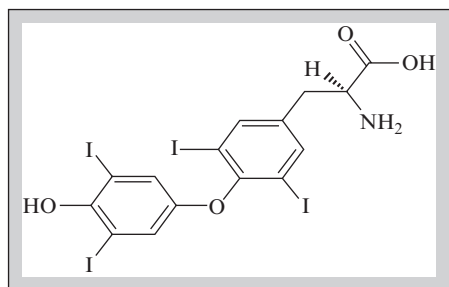


Figure 1. Structure d'une hormone thyroïdienne : la L-thyroxine. Noter la présence des atomes d'iode (I).

Figure 1. Structure of a thyroid hormone: L-thyroxine. Note the presence of iodine atoms (I).

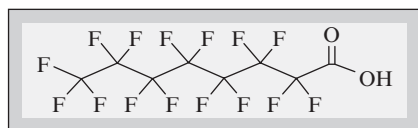


Figure 2. Structure chimique d'un composant perfluoré (PFAS) : l'acide perfluoro-octanoïque (PFOA), comprenant du fluor (F). On remarque la présence d'un groupe oxygène (O) hydroxyle (OH) semblable à celui de la L-thyroxine.

Figure 2. The chemical structure of a PFAS : PFOA, containing fluorine. Note the presence of an oxygen (O) hydroxyl (OH) group, similar to that of L-thyroxine.

Les polychlorobiphényles (PCB) se caractérisent par une grande stabilité chimique et une résistance à la chaleur, ce qui explique qu'ils ont été beaucoup utilisés par l'industrie et qu'ils sont persistants dans l'environnement. On les retrouve dans le tissu adipeux des ours polaires, dans les couches de glace, notamment au Spitzberg. La contamination de l'homme se fait par l'air, l'eau et les aliments. Les PCB sont considérés comme cancérogènes (prostate, sein, testicule), responsables d'obésité, de diabète, de toxicité pour la reproduction et d'altération de l'immunité. Ils accélèrent la dégradation des HT et modifient les œstrogènes. Ils ont été interdits dans les années 1970 en Europe et aux États-Unis, et dans le reste du monde seulement en 1993.

Une diminution du QI associée à l'exposition *in utero* aux PCB et des troubles des apprentissages chez l'enfant ont été observés [15]. Des PCB ont également été retrouvés dans le cerveau de patients atteints de maladie de Parkinson [16].

Les pesticides organophosphorés sont des insecticides, des fongicides et des poisons anti-rongeurs. On les utilise dans l'agriculture, les jardins, mais aussi dans les habitations. Ils sont toxiques en augmentant l'acétylcholine

(substance chimique fondamentale pour le fonctionnement du cerveau) par inhibition de l'acétylcholinestérase (enzyme qui dégrade l'acétylcholine), provoquant une hyperexcitabilité des neurones. Ils entraînent des troubles de l'apprentissage. Ils pourraient avoir une action sur les hormones thyroïdiennes [17]. Une étude prospective en Californie entre 1997 et 2008 a montré une corrélation entre l'exposition externe à des organophosphorés, notamment le chlorpyrifos, et le risque d'autisme chez les enfants de mères exposées [18]. Un déficit de la mémoire de travail et une diminution du QI, à l'âge de 7 ans, ont été retrouvés après l'exposition de la mère au chlorpyrifos dont la concentration a été mesurée au niveau du cordon ombilical à la naissance [19]. Au Mexique, l'analyse du sang du cordon ombilical des enfants à la naissance et au niveau du lait maternel a permis de mettre en évidence une diminution des capacités cognitives chez les enfants exposés [20]. Les organophosphorés seraient impliqués dans les maladies neurodégénératives : maladie d'Alzheimer, de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique [21].

Les composés polybromés, principaux retardateurs de flamme, sont également susceptibles d'intervenir dans le développement du cerveau. On les retrouve dans les meubles, les textiles, les tapis, les appareils électroniques, les habitacles des voitures, les peluches, etc. La contamination se fait par l'alimentation, par voie aérienne et par ingestion de poussières. Des troubles du comportement (hyperactivité) et une diminution du QI de l'enfant ont été décrits en lien avec une exposition aux PBDE (polybromodiphényléthers) pendant la vie fœtale et pendant l'enfance mais le lien avec les hormones thyroïdiennes n'a pas été étudié [22]. Certains composés bromés ont été interdits par l'Union européenne mais ils persistent dans l'environnement.

Les composés perfluorés ou PFAS sont également suspects. On les retrouve dans les extincteurs, les textiles d'habillement et d'ameublement, dans les agents anti-adhésifs (TEFLON, acide perfluoro-octanoïque [PFOA], perfluorooctyl sulfonate [PFOS]) et certains emballages alimentaires. La contamination se fait par voie alimentaire et cutanée. Ils auraient une action sur les HT, mais aussi sur les hormones sexuelles et stéroïdiennes (cortisol). Un lien a été retrouvé entre la présence de PFOS mais pas de PFOA dans le sang du cordon ombilical et les capacités cognitives des enfants mesurées à 2 ans [23].

Le bisphénol A (BPA), que l'on retrouve dans certains plastiques, biberons, tickets de caisse, cannettes, couvercles de pots de conserve, verres de lunettes, etc., est surtout connu pour ses propriétés oestrogéniques (découvertes fortuitement) mais il aurait également une action sur les HT. L'étude CHAMACOS porte sur la santé des mères et des enfants dans la vallée de Salinas en Californie. Dans cette cohorte, il existe une modification de la fonction thyroïdienne maternelle et fœtale en rapport avec la concentration de BPA

chez la mère [24]. Il y aurait plus de troubles des apprentissages chez des enfants de 8 à 11 ans ayant du BPA dans les urines [25]. Une étude à Taïwan a montré une diminution du QI chez les enfants âgés de 2 à 7 ans en fonction de la concentration en BPA mesurée au niveau du sang du cordon ombilical [26]. De tels résultats n'ont pas été retrouvés chez des garçons de la cohorte EDEN en France dont l'exposition au BPA *in utero* a été évaluée en dosant cette substance au niveau des urines de leur mère entre la 22 et 29^e semaine de grossesse [27]. En revanche, dans cette cohorte a été retrouvé un risque d'hyperactivité à 5 ans [28].

Les dioxines peuvent interférer également avec les HT. Elles sont produites par l'industrie sidérurgique notamment et la combustion de matières organiques en présence de chlore (catastrophes de Seveso, Lubrisol à Rouen, incinérateurs basse température, incendies de décharges). La contamination est alimentaire. Une étude néerlandaise a montré un effet négatif modéré de l'exposition prénatale aux PCB et dioxines mais l'absence d'effet lié à l'exposition par le lait maternel sur le développement neurologique de l'enfant à 18 mois [29].

D'autres substances sont également suspectes d'interférer avec le développement du cerveau : le perchlorate (que l'on retrouve dans les feux d'artifice, les munitions, les airbags), le thiocyanate (fumée de cigarette, chou, brocolis, manioc), les nitrates, le triclosan (antimicrobien que l'on retrouve dans les dentifrices, les déodorants, les gels douche), les phtalates et les plastifiants associés à des troubles du comportement et un déficit cognitif chez les enfants [30] ; les parabènes qui stimulent le métabolisme hépatique des HT chez le rat ; et l'alcool qui entraîne une réduction de l'expression des récepteurs des HT dans une zone du cerveau, l'hippocampe [31].

Enfin, des substances d'origine naturelle comme la génistéine et la daidzéine que l'on retrouve dans le soja peuvent agir sur les hormones thyroïdiennes [32].

Cœstrogènes et perturbateurs endocriniens

Les œstrogènes sont des hormones qui ont des fonctions très importantes dans l'organisme. Ils sont impliqués dans l'équilibre du glucose, des lipides, le système immunitaire, le métabolisme osseux, le système cardiovasculaire et la fertilité. Les œstrogènes interviennent également dans le processus de neuroprotection (protection du système nerveux). Leur diminution, voire leur absence, pourrait favoriser l'apparition et le développement de certaines maladies : dépression, SEP, Alzheimer, Parkinson, schizophrénie. Les œstrogènes jouent un rôle dans la différenciation sexuelle du cerveau [33] qui survient au cours de la seconde partie de la grossesse, c'est-à-dire bien après la différenciation des organes génitaux (entre 6 et 12 semaines).

Une perturbation endocrinienne, au cours de cette période sensible, pourrait être responsable de problèmes cognitifs, d'identité et d'orientation sexuelles, et de troubles neuro-psychiatriques. Sur la cohorte de l'association

HHORAGES-France de 1 002 enfants exposés *in utero* au Distilbène (médicament utilisé pour la prévention des fausses couches, interdit en 1971 aux États-Unis, 1977 en France), 619 présentaient des troubles psychiatriques [34]. Ce médicament entraînerait des perturbations épigénétiques de gènes impliqués dans le développement du système nerveux central et l'apparition de psychoses à l'adolescence [35] et aurait des effets sur trois générations successives [36].

D'autres substances chimiques perturbent l'effet des œstrogènes : parabènes, phtalates, muscs de synthèse (parfums), benzophénones, BPA, pesticides, retardateurs de flamme, mais aussi des médicaments – antidépresseurs, antipsychotiques, œstrogènes, anti-androgènes, anti-HTA, anti-H2 R antagonistes, corticoïdes, certains anticancéreux, méthotrexate, etc. [37].

Pollution atmosphérique et cerveau

La pollution atmosphérique est constituée par plusieurs types de polluants, des gaz (dioxyde d'azote [NO₂], monoxyde d'azote [NOx], ozone [O₃], monoxyde de carbone [CO], dioxyde de soufre [SO₂], composés organiques volatils [COV]) et des particules solides ou liquides, d'origine naturelle ou non. Les particules sont classées en fonction de leur taille, PM₁₀, particules grossières de 10 µm (10⁻⁶ m), PM_{2,5}, particules fines, ou PM_{0,1}, ultra-fines qui sont caractérisées par leur longue persistance dans l'air.

Selon une étude allemande parue en 2019, 90 % de la population serait concernée par la pollution atmosphérique (particules fines) qui serait responsable de 8,8 millions de décès par an dans le monde, 790 000 décès par an en Europe, soit un taux de mortalité de 133/100 000 [38]. Au total, 40 % de ces décès seraient dus à des infarctus du myocarde et 8 % à des AVC ischémiques. La pollution atmosphérique serait à l'origine d'une baisse de l'espérance de vie de 2,2 ans en moyenne en Europe. En France, 67 000 décès (contre 48 000 décès en rapport avec la pollution aux particules fines estimés par Santé Publique France en 2016) seraient dus à la pollution atmosphérique, dont 3 000 AVC [38]. Selon les auteurs de l'étude allemande de 2019, le risque lié à la pollution de l'air pourrait être supérieur à celui du tabac [38].

Le cerveau serait également touché par la pollution atmosphérique. Les particules fines peuvent passer la barrière hémato-encéphalique, barrière située entre le cerveau et la circulation sanguine et qui protège le cerveau de ses agresseurs. Les particules fines seraient responsables d'inflammation cérébrale, d'activation de la microglie (cellules impliquées dans la défense immunitaire du système nerveux central), de stress oxydatif et de dysfonctionnements de l'endothélium, cellules qui tapissent les vaisseaux [39].

Association entre la pollution atmosphérique et les accidents vasculaires cérébraux

Des études montrent l'association entre l'exposition chronique à la pollution atmosphérique et les AVC [40]. La pollution atmosphérique serait responsable de 29 % de la morbidité des AVC mondiaux [41]. Une augmentation de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de l'exposition moyenne annuelle de $\text{PM}_{2,5}$ augmente le risque d'AVC de 19 % [42]. Le risque d'AVC est aussi augmenté chez les personnes qui vivent près d'un axe routier mais les auteurs n'ont pas considéré le rôle d'autres facteurs comme le bruit [43]. Le risque d'AVC augmente lors des pics de pollution atmosphérique, de même que les hospitalisations et la mortalité [44-47]. La mortalité post-AVC est influencée par l'exposition prolongée aux particules fines (PM_1 et $\text{PM}_{2,5}$) au cours des trois années qui ont précédé l'AVC [48].

Le cerveau du fœtus et des enfants n'est pas à l'abri de la pollution atmosphérique

Les particules de carbone traversent le placenta [49]. Après exposition aux particules fines pendant la grossesse, les hormones thyroïdiennes qui jouent un rôle important sur le développement cérébral sont augmentées chez le nouveau-né [50].

L'exposition forte aux $\text{PM}_{2,5}$ (14,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) au troisième trimestre de grossesse serait responsable d'un doublement du risque de troubles du spectre autistique [51]. Un retard de QI [52] et des perturbations des fonctions cognitives à l'âge scolaire [53] ont été retrouvés chez les enfants exposés à la pollution atmosphérique.

Pendant la grossesse, les femmes de la cohorte EDEN les plus exposées au NO_2 (issus des moteurs et de l'industrie) présentaient des modifications du gène *ADORA2B* au niveau du placenta, susceptibles d'être délétères pour le fœtus [54].

Il existe des associations entre l'exposition aux particules fines $\text{PM}_{2,5}$ et des modifications de la microarchitecture de la substance blanche cérébrale visible à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) observées chez les enfants âgés de 9 à 10 ans [55].

Troubles cognitifs et pollution atmosphérique

Une étude relative aux 2,1 millions de personnes habitant l'Ontario montre que les personnes vivant à moins de 50 m d'un grand axe routier depuis au moins 5 ans présentent un risque significativement plus important de développer une démence que le reste de la population [56]. Ce risque de démence accru pour les personnes qui vivent dans les zones urbaines les plus polluées est également confirmé par une étude réalisée à Londres. Le suivi de 130 978 adultes âgés de 50 à 79 ans, résidant dans différents quartiers de Londres, a été effectué pendant huit ans. Dans les quartiers les plus pollués (concentration moyenne annuelle de $\text{NO}_2 > 41,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$), les auteurs ont retrouvé un nombre significativement plus élevé de

personnes présentant une démence (démence vasculaire et maladie d'Alzheimer) [57].

Au Mexique, chez 517 jeunes adultes habitant dans des villes polluées, 55 % présentent des troubles cognitifs [58]. L'autopsie des cerveaux de jeunes adultes décédés de causes accidentelles a mis en évidence des dépôts d'alpha-synucléine, de protéine tau hyperphosphorylée, de plaques amyloïdes, de protéines impliquées dans les maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, mais aussi des dépôts de nanoparticules dans les vaisseaux des lobes frontaux du cerveau [59].

Pollution atmosphérique, un facteur déclenchant pour la sclérose en plaques

Le lien entre la pollution atmosphérique ($\text{PM}_{2,5}$, NO_2 et O_3) et la SEP, aussi bien dans la survenue de la maladie que dans le déclenchement des poussées, a été discuté.

Certaines grandes études n'ont pas mis en évidence de lien, ni au Canada (sur 13 ans) [60], ni aux États-Unis (sur 16 ans), à proximité d'axes routiers [61].

Seule une étude américaine portant sur 290 enfants établit un lien entre l'exposition à l'un des polluants suivants – $\text{PM}_{2,5}$, SO_2 , CO , ou plomb –, et la survenue de SEP [62].

Toutefois, plusieurs études s'intéressant aux expositions aux PM_{10} trouvent des corrélations positives. À Téhéran, l'incidence de la SEP est plus importante dans les quartiers les plus pollués en PM_{10} [63]. Il existerait une association entre la concentration de PM_{10} et le taux de poussées au cours des deux mois suivant l'exposition [64]. En Lombardie, Angelici *et al.* [65] rapportent une relation dose dépendante entre l'exposition aux PM_{10} au cours des sept jours précédents et le risque d'hospitalisation en raison d'une poussée de SEP.

Des études françaises mettent en évidence une association entre une exposition aux PM_{10} au cours des trois jours précédant l'apparition des symptômes en période froide (octobre à mars) mais pas le reste de l'année [66], ainsi qu'une association entre l'exposition à l'ozone en période chaude (avril à septembre) et le risque de poussée [67].

Les particules fines seraient responsables d'un état systémique pro-inflammatoire susceptible d'entraîner des poussées de SEP [68].

Maladie de Parkinson et pollution atmosphérique

Comme pour la SEP, le lien entre pollution atmosphérique et maladie de Parkinson est discuté.

Deux études, l'une américaine chez 50 352 hommes [69], l'autre chez 1 290 Néerlandais exposés pendant 16 ans [70], ne démontrent aucun lien significatif entre la pollution et cette maladie.

Liu *et al.* ont étudié l'association entre une exposition chronique et le risque de développer une maladie

de Parkinson chez 1 556 personnes. Il existe une association seulement pour le sous-groupe de 401 femmes non fumeuses en rapport avec les PM_{10} et $PM_{2,5}$ [71].

Pour Ritz *et al.* [72], l'exposition au NO_2 dans la capitale danoise et les villes provinciales serait responsable d'une augmentation de 9 % du risque de développer une maladie de Parkinson par rapport aux habitants des zones rurales. Résultat confirmé par la grande étude de Jo *et al.* [73] en Corée du Sud. L'étude a porté sur 78 830 personnes âgées de plus de 40 ans (en moyenne 54,4 ans), et ayant vécu à Séoul de janvier 2002 à décembre 2006. Ces personnes ont été suivies de janvier 2007 à décembre 2015. Leur exposition à différents types de polluants – $PM_{2,5}$, PM_{10} , NO_2 , O_3 , SO_2 et CO – a été estimée. Au total, 338 personnes, d'âge moyen 66,5 ans, ont présenté une maladie de Parkinson. Une association significative a été retrouvée avec une exposition au NO_2 .

L'exposition au NO_2 associée aux PM_{10} dans les centres urbains du canton de Genève comparée à celle des zones rurales confirme l'existence d'un lien avec ces polluants dans la survenue d'une maladie de Parkinson [74].

Enfin, deux études incriminent les $PM_{2,5}$. La première montre que l'exposition à long terme à ces $PM_{2,5}$, y compris en dessous du seuil américain ($8,1 \mu g/m^3$), entraîne une aggravation de la maladie de Parkinson (déterminée par la première hospitalisation) chez les personnes de moins de 70 ans [75]. La seconde, également aux États-Unis, quantifie à 3,2 % l'augmentation du nombre des hospitalisations (donc l'aggravation de la maladie) pour chaque augmentation de $10 \mu g/m^3$ en moyenne sur deux jours des $PM_{2,5}$ dans l'air [76].

Pesticides et cerveau

L'hypothèse d'un lien de la maladie de Parkinson avec l'exposition aux pesticides a été évoquée dans les années 1980, suite à la survenue de plusieurs cas de syndrome parkinsonien après injection par voie veineuse d'une drogue, le MPTP (1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) toxique pour la mitochondrie, organe responsable de la production d'énergie de la cellule. Cette perte des mitochondries entraîne la perte de neurones dans la substance noire, une zone du cerveau qui joue un rôle clé dans la maladie. La structure chimique du MPTP est proche de celle du Paraquat®, herbicide non sélectif commercialisé à partir de 1961, très largement utilisé, interdit aujourd'hui. De très nombreux pesticides contaminent les sols et l'eau en milieu rural [77]. L'utilisation de pesticides en France est l'une des plus élevée au monde ; 90 % de cette utilisation est dédiée à l'usage agricole.

Dans une étude épidémiologique descriptive portant sur l'ensemble de la population française métropolitaine de 2010 à 2012, Kab *et al.* ont comparé les données de la Mutualité sociale agricole (MSA), un régime d'assurance maladie spécifique au monde agricole, avec celles des autres régimes d'assurance maladie. Ils ont mis en évidence une augmentation du risque de 13 % de déve-

lopper une maladie de Parkinson chez les affiliés à la MSA, notamment chez les exploitants agricoles par rapport à la population générale. Ce risque augmente également pour les riverains de terrains agricoles qui ne travaillent pas dans l'agriculture, d'autant plus que ces terrains agricoles sont concernés par la viticulture [78].

En France, la maladie de Parkinson peut être reconnue comme une maladie professionnelle chez les agriculteurs (décret du 4 mai 2012).

Les pesticides peuvent intervenir à plusieurs niveaux dans les mécanismes impliqués dans la maladie de Parkinson : stress oxydant notamment avec le Paraquat®, dysfonctionnement mitochondrial notamment avec la Roténone®, inflammation, activation du métabolisme de la dopamine, formations d'agrégats cytoplasmiques d'alpha-synucléine, apoptose. Les pesticides pourraient intervenir par l'intermédiaire de mécanismes épigénétiques, en particulier dans la maladie de Parkinson. D'autres facteurs environnementaux (situation de famine, stress important pendant l'enfance) sont susceptibles d'inhiber la méthylation de l'ADN qui active l'expression du gène de l'alpha-synucléine dans certaines régions du cerveau concernées par la maladie de Parkinson [79].

Une expertise collective de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) a été réalisée en 2021 pour étudier le risque de survenue de pathologies en lien avec l'utilisation des pesticides [80]. Il s'agissait de faire la synthèse de la littérature scientifique internationale publiée depuis 2013 (5 300 documents). Selon cette expertise, il existe une présomption forte d'un lien entre l'utilisation des pesticides organochlorés et six pathologies dont la maladie de Parkinson. La présomption du risque serait faible pour les riverains des parcelles traitées. Il existe également une présomption forte entre les troubles cognitifs et les organophosphorés (elle est moyenne pour les riverains). Il existe une présomption moyenne d'un lien avec la maladie d'Alzheimer, les troubles anxiodépresseurs et les cancers du système nerveux central. Il existe une présomption forte d'un lien entre tumeur du système nerveux central chez l'enfant et exposition professionnelle des parents aux pesticides pendant la période prénatale ; il en est de même pour l'exposition aux pesticides domestiques pendant la grossesse ou pendant l'enfance.

Il existe une présomption forte d'un lien entre l'exposition (professionnelle ou environnementale) aux organophosphorés et aux pyréthrinoides des mères pendant la grossesse et les troubles du développement neuropsychologique et moteur de l'enfant. Une hyperperméabilité de la barrière hémato-encéphalique aux pyréthrinoides a été mise en évidence chez le rongeur aux stades les plus précoces du développement.

Il a été montré un lien entre l'exposition des riverains des parcelles agricoles et la maladie de Parkinson, et également un lien entre le fait d'habiter dans une zone allant jusqu'à 1,5 km autour des zones d'épandage de pesticides et le comportement évocateur de troubles

autistiques chez l'enfant. La présomption est faible en raison de difficultés d'évaluation de l'exposition.

Beaucoup de questions restent en suspens. On ne connaît pas les fenêtres d'exposition aux pesticides pour la maladie de Parkinson. On ignore s'il y a un lien entre les expositions aux pesticides *in utero* ou pendant l'enfance et le risque ultérieur de maladie de Parkinson, s'il y a une relation entre l'exposition alimentaire aux résidus de pesticides et la maladie de Parkinson, ou s'il existe des interactions entre les gènes et les pesticides.

Les inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHi) sont des fongicides employés pour éliminer les champignons parasites (oïdium, moisissures, etc.) qui se développent sur les cultures, en perturbant le fonctionnement de la mitochondrie, organe impliqué dans la respiration cellulaire. Ces produits pourraient également affecter le fonctionnement des mitochondries chez l'homme. L'effet des SDHi n'a pas été encore étudié chez l'homme. Toutefois, il existe une maladie génétique responsable de l'inactivation de la succinate déshydrogénase qui entraîne des désordres neurologiques et des cancers chez l'homme. De plus, plusieurs études montrent la toxicité des SDHi lors du développement cérébral des animaux, notamment sur l'embryon de poisson zèbre, chez lequel il entraîne une microcéphalie [81].

Le glyphosate, herbicide le plus utilisé dans le monde, pourrait interagir sur la composition de notre microbiote [82] et serait susceptible de favoriser des pathologies chez l'homme, y compris des pathologies neurologiques [83].

Interactions indirectes environnement et cerveau

Plusieurs facteurs environnementaux interviennent de façon indirecte sur le cerveau comme le réchauffement climatique ou sur le microbiote intestinal en lien direct avec le cerveau.

Réchauffement climatique

Depuis 10 000 ans, le climat était relativement stable. L'Anthropocène [84] correspond à une nouvelle époque géologique qui a débuté autour de 1850 et se caractérise par un réchauffement climatique et une diminution de la biodiversité depuis 100 ans, phénomènes plus importants depuis 1960. L'objectif serait de limiter l'augmentation des températures à 1,5 °C à la fin du siècle. Mais en l'absence d'une réduction drastique des émissions de gaz à effet de serre, l'augmentation pourrait atteindre 4,8 °C. En moyenne, actuellement, l'augmentation est de 0,2 °C par décennie [85]. On estime que le réchauffement climatique pourrait être à l'origine de 300 000 décès entre 2030 et 2050 et de 250 millions de réfugiés climatiques [86].

Les conséquences de ce réchauffement climatique sur le cerveau sont multiples : coup de chaleur avec la survenue

de canicules (qui peuvent perturber la santé mentale avec troubles de l'humeur, fatigue intense, manque de concentration, de discernement, de motivation, d'efficacité au travail, troubles du sommeil, augmentation du risque de suicide [87]), infections pour lesquelles le cerveau n'est pas à l'abri (dengue, chikungunya, paludisme, virus du Nil occidental, virus Zika, maladie de Lyme, encéphalite à tiques, leishmaniose, etc.). Le réchauffement climatique favorise les contacts animaux sauvages-humains [88] et la résurgence de microbes relargués par la fonte du permafrost. Ces deux phénomènes sont susceptibles d'entraîner de grandes épidémies. Le réchauffement climatique est également à l'origine d'une modification du microbiote intestinal humain qui joue un grand rôle au niveau du cerveau [89].

Le réchauffement climatique est également susceptible de modifier l'évolution de certaines maladies neurologiques, dont la SEP. Un quart des patients sans handicap dû à cette maladie se plaignent de fatigue avec retentissement sur la vie familiale, sociale et professionnelle. Chez la plupart, la fatigue serait due à une élévation de la température corporelle, ce qui les rend encore plus sensibles à la chaleur extérieure. En effet, il existe une altération de la conduction nerveuse avec la chaleur. L'augmentation de température peut être responsable d'une augmentation des symptômes de la maladie et en particulier de la fatigue : effet Uhthoff. Sumowski *et al.* ont montré qu'une forte hausse de la température extérieure entraînait une augmentation de la température corporelle plus importante chez les patients présentant une SEP que chez les sujets sains et une aggravation temporaire de leurs symptômes [90, 91]. Une autre étude a montré une augmentation du nombre de visites de ces patients aux urgences lors d'augmentation de la température diurne [92].

Le réchauffement climatique peut aggraver d'autres pathologies neurologiques, comme la maladie de Parkinson, les démences, l'épilepsie, les céphalées, les AVC, et augmenter l'incidence des pathologies infectieuses cérébrales. Amiri *et al.* soulignent donc l'importance de réaliser des études pour évaluer l'impact du réchauffement climatique sur la pratique des neurologues [93].

Les perturbations du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est un organe à part entière. Il comprend 2 kg de bactéries dont plus de 100 espèces, et 100 fois plus de gènes que dans l'ADN humain. Il évolue au cours de la vie. Il se caractérise par sa résistance et sa résilience ; sa biodiversité est particulièrement importante pour la santé. Chaque individu a son propre microbiote, véritable code-barres, dont la composition est révélée par séquençage haut débit du matériel génétique des bactéries dont la plupart sont anaérobies. Le microbiote est un véritable bioréacteur anaérobie. Il est constitué de groupes dominants : 65 % de firmicutes (*bacillota*), 25 % de *bacteroidota*, 10 % d'actinobactéries

(*actinomycetota*). En conditions normales, il existe un équilibre entre les bonnes bactéries et les pathogènes. Dans les conditions pathologiques, lorsque cet équilibre est rompu, on parle de dysbiose [94]. Le microbiote intestinal a de multiples fonctions autres que digestives. C'est une véritable barrière protectrice. Il a un rôle trophique sur la muqueuse intestinale. Il fabrique des neurotransmetteurs (5HT, GABA, catécholamines, glutamate), des vitamines (K, B9) et des acides gras à courtes chaînes. Il joue un rôle majeur dans l'immunité et peut modifier l'effet des médicaments (antibiotiques ou non) et des xénobiotiques [95].

Il a un rôle sur la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et la physiologie du cerveau [96].

Le microbiote est à l'interface entre le milieu intérieur et l'environnement, notamment par l'alimentation (une alimentation déséquilibrée ou industrielle retentit sur la biodiversité du microbiote), mais aussi par le réchauffement climatique, la pollution atmosphérique, les pesticides et autres substances chimiques, et les microplastiques [97].

La biodiversité du microbiote de chaque individu, gage d'une bonne santé, est en lien avec la biodiversité de l'environnement.

Le microbiote intervient dans de nombreuses pathologies dont certaines maladies neurologiques (SEP, Alzheimer, Parkinson, sclérose latérale amyotrophique, autisme, notamment).

Microbiote et maladie de Parkinson

Le rôle du microbiote dans le développement de la maladie de Parkinson est actuellement à l'étude.

Des instillations de Roténone® (pesticide) dans l'estomac de souris entraînent des inclusions d'alpha-synucléine (protéines anormales retrouvées dans la maladie de Parkinson) dans le système nerveux entérique, et dans le nerf vague, et dans le tronc cérébral. Chez les animaux, modèles expérimentaux de maladie de Parkinson, la présence du microbiote est indispensable pour le développement de la maladie [98].

Le microbiote fécal des patients présentant une maladie de Parkinson a certaines particularités. On constate une diminution de certaines bactéries, les *Prevotellaceae*, et une abondance des *Enterobacteriaceae* qui pourrait être liée aux problèmes d'équilibre et de marche [98]. Il a été également mis en évidence une dysbiose au niveau du sigmoïde et une augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale. Une diminution de bactéries à potentiel anti-inflammatoire (productrices de butyrate) a été retrouvée avec une augmentation de bactéries à potentiel pro-inflammatoire [99].

Actuellement, on ne sait pas si la dysbiose dans la maladie de Parkinson est la cause de la maladie ou une conséquence [100].

Microbiote et sclérose en plaques

Le microbiote jouerait également un rôle important dans la SEP. Les études chez les souris, modèles expérimentaux de SEP, montrent que le microbiote est nécessaire pour que la maladie se développe [101].

Il existe une dysbiose chez des patients qui présentent une SEP avec augmentation de certaines bactéries (*i.e. Akkermansia*) qui fabriquent des substances inflammatoires et une diminution de certaines espèces de *Clostridia* liées à la régulation du système immunitaire.

Le microbiote serait donc impliqué dans la SEP et jouerait un rôle important dans le système immunitaire et les mécanismes inflammatoires [102, 103].

Conclusion

Cerveau et environnement sont donc fragiles à plus d'un titre. Un grand nombre de facteurs de l'environnement agissent sur le cerveau lors de son développement. Une fois mature, le cerveau est également sensible, à des degrés variables, aux composants physiques et chimiques de l'environnement dont certains peuvent générer des dysfonctionnements importants comme nous l'avons montré : anomalies du développement, apparition ou aggravation de pathologies neurologiques. Cette prise de conscience est relativement récente et encore insuffisamment documentée chez l'homme. Nous avons ainsi choisi de ne pas évoquer ici les effets des nanoparticules et des radiofréquences.

L'émergence du concept *One Health* [104] (une seule santé, une santé pour tous) au niveau mondial souligne les liens étroits entre la santé humaine, animale, végétale et l'état écologique global. Ce concept promeut une approche pluridisciplinaire et globale des enjeux sanitaires et milite pour la préservation et la protection de l'équilibre des écosystèmes afin que l'homme demeure en bonne santé (*prévenir plutôt que guérir*) et que son intelligence et sa capacité à agir sur son environnement restent intactes. ■

Remerciements et autres mentions

Financement : aucun ; **liens d'intérêts** : l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989 ; 2 : 577-80.
2. Beausoleil C, Beronius A, Bodin L, et al. Review of non-monotonic dose-responses of substances for human risk assessment. EFSA. 2016. <https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-1027>
3. Junien C. Les déterminants précoces de la santé et des maladies : épigénétique et environnement. *Bull Acad Natl Med* 2011 ; 195 : 511-27.
4. Drouet E. *Épigénétique : comment l'environnement influence nos gènes*. Encyclopédie de l'environnement. 2021. <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/epigenome-facteurs-environnementaux>
5. Slama R. *Endocrine disruptors: from scientific evidence to human health protection endocrine disruptors: from scientific evidence to human health protection*. 2019.
6. Barouki R. Perturbateurs endocriniens et maladies métaboliques. *Médecine Longévité* 2011 ; 3 : 61-6.
7. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* 2008 ; 20 : 784-94.
8. Remaud S, Demeneix B. Les hormones thyroïdiennes régulent le destin des cellules souches neurales. *Biol Aujourd'hui* 2019 ; 213 : 7-16.
9. Demeneix B. *Le cerveau endommagé*. Paris : Odile Jacob, 2016.
10. Flynn JR. Massive IQ gains in 14 nations: what IQ tests really measure. *Psychol Bull* 1987 ; 101 : 171-91.
11. Bratsberg B, Rogeberg O. Flynn effect and its reversal are both environmentally caused. *Proc Natl Acad Sci* 2018 ; 115 : 6674-78.
12. Weintraub K. The prevalence puzzle: Autism counts. *Nature* 2011 ; 479 : 22-4.
13. Maenner MJ. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years — autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2016. *MMWR Surveill Summ* 2020 ; 69 : 1-12.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Increasing prevalence of parent-reported attention -deficit /hyperactivity disorders among children---United States, 2003 and 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010 ; 12 : 1439-43.
15. Chen YC, Guo YL, Hsu CC, Rogan WJ. Cognitive development of Yu-Cheng ("oil disease") children prenatally exposed to heat-degraded PCBs. *JAMA* 1992 ; 268 : 3213-8.
16. Corrigan FM, Murray L, Wyatt CL, Shore RF. Diorthosubstituted polychlorinated biphenyls in caudate nucleus in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 1998 ; 150 : 339-42.
17. Lacasaña M, López-Flores I, Rodríguez-Barranco M, et al. Association between organophosphate pesticides exposure and thyroid hormones in floriculture workers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010 ; 243 : 19-26.
18. Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, et al. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environ Health Perspect* 2014 ; 122 : 1103-9.
19. Rauh V, Arunajadai S, Horton M, et al. Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide. *Environ Health Perspect* 2011 ; 119 : 1196-201.
20. Guillette EA, Meza MM, Aquilar MH, Soto AD, Garcia IE. An anthropological approach to the evaluation of preschool children exposed to pesticides in Mexico. *Environ Health Perspect* 1988 ; 106 : 347-53.
21. Baltazar MT, Dinis-Oliveira RJ, de Lourdes Bastos M, Tsatsakis AM, Duarte JA, Carvalho F. Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases--a mechanistic approach. *Toxicol Lett* 2014 ; 230 : 85-103.
22. Eskenazi B, Chevrier J, Rauch SA, et al. In utero and childhood Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) exposures and neurodevelopment in the CHAMACOS Study. *Environ Health Perspect* 2013 ; 121 : 257-62.
23. Chen MH, Ha EH, Liao HF, et al. Perfluorinated compound levels in cord blood and neurodevelopment at 2 years of age. *Epidemiology* 2013 ; 24 : 800-8.
24. Chevrier J, Gunier RB, Bradman A, et al. Maternal urinary bisphenol A during pregnancy and maternal and neonatal thyroid function in the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect* 2013 ; 121 : 138-44.
25. Hong SB, Hong YC, Kim JW, et al. Bisphenol A in relation to behavior and learning of school-age children. *J Child Psychol Psychiatry* 2013 ; 54 : 890-9.
26. Lin CC, Chien CJ, Tsai MS, Hsieh CJ, Hsieh WS, Chen PC. Prenatal phenolic compounds exposure and neurobehavioral development at 2 and 7 years of age. *Sci Total Environ* 2017 ; 605-606 : 801-10.
27. Nakiwala D, Peyre H, Heude B, et al. In-utero exposure to phenols and phthalates and the intelligence quotient of boys at 5 years. *Environ Health Glob Access Sci Source* 2018 ; 17 : 17.
28. Philippat C, Nakiwala D, Calafat AM, et al. Prenatal exposure to nonpersistent endocrine disruptors and behavior in boys at 3 and 5 Years. *Environ Health Perspect* 2017 ; 125 : 097014.
29. Huisman M, Koopman-Esseboom C, Lanting CI, et al. Neurological condition in 18-month-old children perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Hum Dev* 1995 ; 43 : 165-76.
30. Braun JM. Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nat Rev Endocrinol* 2017 ; 13 : 161-73.
31. Scott HC, Sun GY, Zoeller RT. Prenatal Ethanol exposure selectively reduces the mRNA encoding α -1 thyroid hormone receptor in fetal rat brain. *Alcohol Clin Exp Res* 1998 ; 22 : 2111-7.
32. Radović B, Mentrup B, Köhrle J. Genistein and other soya isoflavones are potent ligands for transthyretin in serum and cerebrospinal fluid. *Br J Nutr* 2006 ; 95 : 1171-6.
33. Bao AM, Swaab DF. Sexual differentiation of the human brain: relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric disorders. *Front Neuroendocrinol* 2011 ; 32 : 214-26.
34. Soyer-Gobillard MO, Gaspari L, Courtet P, Puillandre M, Paris F, Sultan C. Neurodevelopmental disorders in children exposed in utero to synthetic progestins: analysis from the national cohort of the Hhorages Association. *Gynecol Endocrinol* 2019 ; 35 : 247-50.
35. Rivollier F, Chaumette B, Bendjemaa N, et al. Methylomic changes in individuals with psychosis, prenatally exposed to endocrine disrupting compounds: lessons from diethylstilbestrol. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0174783.

36. Fillon E, Torný D. *Distilbène, une erreur médicale à la vie dure*. La recherche, 2019. <https://www.larecherche.fr/distilbene-une-erreur-medicale-a-la-vie-dure>
37. Sabir S, Akhtar MF, Saleem A. Endocrine disruption as an adverse effect of non-endocrine targeting pharmaceuticals. *Environ Sci Pollut Res* 2019 ; 26 : 1277-86.
38. Lelieveld J, Klingmüller K, Pozzer A, et al. Cardiovascular disease burden from ambient air pollution in Europe reassessed using novel hazard ratio functions. *Eur Heart J* 2019 ; 40 : 1590-6.
39. Calderón-Garcidueñas L, Leray E, Heydarpour P, Torres-Jardón R, Reis J. Air pollution, a rising environmental risk factor for cognition, neuroinflammation and neurodegeneration: the clinical impact on children and beyond. *Rev Neurol (Paris)* 2016 ; 172 : 69-80.
40. Ljungman MA, Mittleman PL. Ambient air pollution and stroke. *Stroke* 2014 ; 45 : 3734-41.
41. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol* 2016 ; 15 : 913-24.
42. Stafoggia M, Cesaroni G, Peters A, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of cerebrovascular events: results from 11 European cohorts within the ESCAPE project. *Environ Health Perspect* 2014 ; 122 : 919-25.
43. Maheswaran R, Elliott P. Stroke mortality associated with living near main roads in England and Wales. *Stroke* 2003 ; 34 : 2776-80.
44. Kettunen J, Kinnee EJ, Cardet JC, et al. Associations of fine and ultrafine particulate air pollution with stroke mortality in an area of low air pollution levels. *Stroke* 2007 ; 38 : 918-22.
45. Shah ASV, Lee KK, McAllister DA, et al. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015 ; 350 : h1295.
46. Andersen ZJ, Olsen TS, Andersen KK, Loft S, Ketzel M, Raaschou-Nielsen O. Association between short-term exposure to ultrafine particles and hospital admissions for stroke in Copenhagen, Denmark. *Eur Heart J* 2010 ; 31 : 2034-40.
47. Byrne CP, Bennett KE, Hickey A, et al. Short-term air pollution as a risk for stroke admission: a time-series analysis. *Cerebrovasc Dis* 2020 ; 49 : 404-11.
48. Chen G, Wang A, Li S, et al. Long-term exposure to air pollution and survival after ischemic stroke. *Stroke* 2019 ; 50 : 563-70.
49. Bové H, Bongaerts E, Slenders E, et al. Ambient black carbon particles reach the fetal side of human placenta. *Nat Commun* 2019 ; 10 : 3866.
50. Howe CG, Eckel SP, Habre R, et al. Association of prenatal exposure to ambient and traffic-related air pollution with newborn thyroid function: findings from the Children's Health Study. *JAMA Netw Open* 2018 ; 1 : e182172.
51. Raz R, Roberts AL, Lyall K, et al. Autism spectrum disorder and particulate matter air pollution before, during, and after pregnancy: a nested case-control analysis within the Nurses' Health Study II Cohort. *Environ Health Perspect* 2015 ; 123 : 264-70.
52. Suades-González E, Gascon M, Guxens M, Sunyer J. Air pollution and neuropsychological development: a review of the latest evidence. *Endocrinology* 2015 ; 156 : 3473-82.
53. Guxens M, Lubczyńska MJ, Muetzel RL, et al. Air pollution exposure during fetal life, brain morphology, and cognitive function in school-age children. *Biol Psychiatry* 2018 ; 84 : 295-303.
54. Abraham E, Rousseaux S, Agier L, et al. Pregnancy exposure to atmospheric pollution and meteorological conditions and placental DNA methylation. *Environ Int* 2018 ; 118 : 334-47.
55. Burnor E, Cserbik D, Cotter DL, et al. Association of outdoor ambient fine particulate matter with intracellular white matter microstructural properties among children. *JAMA Netw Open* 2021 ; 4 : e2138300.
56. Chen H, Kwong JC, Copes R, et al. Living near major roads and the incidence of dementia, Parkinson's disease, and multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Lancet* 2017 ; 389 : 718-26.
57. Carey IM, Anderson HR, Atkinson RW, et al. Are noise and air pollution related to the incidence of dementia? A cohort study in London, England. *BMJ Open* 2018 ; 8 : e022404.
58. Calderón-Garcidueñas L, Mukherjee PS, Kulesza RJ, et al. Mild cognitive impairment and dementia involving multiple cognitive domains in Mexican urbanites. *J Alzheimers Dis JAD* 2019 ; 68 : 1113-23.
59. Calderón-Garcidueñas L, Kavanaugh M, Block M, et al. Neuroinflammation, hyperphosphorylated tau, diffuse amyloid plaques, and down-regulation of the cellular prion protein in air pollution exposed children and young adults. *J Alzheimers Dis* 2012 ; 28 : 93-107.
60. Bai L, Burnett RT, Kwong JC, et al. Long-term exposure to air pollution and the incidence of multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Environ Res* 2018 ; 166 : 437-43.
61. Palacios N, Munger KL, Fitzgerald KC, et al. Exposure to particulate matter air pollution and risk of multiple sclerosis in two large cohorts of US nurses. *Environ Int* 2017 ; 109 : 64-72.
62. Lavery AM, Waubant E, Casper TC, et al. Urban air quality and associations with pediatric multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2018 ; 5 : 1146-53.
63. Heydarpour P, Amini H, Khoshkish S, Seidkhani H, Sahraian MA, Yunesian M. Potential impact of air pollution on multiple sclerosis in Tehran, Iran. *Neuroepidemiology* 2014 ; 43 : 233-8.
64. Oikonen M, Laaksonen M, Laippala P, et al. Ambient air quality and occurrence of multiple sclerosis relapse. *Neuroepidemiology* 2003 ; 22 : 95-9.
65. Angelici L, Piola M, Cavalleri T, et al. Effects of particulate matter exposure on multiple sclerosis hospital admission in Lombardy region, Italy. *Environ Res* 2016 ; 145 : 68-73.
66. Roux J, Bard D, Le Pabic E, et al. Air pollution by particulate matter PM10 may trigger multiple sclerosis relapses. *Environ Res* 2017 ; 156 : 404-10.
67. Jeanjean M, Bind MA, Roux J, et al. Ozone, NO2 and PM10 are associated with the occurrence of multiple sclerosis relapses. Evidence from seasonal multi-pollutant analyses. *Environ Res* 2018 ; 163 : 43-52.
68. Cortese A, Lova L, Comoli P, et al. Air pollution as a contributor to the inflammatory activity of multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* 2020 ; 17 : 334.
69. Palacios N, Fitzgerald KC, Hart JE, et al. Air pollution and risk of Parkinson's disease in a large prospective study of men. *Environ Health Perspect* 2017 ; 125 : 087011.
70. Toro R, Downward GS, van der Mark M, et al. Parkinson's disease and long-term exposure to outdoor air pollution: a matched case-control study in the Netherlands. *Environ Int* 2019 ; 129 : 28-34.
71. Liu R, Young MT, Chen JC, Kaufman JD, Chen H. Ambient air pollution exposures and risk of parkinson disease. *Environ Health Perspect* 2016 ; 124 : 1759-65.
72. Ritz B, Lee PC, Hansen J, et al. Traffic-related air pollution and Parkinson's Disease in Denmark: a case-control study. *Environ Health Perspect* 2016 ; 124 : 351-6.

73. Jo S, Kim YJ, Park KW, et al. Association of NO₂ and Other air pollution exposures with the risk of Parkinson Disease. *JAMA Neurol* 2021 ; 78 : 800-8.
74. Fleury V, Himsl R, Joost S, et al. Geospatial analysis of individual-based Parkinson's disease data supports a link with air pollution: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord* 2021 ; 83 : 41-8.
75. Nunez Y, Boehme AK, Weisskopf MG, et al. Fine Particle exposure and clinical aggravation in neurodegenerative diseases in New York State. *Environ Health Perspect* 2021 ; 129 : 27003.
76. Zanobetti A, Dominici F, Wang Y, Schwartz JD. A national case-crossover analysis of the short-term effect of PM_{2.5} on hospitalizations and mortality in subjects with diabetes and neurological disorders. *Environ Health Glob Access Sci Source* 2014 ; 13 : 38.
77. Froger C, Jolivet C, Budzinski H, et al. Pesticide residues in French soils: occurrence, risks, and persistence. *Environ Sci Technol* 2023 ; 57 : 7818-27.
78. Kab S, Spinosi J, Chaperon L, et al. Agricultural activities and the incidence of Parkinson's disease in the general French population. *Eur J Epidemiol* 2017 ; 32 : 203-16.
79. Jowaed A, Schmitt I, Kaut O, Wüllner U. Methylation regulates alpha-synuclein expression and is decreased in Parkinson's disease patients' brains. *J Neurosci* 2010 ; 30 : 6355-9.
80. Inserm. *Pesticides et santé – Nouvelles données*. Inserm, 2021. <https://www.inserm.fr/expertise-collective/pesticides-et-sante-nouvelles-donnees-2021>
81. Brenet A, Hassan-Abdi R, Soussi-Yanicostas N. Bixafen, a succinate dehydrogenase inhibitor fungicide, causes microcephaly and motor neuron axon defects during development. *Chemosphere* 2021 ; 265 : 128781.
82. Mesnage R, Teixeira M, Mandrioli D, et al. Use of shotgun metagenomics and metabolomics to evaluate the impact of glyphosate or roundup MON 52276 on the gut microbiota and serum metabolome of sprague-dawley rats. *Environ Health Perspect* 2021 ; 129 : 17005.
83. Rueda-Ruzafa L, Cruz F, Roman P, Cardona D. Gut microbiota and neurological effects of glyphosate. *Neurotoxicology* 2019 ; 75 : 1-8.
84. Crutzen PJ, Stoermer EF. The Anthropocene: a new epoch in earth's history, In: Brenner S, Lax G, Crutzen PJ, et al. *The Anthropocene: Politik—Economics—Society—Science*. Springer International Publishing, 2021.
85. Forster PM, Smith CJ, Walsh T, et al. Indicators of Global Climate Change 2022: annual update of large-scale indicators of the state of the climate system and human influence. *Earth Syst Sci Data* 2023 ; 15 : 2295-327.
86. Costello A, Abbas M, Allen A, et al. Managing the health effects of climate change: Lancet and University College London Institute for Global Health Commission. *Lancet* 2009 ; 373 : 1693-33.
87. Burke M, Gonzalez F, Baylis P, et al. Higher temperatures increase suicide rates in the United States and Mexico. *Nat Clim Change* 2018 ; 8 : 723-9.
88. Beyer RM, Manica A, Mora C. Shifts in global bat diversity suggest a possible role of climate change in the emergence of SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2. *Sci Total Environ* 2021 ; 767 : 145413.
89. Nurkolis F, Mayulu N, Yasmine N, Puspaningtyas DS, Taslim NA. Human activities and changes in the gut microbiome: a perspective. *Hum Nutr Metab* 2022 ; 30 : 200165.
90. Sumowski JF, Leavitt VM. Body temperature is elevated and linked to fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis, even without heat exposure. *Arch Phys Med Rehabil* 2014 ; 95 : 1298-302.
91. Romberg A, Ikonen A, Ruutiainen J, Virtanen A, Hämäläinen P. The effects of heat stress on physical functioning in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2012 ; 319 : 42-6.
92. Elser H, Parks RM, Moghavam N, et al. Anomalously warm weather and acute care visits in patients with multiple sclerosis: a retrospective study of privately insured individuals in the US. *PLoS Med* 2021 ; 18 : e1003580.
93. Amiri M, Peinkhofer C, Othman MH, De Vecchi T, Nersesjan V, Kondziella D. Global warming and neurological practice: systematic review. *PeerJ* 2021 ; 9 : e11941.
94. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005 ; 308 : 1635-8.
95. Lu K, Mahbub R, Fox JG. Xenobiotics: interaction with the Intestinal Microflora. *ILAR J* ; 56 : 218-27.
96. Zhu S, Jiang Y, Xu K, et al. The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *J Neuroinflammation* 2020 ; 17 : 25.
97. Lu L, Luo T, Zhao Y, Cai C, Fu Z, Jin Y. Interaction between microplastics and microorganism as well as gut microbiota: A consideration on environmental animal and human health. *Sci Total Environ* 2019 ; 667 : 94-100.
98. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's Disease. *Cell* 2016 ; 167 : 1469-80.e12.
99. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015 ; 30 : 350-8.
100. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord Soc* 2015 ; 30 : 1351-60.
101. Fitzgerald E, Murphy S, Martinson HA. Alpha-synuclein pathology and the role of the microbiota in Parkinson's disease. *Front Neurosci* 2019 ; 13 : 369.
102. Berer K, Mues M, Koutrolos M, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature* 2011 ; 479 : 538-41.
103. Trott S, King IL. An introduction to the microbiome and MS. *Mult Scler* 2018 ; 24 : 53-7.
104. Organisation mondiale de la santé. *Le Groupe tripartite et le PNUE valident la définition du principe « Une seule santé » formulée par l'OHHLE*. OMS, 2021. <https://www.who.int/fr/news/item/01-12-2021-tripartite-and-unep-support-ohhlep-s-definition-of-one-health>