

# Syndrome de sensibilité chimique multiple, une approche intégrative pour identifier les mécanismes physiopathologiques

SYNTHÈSE

## **AUTEURS**

Gaétan Carrier, ing., Ph. D. en santé publique, option toxicologie  
Médecin spécialiste, Unité Évaluation et soutien à la gestion des risques  
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec  
Médecin spécialiste en médecine du travail  
Professeur associé, École de santé publique de l'Université de Montréal

Marie-Ève Tremblay, Ph. D., professeure associée  
Canada Research Chair (Tier II) of Neurobiology of Aging and Cognition  
Division of Medical Sciences, Université de Victoria  
Professeure associée affiliée, Biochemistry and Molecular Biology Department, University of British Columbia  
Professeure adjointe, département de médecine moléculaire, Université Laval  
Adjunct professor, Neurology and Neurosurgery Department, Université McGill

Rollande Allard, M.D., B. Sc. en biochimie, Certificat en santé au travail  
Médecin-conseil, Unité Évaluation et soutien à la gestion des risques  
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

## **SOUS LA COORDINATION DE**

Médecin spécialiste, Unité Évaluation et soutien à la gestion des risques  
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec  
Gaétan Carrier, ing., Ph. D. en santé publique, option toxicologie  
Médecin spécialiste en médecine du travail  
Professeur associé, École de santé publique de l'Université de Montréal

## **RÉVISEURS SCIENTIFIQUES EXTERNES**

Serge Marquis, M.D., M. en médecine du travail  
Médecin spécialiste en santé communautaire, Institut de formation en thérapie comportementale

Johannes Frasnelli, Postdoctorat en neuropsychologie, Postdoctorat en neurosciences cognitives  
Professeur titulaire au Département d'anatomie  
Titulaire de la chaire de recherche en neuroanatomie chimiosensorielle, Université du Québec à Trois-Rivières  
Codirecteur du Groupe de recherche CogNAC – Cognition, Neurosciences, Affect et Comportement

Robert Dantzer, Ph. D. en neurosciences comportementales  
Docteur-vétérinaire, docteur ès sciences  
Professeur, Department of Symptom Research, Division of Internal Medicine, MD Anderson Cancer Center, Université du Texas, Houston  
Professeur adjoint, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, UT Health Science Center, Houston  
Professeur adjoint, Rice University, Houston  
Directeur de recherches, Institut national de la recherche agronomique  
Directeur de l'Unité de recherches de neurobiologie intégrative, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Bordeaux  
Professeur, Université du Texas, Houston

## **RÉVISEUSE SCIENTIFIQUE INTERNE**

Lise Laplante, M.D., M. Sc.  
Médecin-conseil, Unité Évaluation et soutien à la gestion des risques  
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

## **RÉVISION LINGUISTIQUE ET MISE EN PAGE**

Katia Raby, agente administrative  
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

*Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.*

*Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : [droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca](mailto:droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca).*

*Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.*

Dépôt légal – 2<sup>e</sup> trimestre 2021  
Bibliothèque et Archives nationales du Québec  
ISBN : 978-2-550-89655-5 (PDF rapport principal)  
ISBN : 978-2-550-88675-4 (PDF de la synthèse)

© Gouvernement du Québec (2021)

## Table des matières

<b>Liste des figures</b> .....	<b>III</b>
<b>Messages clés</b> .....	<b>1</b>
<b>Sommaire</b> .....	<b>2</b>
<b>1 Contexte-mandat</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Introduction</b> .....	<b>3</b>
2.1 Description du syndrome SCM et identification des cas .....	3
2.2 Problématique.....	5
<b>3 Épidémiologie</b> .....	<b>5</b>
3.1 Prévalence .....	5
3.2 Comorbidités.....	5
<b>4 Approche utilisée</b> .....	<b>5</b>
<b>5 Méthodologie</b> .....	<b>6</b>
5.1 Recension des publications sur le syndrome SCM dans la littérature scientifique de 1954 à aujourd’hui .....	6
5.2 Analyse critique de la littérature scientifique portant sur la SCM .....	6
<b>6 Résultats de l’analyse de la littérature scientifique sur l’ensemble des hypothèses proposées</b> .....	<b>7</b>
6.1 Hypothèses toxicophysiologiques avant les années 2000.....	7
6.1.1 Hypothèse neurobiologique.....	7
6.1.2 Hypothèse immunologique .....	9
6.2 Hypothèses toxicophysiologiques après les années 2000 .....	9
6.2.1 Hypothèse immunologique revisitée.....	10
6.2.2 Hypothèse de la perturbation de l’homéostasie oxydative .....	13
6.2.3 Hypothèse de la neuroinflammation .....	15
6.2.4 Hypothèse olfactive : sensibilité accrue aux odeurs ou dysfonctionnement des structures neuronales impliquées dans le sens de l’odorat .....	22
6.2.5 Hypothèse génétique.....	36
6.3 Hypothèse psychogénique .....	37
6.4 Hypothèse de l’anxiété chronique comme facteur causal du syndrome SCM.....	38
6.4.1 Présentation clinique du syndrome SCM .....	38
6.4.2 Hypothèse .....	38
6.4.3 Objectif général.....	38
6.4.4 Objectifs spécifiques.....	38
6.4.5 Méthodologie .....	38
6.4.6 Résultats .....	39
<b>7 Discussion</b> .....	<b>42</b>

<b>8 Conclusion</b> .....	<b>43</b>
<b>9 Pistes de solution et recommandations</b> .....	<b>44</b>
<b>10 Bibliographie</b> .....	<b>44</b>

Le rapport complet, le sommaire et les annexes de cette synthèse sont disponibles à  
l'adresse suivante : [www.inspq.qc.ca/publications/2729](http://www.inspq.qc.ca/publications/2729)

## Annexes

Présentation générale du contenu et de la structure du rapport complet

Tableaux et figures

## Liste des figures

Figure 1	Diagramme du processus de sélection des articles .....	6
Figure 2	Représentation du système limbique à l'intérieur du cerveau.....	8
Figure 3	Communication entre les systèmes centraux du cerveau et d'autres systèmes du corps.....	10
Figure 4	Innervation du nerf olfactif (NC-I) et du nerf trijumeau (NC-V).....	22

## Messages clés

Le *syndrome de sensibilité chimique multiple* (SCM) est un trouble chronique, caractérisé par de multiples symptômes récurrents non spécifiques, provoqués ou exacerbés lors d'une exposition à des odeurs présentes dans l'environnement à de faibles concentrations, des concentrations qui sont tolérées par la majorité des gens.

Chez les personnes touchées de façon plus sévère, cette atteinte chronique affecte le fonctionnement normal au quotidien et produit des invalidités sociales et professionnelles.

Les diverses enquêtes épidémiologiques montrent un large éventail de la prévalence de la SCM dans la population générale, variant de 0,5 à 3 %, lorsque ce trouble est diagnostiqué par un médecin. Cette prévalence peut atteindre de 7,5 à 32 % pour les cas autodéclarés.

Au Canada, le nombre de consultations médicales des personnes atteintes du syndrome de sensibilité chimique multiple (SCM) est largement supérieur à celui d'une population comparable.

Dans ce contexte, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a confié à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) le mandat de produire un avis scientifique portant sur l'état des connaissances au sujet des divers aspects scientifiques et médicaux de la SCM.

Une analyse exhaustive de plus de 4 000 articles de la littérature scientifique en a découlé et a permis de dégager les constats suivants :

- Depuis les années 2000, les avancées réalisées en neurosciences et dans les techniques de mesure des paramètres biologiques et de l'imagerie cérébrale fonctionnelle ont apporté de nouveaux éléments permettant de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la SCM. Ces avancées confirment que le psychique est absolument indissociable du biologique et du social.
- Les personnes atteintes voient les odeurs comme une menace à leur santé, et la détection de celles-ci provoque chez elles des symptômes de stress aigu, qui se manifestent par des malaises qu'elles attribuent aux produits chimiques associés à l'odeur.

- Cette cascade de réactions provoque et maintient des altérations biologiques du fonctionnement normal de l'organisme dans les systèmes immunitaire, endocrinien et nerveux.
- Le système nerveux est altéré principalement dans les structures du système limbique impliqué dans l'émotion, l'apprentissage et la mémoire.
- L'ensemble des altérations observées explique la chronicité et la polysymptomatologie rapportées par les personnes atteintes de SCM : altération de l'humeur et des fonctions cognitives, troubles du sommeil, fatigue, perte de motivation et anhédonie. Cela rend aussi ces personnes vulnérables au développement de différents problèmes de santé physique et psychologique.
- Ces altérations ne sont pas propres au syndrome SCM. Elles sont rapportées dans la fatigue chronique, le syndrome de stress post-traumatique, l'électrosensibilité, la fibromyalgie, la dépression, les troubles de somatisation, les troubles phobiques et le trouble panique. Tous ces troubles ont en commun la présence d'anxiété chronique.
- L'anxiété chronique permet d'expliquer l'ensemble des symptômes du syndrome SCM. Les mêmes altérations et dysfonctionnements y sont trouvés et mesurés.
- À la longue, la répétition presque inévitable de ces épisodes de stress aigu entraîne chez les personnes atteintes le développement d'une neuroinflammation, d'un stress oxydatif et conséquemment une anxiété chronique.
- Sur la base de ces nouvelles connaissances, les auteurs du présent avis invalident l'hypothèse d'une association entre la SCM et la toxicité des produits chimiques trouvés aux concentrations habituelles. Cependant, les perturbations biologiques chroniques observées, la sévérité des symptômes ressentis, les impacts sociaux et professionnels en résultant pour les personnes atteintes et la forte prévalence du syndrome SCM en font un réel enjeu de santé.

- Puisque les personnes atteintes de SCM sont, à des degrés divers, réellement souffrantes et que leur état nécessiterait un soutien médical et social approprié, les auteurs du rapport proposent que des centres d'expertise spécialisés dans le syndrome SCM soient mis en place et qu'une veille scientifique se poursuive.
- Le présent avis scientifique s'adresse aux médecins et aux professionnels de la santé susceptibles d'être consultés pour des situations impliquant des cas de SCM, aux chercheurs dans ce domaine ainsi qu'aux patients et à leurs proches.

## Sommaire

### Contexte

Le syndrome de sensibilité chimique multiple (SCM) est un trouble chronique, caractérisé par de multiples symptômes récurrents non spécifiques. Les symptômes de la SCM sont mal définis, associés à divers systèmes organiques et seraient provoqués ou exacerbés lors d'une exposition à des odeurs présentes dans l'environnement courant à de faibles concentrations, concentrations qui sont tolérées par la majorité des gens. Chez les personnes touchées de façon plus sévère, cette atteinte chronique affecte le fonctionnement normal au quotidien et produit des invalidités sociales et professionnelles. Les diverses enquêtes épidémiologiques montrent un large éventail de la prévalence de la SCM dans la population générale, variant de 0,5 à 3 % lorsque ce trouble est diagnostiqué par un médecin. Cette prévalence peut atteindre 30 % pour les cas autodéclarés. Le nombre de consultations médicales des personnes atteintes est largement supérieur à celui d'une population générale (6,7 consultations pour les personnes atteintes comparativement à 2,9 pour la population générale chez un médecin de famille et 16,1 consultations pour les personnes atteintes comparativement à 0,79 pour la population générale chez d'autres médecins sur une période de 12 mois). C'est dans ce contexte que le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a confié à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) le mandat de produire un avis scientifique portant sur l'état des connaissances de divers aspects scientifiques et médicaux de la SCM.

### Objectifs

- Identifier les mécanismes physiopathologiques qui permettraient d'expliquer le syndrome SCM au moyen d'une approche qui intègre l'ensemble des différentes recherches sur toutes les hypothèses proposées.
- Vérifier, dans le cas où de tels mécanismes ont été identifiés, si l'exposition à des produits chimiques odorants, présents dans l'environnement à de faibles concentrations, pourrait en être la cause.

La recherche effectuée pour réaliser ce rapport s'est appuyée sur les diverses théories avancées depuis les années 1950, suivant la perspective des chercheurs dans leur propre discipline (immunologie, neurologie, biologie, biochimie, génétique, psychiatrie, psychologie), soit des théories qui n'avaient pas encore été validées.

Considérant la polysymptomatologie chronique rapportée pour la SCM et d'autres syndromes apparentés (fatigue chronique, stress post-traumatique, électrosensibilité, fibromyalgie, anxiété chronique, dépression, troubles de somatisation, troubles phobiques et trouble panique), les auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle les récentes recherches réalisées en lien avec ces autres problèmes de santé et la SCM pourraient permettre d'expliquer l'origine des symptômes. Depuis les années 2000, les avancées réalisées en neurosciences, particulièrement en psychoneuroimmunologie, et les nouvelles techniques de mesure des paramètres biologiques ainsi que celles de l'imagerie cérébrale fonctionnelle ont apporté de nouveaux éléments permettant de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la SCM. Ces avancées scientifiques confirment que le psychique est absolument indissociable du biologique et du social.

### Résultats

Tous les syndromes et pathologies étudiés montraient les altérations suivantes : perturbation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, augmentation des cytokines inflammatoires, perturbation de l'homéostasie oxydative, diminution chronique des neuromodulateurs (sérotonine, dopamine, noradrénaline), modifications cérébrales fonctionnelles et structurelles observées par imagerie cérébrale, qui impliquent les circuits du système limbique (émotions, mémoire, apprentissage) et du cortex cérébral préfrontal (attention, raisonnement, pensée stratégique, jugement).

Ces modifications permettent d'expliquer l'ensemble des symptômes aigus (observés lors d'expositions à des odeurs) et chroniques rapportés par les personnes atteintes de SCM. Chez ces personnes, cela conduit à une sensibilisation neuronale qui les rend plus vulnérables aux épisodes de stress ultérieurs provoqués par la perception d'odeurs qu'elles considèrent comme menaçantes pour leur santé. L'anxiété chronique est un élément commun à tous ces syndromes, et sa principale caractéristique est l'*anticipation du danger*, ce qui signifie, pour les personnes concernées, le fait de ressentir une inquiétude persistante, excessive et inappropriée à propos des situations courantes de la vie. Plusieurs facteurs peuvent être en cause : le tempérament de la personne, les antécédents personnels et des facteurs psychosociaux. La sévérité du syndrome dépend de sa durée et de la présence de comorbidités fréquemment trouvées chez les personnes atteintes de SCM comme le syndrome de fatigue chronique, l'électrosensibilité, la fibromyalgie et la dépression.

Les études sur l'olfaction démontrent en outre qu'il n'y a pas d'absorption de substances chimiques odorantes aux faibles concentrations ambiantes auxquelles les personnes atteintes de SCM sont exposées. Ces personnes SCM ont une capacité normale à détecter les odorants, tout en présentant une activation réduite des régions cérébrales traitant des signaux plutôt qu'une activité accrue. Cette activation réduite indique une inhibition de l'activité des structures des voies olfactives par celles du néocortex. Si les personnes atteintes de SCM étaient hypersensibles aux odeurs, on s'attendrait à ce que l'activité cérébrale soit augmentée et non diminuée par rapport aux témoins.

## Conclusion

Les auteurs du présent rapport ont conclu que, sur la base des données disponibles, il n'y avait aucune évidence permettant de soutenir l'hypothèse d'une association entre la SCM et la toxicité des produits chimiques aux concentrations environnementales habituelles. Les personnes atteintes de SCM ne présentent donc pas une hypersensibilité aux substances chimiques. Cependant, les perturbations biologiques chroniques observées, les symptômes ressentis, les impacts psychosociaux et professionnels en résultant pour les personnes atteintes et la prévalence du syndrome SCM en font un réel enjeu de santé.

## 1 Contexte-mandat

Afin de répondre le plus adéquatement possible aux préoccupations, aux inquiétudes, aux demandes de services de santé et de services sociaux ainsi qu'aux demandes d'aménagement des milieux de vie des personnes atteintes de SCM, le MSSS a demandé à l'INSPQ de réaliser une analyse critique exhaustive des données de la littérature scientifique sur ce syndrome, en tenant compte des plus récentes publications ayant trait aux données épidémiologiques, aux critères diagnostiques proposés, à la pathogenèse et à l'évolution clinique de ce problème de santé.

Le présent document est le résumé-synthèse d'un rapport de 12 chapitres, qui décrit les recherches et les analyses intégratives réalisées pour remplir le mandat du MSSS. La liste des chapitres, accompagnée d'une brève description de leur contenu, se trouve à l'annexe 1 du recueil d'annexes de cette synthèse; le lecteur est invité à s'y référer. Il faut noter que toutes les annexes de cette synthèse sont rassemblées dans le recueil.

Quant au rapport complet, il comprend une analyse critique et intégrative détaillée de toute la littérature scientifique sur laquelle s'appuie la recherche menée sur la SCM de même que les conclusions proposées par les auteurs. Enfin, une bibliographie comprenant de nombreuses références accompagne chacun des chapitres. Néanmoins, pour éviter les répétitions, seules quelques-unes apparaissent dans la synthèse.

## 2 Introduction

### 2.1 Description du syndrome SCM et identification des cas

L'appellation sensibilité chimique multiple (SCM), traduite de l'expression anglaise *Multiple Chemical Sensitivity* (MCS), sera utilisée pour qualifier ce syndrome dans l'ensemble du texte. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a classé la SCM dans un groupe de problèmes de santé nommé *intolérance environnementale idiopathique* (IEI). Le sigle servant à désigner la SCM est SCM/IEI. Ainsi, dans le présent écrit, le sigle SCM ainsi que parfois IEI seront utilisés pour désigner le syndrome de sensibilité chimique multiple, et doivent donc être considérés comme des

synonymes des autres termes ou sigles à ce propos se trouvant dans la littérature scientifique.

Dans la communauté scientifique, un consensus sur la description clinique de la SCM peut être remarqué de même qu'une absence de consensus concernant les mécanismes physiopathologiques induisant les symptômes et le lien causal avec les produits chimiques. Cette situation a nui à l'élaboration d'une définition de ce syndrome et au traitement de ce dernier. Des critères descriptifs du syndrome ont cependant été proposés par plusieurs chercheurs à des fins de classification et de recherche surtout, et des grilles de ceux-ci ont été employées par les cliniciens. La description du syndrome SCM la plus fréquente dans la littérature scientifique est celle apparaissant dans le paragraphe suivant.

La SCM est un trouble chronique acquis, caractérisé par de multiples symptômes<sup>1</sup> récurrents. Ces symptômes sont mal définis, associés à divers systèmes organiques, et provoqués ou exacerbés lors d'une exposition à des substances odorantes/irritantes présentes dans l'environnement habituel à des concentrations tolérées par la majorité des gens. Les produits chimiques incriminés sont variés et peuvent comprendre tant les parfums que les agents de nettoyage, les déodorants, la peinture fraîche, l'essence ou l'encre servant à l'impression. Quant aux personnes atteintes de SCM, elles peuvent manifester un ou plusieurs de ces symptômes : fatigue, difficultés de concentration, troubles de la mémoire, irritabilité, tension nerveuse, tristesse, anhédonie, détresse, perte de motivation, anxiété, somnolence, insomnie, céphalées, symptômes gastro-intestinaux fonctionnels et douleurs abdominales, congestion nasale, arthralgies, myalgies, faiblesse musculaire, palpitations, sensation d'oppression respiratoire, problèmes dermatologiques et infections récurrentes. Pour une exposition à une même molécule odorante, les symptômes varient dans le temps chez les personnes atteintes et d'une personne à l'autre. Les symptômes peuvent en outre être provoqués par des substances chimiques de structures moléculaires et de mécanismes toxicologiques différents.

La polysymptomatologie de la SCM incite les personnes atteintes à consulter fréquemment un médecin, à modifier leur mode de vie, voire à se retirer du monde du travail. En effet, l'évitement étant le principal moyen utilisé par les personnes souffrant de la SCM pour réduire leur exposition chimique présumée et l'apparition de symptômes aigus, leurs activités sociales et professionnelles deviennent limitées. Pour ces raisons, la SCM constitue un réel enjeu de santé .

L'OMS qualifie la SCM d'*intolérance environnementale idiopathique* (IEI). L'IEI désigne un ensemble de problèmes de santé ayant pour dénominateur commun l'attribution de plusieurs symptômes non spécifiques, médicalement inexplicables, pour des expositions de faibles niveaux à divers facteurs environnementaux, tels les champs électromagnétiques, les substances chimiques et le bruit. De l'avis de l'OMS, la SCM fait partie de cet ensemble d'intolérances environnementales (IEI/SCM) dont les symptômes sont attribués aux odeurs et aux produits chimiques de faibles concentrations. L'OMS appuie sa position sur le fait que la relation entre l'exposition aux substances chimiques et les symptômes ressentis n'a pas encore été démontrée scientifiquement, qu'il n'existe pas de tests spécifiques pour diagnostiquer la SCM et qu'aucun traitement efficace n'a été validé par des essais cliniques (IPCS, 1996).

Les experts s'entendent sur la difficulté à établir un diagnostic précis et à offrir des traitements appropriés. Il y a consensus voulant que les tests cliniques de routine (tests biologiques, tests endoscopiques, tests d'imagerie habituels et tests d'exploration endoscopique) réalisés chez ces patients ne montrent aucune anomalie physiologique permettant d'expliquer les divers symptômes que ces patients rapportent en lien avec leur exposition. C'est ce qui explique que le syndrome SCM a été classé parmi les syndromes médicalement inexplicables.

<sup>1</sup> Pour plus de détails, voir le chapitre 3, section 3.3 et le tableau 1 du rapport complet.

Pour ces raisons, les critères de définition de cas s'appuient exclusivement sur les résultats de questionnaires variés, conçus pour classer les sujets SCM et validés, où le répondant décrit lui-même ses symptômes et les facteurs déclencheurs. Le diagnostic est posé lors de l'atteinte d'un pointage seuil (score) prédéterminé. Des critères descriptifs de la SCM ont été proposés par les chercheurs et ont été progressivement révisés depuis les années 1960. Actuellement, les critères de Cullen (1987) ou les critères du Consensus du groupe de travail de l'AAAAI<sup>2</sup> de 1999 (généralement appelé Consensus de 1999), avec ou sans révision de Lacour (2005), sont les plus utilisés pour poser un diagnostic de SCM. Ainsi, en médecine, le diagnostic de *syndrome SCM* est posé après l'exclusion des autres maladies possibles. Aucun test clinique ou de laboratoire spécifique n'est effectué systématiquement. Seuls les tests jugés nécessaires pour exclure les diagnostics alternatifs, qui sont suggérés par l'anamnèse et l'examen, sont effectués.

## 2.2 Problématique

De 1954 à aujourd'hui, le syndrome SCM a été étudié sous différents aspects (symptomatique, épidémiologique, immunologique, neurologique, métabolique, génétique, psychogénique) en vue de déterminer les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent l'origine et le maintien ou la chronicité de ce syndrome. Plusieurs hypothèses ont été proposées. Elles ont fait l'objet d'intenses recherches, et une littérature scientifique abondante a été publiée à ce propos jusqu'à maintenant. Cependant, l'étiologie de la SCM est restée indéterminée et a mené à des hypothèses non validées et parfois controversées.

Plusieurs chercheurs ont suggéré que la SCM était une réponse biologique à l'exposition aux substances chimiques de faibles concentrations, affectant les systèmes nerveux, immunitaire, endocrinien, digestif ou respiratoire. Par ailleurs, d'autres chercheurs ont suggéré que le mécanisme sous-jacent à la SCM était essentiellement psychologique et que la SCM était un phénomène socioculturel lié aux craintes à l'égard de la pollution de l'environnement et aux préoccupations reliées à l'industrialisation.

<sup>2</sup> American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI).

## 3 Épidémiologie

### 3.1 Prévalence

Selon les enquêtes populationnelles, la prévalence de la SCM diagnostiquée par un médecin est de 0,5 à 3 % dans la population générale. La prévalence autodéclarée est plus élevée, mais elle varie grandement (de 7,5 à 32 %), en raison de l'absence de critères normalisés pour la définition de cas et des différences marquées dans le libellé des questions clés des enquêtes qui ne font pas la distinction entre une simple aversion pour les odeurs chimiques et le syndrome SCM. Ces enquêtes indiquent que les femmes sont plus touchées que les hommes et que le niveau socioéconomique et culturel des personnes atteintes est de moyen à élevé.

### 3.2 Comorbidités

Les affections suivantes ont été fréquemment observées simultanément avec la SCM : le syndrome de fatigue chronique (SFC), la fibromyalgie (FM), le syndrome de stress post-traumatique (SSPT), l'électrosensibilité, l'asthme et l'allergie, les problèmes de santé mentale (dépression, anxiété généralisée, trouble panique, troubles obsessionnels-compulsifs, troubles somatoformes et troubles de la personnalité) et les intolérances ou les sensibilités à certains autres facteurs environnementaux.

Plusieurs chercheurs ont émis l'hypothèse que la SCM, le SFC, la FM, le SSPT et l'électrosensibilité auraient un mécanisme physiopathologique commun qui permettrait d'expliquer le chevauchement marqué de plusieurs des symptômes non spécifiques mentionnés par les sujets atteints.

## 4 Approche utilisée

Afin de remplir le mandat qui leur a été attribué, les auteurs du présent rapport ont réalisé les tâches suivantes :

- Vérifier s'il était possible d'identifier un ou des mécanismes physiopathologiques qui permettraient d'expliquer le syndrome SCM (dysfonctionnement moléculaire, cellulaire, tissulaire; dysfonctionnement d'un système organique ou d'origine psychogénique).

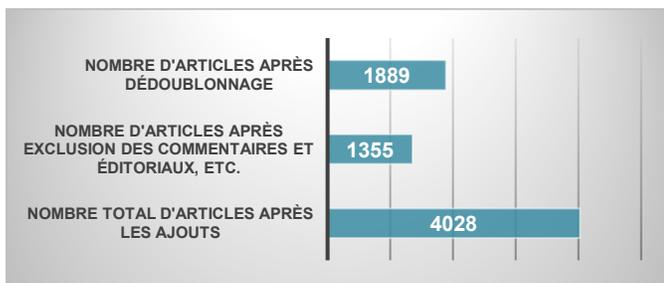
- Analyser, dans le cas où de tels mécanismes étaient identifiés, si l'exposition à des produits chimiques odorants présents dans l'environnement à de faibles concentrations pourrait en être la cause.

## 5 Méthodologie

### 5.1 Recension des publications sur le syndrome SCM dans la littérature scientifique de 1954 à aujourd'hui

En tout, 29 bases de données se concentrant sur la littérature scientifique relative à la SCM et 10 sources de littérature grise ont été sélectionnées et consultées en raison de leur potentiel à permettre le repérage des thématiques en lien avec la SCM et l'IEI. Tout d'abord, 1 889 articles ont été obtenus après la suppression des doublons. Parmi ces derniers articles, 534 ont été exclus sur la base de la nature des publications (lettres à l'éditeur, commentaires). Suivant l'exclusion de plusieurs articles, il en est resté 1 355. Ensuite, la consultation des bibliographies des écrits retenus et d'autres recherches a permis d'ajouter 2 673 articles scientifiques pertinents pour un total de 4 028 articles sélectionnés. Le diagramme du processus de sélection des articles est présenté à la figure 1. Le lecteur peut se référer au chapitre 2 du rapport complet pour prendre connaissance de la méthodologie détaillée de la stratégie de recherche et des mots clés utilisés lors de cette recherche.

**Figure 1 Diagramme du processus de sélection des articles**



### 5.2 Analyse critique de la littérature scientifique portant sur la SCM

L'ensemble des études portant sur chacune des hypothèses proposées pour expliquer ce syndrome ont été analysées :

1. Hypothèses toxicophysiologiques : génétique, neurologique (dysfonctionnement du système limbique), immunitaire (allergies, altération toxique activant les mécanismes de défense de l'organisme), perturbation de l'homéostasie oxydative (entraînant un stress oxydant qui altère le fonctionnement normal des cellules du système nerveux), neuroinflammation et olfactive (sensibilité accrue aux stimuli olfactifs ou dysfonctionnement de structures neuronales impliquées dans le sens de l'odorat).
2. Hypothèses psychogéniques relatives à des troubles de l'humeur et des troubles émotionnels : trouble dépressif, anxiété chronique, trouble de la personnalité, troubles somatoformes, trouble panique, troubles obsessionnels et paranoïdes, trouble du stress post-traumatique atypique et conditionnement pavlovien.

La démarche d'analyse critique entreprise est la suivante :

- Le contenu de tous les articles portant sur l'étude de chaque hypothèse où un lien était proposé entre un mécanisme physiopathologique et l'apparition ou le maintien du syndrome SCM a été analysé en suivant les approches indiquées ci-dessous :
- Pour expliquer la présence du syndrome SCM, si l'hypothèse proposée par un chercheur ou une équipe de chercheurs à une époque donnée était basée sur un modèle théorique pas encore validé, l'évolution des recherches en lien avec les mécanismes proposés dans ce modèle a été analysée jusqu'à aujourd'hui pour vérifier si ces recherches permettaient de valider ou non ce modèle théorique.
- Lorsque les résultats des recherches montraient que les valeurs de paramètres biologiques étaient altérées chez les groupes souffrant de SCM à l'étude par rapport aux paramètres mesurés chez des groupes témoins en santé, à l'état de base (sans exposition) ou en présence d'une exposition à diverses molécules chimiques volatiles, les

auteurs du rapport ont vérifié si ces altérations étaient propres au syndrome SCM. Pour ce faire, ils ont examiné si des recherches semblables avaient été menées entre des groupes de sujets en santé et des groupes de sujets aux prises avec d'autres syndromes présentant une symptomatologie similaire, mais ne souffrant pas du syndrome SCM. Les indicateurs biologiques mesurés chez les sujets affectés par ces syndromes ont été regardés de près en vue d'observer si les indicateurs en question étaient les mêmes que ceux mesurés chez les sujets SCM. Dans l'affirmative, les résultats de ces recherches ont été comparés afin de relever des similitudes ou des différences dans les variations des valeurs de ces indicateurs biologiques. Cette démarche a été appliquée à toutes les hypothèses lorsque cela était possible. Considérant que plusieurs chercheurs ont postulé la présence d'un mécanisme commun à l'origine de plusieurs syndromes médicalement inexplicables, des éléments qui pourraient aider à juger de la plausibilité ou non d'un lien causal entre le développement et le maintien du syndrome SCM ont été obtenus. L'observation de la présence de similarités entre ces divers syndromes en ce qui a trait aux différents mécanismes proposés rendrait davantage plausible l'hypothèse d'un mécanisme commun à tous ces syndromes.

- Le fonctionnement et les interrelations des systèmes contribuant au maintien de l'homéostasie de l'organisme (systèmes nerveux, immunologique et endocrinien) ont également été étudiés par les auteurs du présent rapport. Pour ce faire, ils se sont basés sur les recherches récentes réalisées grâce aux avancées fulgurantes dans les domaines des neurosciences depuis la fin des années 1990 et surtout après 2000. Ces recherches ont permis, entre autres choses, de découvrir, en immunologie et en neurologie, des marqueurs biologiques inconnus jusque-là et de les mesurer aux niveaux moléculaire, cellulaire et structurel et même de les visualiser au moyen de techniques d'imagerie novatrices. Ces marqueurs ont rendu possible l'étude des dysfonctions dans les structures du système nerveux en relation avec plusieurs problèmes de santé mentionnés plus tôt dans le présent document et la comparaison de ces observations avec celles notées chez les groupes de sujets SCM. De plus, les

nouvelles techniques d'imagerie permettent de mesurer l'activité des structures du cerveau en temps réel et, ainsi, d'explorer le dysfonctionnement des structures du système limbique impliquées dans le fonctionnement du système olfactif et dans la plasticité neuronale. Ces nouvelles approches ont été utilisées également pour étudier le rôle et le fonctionnement des structures impliquées dans le sens de l'odorat et dans la réponse au stress et à l'anxiété chronique.

L'ensemble de ces démarches a permis de valider ou d'invalider les hypothèses proposées pour expliquer le syndrome SCM, et de mieux comprendre la cause de la symptomatologie associée. Seuls quelques auteurs sont cités dans ce résumé lorsque cela est nécessaire pour expliquer le contenu présenté. Toutes les autres recherches consultées sont citées dans les bibliographies du rapport principal.

## 6 Résultats de l'analyse de la littérature scientifique sur l'ensemble des hypothèses proposées

### 6.1 Hypothèses toxicophysiologiques avant les années 2000

---

#### 6.1.1 HYPOTHÈSE NEUROBIOLOGIQUE

Sur le plan neurologique, les différentes études animales réalisées avant 2000 et les données cliniques humaines disponibles pour la même période ont permis de proposer des mécanismes pouvant sous-tendre la SCM, principalement les phénomènes d'embrasement limbique partiel (Bell *et al.*, 1992), de sensibilité neuronale dépendante du temps – SDT (Sorg *et al.*, 1994; Bell, 1994; Bell *et al.*, 1999), d'inflammation neurogène (Meggs, 1993, 1995; Miller *et al.*, 1997) et de conditionnement classique (Siegel et Kreutzer, 1997; Van den Bergh *et al.*, 2001).

#### *Analyse et commentaires*

Les concepts et les diverses théories sur lesquels reposent ces mécanismes font appel à des notions complexes dans les domaines des neurosciences et de la psychiatrie neurobiologique.

Globalement, ces mécanismes ont tous en commun la participation du système limbique, une région du système nerveux située de part et d'autre du thalamus, comprenant différentes structures telles que l'hippocampe, l'amygdale, l'accumbens et le cortex cingulaire (structures représentées en bleu dans la figure 2). Ces structures contribuent aux fonctions émotionnelles, motivationnelles ainsi que cognitives complexes de l'organisme, incluant le comportement social et le jugement (toutes ces structures sont décrites et présentées en détail dans le chapitre 9 du rapport complet auquel le lecteur est prié de se référer). Le système limbique exerce aussi une influence importante sur le système endocrinien et le système nerveux autonome, notamment en situation de stress psychologique. Déjà en 1992, l'hypothèse d'une perturbation du système limbique permettant d'expliquer la symptomatologie subjective observée dans les syndromes apparentés à la SCM et présents en comorbidité avec cette dernière avait été émise par Bell, Miller et Schwartz.

**Figure 2 Représentation du système limbique à l'intérieur du cerveau**

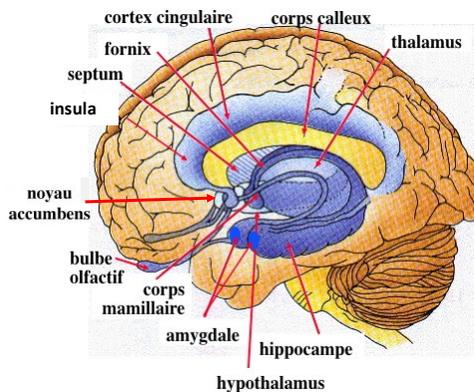


Image tirée de : <http://lancien.cowblog.fr/images/Cerveau1/cerveauemotionnel.jpg>

Les hypothèses proposées étaient basées sur les résultats d'études expérimentales réalisées sur différents modèles animaux. La plupart de ces modèles avaient été élaborés pour étudier les mécanismes étiopathologiques mis en cause dans d'autres problèmes de santé tels que l'épilepsie, la dépression, les troubles de la mémoire, le trouble panique, la phobie et l'évitement social. Ces modèles proposaient que les diverses structures du système limbique pourraient être altérées de façon ciblée en lien avec les problèmes de santé étudiés. Toutefois, leur utilité pour

l'étude des mécanismes qui sous-tendent la SCM n'a pas été démontrée. En effet, l'embrassement limbique implique une activité neuronale de type épileptiforme, alors qu'aucune étude n'a permis d'établir que le taux de crises d'épilepsie temporale est plus élevé chez les sujets SCM que dans le reste de la population. Puisque le lien entre un embrassement limbique et la toxicité des substances chimiques à de faibles doses n'a pas été établi, cette première hypothèse avait alors été rejetée par la communauté scientifique.

La sensibilisation dépendante du temps (SDT) consiste en une réponse neuronale et comportementale qui se trouve augmentée suivant l'exposition répétée à un stimulus donné selon un certain décours temporel. Cette sensibilité est dépendante du temps et peut durer plusieurs mois chez l'animal (Sorg *et al.*, 1994; Antelman *et al.*, 1994). Selon Antelman (1994), ce phénomène constituerait une forme de mémoire permettant à l'organisme de produire une réponse de défense accélérée face à une menace déjà connue, quel que soit le type de menace : biologique, physique, chimique ou psychologique.

Dans sa revue, Antelman (1988) avait indiqué que, d'après plusieurs études, les circuits dopaminergiques du système limbique pourraient jouer un rôle fondamental dans la sensibilisation neuronale. Sorg *et al* (1994) ont cherché de leur côté à mieux identifier les structures neuroanatomiques et les mécanismes neurochimiques apportant leur contribution dans la SDT afin d'examiner cette hypothèse. Selon eux, les mécanismes en question seraient différents de ceux qui sous-tendent l'embrassement où les projections neuronales de l'hippocampe et de l'amygdale étaient directement concernées. D'après leurs observations, dans la SDT, les neurones dopaminergiques mésolimbiques et mésocorticaux, provenant de l'aire tegmentale ventrale (VTA) et projetant au noyau accumbens et au cortex préfrontal médian (mCPF), joueraient un rôle primordial dans la SDT. Il faut préciser que toutes ces régions du cerveau font également partie du système limbique et qu'elles sont interconnectées avec l'hippocampe, l'amygdale et le mCPF. L'hypothèse d'une SDT n'a pas été rejetée, mais il était alors impossible de la valider par la démonstration d'un mécanisme sous-jacent. Cette sensibilisation permettait toutefois d'expliquer la persistance des symptômes entre des expositions aux substances chimiques. Bref, la participation du système

limbique permettait d'expliquer la symptomatologie de la SCM, et c'est seulement l'altération des structures du système limbique causée par des produits chimiques qui a été rejetée.

L'hypothèse d'une inflammation neurogénique en lien avec un effet toxique induit en périphérie par des substances chimiques à faibles concentrations (Meggs, 1993; Miller, 1997) a été invalidée plus tard (Bascom *et al.*, 1997). Quant à l'hypothèse d'un conditionnement classique (Seigel et Kreutzer, 1997), elle n'a jamais été validée ou invalidée.

### 6.1.2 HYPOTHÈSE IMMUNOLOGIQUE

Du point de vue immunologique, plusieurs spécialistes ont réalisé une analyse de la littérature scientifique dans le but de vérifier la validité de l'hypothèse selon laquelle la SCM serait d'origine immunologique (Terr, 1993; 1998; Wolf, 1994; Bernstein, 1996; Salvaggio, 1996; Ziem et McTamney, 1997; Graveling *et al.*, 1999; Mitchel *et al.*, 2000 – voir le chapitre 6 du rapport complet). Les recherches réalisées durant cette période ont porté sur la mesure d'altérations au niveau des médiateurs cellulaires (différents sous-types de lymphocytes cytotoxiques par exemple) et moléculaires (niveaux d'anticorps circulants, de compléments et de prostaglandines par exemple) produits par le système immunitaire. Ces mesures avaient pour but de faciliter l'identification des marqueurs de la SCM pouvant servir à son diagnostic ou à son traitement.

#### Analyse et commentaires

Bien que de légères différences aient été notées dans l'ensemble, les résultats étaient parfois contradictoires. Ces observations ont amené les auteurs du présent rapport à conclure que la SCM n'était pas de nature allergique et que le lien entre une altération du système immunitaire et le syndrome SCM ne pouvait pas être démontré.

Pour parvenir à cette conclusion, les auteurs mentionnés dans les paragraphes précédents soutenaient principalement les arguments suivants :

1. Les anomalies rapportées dans la littérature scientifique étaient minimales et non consistantes d'une étude à l'autre.

2. En général, il n'y avait pas de différences significatives dans la mesure d'immunoglobuline E (IgE)<sup>3</sup> des groupes SCM et des groupes témoins.
3. Dans le cas des maladies auto-immunes, l'inflammation est chronique et provoque des déficits fonctionnels des organes touchés qui sont détectables cliniquement à l'examen et par des tests de laboratoire anormaux. Ces phénomènes ne sont pas observés chez les personnes atteintes de SCM.
4. À l'exception de l'étude de type cas-témoins réalisée par Simon *et al.* (1993), tous les travaux publiés en lien avec le système immunitaire ont été menés sans groupe témoin ou lors d'études transversales sans contrôle de l'exposition et des facteurs confondants chez les témoins.

Considérant les différences méthodologiques entre les études relativement aux critères d'inclusion et d'exclusion des cohortes, aux médiateurs mesurés ainsi qu'aux méthodes de mesure de ces médiateurs utilisées par différents laboratoires, l'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) déclarait qu'aucun test unique ou combinaison de tests ne permettait de valider le diagnostic d'intolérance environnementale idiopathique (AAAAI, 1999). En conséquence, les études humaines cherchant à évaluer le lien entre une altération du système immunitaire et le syndrome SCM ont cessé pendant près d'une décennie. Après 2000, cette hypothèse a toutefois été revisitée.

## 6.2 Hypothèses toxicophysiologiques après les années 2000

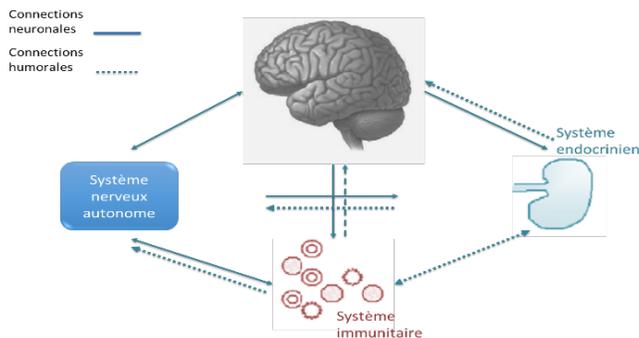
Les recherches en neurosciences des deux dernières décennies témoignent d'une évolution rapide qui a changé la compréhension des humains à propos du fonctionnement global de l'organisme. De nouveaux champs de recherche ont mené à l'apparition de toutes nouvelles disciplines en sciences de la santé, soit la neuroimmunoendocrinologie et la psychoneuroimmunoendocrinologie. Les avancées fulgurantes dans les technologies récentes ont fait faire un bond considérable à la recherche médicale. Ces technologies novatrices ont permis, entre autres choses, de découvrir, en immunologie et en neurologie, des marqueurs biologiques inconnus jusque-là et de les mesurer; de développer de nouvelles techniques

<sup>3</sup> L'immunoglobuline E (IgE) est généralement associée à une réponse allergique.

d'imagerie permettant de mesurer en temps réel l'activité de zones précises du cerveau et de mettre au point des moyens inédits d'étudier le fonctionnement normal ou l'effet des altérations des mécanismes biologiques.

L'acquisition de données récentes en lien avec le fonctionnement des grands systèmes biologiques collaborant au maintien de l'homéostasie de l'organisme des mammifères (systèmes nerveux, endocrinien et immunitaire) a permis de découvrir que ces systèmes interagissent continuellement afin de rendre possible l'adaptation à l'environnement extérieur. Comme cela est décrit à la figure 3, ces trois systèmes vitaux sont largement et étroitement interreliés. Ils communiquent constamment entre eux pour rétablir l'homéostasie dès qu'une menace, réelle ou appréhendée, apparaît, et ce, quel que soit le type de menace.

**Figure 3** Communication entre les systèmes centraux du cerveau et d'autres systèmes du corps



Traduit et adapté de Schiepers *et al.* (2005).

Note : La plupart des voies de communication sont bidirectionnelles. Les lignes continues indiquent les connexions neuronales, les lignes pointillées montrent les connexions humorales et les flèches ouvertes illustrent les interactions avec le corps ou l'environnement extérieur.

Depuis le début des années 2000, le lien entre l'activation des cellules immunitaires qui produisent les cytokines, la perturbation de l'homéostasie oxydative (de l'état redox<sup>4</sup> qui cause un stress oxydant) et l'inflammation présente dans toutes les maladies étudiées constitue l'un des champs de recherche les plus actifs en médecine et en biologie. Ces liens sont indissociables.

L'inflammation, qu'elle soit systémique ou locale, est un mécanisme de défense contre toute agression venant de l'extérieur (infection, allergie, traumatisme, brûlure, irritation chimique) ou de l'intérieur (cellules cancéreuses, réaction auto-immune, stress psychologique) ayant un effet délétère sur l'organisme. Les syndromes médicalement inexplicables n'échappent pas à ce phénomène biologique universel. Le terme *neuroinflammation* a par ailleurs été introduit pour distinguer les réactions inflammatoires qui se produisent dans le système nerveux central (SNC) de celles qui se produisent en périphérie.

Diverses perturbations des systèmes nerveux, endocrinien et immunitaire ont été impliquées dans la physiopathologie d'un grand nombre de maladies, incluant différentes maladies neurodéveloppementales, neuropsychiatriques et neurodégénératives. Plus récemment, ce type de recherches en psychoneuroimmunoendocrinologie s'est ouvert non seulement sur la SCM, mais aussi sur la FM, le SFC, le SSPT et la sensibilité aux champs électromagnétiques (HCEM). En ce qui concerne la SCM, ces travaux ont permis de formuler de nouvelles hypothèses spécifiques, impliquant notamment une prédisposition génétique, un dysfonctionnement de l'homéostasie oxydative ainsi qu'un processus neuroinflammatoire induit par l'interaction entre les systèmes nerveux et immunitaire (De Luca *et al.*, 2010, 2014; Dantoft *et al.*, 2014). Le dysfonctionnement des systèmes nerveux et immunitaire a donc été examiné de nouveau.

### 6.2.1 HYPOTHÈSE IMMUNOLOGIQUE REVISITÉE

Après 2000, deux équipes ont réalisé des recherches en lien avec le syndrome SCM, soit De Luca *et al.* (2010) et Dantoft *et al.* (2014).

#### Étude de De Luca *et al.* (2010)

De Luca *et al.* (2010) ont réalisé une étude visant à identifier des marqueurs immunologiques chez 444 personnes de la population italienne, soit 226 sujets atteints de SCM et 218 témoins. Sur les 226 sujets atteints de SCM, 133 avaient reçu un diagnostic de SCM par un médecin, et 93 étaient soupçonnés en être atteints (sSCM), puisqu'ils ne respectaient que partiellement les critères diagnostiques appliqués dans cette étude. Les auteurs

<sup>4</sup> Perturbation des réactions d'oxydation/antioxydation ou de l'état redox au niveau cellulaire, provoquant un déséquilibre en faveur des oxydants, ce qui induit un stress oxydant.

de l'étude ont mesuré 27 cytokines<sup>5</sup> chez un sous-ensemble de 77 sujets SCM/sSCM et 52 témoins. Ils ont noté une augmentation statistiquement significative des concentrations sanguines de 6 cytokines sur les 27 analysées (IL-8 et IL-10, IFN- $\gamma$ , chémokine MCP-1 et facteurs de croissance PDGF-BB et VEGF) chez les sujets des groupes SCM et sSCM comparativement au groupe témoin. Ces résultats sont présentés à la figure 1a de l'annexe 3.

### *Étude de Dantoft et al. (2014)*

Dantoft *et al.* (2014) ont réalisé une étude dont l'objectif était de comparer les niveaux plasmatiques d'un ensemble de cytokines chez 150 personnes (86,7 % de femmes) souffrant du syndrome SCM, qui n'étaient pas exposées professionnellement à des produits toxiques, avec ceux d'un groupe témoin composé de 148 personnes en bonne santé (77,7 % de femmes), appariées selon l'âge et le sexe. Tous les participants étaient issus de la population danoise. La concentration plasmatique de 14 cytokines a été analysée dans des échantillons de sang prélevés chez tous les participants. Afin de tenir compte des différences possibles dans la fréquence des allergies respiratoires entre les deux groupes à l'étude, les auteurs ont également analysé la concentration plasmatique d'IgE spécifique de divers allergènes communs inhalés. Les scores dichotomisés ou séparés de dépression et d'anxiété SCL-92 ont également été déterminés.

Dantoft *et al.* (2014) ont observé des variations statistiquement significatives entre les groupes SCM et témoins en ce qui concerne 6 des 14 cytokines étudiées. Les résultats de leurs analyses sont par ailleurs présentés dans la figure 1b de l'annexe 3. Les données de cette figure font ressortir l'augmentation statistiquement significative des concentrations plasmatiques moyennes des cytokines IL-1 $\beta$  (15 %), IL-2 (7 %), IL-4 (29 %) et IL-6 (17 %) chez les personnes atteintes de SCM par rapport à celles des témoins. Le facteur de nécrose tumorale TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor- $\alpha$* ) présente aussi une augmentation de 8 % à la limite de la signification statistique ( $P = 0,05$ ) et l'IL-13, une diminution de 20 % ( $P < 0,001$ ). Les niveaux moyens des cytokines IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4 et IL-6 sont en outre plus élevés chez les femmes que chez les

hommes. Les auteurs indiquent que les tests d'allergie en réponse à des IgE spécifiques n'ont pas montré de différences entre les groupes SCM et témoin, laissant supposer qu'une allergie ne serait pas la cause de ce syndrome.

En réponse au questionnaire portant sur la détresse psychologique et la morbidité, les sujets du groupe SCM ont rapporté plus de symptômes en lien avec la dépression (54 % contre 12 %) et l'anxiété (50 % contre 10 %) que le groupe témoin. De plus, l'autoévaluation de l'état de santé général des sujets SCM était plutôt négative comparativement à celle des sujets du groupe témoin (excellent à très bon [16,0 % contre 77 %]; moyen [40,0 % contre 16,2 %] et pas très bon à mauvais [38,0 % contre 2,7 %]).

Dantoft *et al.* (2014) concluent leur étude comme suit : « Ces observations suggèrent que la variation des niveaux de cytokines mesurés chez des personnes souffrant du syndrome SCM pourrait être une indication d'une élévation de l'activation immunitaire ou d'un état d'inflammation chronique de faible intensité<sup>6</sup>, médiés par l'accroissement des cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6 et TNF- $\alpha$ , toutes reconnues comme étant des biomarqueurs d'une inflammation chronique de faible intensité en l'absence d'infection concurrente ».

### **Comorbidités**

Les altérations décrites précédemment ne sont pas propres au syndrome SCM. Des niveaux anormaux de cytokines pro-inflammatoires sont aussi mesurés dans le cas de différents problèmes de santé pour lesquels la comorbidité avec le syndrome SCM est clairement démontrée et pour lesquels les mécanismes physiopathologiques sont encore mal connus. Par exemple, des études ont mesuré des niveaux anormaux de cytokines dans la FM et dans le SFC. De plus, des altérations des niveaux de cytokines ont été observées dans plusieurs pathologies du système nerveux : Alzheimer, dépression, troubles bipolaires, trouble d'anxiété chronique et trouble panique, SSPT et douleur chronique.

<sup>5</sup> Les cytokines sont les messagers du système immunitaire, permettant aux cellules du système immunitaire de communiquer entre elles ainsi qu'avec les cellules des autres systèmes, soit les systèmes nerveux et endocrinien.

<sup>6</sup> Inflammation chronique qualifiée de *bas grade* par Dantoft *et al.* (2014).

## Motifs endogènes de détection de danger et d'altération de l'homéostasie de l'organisme

Par le passé, la compréhension scientifique était que le système immunitaire répondait seulement à des dangers venant de l'extérieur de l'organisme comme les pathogènes (bactéries, parasites et virus) détectés par des motifs moléculaires associés aux pathogènes – PAMP – ou les corps étrangers (écharde, amiante, silice) détectés par des motifs moléculaires associés au danger – DAMP (voir le chapitre 6 du rapport complet pour plus de détails). Selon ce paradigme, les mécanismes de défense de l'organisme permettaient de distinguer l'hôte des facteurs menaçants provenant de l'extérieur.

Dans la dernière décennie, la découverte d'une réponse immunitaire et d'une réaction inflammatoire stérile<sup>7</sup> associées aux maladies cardiovasculaires, à un stress psychologique et à des problèmes neuropsychologiques ou psychiatriques (comme la dépression, les troubles psychosomatiques et l'anxiété chronique) a ravivé les recherches sur les motifs de détection de danger de type DAMP.

En particulier, il a été montré que les DAMP se trouvent à la surface de plusieurs types cellulaires de l'organisme, notamment les neurones (au niveau du système limbique) en situation de stress psychologique. La détection de ces DAMP par les cellules immunitaires, incluant celles de la microglie dans le système nerveux central, engendre un phénomène appelé *inflammation stérile*. Selon les recherches sur la microglie, des complexes multiprotéiques nommés *inflammasomes*, qui sont exprimés par différentes cellules immunitaires incluant les microglies, fonctionneraient comme des détecteurs de DAMP.

Lorsqu'ils sont activés, les inflammasomes conduiraient à la production de nombreuses cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-1 et l'IL-18. L'augmentation des niveaux de ces interleukines induit une réponse neuroimmunologique qui peut se traduire par une réaction inflammatoire et un stress oxydant. L'activation de l'inflammasome est déclenchée par la présence de molécules endogènes qui agissent comme signaux de danger (ex. : adénosine triphosphate – ATP; groupe à grande mobilité ou *high-mobility group box 1* – HMGB1; acide urique; acide ribonucléique messager – ARNm; ion calcium – Ca<sup>2+</sup>, protéine S100; protéines

chaperonnes; protéines de choc thermique – Hsp). Lorsqu'un nombre suffisamment élevé d'inflammasomes est produit, une cellule immunitaire, telle la microglie, devient sensibilisée (*primed* en anglais). Cette sensibilisation fait en sorte que cette cellule immunitaire répond ensuite de façon exacerbée lorsqu'une menace similaire, potentielle ou réelle, survient de nouveau dans l'organisme (Cheng *et al.*, 2016; Fleshner *et al.*, 2017).

En conséquence, les chercheurs considèrent que les inflammasomes jouent un rôle clé dans la production d'une réponse immunoinflammatoire, tant périphérique que centrale, de différentes pathologies altérant l'humeur et les fonctions cognitives du cerveau (Chiu *et al.*, 2012; Iwata *et al.*, 2013; Santoni *et al.*, 2015; Wohleb *et al.*, 2016; Fleshner *et al.*, 2013, 2017). Les études de ces chercheurs montrent qu'en l'absence de lésion tissulaire manifeste, un facteur de stress psychologique peut déclencher une inflammation stérile du système nerveux central ou une inflammation systémique. En situation de stress chronique, l'inflammation peut se maintenir et devenir préjudiciable à la santé physique et mentale.

### Analyse et commentaires

Considérées ensemble, les données présentées et discutées à la sous-section 6.2.1 indiquent que la production de cytokines pro-inflammatoires en excès n'est pas exclusive au syndrome SCM et que les données provenant de la littérature scientifique ne sont pas suffisamment concluantes à ce jour pour identifier des biomarqueurs inflammatoires spécifiques de ce syndrome. La mesure des niveaux de cytokines en clinique est en outre compliquée par leurs variations importantes, tant individuelles (alimentation, obésité, rythme circadien, état de conscience, stress, anxiété, maladie, etc.) qu'interindividuelles (géographie, ethnicité, âge, sexe).

Parmi les études analysées en lien avec l'hypothèse immunologique, aucune ne permet d'appuyer l'hypothèse d'un lien causal entre les perturbations biologiques observées et un effet attribuable à une exposition à de faibles doses de substances chimiques couramment trouvées dans l'environnement. D'ailleurs, aucune étude n'a cherché à vérifier la présence d'un tel lien, et aucune n'a vérifié l'exposition des sujets.

<sup>7</sup> L'inflammation est la réponse du système immunitaire, qui vise à rétablir l'homéostasie perturbée. Lorsqu'elle est stérile, l'inflammation se produit en l'absence de pathogène (ex. : virus ou bactérie).

## 6.2.2 HYPOTHÈSE DE LA PERTURBATION DE L'HOMÉOSTASIE OXYDATIVE

### *Stress oxydant et ses effets*

L'homéostasie oxydative se définit comme l'équilibre entre les mécanismes d'oxydation et d'antioxydation (appelé *état redox*) exercé dans toutes les cellules de l'organisme. La perturbation de l'homéostasie oxydative induit un déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants en faveur des oxydants, un déséquilibre nommé *stress oxydant* (SO). Cette perturbation est le résultat d'un excès des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERN) associé à une réaction inflammatoire chronique qui induit un SO dans l'ensemble de l'organisme. L'interaction réciproque entre le SO et l'inflammation est bien connue. Un tel SO entraînerait un dysfonctionnement de l'activité biochimique de certaines molécules qui altéreraient le fonctionnement normal des divers cellules et tissus de l'organisme.

En tenant compte de la littérature scientifique récente publiée sur le sujet, les paramètres qui lient l'activité du système immunitaire et l'induction d'un SO, ainsi que les impacts de ce SO sur les diverses molécules jouant un rôle important dans le fonctionnement du système nerveux central, ont été étudiés. Les résultats de cette analyse sont présentés de façon schématique à la figure 2 de l'annexe 3, et l'analyse est aussi décrite en détail au chapitre 7 du rapport complet.

Les auteurs du présent rapport souhaitent attirer l'attention du lecteur sur deux mécanismes significatifs. En réponse à un facteur de stress psychologique, le système immunitaire réagit en produisant de nombreuses cytokines pro-inflammatoires. Celles-ci interfèrent avec deux mécanismes qui jouent un rôle central dans le fonctionnement du système nerveux :

1. la production de tétrahydrobioptérine (BH4);
2. la production de l'enzyme indoléamine (2,3) dioxydase (IDO).

Les cytokines activent la production de la molécule IDO et induisent un SO engendrant la réduction progressive de la concentration de BH4.

Le BH4 étant un cofacteur des enzymes qui transforment les acides aminés en neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine, noradrénaline et adrénaline), sa

diminution a pour effet de réduire la concentration de ces neurotransmetteurs et de provoquer les symptômes mentionnés en lien avec les neurotransmetteurs.

- ↓ BH4
  - ↓ de la sérotonine : altération de l'humeur et baisse de la mélatonine.
  - ↓ de la mélatonine : troubles du sommeil.
  - ↓ de la dopamine : anhédonie (incapacité à ressentir du plaisir) et motivation réduite.
  - ↓ de l'adrénaline et de la noradrénaline : fatigue et anergie (baisse d'énergie).
- ↑ IDO
  - Dégrade le tryptophane en kynurénine et en acide quinolinique.
  - ↑ de l'acide quinolinique qui active les récepteurs au glutamate de type NMDA (N-méthyl-D-aspartate), molécule excitatrice qui augmente l'anxiété.
  - Les récepteurs NMDA sont également impliqués dans la plasticité neuronale qui sera expliquée plus loin.

Ces mécanismes physiopathologiques ne sont donc pas exclusifs à la SCM. Ils sont partagés avec les autres conditions reliées au stress psychologique (anxiété chronique, SSPT, SFC, FM). Les voies de signalisation par lesquelles ces différentes molécules interagissent les unes avec les autres sont détaillées au chapitre 7 du rapport complet.

### *Proposition d'un modèle théorique par Pall (2000)*

En 2001, Pall et Satterlee publiaient un article sur la théorie de Pall (2000) dans lequel ils émettaient l'hypothèse que cette théorie, avancée par Pall pour expliquer le SFC, pourrait également expliquer le syndrome SCM. Pall nommait son modèle le cycle  $\text{NO}^-/\text{ONOO}^-$ . Il pensait que ce modèle pourrait également expliquer la FM et le SSPT.

Selon Pall, une fois qu'il est amorcé par un stress aigu, ce cycle  $\text{NO}^-/\text{ONOO}^-$  s'autostimulerait au moyen d'une boucle de rétroaction positive (ou cercle vicieux) qui entraînerait la persistance dans le temps de tous ces syndromes. Son modèle a évolué dans le temps,

passant de 6 à 22 boucles de rétroaction positive de 2001 à 2009. Pall mentionne que les symptômes rapportés par les patients souffrant de ces syndromes chroniques seraient le résultat d'une réponse biologique commune, faisant intervenir une activité excessive des récepteurs NMDA dans plusieurs régions du corps. Cette activité serait le principal mode d'action, et peut-être même l'unique mode d'action, des produits chimiques odorants dans la SCM. Selon Pall, les régions où l'activité des récepteurs NMDA est exacerbée seraient propres à chaque syndrome. Ce modèle théorique n'a jamais été validé.

En 2007, Pall suggérait un ensemble de facteurs de stress, qui augmenteraient dans l'organisme les niveaux d'oxyde nitrique ( $\text{NO}^-$ ), lequel jouerait un rôle de déclencheur dans ces syndromes chroniques en amorçant le cercle vicieux du  $\text{NO}^- / \text{ONOO}^-$ . Pour le SFC, le SSPT et la FM, plusieurs facteurs causaux étaient suggérés, incluant les facteurs de stress psychologique. Cependant, pour ce qui est de la SCM, le seul facteur causal proposé par Pall comme étant à l'origine de la production endogène de  $\text{NO}^-$  était l'exposition à des substances chimiques. Les connaissances actuelles des mécanismes associant l'induction du système immunitaire au SO ont amené les auteurs ayant rédigé le présent rapport à rejeter le modèle proposé : le lecteur est invité à consulter la section précédente où sont expliqués les mécanismes qui lient l'activité du système immunitaire à l'induction d'un SO et les impacts de ce dernier sur les molécules qui jouent un rôle important dans le fonctionnement du système nerveux (voir la synthèse à la figure 2 de l'annexe 3).

#### *Études sur les paramètres du SO chez les SCM*

Deux études épidémiologiques de type transversal, visant à vérifier l'existence d'un lien entre le syndrome SCM et la perturbation de l'homéostasie oxydative induite par une augmentation du stress oxydant (SO), ont été publiées. De même, ces études ont été réalisées par la même équipe (De Luca *et al.*, 2010, 2014). Dans l'étude de 2014, en plus de la SCM, l'effet du SO a aussi été analysé chez des sujets hypersensibles aux champs électromagnétiques.

#### **De Luca *et al.* (2010, 2014)**

En 2010, avec une population italienne de 133 sujets souffrant de SCM, 93 sujets soupçonnés d'être atteints de SCM (sSCM) et 218 témoins, De Luca *et al.* ont

mesuré des paramètres liés à l'état redox : des niveaux d'antioxydants enzymatiques (glutathion peroxydase – GPx, catalase – CAT, superoxyde dismutase – SOD, glutathion-S-transférase – GST) et non enzymatiques (tryptophane, tyrosine, albumine, vitamines E et C, glutathion réduit – GHS, glutathion oxydé – GSSG, coenzyme Q10), de ERO (peroxyde –  $\text{H}_2\text{O}_2$ , xanthine oxydase – XO) et de ERN ( $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$  et iNOS) ainsi que des indicateurs de dommages causés par le SO, soit des dommages aux lipides et à l'ADN.

En 2014, De Luca *et al.* ont analysé les mêmes paramètres de l'état redox que ceux mesurés dans l'étude de 2010 avec en plus la coenzyme Q10 et le rapport des concentrations entre acides gras polyinsaturés oméga 6/oméga 3 ( $\omega 6 / \omega 3$ ). Les mesures de ces paramètres, réalisées chez un groupe de 147 sujets atteints de la SCM, ont été comparées avec celles réalisées chez un groupe de 153 sujets atteints de HCEM et un autre de 132 sujets en santé.

Les résultats des observations de De Luca *et al.* (2010, 2014) relatifs aux paramètres redox mesurés et aux observations des paramètres redox évalués dans des études portant sur d'autres syndromes (SFC, SSPT, dépression, phobie sociale et trouble panique) ont été comparés. Ces différents résultats sont présentés dans le tableau 2 de l'annexe 2.

Lors de l'analyse de ce tableau, il faut remarquer que les maladies et les syndromes notés, y compris la SCM, ont en commun, d'une part, la diminution de tous les antioxydants non enzymatiques et, d'autre part, la diminution de tous les paramètres indicateurs de dommages aux lipides et à l'ADN; c'est la preuve d'une perturbation de l'homéostasie oxydative dans toutes ces affections. De plus, en ce qui concerne la SCM (Bell *et al.*, 1998), les troubles psychosomatiques (Euteneuer *et al.*, 2012), la SFC (Maes *et al.*, 2012), la dépression (Maes *et al.*, 1994) et le SSPT (Li Xiang *et al.*, 2013), le niveau de néoptérine, un marqueur de stress, avait augmenté. Ces altérations sont produites par les mêmes mécanismes physiopathologiques qui ne sont donc pas exclusifs à la SCM. Ils sont plutôt communs avec ceux des autres conditions reliées au stress chronique. D'ailleurs, parmi les sujets autodéclarés ou diagnostiqués SCM, la coexistence d'une ou de plusieurs de ces affections est fréquente (comorbidité).

### 6.2.3 HYPOTHÈSE DE LA NEUROINFLAMMATION

Les recherches récentes qui montrent une interaction entre les systèmes nerveux central, périphérique et autonome et le système immunitaire ont ravivé le dossier SCM et amené des chercheurs à proposer une nouvelle hypothèse pour expliquer ce syndrome, soit l'hypothèse d'une réaction inflammatoire qui altérerait le fonctionnement du système nerveux au niveau central et périphérique. Cette réaction se produirait lors de l'exposition chronique à de faibles doses de substances chimiques. Il s'agirait d'une *neuroinflammation*.

Plus récemment, des nouvelles molécules contribuant au fonctionnement du système nerveux ont été découvertes au cours de recherches en neurosciences, notamment des neuropeptides produits par les neurones des systèmes nerveux périphérique et central et par les astrocytes ainsi que les mastocytes. Ces neuropeptides comprennent la substance P (SP), le peptide intestinal vasoactif (VIP), le peptide relié au gène calcitonine (CGRP), la neurokinine A (NKA), la neurotensine (NT) et le facteur de croissance des nerfs (NGF). Ces molécules jouent un rôle essentiel dans la régulation du fonctionnement des neurones et sont utilisées dans plusieurs recherches comme biomarqueurs d'altérations du fonctionnement normal du système nerveux en réaction à l'induction du système immunitaire, non seulement en réponse aux infections, aux allergies, aux traumatismes ou aux dommages tissulaires et aux maladies chroniques, mais également en réponse aux facteurs de stress psychologique (voir la liste exhaustive présentée au chapitre 8 du rapport complet, section 8.6).

En lien avec le syndrome SCM, des études sur la neuroinflammation ont d'ailleurs été réalisées par Kimata *et al.* (2004a) et Belpomme *et al.* (2015). Voici un résumé de l'analyse de ces deux études effectuée au chapitre 8 du rapport complet.

#### *Analyse de l'étude de Kimata et al. (2004a)*

##### **Objectif**

L'objectif de cette étude était d'observer, chez des sujets autodéclarés atteints du syndrome SCM, l'effet de l'exposition à des composés organiques volatils odorants (COV) sur des marqueurs biologiques de la neuroinflammation, soit les neuropeptides, la SP et le peptide intestinal vasoactif (VIP), le facteur de

croissance des nerfs (*nerve growth factor* ou NGF) et l'histamine (His).

##### **Description de l'étude**

En introduction à cet article de Kimata *et al.*, les auteurs font référence à des articles publiés antérieurement par Kimata, en 2003 et en 2004, qui portaient sur l'étude de l'effet d'un stress psychologique sur les concentrations plasmatiques de marqueurs biologiques de l'inflammation chez des groupes de patients souffrant d'eczéma ou de dermatite atopique (SEDA), ou d'une rhinite allergique comparativement à des groupes de sujets en bonne santé (Kimata, 2003a; 2003b, 2004b). Les résultats de ces recherches ont conduit Kimata et ses collaborateurs à réaliser l'étude expérimentale qui fait l'objet de la présente analyse (Kimata *et al.*, 2004a).

##### **Population étudiée et protocole**

Dans cette étude de type expérimental, Kimata *et al.* (2004a) ont comparé les concentrations plasmatiques en SP, en VIP, en NGF et en His de 4 groupes de sujets, soit un groupe de 25 patients autodéclarés aSCM (âge moyen  $\pm$  écart-type :  $33 \pm 7$  ans; 23 des sujets de ce groupe avaient un historique d'exposition en milieu de travail et 2 en milieu résidentiel); un groupe de 25 sujets souffrant de SEDA ( $32 \pm 7$  ans), un groupe de 18 sujets ( $33 \pm 8$  ans) ayant reçu un diagnostic de troubles somatoformes (groupe SS) et un groupe témoin constitué de 25 personnes en bonne santé ( $31 \pm 6$  ans) dans 2 conditions, soit avant et après l'exposition à des COV. Les groupes aSCM, SEDA et témoin étaient tous composés de 13 femmes et de 12 hommes. En ce qui concerne le groupe SS, la distribution des sexes n'est pas indiquée dans l'article. Le protocole a été appliqué en deux étapes à des périodes différentes nommées premier et second épisode.

**Premier épisode :** L'exposition à une enceinte fraîchement peinte a été utilisée comme facteur de stress des groupes à l'étude. En toute connaissance, les participants ont été exposés à une enceinte fraîchement peinte (peinture contenant 7 % de COV) pendant 15 minutes tout en visionnant une vidéo portant sur la météo. Lors de l'exposition, les niveaux de COV dans l'enceinte ont été mesurés. Des prélèvements sanguins ont été effectués avant et après l'exposition chez tous les participants afin de mesurer des biomarqueurs comme l'histamine.

**Deuxième épisode :** L'expérience a été répétée avec les mêmes groupes 2 mois plus tard dans la même enceinte; la peinture était maintenant sèche. Lors de cet épisode d'exposition, la concentration des COV était 8 fois moins élevée que lors du premier épisode.

## Résultats

**Premier épisode :** Les résultats de cet épisode d'exposition sont présentés au tableau 1 de l'annexe 2. Voici les constatations se dégageant de l'analyse des données de ce tableau :

### ► Avant l'exposition

Pour les sujets des groupes aSCM, SEDA et SS, les concentrations plasmatiques des neuropeptides SP, VIP et NGF sont significativement élevées par rapport à celles mesurées chez le groupe témoin (indiquées en orange). De plus, l'histamine était élevée pour le groupe SEDA par rapport au groupe témoin. Ce phénomène est généralement observé chez les sujets qui souffrent d'eczéma ou de dermatite atopique : les mastocytes produisent constamment de l'histamine.

### ► Juste après l'exposition

Dans l'enceinte fraîchement peinte, une augmentation marquée des concentrations de tous les biomarqueurs est observée chez le groupe aSCM, alors que ces concentrations restent stables dans les autres groupes (témoins, SEDA, SS). Les sujets aSCM sont les seuls à avoir subi un stress durant cet épisode.

Deux mois plus tard, l'utilisation du même protocole a permis aux chercheurs de constater que les concentrations des biomarqueurs mesurées après l'exposition restaient dans le même ordre de valeurs que celles mesurées avant l'exposition. De plus, ces concentrations étaient semblables à celles mesurées avant l'exposition lors du premier épisode d'exposition. Ceci était vrai pour tous les groupes, incluant le groupe aSCM. Cette constatation semble confirmer que les sujets aSCM n'ont pas eu de réaction de stress lors de cet épisode d'exposition, étant donné que la mesure des COV se situait alors sous le seuil de perception d'une odeur de peinture.

## Analyse et commentaires

Plusieurs études ont démontré que ce type de biomarqueurs (SP, NGF, VIP, His) était plus élevé dans le plasma ou le liquide céphalorachidien (LCR) mesuré à l'état basal dans plusieurs pathologies par rapport à l'état basal mesuré chez les groupes témoins en santé : ex : FM (Lucas *et al.*, 2006; Sarchielli *et al.*, 2007); SSPT et dépression (Geraciotti *et al.*, 2006); dermatites atopiques, urticaire, eczéma et psoriasis (Papadopoulou *et al.*, 2005); SFC (Theoharides *et al.*, 2005); troubles somatoformes et SCM (Kimata *et al.*, 2004a) et anxiété chronique (Fehder *et al.*, 1997; Theoharides *et al.*, 1998, 2007, 2012a, 2016a; Kimata, 2003a, 2003b, Kimata, 2004b). Lors de ces études, quand les sujets atteints de ces syndromes étaient exposés à un facteur de stress psychologique les affectant, les concentrations de ces biomarqueurs augmentaient bien au-dessus de celles mesurées à l'état basal.

Ces observations peuvent expliquer les résultats de Kimata *et al.* (2004a). En effet, avant l'exposition à la peinture fraîche, les concentrations en SP, en VIP et en NGF étaient toutes plus élevées chez les sujets du groupe autodéclaré SCM que celles mesurées chez le groupe témoin. Lors de la première exposition, il est fort probable que l'odeur de la peinture ait provoqué chez les sujets SCM une réaction de stress qui a induit l'augmentation de ces paramètres au-dessus de l'état basal. En revanche, lors de la deuxième exposition, l'absence de perception d'odeur de solvant n'a provoqué aucun état de stress, expliquant alors l'absence d'augmentation des paramètres mesurés.

Des études récentes indiquent que tous ces phénomènes seraient le résultat d'une sensibilisation neuronale (*priming*). Cheng *et al.* (2016) et Fleshner *et al.* (2017) indiquent qu'en réponse à un état d'anxiété chronique il y a production d'inflammasomes maintenant un état basal de neuroinflammation, comme cela est décrit dans les études citées précédemment. Cette anxiété chronique génère des taux de neuropeptides inflammatoires supérieurs à ceux mesurés chez des sujets sains sans produire de symptômes de stress et les maintient. Chaque fois qu'une réaction de stress psychologique aigu survient chez les sujets sensibilisés (*primed*), il y a production de nouveaux médiateurs neuroinflammatoires à un niveau induisant des symptômes centraux (ex. : palpitations, transpiration) et parfois périphériques (ex. : urticaire, dermatite). Les syndromes mentionnés précédemment

ont tous en commun un état de neuroinflammation associé à une sensibilisation. Lors de la chronicisation de cette neuroinflammation, il se produit un dérèglement fonctionnel de l'homéostasie oxydative, comme cela est décrit à la sous-section 6.2.2 de ce résumé (diminution de BH4 et augmentation d'IDO avec leurs conséquences décrites précédemment, incluant une modification de la plasticité neuronale).

### *Analyse de l'étude de Belpomme et al. (2015)*

#### **Hypothèse**

Belpomme *et al.* (2015) estimaient que l'inflammation pouvait être un processus clé résultant de l'exposition des tissus de l'organisme aux champs électromagnétiques et aux substances chimiques. Sur cette prémisse, ils émettent l'hypothèse que, sous l'influence de ces facteurs environnementaux, des réactions neuroinflammatoires et un stress oxydant pourraient se produire dans le cerveau, ayant comme conséquence une perturbation de la barrière hématoencéphalique (BHE).

#### **Population et critères d'inclusion de l'étude**

De 2009 à 2015, les auteurs ont étudié, cliniquement et biologiquement, 1 216 cas autodéclarés électrosensibles (EHS)<sup>8</sup>, sensibles aux substances chimiques (SCM) ou étant affectés par les deux syndromes (EHS/SCM). Dans cette étude, ils rapportent les données préliminaires de 727 des 839 cas inscrits déjà analysés : soit 521 cas (71,6 %) appartenant au groupe EHS, 52 cas (7,2 %) au groupe SCM et 154 cas (21,2 %) au groupe EHS/SCM. Les deux tiers des sujets étaient des femmes. De plus, l'âge médian des participants à l'étude était de 47 ans, et l'étendue d'âge, de 16 à 83 ans. Les sujets étudiés provenaient de plusieurs endroits dans le monde : États-Unis, Canada, Australie, Russie, Chine, Moyen-Orient et Afrique. Cette étude ne comprend toutefois pas un groupe témoin de sujets en santé.

Pour la sélection des cas EHS et SCM, les auteurs ont appliqué les 6 critères cliniques d'inclusion définis par le groupe de travail du Consensus de 1999 pour la SCM. Cependant, les auteurs précisent que, lors d'une étude

de faisabilité non publiée, ils ont observé, chez plusieurs personnes atteintes de EHS, des anomalies olfactives consistant en une perturbation subjective de l'odorat lorsque ces personnes se trouvaient à proximité de produits chimiques. Alors, ils ont ajouté un septième critère clinique afin de mieux caractériser les sujets SCM et de les distinguer des sujets EHS : les patients atteints de SCM, contrairement aux patients souffrant de EHS, ont été caractérisés non seulement par leur intolérance aux odeurs, mais aussi par les symptômes qu'ils présentent, c'est-à-dire des symptômes reliés à une inflammation des muqueuses du nez, de l'oropharynx ou du tractus laryngo-trachéo-bronchique. Ces patients manifestaient l'un ou l'autre des symptômes suivants : rhinite, dysesthésie oropharyngée ou laryngite et bronchospasme. Pour ce qui est des autres symptômes cliniques rapportés par les participants<sup>9</sup>, les auteurs mentionnent que, lorsque tous ces symptômes non spécifiques sont regroupés, cela leur fait cliniquement penser à un diagnostic de EHS.

Pour être inclus, les participants devaient passer un test d'imagerie du cerveau, soit un test d'imagerie par résonance magnétique – IRM ou une tomodensitométrie<sup>10</sup> et un échodoppler carotidien afin d'éliminer toute pathologie connue du système nerveux central.

#### **Protocole de recherche**

Tous les participants à l'étude ont été soumis à un ensemble de tests biochimiques sanguins et urinaires pour différents biomarqueurs dont plusieurs sont utilisés par les cliniciens comme indicateurs directs ou indirects d'une réponse inflammatoire ou d'un stress oxydant. Les biomarqueurs mesurés étaient : la protéine C réactive (hs-CRP), les vitamines D2 et D3, l'histamine (His), l'IgE, la protéine S100B, la nitrotyrosine (NTT), les protéines de choc thermique 70 et 27 (Hsp70, Hsp27), l'auto-anticorps anti-o-myéline et la 6-sulfatoxymélatonine sulfate (6-OHMS). Belpomme *et al.* (2015) ont aussi calculé le rapport 6-OHMS/créatinine. En l'absence de groupes témoins, les auteurs ont choisi de comparer les résultats observés chez chaque sujet avec les valeurs de référence pour des sujets adultes en santé, qui sont établies par les laboratoires où les

<sup>8</sup> Cette expression est équivalente à *syndrome de sensibilisation aux champs électromagnétiques* (SCEM).

<sup>9</sup> Céphalées; anomalie de sensibilité superficielle ou profonde; lésions cutanées; dysfonction du système nerveux sympathique; capacité cognitive réduite, y compris perte de mémoire et d'attention immédiate ou difficultés de concentration, insomnie, fatigue chronique et tendance dépressive.

<sup>10</sup> La tomodensitométrie, ou *scan* en anglais, est un examen d'imagerie médicale par rayons X.

biomarqueurs ont été analysés. Ces données sont présentées au tableau 3 de l'annexe 2.

De plus, chaque participant devait passer un échodoppler cérébral à l'aide d'un appareil appelé encéphaloscan<sup>11</sup> qui se sert d'une technique d'exploration fonctionnelle cérébrale nommée *tomosphyndographie cérébrale ultrasonore* (TSCU). Mise au point à la fin des années 1960 et au début des années 1970 par une équipe du CHU de Limoges en France (Lepetit *et al.*, 1976), la TSCU permet de mesurer le pouls cérébral à partir de la surface corticale vers la profondeur, centimètre par centimètre (voir le chapitre 8 du rapport complet).

### Résultats de l'étude

- Les trois groupes étudiés, soit les groupes SCM, EHS et EHS/SCM, présentent cliniquement une symptomatologie non spécifique similaire.
  - Les résultats de tous les tests biochimiques réalisés sont présentés aux tableaux 4 et 5 de l'annexe 2. Les données de ces tableaux représentent le pourcentage (%) de sujets dont le résultat se situe en dehors des plages de valeurs normales ainsi que l'étendue des valeurs mesurées chez ces sujets (minimum et maximum). Dans les trois groupes, des modifications similaires sont observées, et ce, pour l'ensemble des tests. Les auteurs précisent que la présence de certains des biomarqueurs étudiés serait l'indice d'une perturbation de la BHE, soit la protéine S100B, l'histamine et la nitrotyrosine.
- Les auteurs présentent la synthèse des résultats du test réalisé à l'aide de l'encéphaloscan comme suit :
  - L'indice de résistance ainsi que les valeurs de la vitesse des pressions artérielles systolique et diastolique de l'artère cérébrale moyenne étaient associés dans 50,5 % des cas à une hypoperfusion cérébrale dans l'un des deux hémisphères du cerveau ou bien dans les deux, et ce, quel que soit le groupe de patients considéré (dans l'article il n'y a que les conclusions générales non appuyées par des données). Plus précisément, en utilisant le calcul fait à partir des données produites par la technique de la TSCU, les auteurs concluaient que, par rapport aux sujets normaux, la pulsatilité

cérébrale des patients EHS ou SCM était réduite ou même complètement éliminée dans l'un des deux lobes temporaux ou dans les deux. Les auteurs de l'étude suggéraient que le débit sanguin cérébral pourrait être spécifiquement réduit ou supprimé dans cette zone du cerveau.

### Conclusion des auteurs de l'étude en lien avec leur hypothèse

- Selon les auteurs, les résultats obtenus donnent fort à penser que le cerveau des sujets EHS et SCM pourrait être la cible principale des champs électromagnétiques ou des substances chimiques trouvées dans l'environnement. En particulier, l'hypoperfusion cérébrale et la libération d'histamine, par les neurones ou les mastocytes, pourraient être les principaux facteurs contribuant aux perturbations de la BHE.
- La pulsatilité du sang dans le cerveau était quasi constamment diminuée dans la zone capsulo-thalamique des lobes temporaux, qui comprend le système limbique et le thalamus. Les auteurs mentionnent que les structures du système limbique sont particulièrement vulnérables aux facteurs de stress environnementaux dans le cerveau.
- Les auteurs disent avoir confirmé l'hypothèse capsulo-thalamique et ajoutent que des études expérimentales viennent appuyer leur hypothèse en démontrant que l'induction d'une ischémie ou d'une hypoxie dans le cerveau peut augmenter la perméabilité de la BHE, et que des pathologies de l'hippocampe, survenant après une hypoperfusion chronique, peuvent donner lieu à des troubles cognitifs et, plus particulièrement, à un déficit de la mémoire. Ils considèrent que ce mécanisme physiopathologique renforce à la fois le rôle clé des hypoperfusions ou des hypoxies cérébrales dans les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer ainsi que leurs propres observations cliniques de problèmes cognitifs fréquents chez les patients EHS ou SCM. Pour Belpomme *et al.* (2015), le mécanisme par lequel une hypoperfusion/hypoxie cérébrale pourrait résulter d'un processus neuroinflammatoire reste cependant incertain. La restriction du débit sanguin cérébral, et par conséquent la réduction de l'oxygénation, pourrait être causée soit par un œdème, soit par la vasoconstriction d'une artère ou de capillaires, soit

<sup>11</sup> Cet appareil est le seul qui existe dans le monde.

par une augmentation de la perméabilité de la BHE induite par l'histamine ou d'autres médiateurs de l'inflammation neurogénique.

Pour Belpomme *et al.* (2015), la concomitance des syndromes EHS et SCM laisse fortement croire à la présence d'un mécanisme pathologique commun.

### **Analyse et commentaires sur l'étude de Belpomme *et al.* (2015)**

#### ► Tests biochimiques

L'analyse de la littérature scientifique sur les tests biochimiques est présentée de façon exhaustive dans la sous-section 8.7.2 du chapitre 8 du rapport complet, et le lecteur est invité à s'y référer puisqu'ici seul un résumé des conclusions globales est fourni. Ce résumé met l'accent sur l'histamine plasmatique et le métabolite urinaire de la mélatonine (la 6-OHMS) pour lesquels il est pertinent d'aller plus en détail pour les raisons qui seront énoncées ci-dessous.

Sur la base des données provenant de la littérature scientifique, les questions suivantes ont été examinées : Quels sont les effets attendus chez l'humain lorsqu'il y a présence de valeurs au-delà des valeurs de référence des biomarqueurs (indiquées dans les tableaux 4 et 5 de l'annexe 2)? Ces observations sont-elles propres à ces syndromes? Sinon, dans quelles conditions pathologiques est-il possible de noter des valeurs similaires à celles observées dans cette étude?

Comme l'indiquent Belpomme *et al.* (2015), aucun des paramètres mesurés n'est propre aux syndromes SCM et EHS. Également, les auteurs du présent rapport ont démontré que les symptômes non spécifiques rapportés par les participants de l'étude sont aussi observés chez des personnes atteintes de l'un des autres syndromes médicalement inexplicables et dans les comorbidités associées telles que les troubles anxieux, les troubles somatoformes, la dépression, les phobies ainsi que le trouble panique. Plusieurs des paramètres mesurés dans l'étude de Belpomme *et al.* sont plus élevés dans les affections dans lesquelles une réaction immunitaire et un stress oxydant sont présents (voir le tableau 2 de l'annexe 2 et les sections précédentes). Dans la population générale, des études montrent que certains de ces paramètres sont plus élevés avec la présence d'anxiété, d'asthme et en fonction de l'âge, du sexe et du niveau d'activité physique. Quand, dans l'étude de Belpomme *et al.*

(2015), des variations de concentrations des paramètres, mesurées chez les participants SCM et EHS, étaient supérieures aux valeurs de normalité attendues chez les personnes en santé (valeurs proposées par les laboratoires qui ont analysé les échantillons de sang des sujets à l'étude), les auteurs du présent rapport ont analysé la littérature scientifique portant sur ces paramètres et ont conclu qu'une neuroinflammation légère est présente chez les sujets SCM et EHS. Toutefois, ces variations ne peuvent pas être attribuées spécifiquement aux substances chimiques odorantes et aux champs électromagnétiques; ces commentaires ne s'appliquent pas à l'analyse portant sur l'histamine et la mélatonine.

#### ► Histamine et mélatonine

L'analyse de la littérature scientifique portant sur les concentrations d'histamine chez des sujets qui ont eu des réactions allergiques sévères, allant jusqu'au choc anaphylactique, a amené les auteurs du présent rapport à conclure que, parmi les 40 % des sujets de l'étude de Belpomme *et al.* (2015) ayant une concentration en histamine supérieure au seuil de 10 nmoles/L de plasma, une forte proportion de ces sujets aurait présenté un état de choc anaphylactique qui aurait entraîné leur décès sans une intervention médicale d'urgence. Puisque ce n'est pas le cas, l'article aurait dû expliquer les résultats qu'il présente. L'analyse de la littérature a permis de mettre au jour une erreur d'unité des valeurs présentées dans le tableau 5 de l'annexe 2. Plutôt que d'être en nmoles/L, l'unité d'histamine serait en pg/ml de plasma. Cette erreur conduit, dans l'étude de Belpomme *et al.*, à une surestimation de la concentration d'histamine par un facteur de 111,5 fois. Si l'erreur est corrigée au moyen de la conversion de données dans cette nouvelle unité, les résultats obtenus sont les suivants : pour les groupes EHS, SCM et EHS/SCM, les valeurs maximales sont respectivement de 3,23 nmoles/L, de 0,8 nmole/L et de 16,1 nmoles/L.

Sur la base de ces observations, les auteurs du présent rapport concluent à propos de l'histamine que :

- Dans la littérature scientifique, publiée depuis 1974 sur la distribution des concentrations d'histamine dans des populations d'adultes et d'enfants en santé, les auteurs du rapport n'ont trouvé aucune étude qui présente des concentrations plasmatiques d'histamine supérieures à 16 nmoles/L de plasma.

Ce qui est frappant dans l'étude de Belpomme *et al.* (2015), c'est qu'environ 40 % des concentrations plasmatiques d'histamine mesurées chez les participants de l'étude (indiquées en nmoles/L) dépassent jusqu'à 36 fois le seuil de 10 nmoles/L pour le groupe EHS (maximum : 360 nmoles/L), jusqu'à 9 fois ce seuil pour le groupe SCM (maximum : 90 nmoles/L) et jusqu'à 198 fois ce seuil pour le groupe conjoint EHS/SCM (maximum : 1 797,5 nmoles/L).

- Les données de l'étude de Kimata *et al.* (2004a), montrées au tableau 1 de l'annexe 2, sont présentées avec l'unité pg/ml de plasma. En convertissant les valeurs observées chez les sujets du groupe SCM de cette étude, juste après l'exposition aux COV, une moyenne est obtenue avec un IC 95 % égal à 5,04 nmoles/L (4,79 à 5,30 nmoles/L). Ici, la valeur maximale individuelle n'est pas notée, contrairement à ce qui est indiqué dans l'étude de Belpomme *et al.* (2015). Il est intéressant de savoir que quelques mois après le début de l'étude de Belpomme *et al.* (2015), deux sujets souffrant d'EHS ont été diagnostiqués comme étant atteints de la maladie d'Alzheimer et un autre, comme étant atteint de la maladie de Parkinson. Ces diagnostics peuvent expliquer certaines valeurs d'histamine se situant au-dessus de 10 nmoles/L. Concernant la concentration du métabolite urinaire de la mélatonine, la 6-OHMS, il appert que des erreurs d'unités se sont également glissées dans cette étude. L'analyse de la littérature scientifique réalisée par les auteurs du présent rapport laisse croire que la concentration urinaire en 6-OHMS/litre d'urine serait sous-estimée par un facteur de 1 000. Toutefois, l'absence d'unité dans le rapport 6-OHMS/créatinine présenté dans l'étude en rend l'interprétation impossible.

#### ► Test TSCU avec l'encéphaloscanner

Toutes les études qui ont mené au développement de la TSCU et à la validation clinique de cette technique, publiées entre 1976 et 1985 par l'équipe de chercheurs du Centre hospitalier universitaire de Limoges (France), ont été analysées de même que les recherches à l'origine du prototype de l'appareil encéphaloscanner utilisé dans l'étude de Belpomme *et al.* (2015).

L'erreur indiquée plus haut apparaît clairement lors de l'analyse de la thèse pour le Diplôme d'État de Docteur en Médecine de Henri Lemoine (publiée le 22 février 1985), thèse portant sur l'évaluation de la normalité du TSCU par l'étude statistique de 193 dossiers de sujets « sains » répartis en plusieurs sous-populations (100 femmes et 93 hommes, âgés de 20 à 60 ans). Les étendues de normalité pour ces index pulsométriques – IP (moyenne  $\pm$  2 écarts-types) sont bien différentes de celles indiquées sur les histogrammes de Belpomme *et al.* (2015), qui présentent le résultat des divers IP (encéphales droit et gauche) mesurés à une profondeur de 3 à 9 cm dans le cerveau avec l'encéphaloscanner, par rapport à la situation de la sonde placée sur la tempe en avant des oreilles à 0 cm.

Cette analyse a montré que les valeurs de normalité des IP, utilisées dans le prototype encéphaloscanner de l'article de Belpomme *et al.* (2015) comme valeurs de référence pour une population adulte en santé, sont erronées et beaucoup trop étroites par rapport à la réalité. Cette erreur génère des faux positifs, c'est-à-dire qu'elle conduit à estimer que le test est faussement anormal par rapport aux valeurs réelles attendues dans une population en santé alors que ce n'est pas le cas.

En réalité, les valeurs de normalité des IP indiquées sur les histogrammes de l'article de Belpomme *et al.* (2015), présentant les résultats du test fait avec l'encéphaloscanner, sont de l'ordre de la moyenne  $\pm$  2 erreurs-types plutôt que de la moyenne  $\pm$  2 écarts-types, ce qui induit une erreur par un facteur de 11,87, soit la racine carrée de 141 : le nombre de sujets utilisés comme population de référence pour établir la normalité (tiré de Parini *et al.*, 1984). Ces 141 sujets appartiennent à la cohorte des 193 sujets de la thèse de Lemoine (1985).

Au chapitre 8 du rapport complet, il a été possible d'analyser les histogrammes des IP de plusieurs sujets qui ont participé à l'étude de Belpomme *et al.* (2015) et dont les résultats produits à l'aide de l'encéphaloscanner étaient considérés comme anormaux, en utilisant les intervalles de normalité de la cohorte des 193 sujets de Lemoine (1985) – moyenne  $\pm$  2 écarts types. Les histogrammes analysés sont : l'histogramme du sujet EHS présenté à la figure 2 de l'article de Belpomme *et al.* (2015), celui d'un patient qui a participé à l'étude de Belpomme *et al.* (2015) et qui a publié son propre résultat sur la Toile (voir la figure 15 du chapitre 8 du

rapport complet) et ceux de quatre autres sujets publiés sur la Toile en juin 2016 par Belpomme (voir la figure 18 du chapitre 8). Tous les résultats montrés dans ces histogrammes sont normaux, incluant les IP de la zone capsulo-thalamique.

Dans ce chapitre, les auteurs du présent rapport ont démontré que la technique TSCU ne peut pas mesurer le débit sanguin cérébral. Elle permet seulement de prendre le pouls résultant de la pression pulsée sur les tissus situés à proximité de l'artère cérébrale ciblée à chaque battement cardiaque. La première équipe de recherche, qui a réussi à mesurer la vitesse du sang dans les artères cérébrales antérieure (ACA), moyenne (ACM) et postérieure (ACP), au moyen d'une technique à ultrasons, était une équipe du département de neurochirurgie de l'Université de Berne en Suisse (Aaslid *et al.*, 1982). Il faut préciser qu'à part l'étude de Belpomme *et al.* (2015), il n'y a pas eu d'autres publications de données produites au moyen de la technique TSCU depuis 1985.

La grande variabilité interindividuelle observée pour les IP est principalement attribuable à la position de la sonde et à l'épaisseur de l'os crânien qui se trouve en dessous. En effet, avec l'échographie transcrânienne moderne (qui emploie la technique de mesure du flot sanguin développée par Aaslid *et al.* en 1982), les auteurs ayant exploré l'hémodynamique du cerveau à travers l'os temporal et ceux qui ont publié des revues de ces études estiment que l'épaisseur de l'os est le facteur le plus limitant pour toutes les techniques ultrasonores transcrâniennes. En général, chez environ 10 % des sujets, l'insonification<sup>12</sup> des vaisseaux cérébraux est impossible et chez un autre 10 %, elle est difficile à réaliser, particulièrement pour les vaisseaux profonds. Ceci augmenterait avec l'âge, et les femmes seraient plus touchées que les hommes. C'est probablement ce qui explique la difficulté de bien détecter l'IP de la zone capsulo-thalamique qui est située à environ 7 à 8 cm de profondeur par rapport à la position de la sonde chez plusieurs sujets de l'étude de Belpomme *et al.* (2015).

### **Conclusion à propos de l'étude de Belpomme *et al.* (2015)**

L'absence d'un groupe témoin en santé, ajusté pour l'âge et le sexe, constitue le problème prédominant de l'étude de Belpomme *et al.* (2015). En effet, il semble évident que la réalisation des tests biologiques et du test TSCU chez un groupe témoin aurait permis aux auteurs de se rendre compte des erreurs d'unités pour l'histamine et le métabolite urinaire de la mélatonine (6-OHMS) ainsi que des anomalies sur l'étendue de la normalité du prototype de l'encéphaloscanner. Effectivement, si ces trois tests avaient été réalisés chez des sujets sains (groupe témoin), les résultats auraient été anormaux chez une forte proportion d'entre eux, ce qui aurait certainement amené les auteurs de l'étude à s'interroger sur la validité de ces tests.

Les erreurs reliées à l'histamine et aux résultats de l'encéphaloscanner invalident l'hypothèse avancée par Belpomme *et al.* (2015) selon laquelle, sous l'influence des champs électromagnétiques et des substances chimiques, des réactions neuroinflammatoires et un stress oxydant pourraient se produire dans le cerveau, ce qui, par conséquent, perturbe la barrière hématoencéphalique (BHE). En fait, à l'instar de personnes aux prises avec d'autres syndromes médicalement inexpliqués, de l'anxiété chronique ou une dépression, il y a des réactions neuroinflammatoires légères et un stress oxydant qui se produisent chez ces sujets SCM et HES, toutefois l'hypothèse capsulo-thalamique, c'est-à-dire l'hypothèse d'une ischémie ou d'une hypoxie dans la zone du système limbique, est rejetée.

Finalement, cette étude ne permet pas d'établir un lien de causalité entre un effet toxique associé aux facteurs environnementaux étudiés et les syndromes SCM ou HES. Cependant, il y a sûrement présence d'une perturbation au niveau neurobiologique qui explique le dysfonctionnement de l'homéostasie de l'organisme de certains de ces sujets. Les données scientifiques modernes démontrent que les changements neurobiologiques induisant les symptômes non spécifiques que ces sujets présentent sont associés à une modulation de la plasticité neuronale.

<sup>12</sup> Insonification : Exploration d'une cible d'une zone cérébrale par ultrasons au moyen d'un transducteur.

### ► Plasticité neuronale

L'interrelation de trois systèmes vitaux contribuant à l'homéostasie oxydative régule la fonction et la plasticité des neurones. La neuroplasticité est le résultat de modifications systématiques de la signalisation synaptique, ou communication, entre les neurones situés dans les diverses régions du cerveau. Ces modifications sont fondamentales pour l'apprentissage, la mémoire et l'adaptation des comportements sociaux en fonction de facteurs de l'environnement dans lequel vit le sujet. L'apprentissage, la mémorisation et les expériences vécues ont le potentiel de modifier le cerveau, et ce, même à l'âge adulte. Les expériences positives produisent chez l'humain des changements bénéfiques de la plasticité neuronale, tandis que les expériences négatives et traumatisantes induisent des changements inadaptés de la plasticité neuronale.

Parmi les mécanismes de cette plasticité, il faut mentionner la régulation de l'activité des récepteurs du glutamate (le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central), de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA), qui sont abondants dans le système limbique. L'activité de ces récepteurs se trouve exacerbée dans différentes conditions associées aux réactions de stress psychologique, incluant la dépression, en lien avec l'augmentation du remodelage pathologique de la circuiterie neuronale par les cellules immunitaires sensibilisées et l'action d'un stress oxydant.

### 6.2.4 HYPOTHÈSE OLFACTIVE : SENSIBILITÉ ACCRUE AUX ODEURS OU DYSFONCTIONNEMENT DES STRUCTURES NEURONALES IMPLIQUÉES DANS LE SENS DE L'ODORAT

Les sujets SCM se plaignent d'un déclenchement de leurs symptômes lors de la perception d'odeurs. Les chercheurs cités dans le rapport complet ont donc posé comme hypothèse une sensibilité accrue, ou exagérée, aux odeurs et un dysfonctionnement des structures neuronales impliquées. Plusieurs travaux de recherche ont été réalisés pour vérifier la validité de cette hypothèse. Ces travaux mettent en cause deux systèmes distincts faisant partie du cerveau central : le système olfactif et le système trigéminal. Le sens de l'odorat repose sur l'interaction entre ces deux systèmes qui sont activés par des substances chimiques volatiles atteignant les fosses nasales à l'intérieur du nez. Les stimuli qui activent ces deux

systèmes sont respectivement transmis par le nerf olfactif (le nerf crânien numéro I; NC-I) et par le trijumeau (le nerf crânien V; NC-V) – voir la figure 4).

Le système olfactif regroupe un ensemble de structures du système nerveux, qui gèrent les opérations impliquées dans la détection, la perception et le traitement des odeurs de même que les réactions provoquées chez les personnes qui perçoivent ces odeurs.

Le système trigéminal est considéré comme un mécanisme de défense contre les irritants, l'âcreté et les substances toxiques qui peuvent provoquer des sensations multiples – brûlures, démangeaisons, picotements ou sensation de froid – et produit des réponses protectrices lorsqu'il est activé (ex. : le larmolement, la toux et les éternuements).

Le système trigéminal appartient au système somatosensoriel du corps, qui regroupe tous les stimuli sensoriels provenant des structures somatiques de l'organisme : peau, muqueuses, viscères et organes du système locomoteur. Les stimuli issus des structures somatiques de la peau du visage, des muqueuses du nez et des cavités orales, de la cornée et des conjonctives des yeux sont transmis au système somatosensoriel contrôlé par les trois branches du nerf trijumeau, d'où l'appellation *système trigéminal*.

**Figure 4 Innervation du nerf olfactif (NC-I) et du nerf trijumeau (NC-V)**

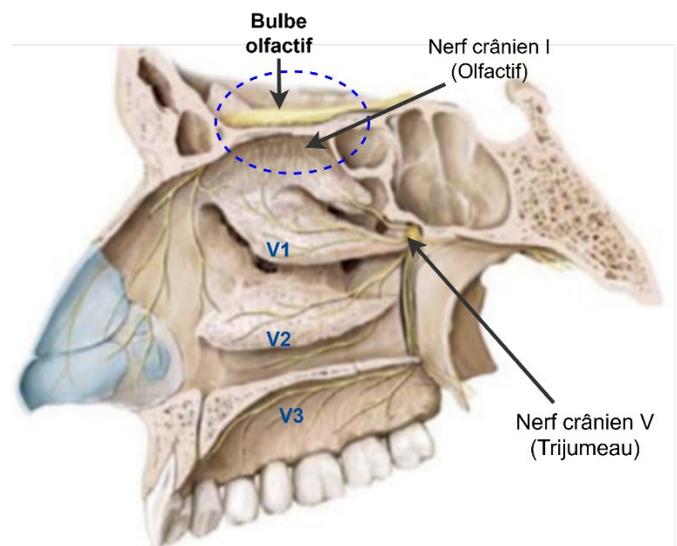


Figure tirée et traduite de Schünke *et al.* (2009). *Kopf, Hals und Neuroanatomie* : 115 Tabellen, p 165.

Il existe des substances volatiles qui ont la propriété d'être seulement odorantes : les odorants purs (ex. : vanilline, sulfure d'hydrogène – H<sub>2</sub>S). Les odorants purs activent seulement le nerf olfactif (NC-I) et, conséquemment, le système olfactif. D'autres molécules chimiques activent seulement le NC-V, soit le système trigéminal. Ces molécules ont un pouvoir irritant seulement (irritants purs comme la capsaïcine) ou stimulent exclusivement le NC-V par leur âcreté (CO<sub>2</sub>). Toutefois, la majorité des substances odorantes se trouvant dans la nature sont de type bimodal (ex. : menthol, acétone, vinaigre, éthanol, n-butanol, citron). Ces substances stimulent simultanément les nerfs olfactifs et trijumeaux.

#### *Attributs qui caractérisent la façon dont les odeurs sont perçues*

- Seuil de détection : la plus faible concentration d'odorant nécessaire pour percevoir la présence d'une odeur.
- Intensité : force de la sensation perçue, augmente avec la concentration des molécules odorantes.
- Identification (qualité des odeurs) : l'humain détecte normalement moins de 5 odorants contenus dans un mélange complexe.
- Discrimination : capacité à identifier un odorant parmi plusieurs présentés aléatoirement ou simultanément.
- Valence hédonique (affective) : attribution d'un caractère agréable ou désagréable, et même aversif à une odeur.

#### *Système olfactif*

##### **Détection d'une odeur, transduction et transmission au cerveau**

Un odorant pur ou bimodal possède dans sa structure moléculaire globale un segment ou quelques segments moléculaires qui contiennent l'information permettant au cerveau de détecter l'odeur qui lui est associée. Chaque segment moléculaire est unique et propre à une seule odeur. Un segment se lie à un récepteur olfactif spécifique trouvé sur des cils dendritiques. Ces cils appartiennent à un neurone récepteur olfactif (NRO<sup>13</sup>) et sont situés dans l'épithélium olfactif localisé

dans la partie supérieure du nez (voir la figure 3 de l'annexe 3). Cet épithélium recouvre une surface de 2,5 cm<sup>2</sup> par narine, soit 3 % de la surface totale de la muqueuse interne du nez. Les cils baignent dans le mucus produit par des glandes appartenant à cet épithélium.

Pour chaque type de segment propre à une odeur particulière, il existe des milliers de neurones récepteurs qui possèdent, sur ces cils dendritiques, le récepteur spécifique (la serrure) avec lequel ce segment peut établir une liaison (la clé dans la serrure). Ainsi, dans la paroi nasale, plus la concentration de l'odorant est élevée, plus il y aura de liaisons segments-neurones récepteurs spécifiques et plus l'odeur sera perçue comme étant intense. En se liant au récepteur, le segment associé à une odeur spécifique provoque la dépolarisation de la membrane dendritique du neurone olfactif, produisant un potentiel électrique qui est transmis au neurone sous forme d'influx nerveux (un signal électrique pulsé). Ce phénomène est appelé la *transduction de l'information de l'odeur en signal compris par le neurone*. Ce signal atteint le corps du neurone récepteur et est ensuite transmis par son axone sous forme d'influx nerveux au bulbe olfactif, la porte d'entrée des odeurs au cerveau. Les axones de tous les neurones traversent la lame criblée (perforée) de l'os ethmoïde et font synapse dans la couche glomérulaire du bulbe après formation en filets d'axones, qui constituent le nerf olfactif (NC-I) – voir la figure 3 de l'annexe 3.

Les axones d'environ un millier de neurones possédant le même type de récepteur d'odeur font synapse sur un même glomérule qui concentre l'ensemble des signaux reçus. Chaque glomérule possède une sortie unique qui transmet l'information provenant de ce millier de neurones, sous la forme d'influx nerveux, à 1 cellule mitrale ou 1 cellule touffue. Ces cellules sont les principaux neurones de sortie du bulbe olfactif. Ainsi, une cellule mitrale ou une cellule touffue reçoit l'information pour une seule odeur. Du bulbe olfactif, les informations de ces neurones bulbaires sont transmises directement dans les structures du système olfactif primaire (voir les figures 4 et 5 de l'annexe 3).

<sup>13</sup> Il y a dans le nez environ 6 millions de neurones bipolaires dont les corps cellulaires, les dendrites et les segments axonaux initiaux sont situés dans l'épithélium olfactif.

L'épithélium olfactif contient environ 360 types de récepteurs d'odeurs associés à autant de neurones récepteurs olfactifs. Chaque récepteur d'odeur est associé à un gène spécifique. Il faut mentionner que chaque odeur perçue (ex. : odeur de rose) regroupe généralement l'information de plus d'un segment d'odorant spécifique, soit de 2 à 4 environ. Le système olfactif humain, avec ses centaines de récepteurs olfactifs différents, permet de détecter et d'identifier des milliers d'odeurs.

### **Structures et fonctionnement du système olfactif**

Le système olfactif est représenté de façon schématique à la figure 4 de l'annexe 3. Cette figure a été réalisée par les auteurs du présent rapport à partir des études analysées au chapitre 9. Le système olfactif est composé des bulbes olfactifs de chaque narine et des systèmes olfactifs primaire et secondaire. Une vue macroscopique des éléments constituant le système olfactif primaire et le cortex frontal est présentée à la figure 5 de l'annexe 3. La localisation de la plupart des structures du système olfactif est indiquée sur une coupe d'IRM du cerveau (voir la figure 6 de l'annexe 3) effectuée dans le plan frontal. Ces structures sont toutes situées dans la partie centrale sous-corticale du cerveau autour du thalamus.

### **Particularités du système olfactif**

Dans le cas de l'olfaction, les connexions anatomiques indiquent que le thalamus y joue un rôle différent de celui qu'il exerce dans les autres modalités sensorielles. En effet, les informations sensorielles des autres sens (vision et audition, par exemple) se projettent généralement de la périphérie, par l'intermédiaire du thalamus, vers le cortex cérébral sensoriel primaire en question (visuel ou auditif par exemple). Cependant, les informations olfactives sont plutôt transmises de l'épithélium olfactif au bulbe olfactif, puis directement au cortex olfactif primaire, et ceci sans relais par le thalamus. Du cortex olfactif primaire, l'information est transmise au cortex orbitofrontal selon deux voies : une voie directe et une voie indirecte (moins importante) par l'intermédiaire du noyau médiodorsal du thalamus. En d'autres termes, l'implication du thalamus dans le flux de traitement de l'information est différente pour le sens de l'olfaction comparativement aux autres sens.

En outre, alors que tous les autres sens se projettent de manière contralatérale des organes sensoriels dans le cerveau, le sens olfactif se projette plutôt de manière

homolatérale, c'est-à-dire que le signal provenant de la narine gauche se projette dans l'hémisphère gauche et vice-versa.

Selon la littérature scientifique, l'organisation spatiale du système olfactif est aussi beaucoup plus complexe et ses structures plus dispersées que celles des autres systèmes sensoriels. En effet, le cortex olfactif primaire comprend un ensemble de structures corticales et sous-corticales, alors que la région corticale primaire des autres sens consiste en une zone corticale discrète. De plus, le cortex sensoriel secondaire des autres sens est constitué d'une zone corticale immédiatement adjacente au cortex sensoriel primaire, ce qui n'est pas le cas pour l'olfaction.

Des études portant sur l'imagerie cérébrale ont montré que les stimuli olfactifs sont traités directement par des structures du système limbique (amygdale, hippocampe, cortex piriforme, cortex cingulaire, accumbens) en connexion avec des structures du cortex cérébral (orbitofrontal, insula) et du diencephale (thalamus et hypothalamus). Le système limbique joue un rôle majeur dans l'apprentissage et la mémoire à long terme (cortex entorhinal et hippocampe) de même que dans la régulation des émotions (amygdale, cortex cingulaire antérieur, accumbens) ou dans l'adaptation à l'environnement social (réponse au stress).

### *Système trigéminal*

#### **Détection des stimuli, transduction et transmission au cerveau**

Il a été démontré que la stimulation du nerf trijumeau résulte de l'interaction entre un ligand et des récepteurs spécifiques localisés sur les extrémités de ce nerf, similaires au nerf olfactif. Diverses sous-familles de récepteurs transitoires transmettent des informations chimiosensorielles ainsi que des changements de température.

#### **Structures et fonctionnement**

Les structures du système trigéminal sont représentées de façon schématique aux figures 7 et 8 de l'annexe 3.

Chez les animaux et les humains, la muqueuse nasale est innervée par les branches ophtalmiques (V1) et maxillaires (V2) du nerf trijumeau, qui transmettent des informations d'un stimulus sensoriel aux noyaux des trijumeaux de la moelle épinière (voir la figure 4 à la

page 22 du résumé). Les informations sont alors relayées par l'intermédiaire des systèmes latéral et médial de la douleur, deux systèmes organisés parallèlement avec des projections distinctes (voir les figures 7 et 8 de l'annexe 3). Le système latéral transmet des informations aux structures thalamiques latérales, qui se projettent sur les cortex somatosensoriels primaire (S1) et secondaire (S2). Quant au système médial, il transmet des informations aux noyaux thalamiques médians et, de là, au cortex préfrontal (incluant le cortex orbitofrontal, une zone du traitement chimiosensoriel), à l'insula, au gyrus cingulaire, aux noyaux gris centraux (caudé et pallidum), à l'hypothalamus et à l'amygdale.

Il est possible de constater qu'il y a un chevauchement entre les systèmes olfactif et trigéminal. En effet, plusieurs structures secondaires reçoivent des projections des cortex primaires des deux systèmes.

### Commentaires

Un point important à signaler est qu'à faibles concentrations, comme celles se trouvant dans l'environnement habituel, les molécules chimiques n'atteignent pas le cerveau. Elles se lient à des neurones récepteurs situés au plafond des fosses nasales dans l'épithélium olfactif. Cette interaction stimule les neurones en les dépolarisant. Les neurones agissent alors comme des transducteurs, convertissant le stimulus induit par cette interaction structure chimique-récepteur en un potentiel d'action électrique. Puis, le potentiel dont il est question ici est transmis aux structures du cerveau, qui cherchent à identifier l'odeur perçue, à la qualifier (degré d'intensité et valence hédonique) ainsi qu'à la mémoriser, provoquant ainsi une réponse.

À l'instar des autres sens, ce n'est pas la molécule chimique qui se rend au cerveau, mais plutôt une information codée étant transmise par le neurone stimulé par cette molécule (ex. : le sens du goûter où les saveurs des aliments stimulent des récepteurs spécialisés [papilles] sur la langue). Ces récepteurs activés libèrent des neurotransmetteurs générant un influx nerveux (information codée) qui est transmis par le nerf glossopharyngien vers le cortex cérébral gustatif où se forme la perception de la saveur; les aliments ne pénètrent pas dans le cerveau.

### *Activation neuronale des systèmes olfactif et trigéminal chez des sujets sains, induite par les odeurs unimodales et bimodales inhalées de façon passive*

Des études par imagerie cérébrale réalisées chez des sujets sains ayant un sens de l'odorat normal ont montré que les substances odorantes pures inhalées de façon passive activent le bulbe olfactif et les zones typiques du cortex olfactif primaire (amygdale, cortex piriforme, cortex entorhinal et hippocampe) et du cortex olfactif secondaire (cortex orbitofrontal, insula, cortex cingulaire, hypothalamus). Ces zones sont illustrées à la figure 4 de l'annexe 3. En revanche, les odorants fortement somatosensoriels engagent principalement l'insula, la partie dorsale du cortex cingulaire antérieur, une partie restreinte des cortex somatosensoriels primaire et secondaire (la zone du visage), le tronc cérébral, le thalamus et le cervelet.

Les odeurs bimodales (ex. : l'acétone) interagissent avec les systèmes olfactif et trigéminal. Elles induisent une activation étendue des régions du cerveau, incluant l'insula, le claustrum, le cortex cingulaire antérieur, les cortex somatosensoriels primaire et secondaire (S1 et S2), le cervelet, le thalamus, l'hypothalamus ainsi que la protubérance (noyau du NC-V/médulla).

Durant l'inhalation passive, le sujet n'a pas à porter un jugement sur les odeurs, ainsi la mémoire n'est pas sollicitée. Conséquemment, aucune activation n'a été observée dans l'hippocampe ou le cortex entorhinal.

Les comparaisons entre sujets ayant un odorat normal et sujets anosmiques apportent une preuve supplémentaire d'un lien étroit entre ces deux systèmes chimiosensoriels : les informations véhiculées par le nerf trigéminal sont traitées différemment selon que le sens de la captation des odeurs est intact ou pas. Les comparaisons des données d'imagerie trigéminal et olfactive ont en outre révélé que les activations cérébrales du système trigéminal sont souvent plus prononcées que celles du système olfactif. Cela démontre que les deux systèmes diffèrent en codage d'intensité.

### *Études de l'activité des structures cérébrales chez les sujets sains durant l'exécution de tâches impliquant un jugement à propos des odeurs*

Plusieurs auteurs ont cherché à identifier et à comprendre, chez des sujets sains, le fonctionnement des structures cérébrales impliquées dans l'action de porter un jugement sur les caractéristiques des odeurs : détection, identification, discrimination, familiarité ainsi que perception de la valeur hédonique et de l'intensité. Avec des techniques variées d'imagerie cérébrale, ces auteurs ont mesuré divers corrélats de l'activité neuronale (augmentation ou inhibition) lorsque les participants portaient des jugements sur les caractéristiques des odeurs, et les résultats ont été comparés à l'activité neuronale sans exposition aux odorants.

Quand les participants portaient des jugements sur les caractéristiques des odeurs, des régions associatives supérieures étaient sollicitées : cortex frontal inférieur; cortex frontal médian (centre de commande des facultés cognitives, des sensations conscientes, des facultés intellectuelles; siège de la pensée, de la volonté, de la planification et des fonctions exécutives); zones associatives des perceptions somatosensorielles (cortex pariétal), visuelles (cortex pariétal : cunéus), auditives (cortex temporal), du goûter (insula) et du langage (gyrus angulaire dans le cortex pariétal) et zone de la mémoire dans le lobe temporal (parahippocampe et hippocampe). L'activité hippocampique est nécessaire à la réactivation de traces de mémoire épisodique.

- Durant le test de la discrimination olfactive, le cortex orbitofrontal est impliqué. Des études cliniques montrent qu'une lésion de cette zone crée des troubles d'identification et de discrimination des odeurs sans affecter la détection de la présence d'odeurs.
- Dans le test de familiarité, en plus de l'engagement du cortex olfactif, l'odeur des odorants familiers, mais non celle des odorants inconnus, implique des circuits cérébraux médiateurs des fonctions de la mémoire et du langage : gyrus parahippocampique droit situé dans le lobe temporal, précunéus et gyrus angulaire situés dans le cortex pariétal gauche.

- Globalement, les études chez les sujets sains démontrent que l'activité du cortex orbitofrontal est latéralisée et dépendante de la tâche à accomplir :
  - Les cinq tâches olfactives (détection, identification, discrimination, familiarité, perception de la valeur hédonique et de l'intensité) induisent des augmentations du débit sanguin régional dans le cortex orbitofrontal droit, mais son activité est maximale lors des jugements de familiarité et elle est minimale lors de la tâche de détection.
  - L'activité d'une partie du cortex orbitofrontal augmente de manière significative pendant les jugements d'hédonicité et de familiarité, mais pas pendant les jugements de la détection de la présence d'odeurs.
  - L'activité du cortex orbitofrontal gauche est significativement plus élevée pendant les jugements d'hédonicité provoquant une émotion que pendant les jugements de familiarité ou d'autres jugements olfactifs.
  - En plus d'activer le cortex orbitofrontal gauche, les jugements d'hédonicité et de comestibilité sur les stimuli olfactifs activent des circuits impliqués dans le traitement visuel, contrairement aux jugements de détection, d'intensité et de familiarité.
  - Les stimuli olfactifs hédoniques induisent des augmentations bilatérales du débit sanguin dans l'amygdale, que l'odeur soit jugée agréable ou désagréable.

Ces données démontrent que le niveau d'activation relatif des cortex orbitofrontaux et d'autres zones associatives dépend du fait que le jugement implique une reconnaissance des odeurs ou des émotions.

### *Analyse des travaux de recherche en lien avec l'hypothèse olfactive et le syndrome SCM*

À la lumière de ce qui précède, les études associées au syndrome SCM doivent tenir compte du fait que les signaux provenant de composés odorants peuvent être purement olfactifs (transmis uniquement par le nerf olfactif NC-I), purement somatosensoriels (transmis uniquement par le nerf trijumeau NC-V) ou bimodaux (transmis aussi bien par le NC-I que par le NC-V).

### *Études visant à vérifier la possibilité d'un dysfonctionnement des structures neuronales qui composent les systèmes olfactif ou trigéminaux chez les sujets SCM*

Les recherches réalisées en lien avec l'hypothèse olfactive comme facteur causal de la SCM ont été réalisées en deux phases successives complémentaires.

- Durant la première phase, les auteurs avaient pour objectif de confirmer ou d'infirmer, avec des tests subjectifs (questions posées pendant ou avant l'exposition), l'existence, chez les sujets souffrant du syndrome SCM, d'une sensibilité accrue aux odeurs ou aux irritants, ou d'une perception altérée de ces derniers.
- Durant la seconde phase, l'objectif était de chercher à identifier, à l'aide d'approches objectives (imagerie cérébrale fonctionnelle), un mécanisme physiopathologique en lien avec l'hypothèse.

#### **Phase I : avant l'utilisation des techniques d'imagerie fonctionnelle**

Les auteurs observaient que :

1. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe de sujets SCM et le groupe de témoins dans la distribution des seuils de détection d'odeurs évalués.
2. La performance d'identification et la discrimination d'odeurs familières par les sujets SCM étaient inférieures à celles des témoins.
3. Dans la grande majorité des études, les sujets SCM ont tendance à percevoir la valence hédonique de l'odeur de façon plus négative (plus désagréable) et l'intensité beaucoup plus forte que les sujets témoins. Dans ces études, les sujets SCM rapportaient beaucoup plus de symptômes que les témoins.
4. Des auteurs ont suggéré que l'anticipation jouerait un rôle de premier plan dans les réactions des sujets SCM.
5. Dans l'ensemble de ces études, les aspects négatifs indiqués aux points 2, 3 et 4 étaient pratiquement toujours en corrélation avec les résultats des tests psychométriques (indiquant la présence d'anxiété, de dépression, de tempérament d'évitement des dangers) et physiologiques (modification du rythme cardiaque ou respiratoire) ainsi qu'avec les résultats

aux questionnaires sur l'état mental général des participants dans la vie courante (indiquant la présence d'anxiété, d'anhédonie, etc.).

Plusieurs auteurs avaient indiqué l'importance d'obtenir des mesures objectives du fonctionnement du système olfactif pour étudier ces aspects et tenter d'expliquer la SCM.

#### **Phase II : avec l'utilisation des techniques d'imagerie fonctionnelle**

Deux approches d'imagerie fonctionnelle distinctes ont été utilisées pour chercher à valider l'hypothèse selon laquelle la SCM pourrait être associée à un dysfonctionnement de structures cérébrales, qui agirait comme mécanisme physiopathologique à l'origine de ce syndrome.

La première approche regroupe une série d'études dans lesquelles l'activité des structures du cerveau de groupes de sujets SCM et témoins en santé a été mesurée pendant l'exposition à divers odorants olfactifs et trigéminaux. Puis, cette activité a été comparée à l'activité mesurée pendant l'inhalation de l'air ambiant sans odorant.

La seconde approche concerne une seule étude qui se sert d'une technique d'imagerie dite *moléculaire* pour mesurer l'affinité des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> de la famille de la sérotonine. Le but de cette étude d'Hillert *et al.* (2013) était de vérifier si l'affinité de ces récepteurs était altérée chez les sujets SCM sans qu'ils soient exposés à un odorant. Ces récepteurs, qui sont abondants dans les structures du système limbique et le cortex préfrontal, sont connus pour être impliqués dans les fonctions cognitives du cerveau (mémoire, capacité de concentration, perception, etc.) et être associés, entre autres, à la présence d'anxiété et de dépression.

#### *Analyse des études sur l'activité des structures cérébrales chez les sujets SCM*

Il faut préciser qu'entre les études il existe de grandes différences pour ce qui est des objectifs des auteurs, la taille des populations à l'étude, les odorants, les protocoles et les techniques de mesure d'imagerie fonctionnelle utilisées ainsi que pour les modes d'exposition des sujets aux odorants, soit la durée et l'intensité. L'interprétation et la comparaison des résultats générés pour arriver à identifier un

dysfonctionnement cérébral propre aux sujets SCM en étaient donc très difficiles.

### **Analyse de l'étude d'Hillert *et al.* (2007)**

Le but de cette étude était d'étudier les mécanismes potentiels, jusque-là inexpliqués, à l'origine des symptômes attribués à des facteurs environnementaux. Hillert *et al.* (2007) ont choisi d'étudier les sujets atteints de SCM en se servant des critères d'inclusion du consensus de 1999, car les sujets SCM présentent des symptômes similaires à ceux de personnes souffrant d'autres intolérances environnementales idiopathiques. L'avantage de retenir les sujets atteints de SCM est que le facteur déclenchant ce syndrome est bien défini (l'odeur). L'identification et le fonctionnement des structures cérébrales impliquées dans le traitement des odeurs chez les sujets SCM pourraient donc faciliter la compréhension des mécanismes expliquant les symptômes que ces personnes présentaient.

Ces auteurs ont vérifié si les sujets SCM avaient une séquence de réponse odeur-signal-activité accrue dans les circuits neuronaux de traitement des odeurs. Des études d'activation par tomographie par émission de positrons (TEP scan<sup>14</sup>) avec plusieurs substances odorantes ont été menées auprès de 12 femmes autodéclarées SCM et 12 femmes témoins en santé. L'activation d'une structure neuronale était définie comme étant une augmentation significative du débit sanguin cérébral régional dans cette structure pendant l'exposition à un odorant par rapport au débit mesuré pendant l'inhalation d'air inodore (niveau de base). L'étude comprenait également des mesures de la fréquence respiratoire et des variations de l'amplitude et de la fréquence cardiaque de même qu'une évaluation de l'attribution d'une cote par les sujets pour ce qui est de la valence et de l'intensité accordées à chacune des substances analysées.

#### ► Substances utilisées

Les auteurs de cette étude ont sélectionné à la fois des odorants censés être plus neutres (ex. : la vanilline), deux composés analogues aux phéromones masculine et féminine et des substances étant très susceptibles d'évoquer des symptômes, soit l'acétone, un odorant bimodal à forte activité trigéminal ainsi que quatre autres substances odorantes désignées par OO (huile de cèdre, huile de lavande, eugénol et butanol). Les

concentrations utilisées étaient justes au-dessus du seuil de détection. Il faut préciser que, pour toutes ces substances, le seuil de détection était le même pour les sujets autodéclarés SCM et les témoins en santé.

Hillert *et al.* (2007) ont cherché à examiner, à l'aide du TEP scan, des hypothèses biologiques théoriques avancées précédemment pour expliquer l'origine du syndrome SCM, soit des hypothèses non validées :

1. La SCM serait associée à une sensibilisation neuronale olfacto-limbique. Un dysfonctionnement du système limbique entraînerait une augmentation de la réponse aux odeurs (Bell *et al.*, 1992, 1996).

Comme la sensibilisation neuronale suggère qu'un signal odorant provoque une réponse neuronale accrue dans les zones de traitement du signal, Hillert *et al.* (2007) ont émis l'hypothèse que les sujets SCM montreraient une augmentation anormale du flux sanguin cérébral dans la zone olfactive primaire du cerveau suivant la détection d'une odeur.

2. L'hypothèse théorique proposée par Meggs et Cleveland (1993) ainsi que Meggs (1995) dans laquelle le traitement de stimuli olfactifs purs entraînerait une activation trigéminal (inflammation neurogène).

Dans ce cas, Hillert *et al.* (2007) ont émis l'hypothèse selon laquelle l'exposition à un odorant pur, en plus d'activer les structures appartenant au système olfactif, activerait des structures propres au système trigéminal.

Ces auteurs ont également vérifié si une réponse présumée anormale chez les sujets SCM serait indépendante du type de substance odorante. Ils ont alors émis l'hypothèse selon laquelle une réaction anormale est associée à un traitement altéré dans les circuits cérébraux en réponse à un composé chimique. Il y aurait également une altération des zones activées par les associations immédiates à ce composé (structures secondaires).

#### ► Méthodologie

Hillert *et al.* (2007) ont vérifié si les sujets SCM et les témoins en santé présentaient un facteur de débit sanguin régional normalisé (rCBF) différent dans

<sup>14</sup> TEP en français ou PET scan, abréviation plus connue provenant de l'anglais.

l'amygdale et le cortex piriforme au moyen d'un TEP scan. L'activité des noyaux médian et central de l'amygdale était analysée de façon distincte.

À cette fin, les auteurs ont déterminé les deux éléments qui suivent dans ce paragraphe : 1) Si des régions cérébrales uniquement impliquées dans le traitement des stimuli du trijumeau étaient activées lorsque les sujets SCM inhalaient seulement de la vanilline, un odorant pur. Les trois zones fonctionnelles distinctes associées au système trigéminal ont été étudiées : la partie dorsale du cingulaire antérieur, le thalamus et une partie du tronc cérébral recouvrant les noyaux du trijumeau; 2) Si le débit sanguin normalisé dans les structures secondaires (le cortex orbitofrontal, le cortex cingulaire et l'insula) des sujets SCM était différent de celui présent dans les structures secondaires des sujets témoins.

#### ► Résultats

##### *Attribution de valence et intensité*

Les travaux de Hillert *et al.* (2007) montrent que, par rapport aux témoins, les sujets SCM perçoivent : 1) la vanilline et les substances OO comme étant plus irritantes; 2) la vanilline et l'acétone comme étant moins agréables; et 3) les OO comme étant moins familières.

##### *Rythme cardiaque*

Le rythme cardiaque des sujets SCM augmente avec la vanilline et l'acétone, alors qu'il diminue chez les sujets témoins.

##### *Symptômes*

Les sujets SCM ont présenté des céphalées et des nausées lors de toutes les expositions, tandis que les sujets témoins n'ont présenté aucun symptôme.

#### ► Activité neuronale à l'état de base (sans odeur)

À l'état de base (sans odeur), le modèle d'activation ne montrait pas de différence statistiquement significative à  $p < 0,05$  entre les sujets SCM et les témoins pour ce qui est de l'activité de l'amygdale ( $53,5 \pm 2,5$  ml/min chez les SCM et  $54,6 \pm 2$  ml/min chez les témoins), du piriforme ( $64,7 \pm 14,6$  ml/min chez les SCM et  $59,4 \pm 3,1$  ml/min chez les témoins) et du cortex orbitofrontal. Par contre, pour le cortex cingulaire antérieur (CCA), une légère différence a été observée en faveur des SCM (la moyenne de rCBF, ml/min/100g,

était de  $67,2 \pm 17,9$  chez les SCM contre  $60,8 \pm 3,2$  chez les témoins à  $p = 0,1$ ). Cette différence a été considérée comme non statistiquement significative par les auteurs parce que le critère de décision statistique utilisé pour ne pas rejeter l'hypothèse nulle (absence de différence) était un risque d'erreur de moins de 5 % ( $p < 5$  %). En ce qui concerne le CCA, il y aurait eu un risque de 10 % de se tromper en acceptant l'hypothèse nulle, soit 5 % au-delà de leur critère de décision.

#### ► Activité neuronale durant l'exposition

##### *Activation du NC-I : exposition à l'odeur de vanilline*

L'exposition aux odeurs de vanilline activait l'amygdale, le cortex piriforme et une portion de l'insula, et ce, de manière plus marquée chez le groupe témoin que chez les sujets SCM. En revanche, ces derniers montraient une augmentation de l'activité du cortex cingulaire antérieur.

##### *Activation avec l'acétone, un odorant bimodal*

À l'instar de leur exposition à la vanilline, les sujets SCM ont présenté, lors de leur exposition à l'acétone, une activation réduite plutôt qu'une activation accrue des régions cérébrales traitant les signaux d'odeur, soit l'amygdale, le cortex piriforme et l'insula. Comme attendu, à cause de l'activation du nerf trijumeau, la partie dorsale du CCA, le cervelet, le thalamus et l'hypothalamus ainsi que le tronc cérébral inférieur (comprenant les noyaux du trijumeau) étaient activés dans les deux groupes par rapport au niveau de base.

#### ► Discussion et conclusions de Hillert *et al.* (2007)

Contrairement à la description des symptômes suggérant une sensibilisation neuronale pendant l'exposition aux odorants, les sujets SCM ont présenté une activation réduite plutôt qu'une activation accrue des régions cérébrales traitant les signaux d'odeur. Les auteurs rejettent donc une sensibilisation neuronale de ces régions chez les sujets SCM.

Lors de l'inhalation de la vanilline, le système trigéminal n'était pas activé par cet odorant pur, ce qui invalide l'hypothèse de Meggs et Cleveland (1993) et Meggs (1995).

Chez plusieurs sujets SCM, le CCA et le précunéus étaient activés, ce qui n'a pas été observé chez les témoins en bonne santé.

En dépit d'une capacité normale à détecter les odorants, les sujets SCM différaient des sujets témoins par la détresse manifestée lors de l'exposition à plusieurs odorants.

Aucun des groupes n'a montré d'activation significative du cortex orbitofrontal. Selon les auteurs, une des raisons pourrait être que les sujets avaient reçu comme consigne de ne pas juger les stimuli afin de minimiser les composantes cognitives au cours du processus de perception.

Hillert *et al.* (2007) indiquent que la perception d'un odorant est déterminée par l'intégration des informations du stimulus volatil (traitement ascendant) aux informations mises en mémoire (traitement descendant). Le traitement ascendant repose presque exclusivement sur les données véhiculées par l'intensité ou la qualité du stimulus olfactif, tandis que le traitement descendant exploite les informations déjà en mémoire, les attentes et même l'état affectif ou émotionnel de celui qui les perçoit.

Les auteurs ajoutent que les données de la littérature scientifique actuelles montraient que le syndrome SCM serait lié à l'exposition aux odeurs. Or, contrairement à l'opinion courante, ils estiment que leur étude ne démontre aucun signe d'hypersensibilité neuronale aux odeurs. Ils proposent plutôt que le mécanisme sous-jacent à la SCM serait une modulation descendante des circuits neuronaux du traitement des odeurs, c'est-à-dire une inhibition de l'activité des structures des voies olfactives par celles du néocortex.

### **Analyse de l'étude d'Orriols *et al.* (2009)**

Le but de cette étude était de déterminer si des patients SCM présentaient des changements neurobiologiques mesurables dans le cerveau à l'aide de la technique de tomographie par émission monophotonique (TEMP) et des changements d'échelle psychométrique après une stimulation avec des substances chimiques odorantes qui provoquent des symptômes chez les sujets étudiés. Le composé éthylcystéinate dimère (ECD), marqué au technétium 99 (<sup>99m</sup>Tc-ECD), a été utilisé pour étudier le débit sanguin dans les différentes zones du cerveau lors de l'exposition aux odorants. Une fois injecté, ce marqueur radioactif traverse la barrière hématoencéphalique (BHC), pénètre rapidement dans les structures cérébrales, proportionnellement au débit sanguin au

moment de son injection, et reste dans ces zones pendant des heures sans retraverser la BHC dans la direction opposée (voir l'annexe I du chapitre 9 du rapport complet pour plus de détails).

En théorie, la TEMP reflète la distribution du débit sanguin régional au moment de l'injection, peu importe le moment choisi pour l'acquisition des images. Des patients (8), chez lesquels une SCM était suspectée, ont été dirigés vers une unité de maladies respiratoires professionnelles pour une évaluation médicale et neuropsychologique. Chaque patient a été apparié à un témoin en santé pour l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le tabagisme, le lieu de résidence, la profession et le nombre d'années de travail. Les substances mentionnées comme étant des déclencheurs par les patients ont été utilisées en tant que stimulants olfactifs pour cette étude.

Lors de l'expérience, dès que le sujet SCM ressentait des symptômes pendant l'exposition, le traceur (<sup>99m</sup>Tc-HMPAO) était injecté dans le sang de chaque paire cas-témoin appariée. L'analyse radiologique de la TEMP était réalisée de 15 à 30 minutes postinjection.

Chaque paire cas-témoin a subi un test TEMP en vue de mesurer l'état de base (sans exposition) une semaine avant l'expérience, puis les paires ont été exposées aux produits déclencheurs jusqu'à l'apparition des symptômes chez le cas. Cette dernière expérience a été réalisée avec des produits chimiques à des concentrations non toxiques.

#### **► Résultats**

##### *TEMP à l'état de base*

Les auteurs indiquent qu'une semaine avant la séance d'exposition, les cas présentaient une diminution de l'activité radioactive dans de petites zones corticales du cortex pariétal droit ainsi que des lobes temporaux et orbito-frontaux par rapport aux sujets témoins, mais la différence n'était pas statistiquement significative. Il faut noter que ces données n'étaient pas montrées dans l'étude.

##### *TEMP pendant l'exposition aux odorants*

Le groupe de cas SCM a présenté une diminution de l'activité radioactive dans les régions olfactives, les hippocampes droit (D) et gauche (G), le parahippocampe D, l'amygdale D, le thalamus D, les

cortex rolandique D et G – zone de l’insula ( $p \leq 0,01$ ) – par comparaison avec la diminution observée chez le groupe témoin dans ces mêmes zones. Toutefois, les données montrent des variations notables. Par exemple, l’analyse des résultats de l’activation des régions olfactives établit qu’elle est moindre chez 4 cas comparativement à celle des témoins qui leur sont appariés (4 vrais positifs sur 8 cas), qu’elle est similaire chez 1 paire et qu’elle est plus importante chez les témoins que chez les cas pour les 2 autres paires (2 faux positifs parmi les 8 témoins). En prenant la somme du degré d’activation de tous les sujets de chaque groupe, le modèle de désactivation pour le groupe des cas était globalement plus fort que pour le groupe des témoins ( $p = 0,012$ ). En comparant chaque zone, les auteurs indiquent que seule l’activité des régions olfactives, de l’hippocampe D, de la région de Rolando D et du thalamus D était significativement plus désactivée chez les sujets SCM que chez les témoins, et ce, à un niveau statistiquement significatif.

En revanche, les témoins présentaient une forte activité radioactive dans le cortex cingulaire, le parahippocampe D, le thalamus G et certaines régions du néocortex ( $p \leq 0,01$ ) par rapport aux cas. Globalement, le modèle d’activation par groupe était plus élevé chez les témoins que chez les cas ( $p = 0,012$ ).

Enfin, une semaine avant l’exposition aux odorants, l’imagerie TEMP montrait déjà un dysfonctionnement cérébral chez les sujets SCM, et les tests psychométriques, une déficience neurocognitive associée à une diminution de la qualité de vie. Après l’exposition aux odorants, une aggravation neurocognitive a été observée chez les cas.

#### ► Commentaires

Comparativement aux sujets de l’étude de Hillert *et al.* (2007), il est probable que les sujets qui ont participé à l’étude d’Orriols *et al.* (2009) ont été beaucoup plus malades. C’est que ces sujets se plaignaient de 9 des 10 symptômes suivants : inconfort pharyngé, dyspnée, conjonctivite, nausées, maux de tête, confusion, difficultés de concentration, paresthésies, anxiété et faiblesse. Dans l’étude d’Orriols *et al.*, le degré d’exposition aux odorants choisis pour induire des

symptômes chez les sujets SCM était plus élevé que dans l’étude d’Hillert *et al.* Au cours de cette dernière étude, les sujets ont été exposés à 4 odorants à des concentrations se trouvant justes au-dessus du seuil de détection pendant 60 secondes. Dans l’étude d’Orriols *et al.*, en revanche, la durée de l’exposition aux odorants était de 3 à 35 minutes, selon le produit utilisé pour provoquer des symptômes.

Quoi qu’il en soit, un dysfonctionnement des régions cérébrales associées à l’olfaction est observé dans les deux études. Dans l’étude d’Orriols *et al.*, les substances chimiques employées étaient familières aux sujets SCM, et le protocole appliqué faisait forcément appel à des souvenirs désagréables qui provoquaient chez eux de vives émotions et des réactions neurologiques associées au comportement d’évitement. Cela peut expliquer que des structures du néocortex inhibent les signaux sensoriels dans le système olfactif (structures limbiques et paralimbiques).

#### Analyse de l’étude d’Andersson *et al.* (2014)

L’objectif de cette étude était de vérifier si le signal BOLD<sup>15</sup> (réactions cérébrales ou activités cérébrales) différait entre des personnes atteintes de IEI/SCM et des témoins lorsque ces groupes étaient exposés à de faibles niveaux de stimuli olfactifs et trigéminaux, à des concentrations justes au-dessus du seuil de détection.

#### ► Méthode

Les réponses cérébrales à des stimulants odorants, administrés par voie intranasale, ont été évaluées chez 25 femmes autodéclarées IEI/SCM et 26 témoins sains à l’aide de l’IRM fonctionnelle (IRMf). L’acétate d’isoamyle (AA), un stimulant du système olfactif à l’odeur de banane, et le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), un stimulant trigéminal pur, ont été utilisés lors de l’expérience. Les 25 femmes SCM ont été choisies parmi 91 femmes âgées de 18 à 70 ans, qui ont rempli un questionnaire en ligne. Ce questionnaire a permis de recueillir des informations démographiques ainsi que des informations sur l’état de santé général des participantes et sur leur intolérance autodéclarée aux substances chimiques. La session de mesures IRMf a débuté par une séquence de 15 minutes d’analyses structurelles au cours de laquelle les participantes pouvaient se détendre et écouter la radio. Ensuite, une séquence de 20 expositions consécutives à l’AA et de

<sup>15</sup> *Blood Oxygenated Level Dependent* (BOLD) : Il s’agit d’un signal qui reflète les variations locales et transitoires de la quantité d’oxygène transportée par l’hémoglobine en fonction de l’activité neuronale du cerveau.

20 expositions consécutives au CO<sub>2</sub> par périodes de 30 secondes a été présentée aux participantes, chaque période étant suivie d'un temps de repos de 30 secondes.

#### ► Résultats

Durant l'exposition à l'AA, l'activité neuronale dans le gyrus dorsofrontal des sujets SCM était plus faible que chez les témoins. Il n'y avait pas de différences ailleurs.

Pour les 2 groupes, l'exposition à l'AA a été jugée plus intense que l'exposition au CO<sub>2</sub>. L'activité neuronale du groupe IEI/SCM et du groupe témoin ne différait ni dans le cortex piriforme, ni dans le cortex orbitofrontal. En revanche, durant l'exposition au CO<sub>2</sub>, chez le groupe SCM par rapport au groupe témoin, l'activité neuronale était plus élevée dans plusieurs structures : thalamus G, gyrus angulaire D, précunéus D, gyrus frontal G, gyrus supérieur D, supramarginal D, temporal supérieur D, précentral D, pariétal inférieur D, culmen G et gyrus temporal médian D.

Les auteurs notent que, durant l'expérience, les sujets étaient invités à évaluer l'intensité du signal de 5 à 18 secondes après le début de chaque stimulus. Selon eux, ces évaluations expliqueraient l'excitation de plusieurs structures cérébrales autres que celles activées par l'action du CO<sub>2</sub> sur les structures associées au système trigéminal comme le gyrus cingulaire, le pariétal inférieur D (zone somatosensorielle associative) et le temporal inférieur (zone de la mémoire). En effet, pour évaluer l'intensité du signal sur une échelle de 0 à 7, le sujet devait lui porter une attention particulière et devait ensuite appuyer sur un des sept boutons pour en indiquer le résultat. Ces tâches d'évaluation de type cognitif nécessitent l'activation de plusieurs autres zones du néocortex, associées aux fonctions cognitives comme l'attention, le jugement et l'exécution motrice impliquant, entre autres, le précunéus et le cortex frontal.

#### **Analyse des études de Chiaravalloti *et al.* (2015) et d'Alessandrini *et al.* (2015)**

Dans ces deux études complémentaires réalisées par la même équipe de chercheurs, un groupe de sujets SCM et un groupe de témoins en santé étaient exposés à la vanilline (VA) à faible dose. Chiaravalloti *et al.* (2015) ont

mesuré et comparé l'activité corticale (lobes frontaux pariétaux et temporaux) des sujets des deux groupes à l'état base et durant l'exposition, alors qu'Alessandrini *et al.* (2015) ont mesuré l'activité dans les zones sous-corticales (amygdales, hippocampes, noyaux centraux et cortex olfactifs) chez ces deux groupes dans les mêmes conditions. Pour réaliser ces deux études, les chercheurs ont employé la TEP<sup>16</sup> avec un analogue du glucose, la molécule fluorodésoxyglucose (FDG) marquée au fluor 18 (<sup>18</sup>F-FDG) pour étudier la consommation d'énergie par les tissus ou les organes (voir l'annexe 1 du chapitre 9 dans le rapport complet).

Dans l'étude de Chiaravalloti *et al.* (2015), chez les sujets du groupe témoin, la VA a entraîné une augmentation de la consommation de glucose dans les lobes occipitaux D et G, le cervelet G, le cunéus G ainsi que le gyrus lingual D et une réduction du métabolisme du glucose dans une grande partie des lobes frontaux et le cortex cingulaire. Chez les sujets SCM, la VA a engendré une augmentation de la consommation de glucose bilatéralement dans les lobes temporal et occipital gauche ainsi qu'une réduction du métabolisme du glucose dans les deux lobes frontaux bilatéraux.

#### ► Commentaires

Dans l'étude d'Alessandrini *et al.* (2015), à l'instar d'Hillert *et al.* (2007), la comparaison de l'activité cérébrale mesurée dans les cortex olfactifs droit et gauche durant l'exposition à la VA à celle mesurée à l'état de base montrait une activité plus faible chez le groupe SCM que chez le groupe témoin.

Dans l'étude d'Hillert *et al.* (2007), les cortex piriforme et orbitofrontal étaient également désactivés chez le groupe SCM. Une atténuation de l'activité de ces zones corticales est d'ailleurs incompatible avec une hyperréaction olfactive.

#### **Analyse des études d'Azuma *et al.* (2013, 2015 et 2016)**

Cette équipe de chercheurs a utilisé la spectroscopie infrarouge qui mesure de façon indirecte le métabolisme de l'activité neuronale. Cette technique permet d'explorer seulement les zones du cerveau situées à une profondeur 2 à 3 centimètres sous la surface du crâne. Ceci inclut les zones superficielles des lobes frontaux, pariétaux, occipitaux et temporaux.

<sup>16</sup> Tomographie par émission de positrons.

Toutefois, elle ne permet pas d'explorer les structures sous-corticales telles que le télencéphale (thalamus et hypothalamus), les noyaux centraux ainsi que les structures du système limbique, qui comprennent, entre autres, les structures du système olfactif primaire, de la mémoire et de l'émotion. En ce qui concerne ces trois études, seules les zones appartenant aux lobes frontaux ont été analysées.

Grâce à cette technique, les auteurs ont pu montrer que le seuil de détection de l'activité de zones corticales ne différait pas entre les groupes de sujets SCM et de témoins. En réponse aux stimuli olfactifs au seuil d'identification, des augmentations plus importantes du débit sanguin dans les cortex préfrontaux et orbitofrontaux étaient observées chez les patients SCM en comparaison des témoins. Les auteurs indiquent que ces résultats laissent croire que le traitement cognitif de l'information au niveau préfrontal, traitement associé aux circuits neuronaux de traitement des odeurs et aux processus de mémoire des expositions odorantes antérieures, joue un rôle important dans la pathologie de ce trouble.

#### ► Commentaires

Malgré les limites de cette technique qui ne peut analyser que les zones corticales, à l'instar de toutes les autres études d'imagerie fonctionnelle analysées précédemment, les techniques utilisées par Azuma *et al.* montrent des différences d'activité cérébrale entre les cas SCM et les témoins.

#### **Analyse de l'étude d'Hillert *et al.* (2013) : affinité des récepteurs de sérotonine dans les structures cérébrales par la combinaison de la technique d'imagerie et celle des marqueurs moléculaires**

Dans leur étude précédente, Hillert *et al.* (2007) avaient observé que les sujets SCM traitaient les odeurs différemment des sujets sains du groupe témoin, puisque les régions impliquées dans le traitement des odeurs (l'amygdale, le cortex piriforme et l'insula) étaient moins activées chez ces derniers pendant l'exposition. Ils ont proposé que les sujets SCM pourraient avoir un trait de personnalité d'évitement des dangers les amenant à diminuer, par rétroaction négative du néocortex vers les zones cérébrales périphériques, leur réponse aux odeurs (l'activité cérébrale des zones de traitement des odeurs).

Les auteurs basaient cette hypothèse sur des études montrant que la modulation descendante des stimuli émotionnels ainsi que l'évitement sont traités par le cortex préfrontal médian, le cortex cingulaire antérieur (CCA) et l'amygdale. Le CCA serait principalement impliqué dans le signalement de la présence d'un conflit intérieur et pourrait donc être activé de façon accrue chez les sujets SCM exposés aux odeurs.

Des études réalisées chez les mammifères ont établi que l'amygdale et le CCA possèdent des densités élevées du récepteur de la sérotonine 5-HT<sub>1A</sub>. Chez l'humain, des études ont confirmé de leur côté que l'affinité de liaison du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> était réduite dans les conditions associées à l'évitement comme l'anxiété et la dépression qui sont aussi des comorbidités de la SCM. Des études cliniques ont également démontré que les sujets SCM présentaient des scores significativement plus élevés de traits de personnalité anxieuse/névrotique comparativement aux témoins sains. Plusieurs rapports sur le traitement de cas indiquent également que des antidépresseurs ciblant le système sérotoninergique pourraient être efficaces dans le traitement de la SCM. Prises ensemble, ces données militent fortement en faveur d'une implication du système sérotoninergique dans la physiopathologie du syndrome SCM et de l'évitement.

Le 5-HT<sub>1A</sub> est un récepteur sérotoninergique impliqué dans la régulation de l'humeur. Dans le cortex frontal, il serait le principal récepteur sérotoninergique inhibiteur des neurones pyramidaux (libérant le glutamate) et des neurones inhibiteurs (libérant l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique ou GABA). Selon les études animales, lorsque le nombre de récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> diminue, l'activité des neurones glutamatergiques, qui projettent au noyau du raphé pour inhiber la production de sérotonine, augmente, altérant ainsi l'humeur. L'élimination transgénique du récepteur 5-HT<sub>1A</sub>, se faisant sélectivement dans les neurones pyramidaux du cortex frontal de la souris, a confirmé son rôle dans la réponse au stress et la dépression. Les rôles du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> se trouvant sur les neurones inhibiteurs sont moins connus. Toutefois, les données de la littérature scientifique indiquent que lorsque le nombre de récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> diminue, la libération de GABA, considéré comme le neurotransmetteur de l'anxiété, augmente, et cette augmentation accroît les symptômes d'anxiété.

## ► Hypothèse

Compte tenu du fait que les impulsions inhibitrices du cortex préfrontal (et conséquemment les niveaux de GABA) sont en hausse chez les individus ayant un tempérament d'évitement des dangers, Hillert *et al.* (2013) ont vérifié l'hypothèse selon laquelle les niveaux d'expression des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> frontaux sont chroniquement régulés à la baisse chez les sujets SCM dans leur état habituel (en dehors de toute exposition aux odeurs). Puisqu'il a été démontré que la régulation de l'amygdale par le CCA (contrôle descendant) est élevée chez les individus présentant un tempérament d'évitement des dangers, ces auteurs ont émis l'hypothèse que la liaison du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> serait également régulée à la baisse dans ces structures.

## ► Méthodologie

À la lumière des données présentées plus haut dans le texte, l'étude de 2013 combine la technologie TEP scan avec un traceur radioactif (<sup>11</sup>C WAY 100635) qui est un marqueur spécifique des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> permettant de mesurer leur affinité de liaison (associée aux niveaux d'expression). Les auteurs de cette étude ont mené des expériences visant à valider les hypothèses suivantes :

1. Les sujets SCM présenteraient des scores plus élevés pour les troubles suivants : évitement, anxiété et somatisation.
2. La liaison du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> chez les sujets SCM subirait des modifications, en particulier dans les régions notées comme étant engagées dans l'évitement (principalement le CCA), et les scores d'évitement de ces sujets, attribués à la présence de ces troubles, seraient liés à la réduction de l'affinité de liaison des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans ces régions.
3. Chez les sujets SCM, l'affinité de liaison des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> différencierait dans la région de l'amygdale, ceci découlant de la découverte par Hillert *et al.* (2007) d'une réduction de l'activation de l'amygdale chez les sujets SCM.

## ► Résultats

### *Profils psychologiques*

Selon l'hypothèse émise, les sujets SCM ont obtenu un score d'évitement des dangers significativement plus élevé comparativement au groupe témoin, et c'était la

seule différence entre ces deux groupes de sujets parmi les traits de personnalité étudiés à l'aide du test psychométrique (TCI<sup>17</sup>). Le comportement d'évitement des dangers est associé à l'inhibition de nouveaux stimuli et prédispose à l'inquiétude permanente concernant l'environnement. De plus, les sujets SCM ont obtenu un score significativement plus élevé pour les traits d'anxiété somatique et psychique dans les échelles de SSP<sup>18</sup>. Des scores plus élevés pour le trait d'anxiété impliquent donc un plus haut degré d'inquiétude chez les sujets SCM.

### *Données TEP scan*

Les résultats ont montré que les sujets SCM diffèrent des témoins sains en ce qui concerne le système sérotoninergique. Les sujets SCM présentaient un potentiel de liaison aux récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> significativement plus faible dans l'amygdale, le CCA et l'insula.

## ► Conclusion et discussion d'Hillert *et al.* (2013)

L'étude d'Hillert *et al.* (2013) établit que les personnes SCM ont un comportement d'évitement des dangers et présentent une réduction de l'affinité de liaison des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans l'amygdale, le CCA et l'insula.

Les résultats observés renforcent les hypothèses avancées et impliquent que des modifications du système sérotoninergique peuvent fournir un substrat neurophysiologique stable permettant l'augmentation du comportement d'évitement des dangers. Éventuellement, cela favorise la modulation descendante de la réponse aux stimuli d'odeurs par le néocortex (dorsofrontal et cingulaire).

Par ailleurs, les auteurs indiquent que la présence de modifications de l'affinité de liaison des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans l'insula est un élément de plus qui vient appuyer leur hypothèse. Ils soulignent que les personnes atteintes de SCM présentent des modifications cérébrales chroniques plutôt qu'une réaction accrue aux odeurs. En effet, le CCA est impliqué dans l'expression de l'aversion et dans les stimuli somatosensoriels ou émotionnels désagréables.

<sup>17</sup> TCI : *Temperament and Character Inventory*.

## ► Commentaires

Plusieurs problèmes de santé, se trouvant fréquemment en comorbidité avec le syndrome SCM, ont été associés dans la littérature scientifique à un trait d'évitement des dangers présent dans le stress chronique, l'anxiété sociale, le SFC, le trouble panique et la dépression. À l'instar de Hillert *et al.* (2013), des équipes de recherche ont mesuré l'affinité de liaison des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans le cerveau des sujets souffrant de ces problèmes. Le tableau 6 de l'annexe 2 montre les résultats de ces études et les compare avec ceux de l'étude de Hillert *et al.* (2013).

Les résultats des études mentionnées au paragraphe précédent concordent avec les conclusions de l'analyse portant sur la perturbation de l'homéostasie oxydative du chapitre 7 du rapport complet. Dans cette analyse, il est démontré qu'un stress oxydant chronique conduit à une réduction de la concentration des neurotransmetteurs de sérotonine, de noradrénaline, d'adrénaline et de mélatonine. Les auteurs du rapport ont indiqué que ce phénomène pouvait expliquer l'ensemble des symptômes rapportés par les sujets SCM (détresse psychologique, difficultés de concentration, perte de mémoire, fatigue chronique, troubles du sommeil, etc.). Ce phénomène s'observe également dans tous les problèmes de santé médicalement inexplicables et tous ceux présents en comorbidité avec le syndrome SCM (voir la figure 2 de l'annexe 3).

Bien que la possibilité que les sujets SCM présentent des modifications cérébrales chroniques plutôt qu'une réaction accrue aux odeurs soit discutée depuis longtemps entre chercheurs, l'équipe de Hillert *et al.* (2013) est la seule à avoir établi un protocole de recherche dans le but de déterminer de façon objective de telles modifications. En effet, les autres études utilisant les techniques d'imagerie auprès des sujets atteints de SCM étaient plutôt de type exploratoire et visaient à vérifier la présence de différences entre l'activité cérébrale des sujets SCM et des groupes témoins avant et pendant une exposition aux odorants.

### **Études visant à vérifier la possibilité d'une absorption des produits chimiques à faibles concentrations par les voies olfactives**

Comme expliqué précédemment, les molécules chimiques odorantes volatiles qui atteignent l'épithélium olfactif situé au plafond des fosses nasales

ne pénètrent pas dans le cerveau (voir la figure 3 de l'annexe 3). C'est plutôt un signal électrique, sous forme d'influx nerveux, qui est transmis au cerveau par un neurone récepteur olfactif. Ce signal est le résultat de la liaison d'un segment moléculaire qui contient l'information de l'odeur associée à la molécule avec un récepteur olfactif situé sur la dendrite d'un neurone récepteur olfactif. Cette liaison stimule le neurone, ce qui produit un signal électrique transmis par ce neurone vers le bulbe olfactif, le point d'entrée au cerveau pour l'information relative aux odorants.

De même, il est connu que le seuil de détection des stimuli qui activent le système olfactif chez les sujets atteints de SCM est similaire à celui de sujets des groupes témoins.

Dans leur article publié en 1992, Bell, Miller et Schwartz soutenaient que les travaux de nombreux chercheurs indiquaient que des substances chimiques pouvaient accéder au système nerveux par les voies olfactives et limbiques. Ces substances pouvaient y induire des changements durables à l'activité des neurones du système limbique et d'autres régions du cerveau, notamment les régions corticales, qui altéreraient les fonctions comportementales et physiologiques chez l'animal. Pour ces chercheurs, ces travaux venaient corroborer leur hypothèse d'embrasements limbiques partiels comme mécanisme à l'origine du syndrome SCM.

Les sept études auxquelles ils faisaient référence ont été publiées de 1974 à 1990, soit avant la découverte par Buck et Axel (1991) des récepteurs des odorants et du grand nombre de gènes consacrés à l'expression de ces récepteurs. Cette découverte permettait d'expliquer comment les mammifères, incluant l'humain, pouvaient détecter et identifier des dizaines de milliers d'odeurs. C'était également avant que l'utilisation de l'imagerie cérébrale fonctionnelle, dans les études sur l'odorat, permette d'observer l'activité des structures du système olfactif lors de l'inhalation de substances odorantes. À la lumière de ces nouvelles connaissances, les sept études animales auxquelles Bell, Miller et Schwartz (1992) faisaient référence ont été analysées : aucune d'elles ne permet de démontrer que les substances inhalées accèdent au cerveau par les voies olfactives (voir le chapitre 9 du rapport complet).

Conséquemment, la probabilité que les substances odorantes soient absorbées par ces voies est donc nulle aux concentrations environnementales courantes. C'est l'information, transmise sous la forme d'influx nerveux, qui influe sur la perception, l'identification et la mémorisation d'une odeur par le cerveau.

### 6.2.5 HYPOTHÈSE GÉNÉTIQUE

L'hypothèse d'une origine génétique du syndrome SCM (chapitre 4 du rapport complet) repose sur le postulat selon lequel les personnes qui en souffrent auraient en commun des caractéristiques génétiques, héréditaires ou acquises qui les prédisposeraient à développer ce syndrome en présence de substances chimiques dans leur environnement à des concentrations ambiantes beaucoup plus faibles que celles tolérées par la majorité des autres personnes.

Afin de confirmer cette hypothèse, diverses équipes de chercheurs ont comparé la distribution d'allèles (polymorphisme) observée chez des groupes de sujets SCM avec celle observée chez des groupes de sujets en santé, et ce, pour trois familles de gènes ayant des fonctions différentes dans l'organisme humain. Ces équipes cherchaient à vérifier si les sujets autodéclarés ou diagnostiqués SCM possédaient des génotypes de certains de ces gènes, qui ne joueraient pas leur rôle de façon adéquate. Les familles de gènes étudiées étaient les suivantes :

1. Les gènes contribuant à la défense de l'organisme contre des effets potentiellement toxiques des substances chimiques (gènes produisant ou régulant les enzymes jouant un rôle clé dans la biotransformation des xénobiotiques).
2. Les gènes participant à la synthèse et à la régulation d'enzymes jouant un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie oxydative de l'organisme.
3. Les gènes producteurs d'enzymes s'occupant du bon fonctionnement du système nerveux.

Le rapport complet présente la description et le rôle des gènes étudiés dans le syndrome SCM à la section 4.4 du chapitre 4.

#### *Analyse de la plausibilité d'un lien de causalité*

Une analyse critique détaillée et systématique de l'ensemble de ces études a été réalisée afin d'examiner si elles permettent de confirmer ou d'infirmer la validité

de l'hypothèse proposée. Les critères de Bradford-Hill (1965) ont été utilisés pour juger de la plausibilité d'une hypothèse d'un lien de causalité entre un problème de santé et certains facteurs soupçonnés en être la cause. Voici les résultats de l'analyse effectuée par les auteurs du présent rapport en fonction de ces critères :

- *Relation temporelle* : Il est présumé qu'une relation temporelle existe entre l'apparition des symptômes et l'exposition à une substance odorante, puisque les symptômes mentionnés apparaissent lorsque le sujet perçoit une odeur.
- *Force de l'association* : Pour un même gène, la distribution d'allèles chez les sujets SCM varie d'une étude à l'autre. La comparaison des résultats de l'ensemble de ces études montre une absence de régularité entre les résultats. L'analyse ne permet donc pas de conclure à une association causale entre les polymorphismes génétiques et la SCM.
- *Relation exposition-réponse* : Aucune étude n'a évalué la relation entre le niveau d'exposition aux substances chimiques et l'intensité des symptômes rapportés.
- *Spécificité de l'association* : Les enzymes participant à la biotransformation ne sont pas propres à une molécule en particulier. En d'autres termes, une enzyme peut métaboliser plusieurs xénobiotiques, et, généralement, un xénobiotique peut être métabolisé par plusieurs enzymes. Par définition, les personnes souffrant de SCM semblent sensibles à plusieurs substances de familles chimiques différentes. Il y a donc absence de spécificité entre les symptômes mentionnés pour le syndrome SCM et les effets toxiques attendus pour une substance en particulier.
- *Cohérence* : La relation entre le polymorphisme de certains gènes a été analysée dans plus d'une étude, ce qui a permis de vérifier la cohérence entre les observations des études relatives à ces mêmes gènes. Les études ciblant les principaux gènes d'intérêt dans le métabolisme des substances xénobiotiques et endogènes présentent des résultats limités et souvent contradictoires. En effet, en ce qui concerne les quelques gènes pour lesquels une différence dans la distribution des allèles a été observée, dans une étude, la proportion d'un allèle était plus élevée chez les cas que chez les témoins, alors que dans d'autres études, l'inverse était constaté.

- **Plausibilité biologique** : En toxicologie et en pharmacologie, le concept de dose-réponse se base sur la variabilité de la sensibilité à une substance dans la population. Cette sensibilité pour un xénobiotique n'implique pas que le sujet concerné soit également sensible à une multitude de substances n'ayant aucun lien entre elles (tant sur le plan structurel qu'au niveau de leur mode d'action) comme cela est observé chez les gens souffrant de SCM.
- **Réversibilité suivant l'arrêt de l'exposition** : cet élément n'a pas été considéré dans les études abordant les polymorphismes génétiques en lien avec le syndrome SCM.

En conséquence, l'hypothèse d'une étiologie génétique ne respecte pas les critères de plausibilité de Bradford-Hill (1965). Dans la majorité des comparaisons des polymorphismes des enzymes examinées dans les études épidémiologiques, il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les cas et les témoins pour l'ensemble des gènes étudiés. Pour ce qui est des quelques gènes pour lesquels une différence dans la distribution des allèles a été notée, les observations étaient contradictoires d'une étude à l'autre : dans une étude, la proportion d'un allèle était plus élevée chez les cas que chez les témoins, alors que l'inverse était observé dans d'autres études.

### 6.3 Hypothèse psychogénique

Quoique la SCM puisse survenir à la suite d'une exposition initiale à des produits chimiques odorants, il n'y a aucune évidence claire concernant le rôle de ces expositions dans l'établissement du syndrome (Devriese *et al.*, 2000, 2004; Skovbjerg *et al.*, 2012). En outre, l'évaluation des symptômes neurocomportementaux dont se plaignent les personnes SCM n'a pas mis en évidence de déficits neurocognitifs, donc d'une atteinte du SNC, chez les personnes atteintes de SCM par rapport aux témoins sains.

En revanche, d'autres types d'études montrent que les groupes de personnes atteintes présentent systématiquement des différences lors des tests psychométriques en comparaison avec des groupes de sujets sains. Chez les personnes atteintes, la prévalence de troubles anxieux, somatoformes,

dépressifs et névrotiques est élevée de même que celle de certains troubles et traits de personnalité. Les sujets SCM manifestent également une affectivité négative, une amplification somatosensorielle élevée, une attention sélective et un style d'attribution causale somatique. Ils sont généralement préoccupés par les menaces environnementales de nature chimique et éprouvent de la crainte à l'égard des nouveautés de la vie moderne (Black, 1993; Bornschein, Förstl et Zilker, 2001; Bornschein *et al.*, 2002; Fiedler *et al.*, 1996; Hausteiner *et al.*, 2006; Simon *et al.*, 1993). Les auteurs du présent rapport tiennent à préciser que, dans le chapitre 9 portant sur l'hypothèse olfactive, des tests d'IRMf et de TEP effectués chez les groupes SCM, en comparaison avec les groupes témoins, montrent qu'il y a des différences dans l'activité de plusieurs structures cérébrales appartenant principalement au système limbique. De plus, ces différences sont étroitement corrélées avec les résultats des tests psychométriques entre ces groupes. Quant à la généralisation de la peur des odeurs à de nombreuses substances, des recherches indiquent que celle-ci peut s'expliquer par le conditionnement comportemental et la sensibilisation. Le comportement inadéquat acquis est ensuite renforcé par l'évitement phobique des situations à risque. Ces mécanismes soutiennent un modèle biopsychosocial pour le syndrome SCM et non un modèle toxicogénique en lien avec la toxicité des produits chimiques (Devriese *et al.*, 2000, 2004; Van den Bergh *et al.*, 1999; Van den Bergh *et al.*, 2002).

Sur le plan sociodémographique, les femmes sont plus souvent atteintes de SCM, et ce, dans tous les groupes d'âge, reflétant ainsi d'autres données publiées sur les maladies mentales où la prédominance des femmes en ce qui concerne les troubles anxieux et certains types de troubles de personnalité a été mesurée. Ce sont là des facteurs considérés comme prédisposants pour le développement de la SCM (Hojo *et al.*, 2008; Kreutzer, Neutra et Lashuay, 1999; Witthöft, Rist et Bailer, 2008).

Enfin, la chronicité présente dans la SCM a souvent comme conséquence une invalidité considérable pour les personnes atteintes, invalidité qui touche toutes les sphères de fonctionnement : personnel, social et professionnel, ce qui en fait un problème de santé préoccupant (Baliatsas *et al.*, 2014; Bell, Peterson et Schwartz, 1995; Black, Okiishi, et Schlosser, 2001; Katerndahl *et al.*, 2012; Lavergne *et al.*, 2010).

## 6.4 Hypothèse de l'anxiété chronique comme facteur causal du syndrome SCM

1. Les études en lien avec l'hypothèse olfactive ont démontré que les sujets SCM ont tendance à percevoir la valence hédonique de l'odeur de façon plus négative (plus désagréable, voire aversive) et l'intensité de façon beaucoup plus marquée que les sujets témoins. Les sujets SCM mentionnaient aussi beaucoup plus de symptômes. Ces aspects négatifs étaient pratiquement toujours en corrélation avec les résultats de tests psychométriques montrant la présence d'anxiété, de symptômes dépressifs, d'anhédonie ainsi que d'un tempérament d'évitement des dangers. De plus, ces sujets présentaient des modifications de leurs paramètres physiologiques.
2. Les sujets SCM se pensent hypersensibles aux produits chimiques. Ils soupçonnent qu'une faible exposition aux molécules chimiques volatiles odorantes, qui sont courantes dans l'environnement, cause des dommages permanents à leur santé en pénétrant dans leur organisme par les voies nasales. Les produits chimiques incriminés sont variés et peuvent comprendre tant les parfums que les agents de nettoyage, les déodorants, la peinture fraîche, l'essence ou même l'encre servant à l'impression des journaux.

### 6.4.1 PRÉSENTATION CLINIQUE DU SYNDROME SCM

1. Environ 30 % des personnes SCM ont un souvenir précis du facteur déclenchant leur syndrome. En général, ces personnes indiquent qu'au début elles ont ressenti des symptômes aigus (augmentation du rythme cardiaque, dyspnée, mains moites, etc.) en présence d'une odeur particulière. Par la suite, le syndrome de même que les symptômes évoluent et peuvent, en outre, être provoqués par de multiples substances chimiques de structures moléculaires et de mécanismes toxicologiques différents, d'où l'appellation de *syndrome de sensibilité chimique multiple*.
2. Une hypervigilance constante amène ces personnes à éviter les stimuli olfactifs qui affectent leur bien-être. D'ailleurs, plusieurs auteurs estiment que

l'anticipation<sup>19</sup> et l'évitement<sup>20</sup> joueraient un rôle de premier plan dans les réactions des personnes SCM (Nordin *et al.*, 2005; Andersson *et al.*, 2016; Hillert *et al.*, 2007, 2013; Azuma *et al.*, 2015).

### 6.4.2 HYPOTHÈSE

Sur la base des observations qui précèdent, l'hypothèse d'une relation causale entre l'anxiété chronique et le syndrome SCM semble plausible.

### 6.4.3 OBJECTIF GÉNÉRAL

Vérifier si, sur les plans clinique et biologique, le syndrome de sensibilité chimique multiple (SCM) peut être causé par le développement d'une anxiété chronique.

### 6.4.4 OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

1. Étudier les mécanismes physiopathologiques associés au développement et au maintien de l'anxiété chronique.
2. Vérifier s'il existe des similarités entre les altérations physiologiques, observées dans les chapitres précédents, en lien avec la SCM et les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent l'anxiété chronique.

### 6.4.5 MÉTHODOLOGIE

Une analyse exhaustive de la littérature scientifique sur les études cliniques et les recherches fondamentales a été réalisée en vue de chercher à atteindre le premier objectif énoncé ci-dessus et, par la suite, de confronter les résultats de cette analyse à ceux obtenus pour les hypothèses étudiées précédemment (deuxième objectif).

Des progrès considérables ont été réalisés en neurosciences fondamentales et en neuroimagerie fonctionnelle au cours des dernières décennies. Une question particulièrement étudiée est celle portant sur la façon dont le cerveau détecte les menaces et y réagit. Ces études ont permis la réalisation de progrès importants en sciences fondamentales concernant la compréhension du rôle des structures cérébrales dans l'anxiété adaptative et pathologique.

<sup>19</sup> Action de prévoir, de supposer ce qui va arriver dans l'avenir; imagination (souvent fantastique) d'événements situés dans l'avenir (source : Larousse).

<sup>20</sup> L'évitement fait référence à un comportement qui provoque l'éloignement d'un résultat nocif (ou aversif) à venir, prédit par un stimulus antérieur.

En fait, les observations cliniques des psychiatres et des neuropsychologues sur le comportement et les réactions des patients souffrant de troubles anxieux soulevaient beaucoup de questions sur l'origine physiopathologique de ces troubles : y avait-il des systèmes cérébraux propres à la peur et à l'anxiété?

La recherche fondamentale s'est efforcée de répondre à cette question en s'orientant sur la compréhension des mécanismes physiologiques de défense déployés par l'organisme en réaction à la peur ou à l'anxiété éprouvée par une personne lorsqu'elle perçoit une menace pour sa santé. Cette recherche, réalisée chez les animaux et les humains, a permis de faire progresser considérablement la compréhension des troubles de la peur et de l'anxiété dans lesquels les circuits neuraux impliqués dans le traitement des menaces sont un facteur clé.

#### 6.4.6 RÉSULTATS

##### *Distinction entre peur et anxiété*

1. La peur et l'anxiété sont des réponses adaptatives suscitant des comportements défensifs qui ont évolué chez toutes les espèces. Ces réponses permettent à l'organisme d'éviter ou de réduire les dommages et ainsi assurer la survie de l'espèce.
2. La distinction entre les réponses propres à la peur et celles propres à l'anxiété est le plus souvent basée sur l'imminence de la menace pour la peur et sur le potentiel d'apparition de la menace ainsi que la durée des réponses pour l'anxiété.
3. Les réponses à la peur sont généralement attribuables à une menace clairement perçue comme étant imminente, qui déclenche une réponse immédiate, une immobilisation, une fuite ou un combat, et qui disparaît généralement une fois que le signal induisant la peur est disparu.
4. En revanche, l'anxiété est caractérisée par une excitation, une vigilance et une appréhension soutenues à propos de la présence potentielle de menaces futures. Elle se traduit par des comportements défensifs mis en place afin de ne pas se heurter à la situation redoutée ou de se préparer à y faire face. Une fois activée, l'anxiété peut durer de longues périodes.

5. Une classification encore plus fine fait des distinctions entre l'anxiété, la peur et la panique. Ce sont trois types de peur, et chacun de ces types de peur est associé à des ensembles particuliers de réponses adaptatives. Ils peuvent être cartographiés au niveau neurologique sur un continuum d'imminence de la menace (respectivement du plus distal au plus proximal dans l'espace et le temps). Il faut noter que, dans l'anxiété, l'état de peur peut exister avant et après l'exposition à des stimuli ou à des contextes menaçants. Autant pour l'anxiété que pour la peur, l'ampleur des réponses est en fonction de la nature de la menace et du contexte situationnel.

##### *Système de survie*

Il est reconnu que le corps est un système hautement intégré composé de plusieurs sous-systèmes qui travaillent de concert pour maintenir la vie, à la fois dans l'immédiat et sur de longues périodes. Une des fonctions majeures du cerveau est de coordonner l'activité de ces différents systèmes corporels. Une catégorie importante de fonctions cérébrales soutenant la vie est celle qui découle des interactions comportementales avec l'environnement. Ces circuits de survie comprennent, au minimum, des circuits impliqués dans la défense, le maintien des approvisionnements énergétiques et nutritionnels, l'équilibre des fluides, la thermorégulation et la reproduction.

La peur et l'anxiété suscitent des réponses comportementales défensives qui ont évolué chez toutes les espèces animales, invertébrées et vertébrées (incluant l'humain), pour éviter à l'organisme des dommages, ou bien les réduire, et assurer ainsi sa survie. Ces réponses s'intègrent dans le système de survie. Des décennies de recherche ont identifié les zones du cerveau impliquées dans la peur, la suppression de la peur, l'anxiété et les comportements défensifs associés. Les outils génétiques et viraux nouvellement développés, l'optogénétique et les techniques avancées d'imagerie *in vivo* permettent maintenant de caractériser l'activité, la connectivité et la fonction de types de cellules spécifiques au sein de circuits neuronaux de ce système complexe servant à la survie.

Sur le plan conceptuel, la peur et l'anxiété peuvent être considérées comme des états cérébraux engendrés par des stimuli externes ou internes, qui sous-tendent un ensemble spécifique de réactions comportementales, physiologiques, hormonales et autonomes mesurables. De multiples recherches ont souligné le rôle de zones cérébrales particulières dans la génération de la peur et de l'anxiété, en particulier l'amygdale et les noyaux du lit de la strie terminale (une extension de l'amygdale), et la contribution des processus synaptiques et neuromodulateurs dans les zones cérébrales associées à la peur et à l'anxiété.

### *Neurocircuits du système de défense*

Des études ont mis en évidence que les mécanismes physiologiques associés aux états émotionnels de peur et d'anxiété font partie du système de survie de l'organisme, qui s'active en réponse à des stimuli de valence négative menaçant l'homéostasie. Les circuits associés à ces mécanismes sont contenus dans quatre unités fonctionnelles principales du cerveau : 1) une unité de détection des stimuli externes (olfactifs, visuels, auditifs et somatosensoriels) et internes chargée de recueillir des informations sensorielles signalant la présence d'une menace; 2) une unité d'analyse (cortex préfrontal, insula, cortex cingulaire antérieur et hippocampe); 3) une unité d'intégration (amygdale et noyau du lit de la strie terminale) chargée d'intégrer les différentes informations sensorielles et de recruter des effecteurs en aval; et 4) une unité de sortie (hypothalamus, mésencéphale, axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien) chargée de déclencher des réponses physiologiques, comportementales et hormonales appropriées au stimulus menaçant (Davis *et al.*, 2010; Alvarez *et al.*, 2011; Sylva *et al.*, 2016; LeDoux et Pine, 2016; Tovote, 2015, 2016; Radley et Johnson, 2017; Knight et Depue, 2019; Hudson *et al.*, 2020) – voir la figure 9 du recueil d'annexes.

Une fois que le cerveau détecte une menace, les informations des structures sensorielles provenant des stimuli externes et de l'état interne sont transmises vers les structures en aval. Toutes les informations perçues sont alors intégrées et analysées de manière orchestrée par les cortex frontaux et cingulaires, les insulas ainsi que les hippocampes, et sont transmises aux effecteurs en aval, aux amygdales, aux noyaux de la strie terminale et aux accumbens, amorçant les réponses motrices et homéostatiques les plus appropriées par l'intermédiaire de l'hypothalamus.

### *Particularités du système de survie*

Des recherches récentes ont souligné des particularités des structures du système de survie, qui jouent un rôle fondamental dans la capacité d'adaptation des individus.

- La capacité de détecter et de discriminer les stimuli est fonction de la saillance et de la valence attribuées par le sujet. La plasticité synaptique du complexe de l'amygdale basolatérale est le médiateur de l'acquisition de souvenirs associatifs, à la fois positifs et négatifs. La capacité de différencier les stimuli prédisant des résultats positifs ou négatifs est critique pour la survie, et les perturbations du traitement émotionnel sous-tendent de nombreux états de maladie psychiatrique (Namburi *et al.*, 2015). Les données de valence positive sont orientées vers l'accumbens (structure de la récompense), et celles de valence négative, vers le noyau de l'amygdale centrale (peur immédiate) ou le noyau de la strie terminale (menace potentielle, lointaine ou incertaine). L'orientation sélectionnée provoque une réponse de défense appropriée (O'Donoghue *et al.*, 2014; Namburi *et al.*, 2015; Tye, 2018; O'Neil *et al.*, 2018; Beyeler *et al.*, 2018; Pignatelli et Beyeler, 2019).
- La capacité de conditionnement (d'apprentissage) de la peur est sensible à la valence négative des stimuli ou à des contextes perçus négativement par le sujet. Ici, l'amygdale, les noyaux de la strie terminale, l'hippocampe et le thalamus jouent un rôle fondamental. Ces informations apprises sont mémorisées dans les circuits de neurones grâce à la plasticité neuronale. Quand un stimulus ou un contexte est conditionné par la peur, le système de défense du sujet peut réagir rapidement de façon automatique (inconsciemment) et induire les réponses appropriées lors d'une exposition ultérieure (LeDoux, 2000; Moren, 2001; Sigurdsson *et al.*, 2007; Adolphs, 2013; Tovote *et al.*, 2015; Silva *et al.*, 2016).
- Parce que les expériences aversives ne sont jamais complètement identiques, les animaux et les humains généralisent leur peur à partir d'une expérience passée et l'appliquent à des rencontres futures qui comportent un degré suffisant de similitude avec l'événement original. Comme d'autres processus liés à la mémoire, la généralisation de la peur est modulée par un certain

nombre de facteurs intrinsèques internes (Day *et al.*, 2016; Keiser *et al.*, 2017) et externes – valence, intensité de la stimulation aversive et importance d'éléments particuliers dans l'environnement (Huckleberry *et al.*, 2016; Pollack *et al.*, 2018; Asok *et al.*, 2018).

- Le rôle fonctionnel des structures cérébrales participantes dépend de neurotransmetteurs spécifiques et de leurs récepteurs. Certaines réponses produites sont activatrices et d'autres sont inhibitrices.

### *Perturbations biologiques associées à l'anxiété chronique*

Chez l'humain, des décennies de recherche ont montré qu'une peur excessive ou une anxiété chronique peuvent altérer le fonctionnement normal des circuits cérébraux coordonnant les réponses physiologiques et les comportements défensifs contre les menaces qui peuvent porter atteinte au maintien de l'équilibre ou homéostasie de l'organisme.

1. Il y a déconnexion de l'amygdale avec le cortex préfrontal. Le cortex préfrontal (PFC) régule le comportement émotionnel de la peur et de l'anxiété par son contrôle descendant sur l'amygdale basolatérale. Il exerce généralement une action d'inhibition, qui aboutit en une diminution de l'état de peur et d'anxiété (McGarry et Carter, 2017). Dans l'anxiété chronique, à cause du conditionnement de la peur pour divers stimuli et contextes négatifs, il se produit une déconnexion des circuits de neurones du cortex préfrontal médian, qui se projettent sur l'amygdale. Ceci a pour effet de rendre l'amygdale basolatérale plus sensible aux stimuli négatifs. Ainsi apparaît une certaine forme de sensibilité centrale au niveau du système limbique.
2. Il y a altération du nombre de récepteurs de cortisol (COR1 et COR2) et du rapport COR1/COR2 présents sur diverses structures du système nerveux, en particulier sur l'hippocampe. Ceci a pour effet de modifier le fonctionnement normal de l'hippocampe, l'organe de la mémoire à long terme. L'hippocampe exerce également un contrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). L'altération du nombre de récepteurs de cortisol a pour effet d'altérer la mémoire et cause le dysfonctionnement de l'axe HHS.

3. L'anxiété chronique peut entraîner un dysfonctionnement des systèmes neuroendocriniens et des circuits de neurotransmetteurs (particulièrement la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline) dans le cerveau. Par exemple, il se produit une diminution de l'affinité des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans les structures du système limbique et le cortex préfrontal (voir le tableau 6). Ces altérations prédisposent les personnes SCM à l'anxiété (Hillert *et al.*, 2013) et sont observées chez les personnes atteintes de différents troubles de l'humeur.
4. Chez les sujets anxieux, une augmentation de l'activité neuronale est constatée au niveau du cortex cingulaire, de l'insula et du cortex orbitofrontal par comparaison avec les sujets témoins en santé. Ces anomalies sont également notées chez les sujets SCM (voir le chapitre 9 sur l'hypothèse olfactive).
5. Dans le cas des sujets souffrant de troubles anxieux, le système de défense est surexcité par des stimuli de valence négative. Il faut rappeler que l'attribution de valence négative à des stimuli généralement neutres est une caractéristique commune des sujets SCM.

### *Conclusion*

L'anxiété chronique permet d'expliquer l'ensemble des symptômes du syndrome de sensibilité chimique multiple. Les altérations qui y sont constatées et mesurées sont les mêmes que celles trouvées dans tous les troubles de l'humeur et chez les sujets SCM, soit :

- altération de la connexion du cortex préfrontal et de l'amygdale;
- dysfonctionnement de l'hippocampe et de l'axe HHS;
- altération des circuits des neurotransmetteurs;
- altération de l'homéostasie oxydative (voir le tableau 2 du recueil d'annexes).
- modifications de l'activité cérébrale mesurées par l'imagerie fonctionnelle.

## 7 Discussion

Le développement des neurosciences a fait avancer la recherche et rendu possible l'identification des perturbations des systèmes nerveux, immunitaire et endocrinien présentes chez les sujets SCM. Les observations suivantes sont tirées de l'analyse exhaustive de plus de 4 000 articles de la littérature scientifique à ce propos :

1. Des perturbations biologiques sont observées chez les sujets SCM.
  - Des altérations du système immunitaire produisant une augmentation des cytokines inflammatoires sont observées. Ces cytokines ont des effets sur les autres systèmes de l'organisme. Il est démontré que de telles altérations peuvent être induites biologiquement par stress psychologique et peuvent ensuite se maintenir en condition d'anxiété chronique.
  - Une altération de l'homéostasie oxydative en faveur d'un stress oxydant est observée, ce qui a un impact sur la concentration des neurotransmetteurs.
  - Des changements dans l'activité neuronale de diverses structures du cerveau observés par l'imagerie fonctionnelle. Ces changements entraînent un dysfonctionnement dans les structures des systèmes limbique et paralimbique impliquées dans l'odorat et la régulation des fonctions émotionnelles, cognitives et exécutives.
  - L'activité des structures neuronales du système olfactif, qui traitent l'information associée à la perception d'odeurs, est réduite par rapport à celle observée chez des groupes témoins. Ce qui invalide l'hypothèse d'une sensibilité accrue aux odeurs chez les sujets SCM.
  - Dans toutes les études en lien avec une hypothèse d'une origine biologique du syndrome SCM, l'ensemble des altérations observées sont étroitement corrélées aux résultats des tests psychométriques qui montrent la présence de problèmes psychologiques chez ces sujets.

- Les données récentes en neurosciences amènent à conclure que ces altérations sont le résultat de changements inadaptés de la plasticité neuronale attribuables à des expériences ressenties comme étant traumatisantes par les sujets en percevant des odeurs.
  - Des études démontrent que le tempérament des sujets joue un rôle dans le type d'altérations biologiques observées chez les sujets SCM : ils présenteraient des scores plus élevés pour les traits de personnalité d'évitement des dangers et un caractère de type anxieux.
  - La recherche constante de l'évitement des odeurs désagréables serait la cause d'une anxiété chronique chez ces personnes.
2. Les changements biologiques observés dans ces études ne sont pas propres au syndrome SCM. En effet, ils sont rapportés dans la fatigue chronique, le stress post-traumatique, l'électrosensibilité, la FM, l'anxiété chronique et la dépression, les troubles de somatisation, les troubles phobiques et le trouble panique, et ce, sans lien avec des problèmes de perception d'odeurs.
  3. Les odeurs qui pénètrent les voies nasales ne sont pas absorbées, mais se fixent sur des récepteurs où elles sont converties en influx nerveux. C'est cet influx nerveux, et non la substance chimique, qui est transmis au cerveau où il est traité par les structures du système olfactif. Cela permet la perception, l'identification et la mémorisation de l'odeur. En conséquence, les molécules chimiques, à faibles concentrations, ne sont pas absorbées et ne pénètrent pas dans le cerveau.

L'ensemble de ces observations, appuyées par les connaissances scientifiques actuelles, permet d'expliquer la polysymptomatologie chronique rapportée dans la SCM et d'autres syndromes apparentés comme le montre la figure 2 de l'annexe 3, illustrant les liens entre la réponse aux facteurs de stress psychologique et les symptômes ressentis.

## 8 Conclusion

En vue de répondre au mandat que le MSSS lui a confié, l'INSPQ a cherché à atteindre les objectifs suivants :

1. Identifier les mécanismes physiopathologiques qui permettraient d'expliquer le syndrome SCM au moyen d'une approche qui intègre l'ensemble des différentes recherches sur toutes les hypothèses proposées.
2. Vérifier, dans le cas où de tels mécanismes étaient identifiés, si l'exposition à des produits chimiques odorants, présents dans l'environnement à de faibles concentrations, pourrait en être la cause.

La démarche d'analyse critique a permis de démontrer que :

- Des perturbations de l'homéostasie de l'organisme peuvent entraîner l'apparition de symptômes et de maladies. Les systèmes nerveux, immunitaire et endocrinien contribuant au maintien de l'équilibre sont en communication étroite et constante. Une perturbation de l'un de ces systèmes conduit obligatoirement à un dérèglement de l'homéostasie oxydative au niveau cellulaire dans toutes les structures touchées.
- Le système olfactif est une composante du système limbique.
- Le psychique est absolument indissociable du biologique et du social.
- La symptomatologie du syndrome SCM est similaire à celle de nombreux autres syndromes inexpliqués tels que la fatigue chronique, le stress post-traumatique, l'électrosensibilité, la fibromyalgie ainsi que des troubles mentaux comme la dépression, les troubles de somatisation, les troubles phobiques et le trouble panique. Ceux-ci ont comme point commun la présence d'une anxiété chronique.

Ce rapport intègre les avancées dans plusieurs domaines de recherche, ce qui a permis d'identifier les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la SCM. Les auteurs du présent rapport concluent que les sujets SCM ont développé une sensibilisation neuronale centrale associée à un dérèglement chronique de certaines fonctions cérébrales, principalement celles du système limbique impliquées dans l'odorat, la gestion

des émotions, la mémoire et l'apprentissage ainsi que le jugement. Ceci serait attribuable à une anxiété chronique résultant du désir constant d'éviter l'exposition aux odeurs qui provoquent chez ces sujets l'apparition ou l'exacerbation de symptômes parce qu'ils considèrent, consciemment ou non, cette exposition comme étant menaçante pour leur santé.

Sur la base de cette analyse, les auteurs du présent rapport considèrent que la dépression, bien qu'elle soit fréquemment présente en concomitance avec la SCM, n'en serait généralement pas la cause, mais en serait plutôt une conséquence. Toutefois, la présence de l'anxiété chronique et de la détresse dans la SCM, qui sont aussi des déterminants importants de la dépression, rendrait les sujets SCM plus vulnérables au développement d'un état dépressif.

Ces conclusions répondent au premier objectif du mandat, soit l'identification d'un ou de mécanismes physiopathologiques qui permettraient d'expliquer le syndrome SCM.

En ce qui concerne le deuxième objectif, puisque les substances chimiques ne sont pas absorbées par voie olfactive aux concentrations environnementales courantes et que l'activité cérébrale est réduite dans les zones de détection et de traitement des odeurs, les sujets SCM ne présentent pas une hypersensibilité aux substances chimiques, et il ne peut donc pas y avoir de relation causale entre la toxicité des produits chimiques et la SCM.

Afin de décrire correctement le problème de santé qui affecte ces personnes, les auteurs du présent rapport proposent l'appellation suivante : **Sensibilité centrale aux substances chimiques multiples (SCSCM)** en remplacement de l'appellation **syndrome SCM**.

Les mécanismes physiopathologiques identifiés expliquent la chronicité et la polysymptomatologie du SSSCM (SCM). Les sujets SSSCM (SCM) sont, à des degrés divers, réellement souffrants et leur état nécessite un soutien médical et social approprié.

## 9 Pistes de solution et recommandations

Compte tenu de ces constats et étant donné que les sujets SSSCM (SCM) sont, à des degrés divers réellement souffrants et que leur état nécessiterait un soutien médical et social approprié, les auteurs du rapport font les propositions suivantes :

- Que le ministère de la Santé et des Services sociaux et les gestionnaires du réseau de la santé évaluent la pertinence :
  - de former des équipes multidisciplinaires spécialisées qui sont en mesure de prendre en charge les patients au niveau médical et psychosocial;
  - de favoriser la formation des professionnels, tant dans le cadre universitaire que dans celui de la formation continue (colloques, ateliers et conférences);
  - de promouvoir et de soutenir la recherche sur les traitements qui seront suggérés pour ces patients.
- Qu'il y ait poursuite d'une veille scientifique sur l'évolution des recherches futures en lien avec ce problème de santé publique et d'autres problèmes associés.
- Que l'information pertinente soit adaptée au grand public.

## 10 Bibliographie

- Aaslid, R., Markwalder, T.-M. et Nornes, H. (1982). Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *Journal of Neurosurgery*, 57(6), 769-774. <https://doi.org/10.3171/jns.1982.57.6.0769>
- Adolphs, R. (2013). The biology of fear. *Current Biology*, 23(2), R79-R93.
- Alvarez, E. O. et Banzan, A. M. (2011). Functional lateralization of the baso-lateral amygdala neural circuits modulating the motivated exploratory behaviour in rats: role of histamine. *Behavioural Brain Research*, 218(1), 158-164.
- American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) Board of Directors. (1999). Idiopathic environmental intolerances. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 103(1 Pt 1), 36-40.
- Andersson, L., Claeson, A.-S., Dantoft, T. M., Skovbjerg, S., Lind, N. et Nordin, S. (2016). Chemosensory perception, symptoms and autonomic responses during chemical exposure in multiple chemical sensitivity. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 89(1), 79-88.
- Antelman, S. M. (1994). Time-dependent sensitization in animals: a possible model of multiple chemical sensitivity in humans. *Toxicology and Industrial Health*, 10(4-5), 335-342.
- Antelman, S. M. (1988). Time-dependent sensitization as the cornerstone for a new approach to pharmacotherapy: drugs as foreign/stressful stimuli. *Drug Development Research*, 14(1), 1-30. <https://doi.org/10.1002/ddr.430140102>
- Asok, A., Kandel, E. R. et Rayman, J. B. (2018). The neurobiology of fear generalization. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 329.
- Azuma, K., Uchiyama, I., Tanigawa, M., Bamba, I., Azuma, M., Takano, H., Yoshikawa, T. et Sakabe, K. (2015). Assessment of cerebral blood flow in patients with multiple chemical sensitivity using near-infrared spectroscopy—recovery after olfactory stimulation: a case-control study. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 20(3), 185-194.

- Baliatsas, C., van Kamp, I., Hooiveld, M., Yzermans, J., et Lebret, E. (2014). Comparing non-specific physical symptoms in environmentally sensitive patients: prevalence, duration, functional status and illness behavior. *Journal of Psychosomatic Research*, 76(5), 405-413.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.02.008>
- Bascom, R., Meggs, W. J., Frampton, M., Hudnell, K., Killburn, K., Kobal, G. et Rea, W. (1997). Neurogenic inflammation: with additional discussion of central and perceptual integration of nonneurogenic inflammation. *Environmental Health Perspectives*, 105(Suppl 2), 531-537.
- Bell, I. R. (1994). Somatization disorder: health care costs in the decade of the brain. *Biological Psychiatry*, 35(2), 81-83.  
[https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)91196-7](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)91196-7)
- Bell, I. R., Peterson, J. M. et Schwartz, G. E. (1995). Medical histories and psychological profiles of middle-aged women with and without self-reported illness from environmental chemicals. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 56(4), 151-160.
- Bell, I. R., Baldwin, C. M., Fernandez, M. et Schwartz, G. E. (1999). Neural sensitization model for multiple chemical sensitivity: overview of theory and empirical evidence. *Toxicology and Industrial Health*, 15(3-4), 295-304.  
<https://doi.org/10.1177/074823379901500303>
- Bell, I. R., Miller, C. S et Schwartz, G. E. (1992). An olfactory-limbic model of multiple chemical sensitivity syndrome: possible relationships to kindling and affective spectrum disorders. *Biological Psychiatry*, 32(3), 218-242.
- Bell, I. R., Patarca, R., Baldwin, C. M., Klimas, N. G., Schwartz, G. E. et Hardin, E. E. (1998). Serum neopterin and somatization in women with chemical intolerance, depressives, and normals. *Neuropsychobiology*, 38(1), 13-18.  
<https://doi.org/10.1159/000026511>
- Belpomme, D., Campagnac, C. et Irigaray, P. (2015). Reliable disease biomarkers characterizing and identifying electrohypersensitivity and multiple chemical sensitivity as two etiopathogenic aspects of a unique pathological disorder. *Reviews on Environmental Health*, 30(4), 251-271.  
<https://doi.org/10.1515/reveh-2015-0027>
- Berg, N. D., Berg Rasmussen, H., Linneberg, A., Brasch-Andersen, C., Fenger, M., Dirksen, A., ... Elberling, J. (2010). Genetic susceptibility factors for multiple chemical sensitivity revisited. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 213(2), 131-139.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2010.02.001>
- Bernstein, D. I. (1996). Multiple chemical sensitivity: state of the art symposium. The role of chemical allergens. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 24(1 Pt 2), S28-S31.  
<https://doi.org/10.1006/rtp.1996.0073>
- Beyeler, A., Chang, C.-J., Silvestre, M., Lévêque, C., Namburi, P., Wildes, C. P. et Tye, K. M. (2018). Organization of valence-encoding and projection-defined neurons in the basolateral amygdala. *Cell Reports*, 22(4), 905-918.
- Binkley, K., King, N., Poonai, N., Seeman, P., Ulpian, C. et Kennedy, J. (2001). Idiopathic environmental intolerance: increased prevalence of panic disorder-associated cholecystokinin B receptor allele 7. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 107(5), 887-890.  
<https://doi.org/10.1067/mai.2001.114798>
- Black, D. W. (1993). Environmental illness and misdiagnosis – A growing problem. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 18(1), 23-31.  
<https://doi.org/10.1006/rtp.1993.1041>
- Black, D. W., Okiishi, C. et Schlosser, S. (2001). The Iowa follow-up of chemically sensitive persons. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933, 48-56.
- Bornschein, S., Förstl, H. et Zilker, T. (2001). Idiopathic environmental intolerances (formerly multiple chemical sensitivity) psychiatric perspectives. *Journal of Internal Medicine*, 250(4), 309-321.
- Bornschein, S., Hausteiner, C., Zilker, T. et Förstl, H. (2002). Psychiatric and somatic disorders and multiple chemical sensitivity (MCS) in 264 « environmental patients ». *Psychological Medicine*, 32(8), 1387-1394.
- Buck, L. et Axel, R. (1991). A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*, 65(1), 175-187.

- Chapman, B. P. et Moynihan, J. (2009). The brain–skin connection: role of psychosocial factors and neuropeptides in psoriasis. *Expert Review of Clinical Immunology*, 5(6), 623-627. <https://doi.org/10.1586/eci.09.56>
- Capuron, L. et Castanon, N. (2017). Role of inflammation in the development of neuropsychiatric symptom domains: evidence and mechanisms. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 31, 31-44. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2016\\_14](https://doi.org/10.1007/7854_2016_14)
- Cheng, Y., Pardo, M., de Souza Armini, R. Martinez, A., Mouhsine, H., Zagury, J.-F., ... Beurel, E. (2016). Stress-induced neuroinflammation is mediated by GSK3-dependent TLR4 signaling that promotes susceptibility to depression-like behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*, 53, 207-222. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.12.012>
- Chiu, I. M., von Hehn, C. A et Woolf, C. J. (2012). Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense and immunopathology. *Nature Neuroscience*, 15(8), 1063-1067. <https://doi.org/10.1038/nn.3144>
- Dantoft, T. M., Elberling, J., Brix, S., Szecsi, P. B., Vesterhauge, S. et Skovbjerg, S. (2014). An elevated pro-inflammatory cytokine profile in multiple chemical sensitivity. *Psychoneuroendocrinology*, 40, 140-150. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.11.012>
- Davis, M., Walker, D. L., Miles, L. et Grillon, C. (2010). Phasic vs sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 105-135.
- Day, H. L. L., Reed, M. M. et Stevenson, C. W. (2016). Sex differences in discriminating between cues predicting threat and safety. *Neurobiology of Learning and Memory*, 133, 196-203.
- De Luca, C., Chung Sheun Thai, J., Raskovic, D., Cesareo, E., Caccamo, D., Trukhanov, A. et Korkina, L. (2014). Metabolic and genetic screening of electromagnetic hypersensitive subjects as a feasible tool for diagnostics and intervention. *Mediators of Inflammation*, 2014, 1-14. <http://www.hindawi.com/journals/mi/2014/924184/>
- De Luca, C., Gugliandolo, A., Calabrò, C., Currò, M., Lentile, R., Raskovic, D., ... Caccamo, D. (2015). Role of polymorphisms of inducible nitric oxide synthase and endothelial nitric oxide synthase in idiopathic environmental intolerances. *Mediators of Inflammation*, 2015, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2015/245308>
- De Luca, C., Scordo, M. G., Cesareo, E., Pastore, S., Mariani, S., Maiani, G., ... Korkina, L. G. (2010). Biological definition of multiple chemical sensitivity from redox state and cytokine profiling and not from polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 248(3), 285-292. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2010.04.017>
- Devriese, S., Winters, W., Stegen, K., Van Diest, I., Veulemans, H., Nemery, B., ... Van den Bergh, O. (2000). Generalization of acquired somatic symptoms in response to odors: A Pavlovian perspective on multiple chemical sensitivity. *Psychosomatic Medicine*, 62(6), 751-759. <https://doi.org/10.1097/00006842-200011000-00003>
- Devriese, S., Winters, W., Van Diest, I., De Peuter, S., Vos, G., Van de Woestijne, K., et Van den Bergh, O. (2004). Perceived relation between odors and a negative event determines learning of symptoms in response to chemicals. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 77(3), 200-204. <https://doi.org/10.1007/s00420-003-0488-8>
- Eis, D., Dietel, A., Mühlinghaus, T., Birkner, N., Jordan, L., Meineke, C. et Renner, B. (2005). *Studie zum Verloft und zur Prognose des MCS Syndroms*. 230.
- Eis, D., Helm, D., Mühlinghaus, T., Birkner, N., Dietel, A., Eikmann, T., ... Worm, M. (2008). The German multicentre study on multiple chemical sensitivity (MCS). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 211(5-6), 658-681. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2008.03.002>
- Euteneuer, F., Schwarz, M. J., Hennings, A., Riemer, S., Stapf, T., Selberdinger, V. et Rief, W. (2012). Psychobiological aspects of somatization syndromes: contributions of inflammatory cytokines and neopterin. *Psychiatry Research*, 195(1-2), 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.07.032>

- Fehder, W. P., Sachs, J., Uvaydova, M. et Douglas, S. D. (1997). Substance P as an immune modulator of anxiety. *Neuroimmunomodulation*, 4(1), 42-48. <https://doi.org/10.1159/000097314>
- Fiedler, N., Kipen, H. M., DeLuca, J., Kelly-McNeil, K. et Natelson, B. (1996). A controlled comparison of multiple chemical sensitivities and chronic fatigue syndrome. *Psychosomatic Medicine*, 58(1), 38-49.
- Fendt, M. et Fanselow, M. S. (1999). The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23(5), 743-760
- Fleshner, M. (2013). Stress-evoked sterile inflammation, danger associated molecular patterns (DAMPs), microbial associated molecular patterns (MAMPs) and the inflammasome. *Brain, Behavior, and Immunity*, 27, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.08.012>
- Fleshner, M., Frank, M. et Maier, S. F. (2017). Danger signals and inflammasomes: stress-evoked sterile inflammation in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 42(1), 36-45. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.125>
- Fujimori, S., Hiura, M., Yi, C. X., Xi, L. et Katoh, T. (2012). Factors in genetic susceptibility in a chemical sensitive population using QEESI. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 17(5), 357-363. <https://doi.org/10.1007/s12199-011-0260-8>
- Geraciotti, T. D., Carpenter, L. L., Owens, M. J., Baker, D. G., Ekhtor, N. N., Horn, P. S., ... Nemeroff, C. B. (2006). Elevated cerebrospinal fluid substance P concentrations in posttraumatic stress disorder and major depression. *The American Journal of Psychiatry*, 163(4):637-43 .
- Graveling, R. A., Pilkington, A., George, J. P., Butler, M. P. et Tannahill, S. N. (1999). A review of multiple chemical sensitivity. *Occupational and Environmental Medicine*, 56(2), 73-85. <https://doi.org/10.1136/oem.56.2.73>
- Hausteiner, C., Mergeay, A., Bornschein, S., Zilker, T. et Förstl, H. (2006). New aspects of psychiatric morbidity in idiopathic environmental intolerances. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 48(1), 76-82.
- Hillert, L., Jovanovic, H., Åhs, F. et Savic, I. (2013). Women with multiple chemical sensitivity have increased harm avoidance and reduced 5-HT(1A) receptor binding potential in the anterior cingulate and amygdala. *PLoS ONE*, 8(1), e54781.
- Hillert, L., Musabasic, V., Berglund, H., Ciumas, C. et Savic, I. (2007). Odor processing in multiple chemical sensitivity. *Human Brain Mapping*, 28(3), 172-182. <https://doi.org/10.1002/hbm.20266>
- Hojo, S., Ishikawa, S., Kumano, H., Miyata, M. et Sakabe, K. (2008). Clinical characteristics of physician-diagnosed patients with multiple chemical sensitivity in Japan. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 211(5-6), 682-689. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.09.007>
- Huckleberry, K. A., Ferguson, L. B. et Drew, M. R. (2016). Behavioral mechanisms of context fear generalization in mice. *Learning and Memory*, 23(12), 703-709.
- Hudson, M., Seppälä, K., Putkinen, V., Sun, L., Glerean, E., Karjalainen, T., Karlsson, H. K., ... Nummenmaa, L. (2020). Dissociable neural systems for unconditioned acute and sustained fear. *NeuroImage*, 216, 116522.
- International Programme on Chemical Safety (IPCS), Federal Ministry of Health (BMG), Federal Institute for Health Protection of Consumers, Veterinary Medicine (BGVV) et Federal Environmental Agency - UBA. (1996). Berlin Workshop: Conclusions and recommendations of a workshop on multiple chemicals sensitivities (MCS). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 24(Suppl), S188-S189.
- Iwata, M., Ota, K. T et Duman, R. S. (2013). The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain, Behavior, and Immunity*, 31, 105-114. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.12.008>
- Jones, K. A et Thomsen, C. (2013). The role of the innate immune system in psychiatric disorders. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 53, 52-62. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2012.10.002>

- Katerndahl, D. A., Bell, I. R., Palmer, R. F. et Miller, C. S. (2012). Chemical intolerance in primary care settings: prevalence, comorbidity, and outcomes. *The Annals of Family Medicine*, 10(4), 357-365. <https://doi.org/10.1370/afm.1346>
- Keiser, A. A., Turnbull, L. M., Darian, M. A., Feldman, D. E., Song, I. et Tronson, N. C. (2017). Sex differences in context fear generalization and recruitment of hippocampus and amygdala during retrieval. *Neuropsychopharmacology*, 42(2), 397-407.
- Kimata, H. (2003). Enhancement of allergic skin wheal responses in patients with atopic eczema/dermatitis syndrome by playing video games or by a frequently ringing mobile phone. *European Journal of Clinical Investigation*, 33(6), 513-517.
- Kimata, H. (2003). Enhancement of allergic skin wheal responses and in vitro allergen-specific IgE production by computer-induced stress in patients with atopic dermatitis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 17(2), 134-138.
- Kimata, H. (2004a). Effect of exposure to volatile organic compounds on plasma levels of neuropeptides, nerve growth factor and histamine in patients with self-reported multiple chemical sensitivity. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 207(2), 159-163. <https://doi.org/10.1078/1438-4639-00262>
- Kimata, H. (2004b). Exposure to road traffic enhances allergic skin wheal responses and increases plasma neuropeptides and neurotrophins in patients with atopic eczema/dermatitis syndrome. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 207(1), 45-49. <https://doi.org/10.1078/1438-4639-00261>
- Knight, L. K. et Depue, B. E. (2019). New frontiers in anxiety research: the translational potential of the bed nucleus of the stria terminalis. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 510.
- Kreutzer, R., Neutra, R. R., et Lashuay, N. (1999). Prevalence of people reporting sensitivities to chemicals in a population-based survey. *American Journal of Epidemiology*, 150(1), 1-12.
- Lavergne, M. R., Cole, D. C., Kerr, K., et Marshall, L. M. (2010). Functional impairment in chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivity. *Canadian Family Physician*, 56(2), e57-e65.
- LeDoux, J. E. et Pine, D. S. (2016). Using neuroscience to help understand fear and anxiety: a two-system framework. *American Journal of Psychiatry*, 173(11), 1083-1093.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 155-184.
- Lemoine, H. (1985). *Tomosphygmographie cérébrale ultrasonore – Évaluation de la normalité par l'étude de 193 dossiers* (Thèse de doctorat). Université de Limoges, France.
- Lepetit, J. M., Chanchole, S., Dany, A., Ravon, R., Bokor, J. et Pfefferkorn, J. P. (1976). Nouvelle technique d'exploration fonctionnelle cérébrale : Le captage centimétrique ultrasonore de la pulsatilité cérébrale : Application au diagnostic des tumeurs intra-crâniennes. *Revue d'Electroencéphalographie et de Neurophysiologie Clinique*, 6(3), 340-407. [https://doi.org/10.1016/S0370-4475\(76\)80041-X](https://doi.org/10.1016/S0370-4475(76)80041-X)
- Li, X., Zhu, D., Jiang, X., Jin, C., Zhang, X., Guo, L., ... Liu, T. (2014). Dynamic functional connectomics signatures for characterization and differentiation of PTSD patients. *Human Brain Mapping*, 35(4), 1761-1778. <https://doi.org/10.1002/hbm.22290>
- Lucas, H. J., Brauch, C. M., Settas, L et Theoharides, T. C. (2006). Fibromyalgia - New concepts of pathogenesis and treatment review. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 19(1), 5-10. Repéré à : <http://mastcellmaster.com/documents/Fibromyalgia-IJIP.pdf>
- Maes, M., Scharpé, S., Meltzer, H. Y., Okayli, G., Bosmans, E., d'Hondt, P., ... Cosyns, P. (1994). Increased neopterin and interferon-gamma secretion and lower availability of L-tryptophan in major depression: further evidence for an immune response. *Psychiatry Research*, 54(2), 143-160.

- Maes, M., Twisk, F. N. M. et Ringel, K. (2012). Inflammatory and cell-mediated immune biomarkers in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and depression: inflammatory markers are higher in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome than in depression. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 81(5), 286-295. <https://doi.org/10.1159/000336803>
- Maren, S. (2001). Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 897-931.
- McGarry, L. M. et Carter, A. G. (2017). Prefrontal cortex drives distinct projection neurons in the basolateral amygdala. *Cell Reports*, 21(6), 1426-1433.
- McKeown-Eyssen, G., Baines, C., Cole, D. E. C., Riley, N., Tyndale, R. F., Marshall, L. et Jazmaji, V. (2004). Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR. *International Journal of Epidemiology*, 33(5), 971-978. <https://doi.org/10.1093/ije/dyh251>
- Meggs, W. J. (1993). Neurogenic inflammation and sensitivity to environmental chemicals. *Environmental Health Perspectives*, 101(3), 234-238.
- Meggs, W. J. (1995). Neurogenic switching: a hypothesis for a mechanism for shifting the site of inflammation in allergy and chemical sensitivity. *Environmental Health Perspectives*, 103(1), 54-56. <https://doi.org/10.1289/ehp.9510354>
- Meggs, W. J. et Cleveland, C. H. (1993). Rhinolaryngoscopic examination of patients with the multiple chemical sensitivity syndrome. *Archives of Environmental Health*, 48(1), 14-18. <https://doi.org/10.1080/00039896.1993.9938388>
- Miller, C. S. (1997). Toxicant-induced loss of tolerance— an emerging theory of disease? *Environmental Health Perspectives*, 5(Suppl 2), 445-453.
- Mitchell, C. S., Donnay, A., Hoover, D. R. et Margolick, J. B. (2000). Immunologic parameters of multiple chemical sensitivity. *Occupational Medicine (Philadelphia, Pa.)*, 15(3), 647-665.
- Namburi, P., Beyeler, A., Yorozu, S., Calhoun, G. G., Halbert, S. A., Wichmann, R., Holden, S.S., ... Tye, K.M. (2015). A circuit mechanism for differentiating positive and negative associations. *Nature*, 520, 675-678.
- Nordin, S., Martinkauppi, M., Olofsson, J., Hummel, T., Millqvist, E. et Bende, M. (2005). Chemosensory perception and event-related potentials in self-reported chemical hypersensitivity. *International Journal of Psychophysiology*, 55(2), 243-255.
- O'Neill, P.-K., Gore, F. et Salzman, C. D. (2018). Basolateral amygdala circuitry in positive and negative valence. *Current Opinion in Neurobiology*, 49, 175-183.
- Pall, M. L. et Satterlee, J. D. (2001). Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanism for the common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome, and posttraumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933, 323-329.
- Pall, M. L. (2000). Elevated, sustained peroxynitrite levels as the cause of chronic fatigue syndrome. *Medical Hypotheses*, 54(1), 115-125. <https://doi.org/10.1054/mehy.1998.0825>
- Pall, Martin L. (2007). Nitric oxide synthase partial uncoupling as a key switching mechanism for the NO/ONOO- cycle. *Medical Hypotheses*, 69(4), 821-825. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2007.01.070>
- Palmquist, E., Claeson, A.-S., Neely, G., Stenberg, B. et Nordin, S. (2014). Overlap in prevalence between various types of environmental intolerance. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 217(4-5), 427-434. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.08.005>
- Papadopoulou, N., Kalogeromitros, D., Staurianeas, N. G., Tiblalex, D. et Theoharides, T. C. (2005). Corticotropin-releasing hormone receptor-1 and histidine decarboxylase expression in chronic urticaria. *Journal of Investigative Dermatology*, 125(5), 952-955. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23913.x>
- Pignatelli, M. et Beyeler, A. (2019). Valence coding in amygdala circuits. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 26, 97-106.

- Pollack, G. A., Bezek, J. L., Lee, S. H., Scarlata, M. J., Weingast, L. T., & Bergstrom, H. C. (2018). Cued fear memory generalization increases over time. *Learning & Memory*, 25(7), 298-308. <https://doi.org/10.1101/lm.047555.118>
- Povey, A. C., Jury, F., Dippnall, W. M., Smith, A. E., Thomson, S., Mackness, B., ... Cherry, N. M. (2007). GST, CYP and PON1 polymorphisms in farmers attributing ill health to organophosphate-containing sheep dip. *Biomarkers*, 12(2), 188-202. <https://doi.org/10.1080/13547500601043500>
- Radley, J. J. et Johnson, S. B. (2018). Anteroventral bed nuclei of the stria terminalis neurocircuitry: towards an integration of HPA axis modulation with coping behaviors – Curt Richter Award Paper 2017. *Psychoneuroendocrinology*, 89, 239-249.
- Redondo, R. L., Kim, J., Arons, A. L., Ramirez, S., Liu, X. et Tonegawa, S. (2014). Bidirectional switch of the valence associated with a hippocampal contextual memory engram. *Nature*, 513(7518), 426-430.
- Salvaggio, J. E. (1996). Understanding Clinical Immunological Testing in Alleged Chemically Induced Environmental Illnesses. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 24(1), S16-S27. <https://doi.org/10.1006/rtph.1996.0072>
- Santoni, G., Cardinali, C., Morelli, M., Santoni, M., Nabissi, M. et Amantini, C. (2015). Danger- and pathogen-associated molecular patterns recognition by pattern-recognition receptors and ion channels of the transient receptor potential family triggers the inflammasome activation in immune cells and sensory neurons. *Journal of Neuroinflammation*, 12(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12974-015-0239-2>
- Sarchielli, P., Mancini, M. L., Floridi, A., Coppola, F., Rossi, C., Nardi, K., ... Calabresi, P. (2007). Increased levels of neurotrophins are not specific for chronic migraine: evidence from primary fibromyalgia syndrome. *The Journal of Pain*, 8(9), 737-745. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.05.002>
- Schnakenberg, E., Fabig, K.-R., Stanulla, M., Strobl, N., Lustig, M., Fabig, N. et Schloot, W. (2007). A cross-sectional study of self-reported chemical-related sensitivity is associated with gene variants of drug-metabolizing enzymes. *Environmental Health*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/1476-069X-6-6>
- Schiepers, O. J. G., Wichers, M. C. et Maes, M. (2005). Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(2), 201-217. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.11.003>
- Siegel, S. et Kreutzer, R. (1997). Pavlovian conditioning and multiple chemical sensitivity. *Environmental Health Perspectives*, 105 (Suppl 2), 521-526. <https://doi.org/10.1289/ehp.97105s2521>
- Sigurdsson, T., Doyère, V., Cain, C. K. et LeDoux, J. E. (2007). Long-term potentiation in the amygdala: a cellular mechanism of fear learning and memory. *Neuropharmacology*, 52(1), 215-227.
- Silva, B. A., Gross, C. T. et Gräff, J. (2016). The neural circuits of innate fear: detection, integration, action, and memorization. *Learning and Memory*, 23(10), 544-555.
- Simon, G. E., Daniell, W., Stockbridge, H., Claypoole, K et Rosenstock, L. (1993). Immunologic, psychological, and neuropsychological factors in multiple chemical sensitivity. A controlled study. *Annals of Internal Medicine*, 119(2), 97-103.
- Skovbjerg, S., Rasmussen, A., Zachariae, R., Schmidt, L., Lund, R. et Elberling, J. (2012). The association between idiopathic environmental intolerance and psychological distress, and the influence of social support and recent major life events. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 17(1), 2-9. <https://doi.org/10.1007/s12199-011-0210-5>
- Sorg, B. A., Hooks, M. et Kalivas, P. (1994). Neuroanatomy and neurochemical mechanisms of time-dependent sensitization. *Toxicology and Industrial Health*, 10(4-5), 369-386.
- Terr, A. (1993). Immunological issues in « multiple chemical sensitivities ». *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 18(1), 54-60. <https://doi.org/10.1006/rtph.1993.1044>
- Manu, P. (Éd.). (1998). *Functional somatic syndromes: etiology, diagnosis, and treatment*. Cambridge University Press.
- Terr, A. I. (1998). 12 – Multiple chemical sensitivities. Dans P. Manu (dir.). (1998). *Functional somatic syndromes: etiology, diagnosis and treatment*. Cambridge University Press.

- Theoharides, T C, Tsilioni, I., Patel, A. B. et Doyle, R. (2016a). Atopic diseases and inflammation of the brain in the pathogenesis of autism spectrum disorders. *Translational Psychiatry*, 6(6), e844. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.77>
- Theoharides, T. C., Papaliadis, D., Tagen, M., Konstantinidou, A., Kempuraj, D. et Clemons, A. (2005). Chronic fatigue syndrome, mast cells, and tricyclic antidepressants. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25(6), 515-520. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000193483.89260.a7>
- Theoharides, T. C., Singh, L. K., Boucher, W., Pang, X., Letourneau, R., Webster, E. et Chrousos, G. (1998). Corticotropin-releasing hormone induces skin mast cell degranulation and increased vascular permeability, a possible explanation for its proinflammatory effects. *Endocrinology*, 139(1), 403-413. <https://doi.org/10.1210/endo.139.1.5660>
- Theoharides, T. C., Alysandratos, K.-D., Angelidou, A., Delivanis, D.-A., Sismanopoulos, N., Zhang, B., ... Kalogeromitros, D. (2012a). Mast cells and inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1822(1), 21-33. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.12.014>
- Theoharides, T. C., Kempuraj, D., Tagen, M., Conti, P. et Kalogeromitros, D. (2007). Differential release of mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation. *Immunological Reviews*, 217(1), 65-78. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2007.00519.x>
- Tovote, P., Fadok, J. P. et Lüthi, A. (2015). Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(6), 317-331.
- Tovote, P., Esposito, M. S., Botta, P., Chaudun, F., Fadok, J. P., Markovic, M., Wolff, S. B., ... Deisseroth, K. (2016). Midbrain circuits for defensive behaviour. *Nature*, 534(7606), 206-212.
- Tye, K. M. (2018). Neural circuit motifs in valence processing. *Neuron*, 100(2), 436-452
- Van den Bergh, O., Stegen, K., Van Diest, I., Raes, C., Stulens, P., Eelen, P., ... Nemery, B. (1999). Acquisition and extinction of somatic symptoms in response to odours: a Pavlovian paradigm relevant to multiple chemical sensitivity. *Occupational and Environmental Medicine*, 56(5), 295-301.
- Van den Bergh, O., Devriese, S., Winters, W., Veulemans, H., Nemery, B., Eelen, P. et Woestijne, K. P. (2001). Acquiring symptoms in response to odors: a learning perspective on multiple chemical sensitivity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933(1), 278-290. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05831.x>
- Van den Bergh, Omer, Winters, W., Devriese, S., & Van Diest, I. (2002). Learning subjective health complaints. *Scandinavian Journal of Psychology*, 43(2), 147-152
- Wiesmüller, G. A., Niggemann, H., Weißbach, W., Riley, F., Maarouf, Z., Dott, W., ... Blömeke, B. (2008). Sequence variations in subjects with self-reported multiple chemical sensitivity (sMCS): a case-control study. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 71(11-12), 786-794. <https://doi.org/10.1080/15287390801985620>
- Withhöft, M., Rist, F. et Bailer, J. (2008). Evidence for a specific link between the personality trait of absorption and idiopathic environmental intolerance. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 71(11-12), 795-802. <https://doi.org/10.1080/15287390801985687>
- Wohleb, E. S., Franklin, T., Iwata, M. et Duman, R. S. (2016). Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(8), 497-511. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.69>
- Wolf, C. (1994). Multiple chemical sensitivities. Is there a scientific basis? *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 66(4), 213-216.
- Ziem, G. et McTamney, J. (1997). Profile of patients with chemical injury and sensitivity. *Environmental Health Perspectives*, 105 (Suppl 2), 417-436.



[www.inspq.qc.ca](http://www.inspq.qc.ca)