

POUR UNE APPROCHE INTÉGRÉE DE LA SANTÉ CÉRÉBRALE

SCANTAMBURLO G (1), MAQUET P (2)

RÉSUMÉ : Le cerveau est un organe vital qui règle en partie notre homéostasie et régit nos interactions avec le monde (c'est-à-dire les environnements physiques, biologiques et sociaux). Un environnement sain et une société paisible et équitable assurent son développement normal et œuvrent au bien-être individuel (physique, mental, social et spirituel). Mais la santé cérébrale n'est jamais acquise et peut être détériorée, dès la conception et jusqu'au décès, par l'exposition à de multiples agents physiques, chimiques, biologiques, psychologiques et sociaux - l'exposome. Dans une perspective intégrée, cet article souligne la nécessité fondamentale de valoriser, promouvoir et protéger la santé du cerveau. Le défi actuel est de renforcer la sensibilisation, l'éducation et la recherche sur la santé cérébrale et prévenir les maladies neurologiques et psychiatriques.

MOTS-CLÉS : Santé cérébrale - Exposome - Prévention

FOR AN INTEGRATED APPROACH TO BRAIN HEALTH

SUMMARY : The brain is a vital organ that partly regulates our homeostasis and governs our interactions with the world (i.e. the physical, biological, and social environments). A healthy environment and a peaceful and equitable society ensure a normal brain development and promote individual (physical, mental, social, and spiritual) well-being. However, brain health is never certain and can be deteriorated, from conception until death, by exposure to multiple physical, chemical, biological, psychological, and social agents - the so-called exposome. From an integrated perspective, this article highlights the need to value, promote and protect brain health. The current challenge is to strengthen public awareness, education and research on brain health, in order to prevent neurological and psychiatric diseases.

KEYWORDS : Brain health - Exposome - Prevention

INTRODUCTION

Le rôle principal du cerveau est de générer, maintenir et mettre à jour un modèle du monde, qui permette à l'individu d'adapter son comportement aux contingences présentes et futures (1). Pour ce faire, le cerveau s'appuie sur les informations transmises en direct par les sens, les systèmes endocriniens et immunitaires, ainsi que sur les expériences antérieures, maintenues en mémoire dans son parenchyme. La pression adaptative a organisé le cerveau des mammifères en une hiérarchie récurrente de réseaux neuronaux, qui correspond à une architecture très particulière, appelée «petit monde» («small world»). Sa principale caractéristique est d'autoriser à la fois un traitement parallèle d'informations très spécialisées et la diffusion des informations importantes à l'ensemble du système (2). Cette organisation complexe permet donc d'agir vite et bien, en tenant compte des expériences passées, des contraintes du moment et des aspirations futures.

Les systèmes «petit monde» sont renommés pour leur résilience aux lésions focales épargnant leurs nœuds principaux (3), mais leur formation a un coût. Citons, en premier lieu, la délicate formation de connexions intercellulaires, tantôt locales, tantôt à grande distance : à l'échelle cellulaire, un cerveau de plusieurs

centimètres rend nécessaires des axones d'un ordre de grandeur 10.000 fois supérieur au corps cellulaire. Ces connexions synaptiques ne doivent être, *in fine*, ni trop rares, ni trop nombreuses et doivent assurer un traitement de l'information, énergétiquement sobre, sans pause, ni emballage (4). Ces phénomènes sont particulièrement importants pour notre espèce altricielle qui assure aux jeunes une période d'éducation de deux décennies au moins. Le deuxième écueil provient de la relative stabilité de ces réseaux eux-mêmes. Le stock neuronal se révèle en grande partie fini et déterminé dès la naissance. En effet, la neurogenèse adulte se limite chez l'homme, au mieux, à la première décennie et ne concerne que l'hippocampe et le bulbe olfactif (5). Le neurone fait donc face à un problème immense : garantir le bon fonctionnement de synapses souvent éloignées et toujours très énergivores, auxquelles il faut amener énergie, organelles et même des systèmes de production protéique «délocalisés» (6). Le moindre défaut de ces processus entraîne l'accumulation de produits, notamment protéiques, mal conformés, qui compromettent progressivement la santé du neurone (7). La troisième faiblesse du système nerveux central émane du besoin même de mettre à jour en permanence le modèle du monde, c'est-à-dire de la nécessaire plasticité des réseaux neuronaux (8). Cette plasticité doit servir l'adaptation du comportement à l'environnement, notamment social, de l'individu et éviter le développement de souffrances mentales, comme on en rencontre dans le stress post-traumatique.

Ces trois talons d'Achille expliquent la sensibilité du cerveau à de multiples aspects de notre environnement (récemment regroupés

(1) Service de Psychiatrie, CHU Liège, ULiège, Belgique.

(2) Service de Neurologie, CHU Liège, ULiège, Belgique.

sous le terme d'exposome) : qualité et quantité des aliments, carences, intoxications, pollution de l'air et de l'eau, pollution physique (sonore, lumineuse, rayonnements ionisants), infections, traumatismes mécaniques ou psychologiques, altérations des biorythmes, sédentarité, etc. (Figure 1). Le concept d'exposome intègre, dès la conception et tout le long de la vie, l'ensemble des expositions qui peuvent influencer la santé humaine, les changements pathologiques et les mécanismes induits (9). Les altérations des voies biochimiques centrales identifiées comprennent la libération d'hormones de stress, la production de neurotoxines, l'inflammation avec l'infiltration dans les tissus de cellules immunitaires activées et des dommages oxydatifs dans différents organes et le dérèglement de l'horloge circadienne (9).

Les symptômes et signes engendrés par ces facteurs pathologiques sont protéiformes. Il n'est donc pas étonnant que des sémantiques différentes se soient développées, selon que les déficits touchent les capacités motrices, sensorielles, mnésiques, affectives ou autres. De cette tour de Babel sont nées la neurologie et la psychiatrie, deux faces de la même pièce : les neurosciences cliniques. Leur défi est maintenant de développer une approche individuelle («precision medicine»), tenant compte du bagage génétique de chacun et de son exposome.

Étudier la notion d'exposome vise à développer des politiques d'information, de prévention et de santé publique mieux ciblées (10). En particulier, l'exposome module la santé cérébrale. Depuis 2022, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) propose de définir la santé cérébrale comme un état de fonctionnement du cerveau dans les domaines cognitif, sensoriel, socio-émotionnel, comportemental et moteur, permettant à une personne de réaliser son plein potentiel indépendamment de la présence ou de l'absence de troubles (11). Les interactions continues entre différents déterminants et le contexte individuel d'une personne conduisent à une adaptation de la structure et du fonctionnement du cerveau (12).

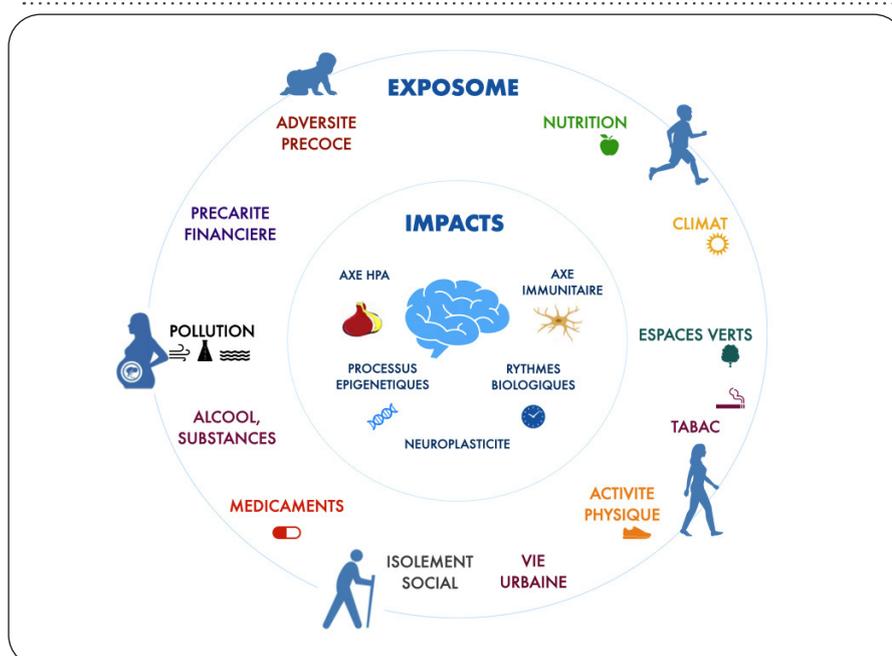
De ce vaste programme, le présent article ne présente que quelques exemples paradigmatiques. Les autres aspects seront, au besoin, développés dans d'autres contributions à ce journal.

1.000 PREMIERS JOURS ET SANTÉ CÉRÉBRALE

IMPORTANCE DE LA SÉCURITÉ AFFECTIVE

Un principe important du développement du cerveau est la notion de périodes sensibles (13).

Figure 1. Exposome : ensemble des expositions à des facteurs de risque environnementaux tout au long de la vie et impacts au niveau des systèmes nerveux, endocrinien et immunitaire



Les périodes sensibles peuvent être décrites comme des fenêtres de développement limitées dans le temps au cours desquelles les expositions environnementales ont un effet prononcé sur la fonctionnalité et l'organisation des circuits neuronaux et du comportement en raison d'une plasticité accrue (14). Ces circuits impliquent, notamment, la régulation de la peur et du stress, les processus cognitifs supérieurs, la cognition sociale et le traitement de la récompense. Les enjeux de ces périodes sont considérables pour la santé globale (physique et psychique).

Ces fenêtres critiques, comme la petite enfance, la puberté ou la grossesse, sont capitales. La période des premiers 1.000 jours, entre la fécondation et l'explosion du langage vers la troisième année, est cruciale. À travers les interactions précoces, le regard et la parole, cette période constitue le soubassement de la construction de l'identité de l'enfant, de la représentation de soi dans la famille et de l'identité sociale (15).

Dans cette optique bioévolutive, les facteurs de risque comprennent diverses causes de stress sévère pendant l'enfance, notamment la maltraitance, les abus, la violence, la négligence, la séparation ou la perte d'un parent. Ils se chevauchent avec la précarité sociale, les logements inadéquats, la déculturation et les différentes formes de pollution (16).

Les facteurs de protection impliquent de diminuer le stress psycho-social, d'augmenter les lieux de paroles et les activités d'apaisement comme le sport, l'art et la musique (15). Ils sont liés à une prévention éducative, culturelle et à la lutte contre les inégalités.

ADVERSITÉ PRÉCOCE ET VULNÉRABILITÉ AUX MALADIES PSYCHIATRIQUES

Les maltraitements dans l'enfance ou le stress de la vie précoce constituent un des facteurs de risque les plus importants pour de nombreux types de troubles psychiatriques (17). Les personnes maltraitées dans l'enfance développent, généralement, des troubles psychiatriques à un âge plus précoce, ont une évolution plus pernicieuse, présentent davantage de comorbidités, déclinent une plus grande gravité des symptômes et réagissent moins favorablement aux traitements (17).

La maltraitance infantile est associée à des effets substantiels sur la structure, la fonction, la connectivité et l'architecture du réseau cérébral (17). Elle entraîne une cascade de transformations moléculaires et neurobiologiques qui distinguent les patients adultes ayant des

antécédents de maltraitance des adultes non maltraités.

Les données actuelles suggèrent que les expériences négatives précoces altèrent les processus de plasticité pendant les périodes sensibles du développement et affectent l'interaction fonctionnelle régulière des réseaux neuronaux corticaux et sous-corticaux. L'exposition à l'adversité précoce est associée à des dysrégulations durables des processus cognitifs soutenus par les régions cérébrales sensibles aux hormones de stress : l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal (18). Le modèle du cycle de vie du stress souligne l'importance de prendre en compte le moment où l'adversité a débuté, car ces régions cérébrales suivent des trajectoires de développement distinctes (19). Il apparaît, ainsi, des périodes sensibles spécifiques au cours desquelles la maltraitance est associée aux altérations les plus significatives de la structure et de la fonction (18).

La maltraitance infantile semble entraîner des adaptations neuroplastiques qui peuvent protéger un enfant vivant dans des conditions abusives, en atténuant le traitement sensoriel d'expériences négatives spécifiques (16). Ces phénomènes favoriseraient un développement inadapté, avec des conséquences négatives sur la santé mentale et physique des individus exposés plus tard dans la vie (16).

En outre, la maltraitance est supposée produire des changements biologiques durables par le biais d'une série de modifications épigénétiques ou d'interactions gène × expérience × développement, qui seront également spécifiques au sous-type de maltraitance (17).

Les périodes sensibles constituent des fenêtres d'opportunité pour des interventions précoces dans une optique de prévention et appréhender des cascades développementales pour conceptualiser la physiopathologie et guider la médecine de précision à tout âge (14).

POLLUTION, DÉVELOPPEMENT ET FONCTIONNEMENT CÉRÉBRAL

POLLUTION DE L'AIR ET DÉVELOPPEMENT CÉRÉBRAL

Prouver le lien causal entre pollution de l'air et altération du développement cérébral n'est pas chose facile. Les études épidémiologiques se fondent sur des corrélations entre différentes variables et en distinguent difficilement l'effet propre. Par exemple, comment démêler les

effets de la pollution de ceux du niveau économique ? Les populations les moins aisées habitent le plus souvent les régions les plus polluées. Ainsi, on sait que le développement cognitif est d'autant plus compromis que la gestation et le début de la vie s'effectuent à proximité de routes principales au trafic routier soutenu (19). Les enfants de Mexico City, soumis à des niveaux de pollution aérienne très supérieurs aux recommandations de l'OMS, montrent des difficultés significatives d'attention, de mémoire à court terme, d'habiletés sociales et de mémoire sémantique (20, 21). Leur IRM cérébrale se caractérise par une atrophie des voies blanches temporales et pariétales (22) et montre, dans la moitié des cas, des hyperintensités de la substance blanche frontale (23). Les mêmes constatations sont relevées chez des chiots élevés à Mexico City et soumis à des niveaux élevés de pollution aérienne (20). Le mécanisme pathogénique semble faire intervenir une inflammation chronique, systémique (22) et intrathécale (24-27).

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET DÉVELOPPEMENT CÉRÉBRAL

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont largement présents dans les produits de grande consommation et donc, dans notre environnement de vie et de travail. Les PE sont présents dans les pesticides, les médicaments, les cosmétiques ou les détergents (alkyl phénols, parabènes), les plastiques ou les matériaux en contact avec les aliments (phtalates, bisphénol A, PFAS) ou des matériaux divers comme les retardateurs de flamme bromés (28). Durant les périodes sensibles de développement, l'exposition à de faibles doses aux PE pourrait résulter en des dommages permanents pour le cerveau et affecter la qualité de vie, les capacités d'apprentissage, la mémoire ou le comportement (29).

Les PE agissent sur de multiples cibles biologiques et perturbent la signalisation des hormones liées au développement du cerveau et à la gestion de l'anxiété. En particulier, l'hypothalamus, le cortex cérébral et l'hippocampe sont fortement impliqués dans la régulation neuroendocrine et sont les régions les plus vulnérables aux PE (30). Les effets neurotoxiques des PE dépendent principalement du type de PE, du timing d'exposition, de la dose et de la durée. Leurs effets sont multiples et engendrent une perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien qui joue un rôle essentiel dans la différenciation sexuelle du cerveau (30). En outre, les PE pourraient engendrer une altération des

taux sanguins, du transport ou des récepteurs de certains neurotransmetteurs, incluant la dopamine, la sérotonine, le glutamate et l'acide aminobutyrique. Un mécanisme d'action possible de leurs effets neurotoxiques impliquerait les voies immuno-inflammatoires et des dysfonctions mitochondriales (30). Les PE affectent également les taux de calcium, la croissance dendritique et la transmission synaptique.

Par ailleurs, les effets des PE peuvent être différés dans le temps chez un individu et se transmettre sur plusieurs générations à travers des remaniements épigénétiques (28).

POLLUTION ET MALADIES NEUROLOGIQUES DÉGÉNÉRATIVES

Les observations obtenues chez l'enfant sont loin d'être isolées : près de la moitié des jeunes adultes de Mexico City (âge moyen 18 ans) obtiennent des scores équivalents à ceux de patients MCI («Mild Cognitive Impairment») atteints de la maladie d'Alzheimer (31). Près de la moitié des cerveaux de jeunes citoyens de Mexico City (âge moyen 18 ans) présentent des signes de dégénérescence neurofibrillaire et des plaques amyloïdes diffuses (32), deux constatations rarissimes à cet âge, similaires à celles de la maladie d'Alzheimer. Les individus porteurs d'APOE ε4 montrent une détérioration cognitive plus marquée (31) et l'examen de cerveaux d'individus porteurs d'APOE ε4 présentent davantage d'anomalies neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer (32).

D'autres maladies neurodégénératives sont suspectes d'être favorisées par la pollution. Ainsi, la maladie de Parkinson est particulièrement prévalente dans les populations rurales, exposées à des pesticides (33). La toxicité des pesticides pour les neurones dopaminergiques est connue (34) mais, plus largement, l'exposition aux solvants, métaux lourds et microplastiques est suspecte d'expliquer l'augmentation de la prévalence de la maladie de Parkinson (35), au point que des confrères appellent à un criblage systématique des effets néfastes des composés industriels sur la santé cérébrale (36, 37).

POLLUTION DE L'AIR ET MALADIES PSYCHIATRIQUES

Une étude de cohorte prospective à grande échelle (389.115 participants) suggère que l'exposition conjointe à long terme à de multiples polluants atmosphériques à faibles concentrations est associée à une augmentation du risque de dépression et de troubles liés à l'anxiété (38).

Les concentrations annuelles en particules d'un diamètre aérodynamique de 2,5 µm ou moins (PM 2,5), les particules d'un diamètre aérodynamique compris entre 2,5 µm et 10 µm (PM 10), le dioxyde d'azote (NO₂), et l'oxyde nitrique (NO), ont été estimées à partir de l'adresse résidentielle de chaque participant. Les courbes exposition-réponse ont montré des associations non linéaires, avec des pentes plus fortes à des niveaux plus faibles et des tendances en plateau à des niveaux d'exposition plus élevés. D'autres auteurs soutiennent l'hypothèse d'une association entre l'exposition à long terme aux PM 2,5 et la dépression, ainsi que les hypothèses d'associations possibles entre l'exposition à long terme aux PM 2,5 et l'anxiété et entre l'exposition à court terme aux PM 10 et le suicide (39). En Chine, plusieurs études ont mis en évidence des associations entre l'exposition à court terme à la pollution atmosphérique et les hospitalisations ou les consultations externes pour dépression et anxiété (40).

Des concentrations plus élevées d'exposition résidentielle au NO₂ et au NOx pendant l'enfance ont été associées à un risque élevé de développement ultérieur de schizophrénies. Les associations restent significatives, après ajustement des principaux facteurs confondants, notamment la situation socio-économique des parents, leurs antécédents de maladie mentale et le degré d'urbanisation (41). La pollution de l'air prénatal serait également associée à la vulnérabilité aux troubles du spectre de l'autisme (42).

Les normes de qualité de l'air de nombreux pays étant encore bien supérieures aux dernières lignes directrices de l'Organisation Mondiale de la Santé pour la qualité de l'air, des réglementations plus strictes en matière de contrôle de la pollution de l'air devraient être mises en œuvre dans le cadre de l'élaboration des politiques futures.

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET MALADIES PSYCHIATRIQUES

Les effets néfastes des perturbateurs endocriniens (PE) sur le cerveau, même à faibles doses, sont polymorphes. Ils pourraient être associés au risque de développer des pathologies psychiatriques, comme les dépressions (43), les troubles anxieux (44), les schizophrénies ou les comportements suicidaires (45).

Des études expérimentales et épidémiologiques ont établi à plusieurs reprises un lien entre, d'une part, l'exposition au bisphénol A pendant le développement et, d'autre part, des perturbations socio-émotionnelles et des déficits

cognitifs et ce, même à faibles doses. L'exposition au bisphénol A au cours du développement modifie la liaison de l'ocytocine à son récepteur d'une manière spécifique au sexe et des régions qui coordonnent un large éventail de comportements reproductifs et socio-émotionnels sexuellement dimorphes (46).

À Mexico City, des concentrations plasmatiques de butyl-benzyl-phthalate significativement plus importantes ont été rapportées chez des patients atteints de dépression comparés à un groupe témoin (42). Ces taux sériques suivent un caractère dimorphique, avec des niveaux plus importants chez les femmes. Modulant différents gènes hormono-dépendants, les phtalates suppriment, notamment, l'expression du gène de l'aromatase, responsable de la synthèse de l'oestradiol, impliqué dans la régulation de multiples systèmes et aux propriétés antidépressives. Les caractéristiques lipophiles des phtalates pourraient favoriser leur migration au niveau du système nerveux et induire des dommages neuronaux importants. En outre, l'exposition aux phtalates et à d'autres PE au début de la vie peut affecter la fonction neuronale en raison de l'altération du profil de méthylation dans le cerveau.

Par ailleurs, l'augmentation de l'incidence des troubles neurodéveloppementaux, tels que les troubles du spectre de l'autisme ou le trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) est aujourd'hui associée à l'exposition aux PE (30). Des études récentes renforcent l'hypothèse selon laquelle l'exposition *in utero* au diethylstilbestrol, ainsi qu'aux œstrogènes et progestatifs synthétiques, contribue à la pathogenèse des troubles psychiatriques (45).

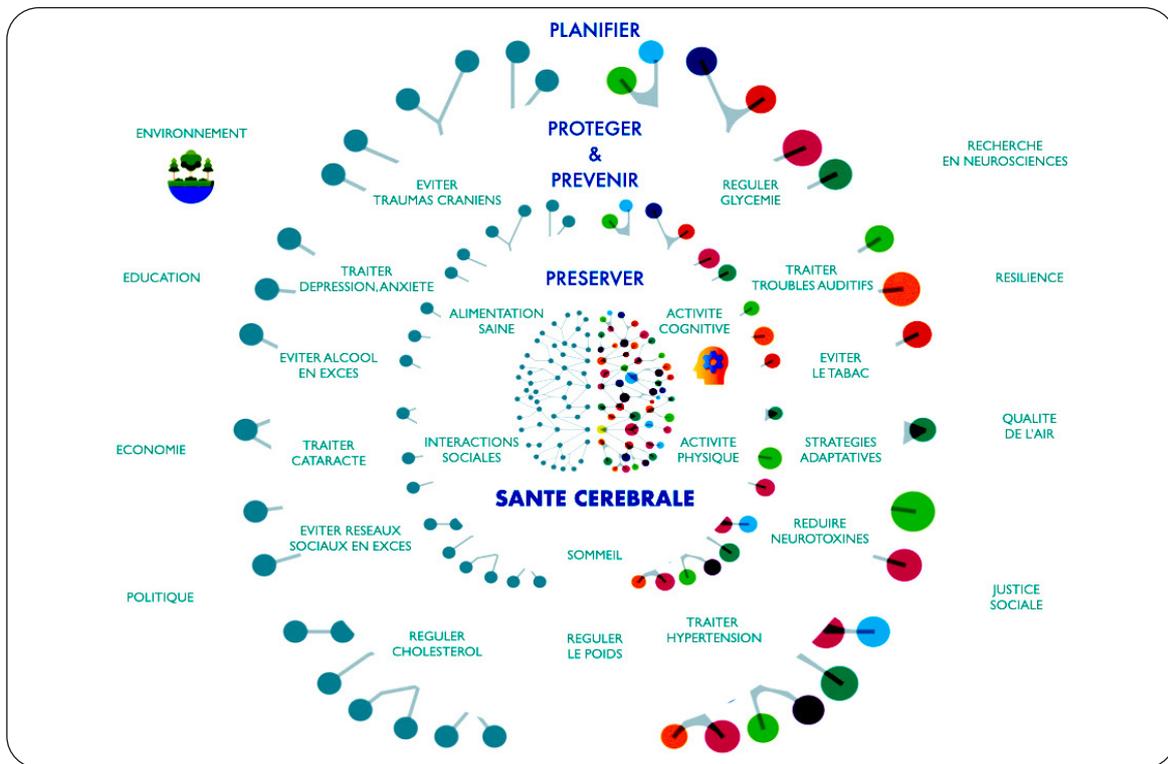
DISCUSSION ET CONCLUSION

PRENDRE SOIN DE LA SANTÉ CÉRÉBRALE

Le cerveau et sa santé jouent un rôle crucial dans tous les aspects de la vie. Il est essentiel au bien-être individuel (physique, mental, social et spirituel) ainsi qu'au développement durable d'une société équitable, fonctionnelle et productive (47).

L'OMS reconnaît cinq facteurs déterminants pour la santé cérébrale (santé physique, environnements sains, sécurité et sûreté, apprentissage et lien social, accès à des services de qualité) (11). Tout au long de la vie (du stade prénatal à la sénescence), de nombreux facteurs contribuent à déterminer et influencer la santé cérébrale (Figure 2). L'Académie Européenne

Figure 2. Préservation, protection, prévention et planification de la santé cérébrale. Adapté de (12)



de Neurologie a regroupé ces facteurs dans trois catégories : la préservation (comportements et facteurs qui favorisent la résilience cérébrale), la protection/prévention (vis-à-vis des facteurs qui diminuent la résilience cérébrale) et la planification (facteurs tels que l'accès à l'éducation, les environnements, les stratégies de recherche et les conditions socio-économiques) (12).

La clé d'une santé cérébrale optimale réside idéalement dans l'adoption d'une approche intégrative qui englobe tous ces facteurs. Les interventions préventives peuvent varier, allant de mesures très générales et basées sur la population à des mesures plus spécifiques (ciblées) basées sur l'individu.

À l'instar du plan suisse pour la santé cérébrale (12), des initiatives globales se développent à travers le monde pour promouvoir la santé du cerveau et la prévention des troubles cérébraux à tous les stades de la vie. Il est aujourd'hui fondamental de renforcer la sensibilisation, l'éducation et la recherche sur la santé cérébrale, sur les mécanismes des maladies cérébrales et sur les possibilités de les prévenir. Ces programmes visent à établir une approche de santé publique centrée sur la personne, intégrée, coordonnée, basée sur des synergies

nouvelles et fortes entre les professionnels de la santé, les scientifiques, les patients, les soignants, les assureurs et les parties prenantes commerciales, sociétales et gouvernementales, et mettant l'accent sur les perspectives de genre, l'équité et les droits de l'homme (12).

PROMOUVOIR LA RECHERCHE EN NEUROSCIENCES

L'approche de la maladie par l'exposome englobe une perspective de parcours de vie, depuis la conception, et l'étude du rôle joué par toutes les expositions subies par les individus au cours de leur vie. Il s'agit, notamment, des inégalités sociales et des influences psychosociales, en plus des expositions chimiques, biologiques et physiques. L'importance des expositions précoces dans une perspective de parcours de vie conduit à des implications politiques, c'est-à-dire à investir davantage dans les différentes formes de capital (social, économique, culturel) au début de la vie (9, 12, 15). La connaissance sur les troubles cérébraux, les déterminants de la santé cérébrale et la médecine préventive/individualisée est encore incomplète.

Les quelques exemples décrits plus haut illustrent à quel point la santé cérébrale est sensible à notre environnement, autant qu'elle résulte de notre bagage génétique. Ne serait-il pas souhaitable de prévenir les pathologies liées à notre environnement, plutôt que d'en subir les conséquences ? Ne devrions-nous pas mieux prédire les pathologies auxquelles nous expose l'interaction de notre génome avec notre environnement ? Ne devrions-nous pas penser la médecine comme davantage préventive que curative ? Répondre positivement revient à enfoncer une porte ouverte mais reste, pour l'heure, un vœu pieux.

Les systèmes qui régissent notre santé cérébrale sont multiples et complexes, c'est-à-dire, souvent non linéaires. Leur comportement est donc souvent difficile à prédire. La seule issue est d'en apprendre davantage sur leurs tenants et aboutissants, c'est-à-dire de privilégier la recherche en neurosciences, fondamentale comme clinique. L'accumulation de données solides et quantifiées nourrira des systèmes d'intelligence artificielle (IA), sans doute le moyen le plus sûr d'identifier les solutions les plus adaptées dans un monde en transformation rapide, si du moins elle reste l'apanage d'une recherche publique libre de droits («l'open science»).

BIBLIOGRAPHIE

1. Friston K, Moran R, Nagai Y, et al. World model learning and inference. *Neural Netw* 2021;**144**:573-90.
2. Bullmore E, Sporn O. Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 2009;**10**:186-98.
3. Albert R, Jeong H, Barabasi AL. Error and attack tolerance of complex networks. *Nature* 2000;**406**:378-82.
4. Attwell D, Laughlin SB. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;**21**:1133-45.
5. Kempermann G, Gage FH, Aigner L, et al. Human adult neurogenesis: evidence and remaining questions. *Cell Stem Cell* 2018;**23**:25-30.
6. Yerbury JJ, Ooi L, Dillin A, et al. Walking the tightrope: proteostasis and neurodegenerative disease. *J Neurochem* 2016;**137**:489-505.
7. Pohl C, Dikic I. Cellular quality control by the ubiquitin-proteasome system and autophagy. *Science* 2019;**366**:818-22.
8. Kolb B, Harker A, Gibb R. Principles of plasticity in the developing brain. *Dev Med Child Neurol* 2017;**59**:1218-23.
9. Vineis P, Barouki R. The exposome as the science of social-to-biological transitions. *Environ Int* 2022;**165**:107312.
10. Vidal C. (2023) L'envers des mots: l'exposome. The conversation 2023. Disponible en ligne : <https://theconversation.com/envers-des-mots-exposome-214985> (consulté le 7 avril 2024).
11. WHO. Optimizing brain health access across the life course: WHO position paper; WHO: Geneva, Switzerland 2022. Disponible en ligne: <https://www.who.int/publications/item/9789240054561> (consulté le 7 avril 2024).
12. Bassetti C, Heldner M, Adorjan K, et al. The Swiss Brain Health Plan 2023-2033. *Clin Transl Neurosci* 2023;**7**:38.
13. Rek R, Dias B, Nelson CA, et al. Critical period regulation across multiple timescales. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;**117**:23242-51.
14. Uhlhaas P, Davey G, Mehta UM, et al. Towards a youth mental health paradigm: a perspective and roadmap. *Mol Psychiatry* 2023;**28**:3171-81.
15. Cyrulnik B. Pour une prévention culturelle et éducative. In: *Pour une nouvelle psychiatrie*. Eds Odile Jacob Paris: 2023, pp15-20.
16. Hoz N, Berhe O, Sacu S, et al. Early social adversity, altered brain functional connectivity, and mental health. *Biological Psychiatry* 2023;**93**:430-41.
17. Teicher M, Gordon JB, Nemeroff CB, et al. Recognizing the importance of childhood maltreatment as a critical factor in psychiatric diagnosis, treatment, research, prevention and education. *Mol Psychiatry* 2022;**27**:1331-8.
18. Raymond C, Marin MF, Wolosianski V, et al. Early childhood adversity and HPA axis activity in adulthood: the importance of considering minimal age of exposure. *Psychoneuroendocrinology* 2021;**124**:105042.
19. Harris MH, Gold D, Rifas-Shiman S, et al. Prenatal and childhood traffic-related air pollution exposure and childhood executive function and behavior. *Neurotoxicol Teratol* 2016;**57**:60-70.
20. Calderón-Garcidueñas L, Mora-Tiscareño A, Ontiveros E, et al. Air pollution, cognitive deficits and brain abnormalities: a pilot study with children and dogs. *Brain Cogn* 2008;**68**:117-27.
21. Calderón-Garcidueñas L, Mora-Tiscareño A, Franco-Lira M, et al. Decreases in short term memory, iq, and altered brain metabolic ratios in urban apolipoprotein ε4 children exposed to air pollution. *J Alzheimers Dis* 2015;**45**:757-70.
22. Calderón-Garcidueñas L, Engle R, Mora-Tiscareño A, et al. Exposure to severe urban air pollution influences cognitive outcomes, brain volume and systemic inflammation in clinically healthy children. *Brain Cogn* 2011;**77**:345-55.
23. Calderón-Garcidueñas L, Reynoso-Robles R, Vargas-Martinez J, et al. Prefrontal white matter pathology in air pollution exposed Mexico City young urbanites and their potential impact on neurovascular unit dysfunction and the development of Alzheimer's disease. *Environ Res* 2016;**146**:404-17.
24. Calderón-Garcidueñas L, Solt AC, Henriquez-Roldan C, et al. Long-term air pollution exposure is associated with neuroinflammation, an altered innate immune response, disruption of the blood-brain barrier, ultrafine particulate deposition, and accumulation of amyloid β-42 and α-synuclein in children and young adult. *Toxicol Pathol* 2008;**36**:289-310.
25. Calderón-Garcidueñas L, Vojdani A, Blaurock-Busch E et al. Air pollution and children: Neural and tight junction antibodies and combustion metals, the role of barrier breakdown and brain immunity in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis* 2015;**43**:1039-58.
26. Calderón-Garcidueñas L, Reynoso-Robles R, Perez-Guillé B, et al. Combustion-derived nanoparticles, the neuroenteric system, cervical vagus, hyperphosphorylated alpha synuclein and tau in young Mexico City residents. *Environ Res* 2017;**159**:186-201.
27. González-Maciél A, Reynoso-Robles R, Torres-Jardon R, et al. Combustion-derived nanoparticles in key brain target cells and organelles in young urbanites: culprit hidden in plain sight in alzheimer's disease development. *J Alzheimers Dis* 2017;**59**:189-208.
28. Fudvoye J, Franssen D, Naveau E, et al. La perturbation endocrinienne : entre enjeux de recherche, enjeux de santé publique et enjeux de pratique quotidienne. *Rev Med Liege* 2014;**69** (N Special):25-30.

29. Grandjean P, Landrigan P. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol* 2014;**13**:330-8.
30. Ramírez V, Gálvez-Ontiveros Y, González-Domenech P, et al. Role of endocrine disrupting chemicals in children's neurodevelopment. *Environ Res* 2022;**203**:111890.
31. Calderón-Garcidueñas L, Gonzalez-Maciél A, Reynoso-Robles R et al. Hallmarks of Alzheimer disease are evolving relentlessly in Metropolitan Mexico City infants, children and young adults. APOE4 carriers have higher suicide risk and higher odds of reaching NFT stage V at ≤ 40 years of age. *Environ Res* 2018;**164**:475-87.
32. 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.
33. Van Maele-Fabry G, Hoet P, Vilain F, Lison D. Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Int* 2012;**46**:30-43.
34. Islam MS, Azim F, Saju H, et al. Pesticides and Parkinson's disease: current and future perspective. *J Chem Neuroanat* 2021;**115**:101966.
35. Calderón-Garcidueñas L. Parkinson disease and air pollution: does what we breathe matter? *Nat Rev Neurol* 2021;**17**:467-8.
36. Shan L, Heusinkveld H, Paul KC, et al. Towards improved screening of toxins for Parkinson's risk. *NPJ Parkinsons Dis* 2023;**19**:169.
37. Bloem BR, Boonstra TA, Elbaz A, Vermeulen RC. Glyphosate and neurotoxicity - a call for scientific renewal. *Nat Rev Neurol* 2024;**20**:131-2.
38. Teng Yang BD, Wang J, Huang J, Li G. Long-term exposure to multiple ambient air pollutants and association with incident depression and anxiety. *JAMA Psychiatry* 2023;**80**:305-13.
39. Braithwaite I, Zhang S, Kirkbride JB, et al. Air Pollution (particulate matter) exposure and associations with depression, anxiety, bipolar, psychosis and suicide risk: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2019;**127**:126002.
40. Gu X, Guo T, Si Y, et al. Association between ambient air pollution and daily hospital admissions for depression in 75 Chinese cities. *Am J Psychiatry* 2020;**177**:735-43.
41. Antonsen S, Mok PLH, Webb R, et al. Exposure to air pollution during childhood and risk of developing schizophrenia: a national cohort study. *Lancet Planet Health* 2020;**4**:e64-73.
42. Yu X, Rahman MM, Carter S, et al. Prenatal air pollution, maternal immune activation and autism spectrum disorder. *Environ Int* 2023;**179**:108148.
43. Segovia-Mendoza M, Palacios-Arreola M, Pavon L, et al. Environmental pollution to blame for depressive disorder? *J Environ Res Public Health* 2022;**19**:1737.
44. Wiersielis K, Samuels B, Roepke TA. Perinatal exposure to bisphenol A at the intersection of stress, anxiety and depression. *Neurotoxicol Teratol* 2020;**79**:106884.
45. Soyer-Gobillard M, Gaspari L, Courtet P et al. Diethylstilbestrol and autism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;**13**:1034959.
46. Witchev S, Fuchs J, Patisaul HB. Perinatal bisphenol A (BPA) exposure alters brain oxytocin receptor (OTR) expression in a sex- and region- specific manner: A CLARITY-BPA consortium follow-up study. *Neurotoxicology* 2019;**74**:139-48.
47. Owolabi MO, Leonardi M, Bassetti C. Global synergistic actions to improve brain health for human development. *Nat Rev Neurol* 2023;**19**:371-83.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Scantamburlo G, Service de Psychiatrie, CHU Liège, Belgique.
Email : Gabrielle.Scantamburlo@uliege.be