

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

RAPPORT DE RECHERCHE

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

RAPPORT DE RECHERCHE

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie

Juin 2021

***Institut national
de santé publique***

Québec 

AUTEURS

Chapitre 1 – Introduction

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
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

Marie-Ève Tremblay, Ph. D., professeure associée
Canada Research Chair (Tier II) of Neurobiology of Aging and Cognition, Division of Medical Sciences, University of Victoria
Professeure affiliée agrégée
Biochemistry and Molecular Biology Department, University of British Columbia
Professeure adjointe, Département de médecine moléculaire
Faculté de médecine, Université Laval
Professeure adjointe, Département de neurologie et de neurochirurgie
Faculté de médecine et des sciences de la santé, 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

RÉVISEURS EXTERNES

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

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

Chapitre 2 – Méthodologie

AUTEURS

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
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

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

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.

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

Dépôt légal – 2^e 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)

Chapitre 2 – Méthodologie (suite)

AVEC LA COLLABORATION DE

Leylà Deger, conseillère scientifique
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

Isabelle-Julie Brisson, conseillère scientifique
Unité Santé et environnement (anciennement)
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

RÉVISEURS EXTERNES

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

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

Chapitre 3 – Épidémiologie

AUTEURS

Pierre Lajoie, médecin-conseil
Unité Santé et environnement (anciennement)
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

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

RÉVISEUR INTERNE

Patrick Levallois, 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

RÉVISEURS EXTERNES

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

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

Chapitre 4 – Hypothèse génétique

AUTEURS

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
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

Isabelle-Julie Brisson, conseillère scientifique
Unité Santé et environnement (anciennement)
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

RELECTEUR

Jean-Marc Leclerc, conseiller scientifique
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

RÉVISEURS EXTERNES

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

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

Chapitre 5 – Hypothèse neurobiologique

AUTEURS

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
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

Marie-Ève Tremblay, Ph. D., professeure associée Canada Research Chair (Tier II) of Neurobiology of Aging and Cognition
Division of Medical Sciences, University of Victoria

Professeure affiliée agrégée
Biochemistry and Molecular Biology Department, University of British Columbia

Professeure adjointe
Département de médecine moléculaire
Faculté de médecine, Université Laval

Professeure adjointe
Département de neurologie et de neurochirurgie
Faculté de médecine et des sciences de la santé, 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

RELECTEUR

Jean-Marc Leclerc, conseiller scientifique
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

RÉVISEURS EXTERNES

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

Chapitre 5 – Hypothèse neurobiologique (suite)

RÉVISEURS EXTERNES (suite)

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

Chapitre 6 – Hypothèse immunologique

AUTEURS

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
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

Marie-Ève Tremblay, Ph. D., professeure associée, Canada Research Chair (Tier II) of Neurobiology of Aging and Cognition
Division of Medical Sciences, University of Victoria
Professeure affiliée agrégée
Biochemistry and Molecular Biology Department, University of British Columbia
Professeure adjointe
Département de médecine moléculaire
Faculté de médecine, Université Laval
Professeure adjointe
Département de neurologie et de neurochirurgie
Faculté de médecine et des sciences de la santé, 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

RÉVISEURS EXTERNES

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

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

Agnes Nadjar, Ph. D. en neurosciences
Enseignant-chercheur de l'Équipe Nutrition et psychoneuroimmunologie :
approches expérimentales et cliniques
Université de Bordeaux, France

Chapitre 7 – Hypothèse de la perturbation de l'homéostasie oxydative de l'organisme

AUTEURS

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
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

Chapitre 7 – Hypothèse de la perturbation de l'homéostasie oxydative de l'organisme (suite)

AUTEURS (suite)

Marie-Ève Tremblay, Ph. D., professeure associée, Canada Research Chair (Tier II) of Neurobiology of Aging and Cognition
Division of Medical Sciences, University of Victoria

Professeure affiliée agrégée
Biochemistry and Molecular Biology Department, University of British Columbia

Professeure adjointe
Département de médecine moléculaire
Faculté de médecine, Université Laval

Professeure adjointe
Département de neurologie et de neurochirurgie
Faculté de médecine et des sciences de la santé, 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

RÉVISEURS EXTERNES

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

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

Chapitre 8 – Hypothèse de la neuroinflammation

AUTEUR

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
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

AVEC LA COLLABORATION DE

Marie-Ève Tremblay, Ph. D., professeure associée, Canada Research Chair (Tier II) of Neurobiology of Aging and Cognition
Division of Medical Sciences, University of Victoria

Professeure affiliée agrégée
Biochemistry and Molecular Biology Department, University of British Columbia

Professeure adjointe
Département de médecine moléculaire
Faculté de médecine, Université Laval

Professeure adjointe
Département de neurologie et de neurochirurgie
Faculté de médecine et des sciences de la santé, 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

RÉVISEURS EXTERNES

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

Chapitre 8 – Hypothèse de la neuroinflammation (suite)

RÉVISEURS EXTERNES (suite)

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

Chapitre 9 – Hypothèse olfactive : sensibilité accrue aux stimuli olfactifs ou dysfonctionnement de structures neuronales impliquées dans le sens de l'odorat

AUTEURS

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
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
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

AVEC LA COLLABORATION DE

Marie-Ève Tremblay, Ph. D., professeure associée, Canada Research Chair (Tier II) of Neurobiology of Aging and Cognition
Division of Medical Sciences, University of Victoria
Professeure affiliée agrégée
Biochemistry and Molecular Biology Department, University of British Columbia
Professeure adjointe
Département de médecine moléculaire
Faculté de médecine, Université Laval
Professeure adjointe
Département de neurologie et de neurochirurgie
Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université McGill

RÉVISEURS EXTERNES

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

Chapitre 10 – Hypothèse psychogénique

AUTEURE

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

AVEC LA COLLABORATION DE

Albert Nantel, 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

RÉVISEURS EXTERNES

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

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

Chapitre 11 – Hypothèse de l'anxiété chronique comme facteur causal du syndrome SCM

AUTEURS

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
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

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

RÉVISEUSE EXTERNE

Marie-Ève Tremblay, Ph. D., professeure associée, Canada Research Chair (Tier II) of Neurobiology of Aging and Cognition
Division of Medical Sciences, University of Victoria
Professeure affiliée agrégée
Biochemistry and Molecular Biology Department, University of British Columbia
Professeure adjointe
Département de médecine moléculaire
Faculté de médecine, Université Laval
Professeure adjointe
Département de neurologie et de neurochirurgie
Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université McGill

Chapitre 12 – Discussion et conclusion

AUTEUR

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
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

AVEC LA COLLABORATION DE

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

Chapitre 12 – Discussion et conclusion (suite)

RÉVISEURS EXTERNES (version préliminaire)

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

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

Rapport complet

SOUS LA COORDINATION DE

Gaéтан 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
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

Table des matières générale

Messages clés.....	1
Sommaire	3
Chapitre 1 Introduction.....	5
Chapitre 2 Méthodologie	19
Chapitre 3 Épidémiologie	55
Chapitre 4 Hypothèse génétique	139
Chapitre 5 Hypothèse neurobiologique	195
Chapitre 6 Hypothèse immunologique.....	237
Chapitre 7 Hypothèse de la perturbation de l'homéostasie oxydative de l'organisme	283
Chapitre 8 Hypothèse de la neuroinflammation.....	341
Chapitre 9 Hypothèse olfactive : Sensibilité accrue aux stimuli olfactifs ou dysfonctionnement de structures neuronales impliquées dans le sens de l'odorat	463
Chapitre 10Hypothèse psychogénique	613
Chapitre 11Hypothèse de l'anxiété chronique comme facteur causal du syndrome SCM.....	675
Chapitre 12Discussion et conclusion.....	775

Messages clés

Le syndrome de sensibilité chimique multiple (SCM) est un trouble chronique. Il est 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 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 canadienne 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, l'anxiété chronique et 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 rapport 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 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 mois¹). 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 et 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 dernières, 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.

Chapitre 1

Introduction

Table des matières du chapitre 1

1	Introduction	9
1.1	Mise en contexte	9
1.2	Présentation générale du contenu et de la structure du rapport	10
1.3	Public cible	11
1.4	Syndrome de sensibilité chimique multiple : définition et problématique	12
	1.4.1 Définition	12
	1.4.2 Problématique	13
1.5	Hypothèses physiopathologiques proposées pour expliquer le syndrome SCM.....	13
	1.5.1 Période de 1954 à 2000	13
	1.5.2 Tournant dans la recherche d'un mécanisme physiopathologique à l'origine du syndrome SCM.....	15
	1.5.3 Recherches récentes en lien avec le syndrome SCM (après 2000)	18

1 Introduction

1.1 Mise en contexte

La sensibilité chimique multiple (SCM) est un syndrome caractérisé par de multiples symptômes récurrents, non spécifiques et qui se prolongent plus de six mois. Bien que l'étiologie n'en soit pas connue, les personnes atteintes soupçonnent que l'exposition environnementale à de nombreuses substances chimiques causerait ces symptômes. L'apparition du syndrome SCM se produirait lors d'expositions à des doses de substances chimiques bien inférieures à celles tolérées par la majorité de la population générale. Médicalement, ce syndrome est considéré comme une pathologie inexpliquée dont le diagnostic est posé après une investigation clinique servant à exclure toute autre affection pouvant expliquer les symptômes : il s'agit donc d'un diagnostic d'exclusion.

Compte tenu du fardeau que cette affection peut représenter pour la santé des personnes touchées, cette situation interpelle le monde médical et les organismes dont le mandat est de protéger la santé du public. Citoyens et associations de personnes atteintes cherchant à faire reconnaître la SCM comme une maladie distincte et invalidante admissible à des soins et à des services adaptés, des demandes en ce sens ont été transmises au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) par ces associations.

C'est dans ce contexte que le MSSS a confié à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) le mandat de produire un avis scientifique étayé sur la problématique relative à la SCM en vue de faire le point sur l'état des connaissances actuelles à l'égard des divers aspects scientifiques et médicaux qui y sont associés. Un tel avis aidera le MSSS à mieux définir, le cas échéant, les moyens de prise en charge des personnes qui souffrent de ce problème de santé. Plus précisément, le MSSS souhaitait que l'INSPQ réalise une analyse critique exhaustive des données de la littérature scientifique sur la SCM. Pour ce faire, l'INSPQ devait prendre en compte les plus récentes publications faisant état des données épidémiologiques, des critères diagnostiques proposés, de la pathogenèse et de l'évolution clinique de la SCM.

En résumé, le mandat consistait donc à produire un avis scientifique étayé sur cette problématique. Pour le remplir, le groupe de travail s'était donné comme objectifs de réaliser les tâches suivantes :

- Vérifier s'il était possible d'identifier un ou des mécanismes physiopathologiques permettant d'expliquer le syndrome SCM, par exemple dysfonctionnement moléculaire, cellulaire, tissulaire, d'un système organique, ou bien d'origine psychogénique.
- Vérifier, dans le cas où de tels mécanismes étaient identifiés, si lors de l'exposition périodique à des produits chimiques présents dans l'environnement à de faibles concentrations, ceux-ci pourraient être absorbés par inhalation et causer des modifications biologiques persistantes expliquant la présence du syndrome SCM chez certains sujets.

En vue de réaliser les tâches mentionnées ci-dessus, ce même groupe de travail a eu recours aux moyens suivants :

- Effectuer une revue bibliographique systématique des publications scientifiques traitant du syndrome SCM.
- Faire le point sur l'état actuel des aspects épidémiologiques du syndrome SCM : les critères utilisés pour définir les cas, les questionnaires employés dans les différentes études, la prévalence de ce syndrome dans le monde, les facteurs de risque et l'étude de la comorbidité souvent présente en association avec la SCM chez un même individu.

- Analyser de façon critique les diverses hypothèses physiopathologiques proposées pour expliquer le syndrome SCM en vue de vérifier si les connaissances scientifiques acquises jusqu'à aujourd'hui permettent de valider ou d'invalider ces hypothèses.
- Examiner et analyser les critères et les outils diagnostiques suggérés par divers cliniciens et chercheurs pour établir le diagnostic du syndrome SCM.

1.2 Présentation générale du contenu et de la structure du rapport

Compte tenu de son ampleur, le rapport se présente sous la forme d'un livre comprenant plusieurs chapitres regroupés en 3 parties.

La première partie comprend les trois chapitres dits introductifs.

- **Chapitre 1 – Introduction**

Présentation générale de la recherche et des objectifs poursuivis.

- **Chapitre 2 – Méthodologie**

Synthèse des connaissances sur l'épidémiologie, l'étiologie et la pathogenèse de la SCM, et analyse critique et intégrative de l'ensemble des hypothèses proposées dans la littérature scientifique.

- **Chapitre 3 – Épidémiologie**

Revue critique des études populationnelles qui décrivent la prévalence et les facteurs de risque de la SCM, revue des définitions et des critères utilisés ainsi que revue des études de comorbidité associée à la SCM.

La deuxième partie est constituée de sept chapitres portant sur les hypothèses d'une étiopathologie d'origine biologique de la SCM induite par l'effet des substances chimiques (chapitres 1 à 9) et sur l'hypothèse d'une étiopathologie psychogénique (chapitre 10).

- **Chapitre 4 – Hypothèse génétique**

Analyse des études qui ont cherché à déterminer un profil génétique pour la SCM (gènes sous-exprimés ou surexprimés).

- **Chapitre 5 – Hypothèse neurobiologique**

Examen des études sur les perturbations du fonctionnement du système limbique, l'embrasement limbique et la plasticité neuronale proposés pour expliquer la SCM.

- **Chapitre 6 – Hypothèse immunologique**

Présentation de l'hypothèse qui prend en compte l'activation du système immunitaire et une activité anormale des cytokines pro-inflammatoires pouvant expliquer plusieurs symptômes de la SCM comme la fatigue, les troubles de concentration et de sommeil, les douleurs généralisées, etc. Ces observations ont conduit à l'étude du fonctionnement du système immunitaire chez les sujets touchés par la SCM. Ce chapitre présente une analyse des études sur les principales anomalies immunologiques étudiées.

■ **Chapitre 7 – Hypothèse de la perturbation de l'homéostasie oxydative de l'organisme**

Analyse des études sur la perturbation de l'homéostasie oxydative en faveur du stress oxydant (SO), les modifications de certains neurotransmetteurs et les relations du SO avec l'activité du système immunitaire ainsi que les impacts potentiels sur les divers systèmes de l'organisme.

■ **Chapitre 8 – Hypothèse de la neuroinflammation**

Revue et analyse critique des travaux publiés sur l'hypothèse d'un lien causal entre une neuroinflammation potentiellement induite par l'exposition à de faibles doses de substances chimiques et la SCM. Chapitre 9 – Hypothèse olfactive : sensibilité accrue aux odeurs ou dysfonctionnement des structures neuronales impliquées dans le sens de l'odorat.

■ **Chapitre 9 – Hypothèse olfactive : sensibilité accrue aux odeurs ou dysfonctionnement des structures neuronales impliquées dans le sens de l'odorat**

Revue exhaustive de la littérature scientifique sur les systèmes olfactif et trijumeau, de même que sur le fonctionnement et l'utilisation des plus récentes techniques d'imagerie fonctionnelle et structurale dans l'étude du cerveau. Approche novatrice et intégrative du rapport complet mise en valeur.

■ **Chapitre 10 – Hypothèse psychogénique**

Présentation de l'hypothèse psychogénique se rapportant à l'effet des émotions, des croyances et des perceptions sur le fonctionnement de l'organisme. Dans les situations de stress chronique, les sujets atteints de SCM interprètent les signaux inoffensifs de l'environnement ou du corps comme des dangers, et cela perturbe leur capacité d'adaptation.

■ **Chapitre 11 – Hypothèse de l'anxiété chronique comme facteur causal du syndrome SCM**

Ce chapitre étudie la relation entre l'anxiété chronique comme facteur causal du syndrome de sensibilité chimique multiple (SCM) sur le plan clinique et biologique.

La troisième partie comprend la discussion et la conclusion.

■ **Chapitre 12 – Discussion et conclusion**

Présentation de la discussion et de la conclusion générale sur le rapport complet.

À NOTER

Prenez note que les résultats de l'analyse critique des hypothèses physiopathologiques (chapitres 4 à 9) sont présentés, lorsque c'est possible, de façon à ce que le lecteur puisse suivre l'évolution des recherches du début des années 1950 jusqu'à aujourd'hui.

1.3 Public cible

Le présent rapport scientifique s'adresse au MSSS, aux médecins et aux professionnels de la santé pouvant être consultés lorsqu'il y a des cas de SCM ainsi qu'aux chercheurs dans ce domaine. Il vise également les décideurs, incluant ceux du réseau québécois de la santé publique, concernés par cette question.

1.4 Syndrome de sensibilité chimique multiple : définition et problématique

1.4.1 DÉFINITION

Les auteurs du document tiennent à préciser dès maintenant que l'appellation *sensibilité chimique multiple* (SCM), traduite de l'expression anglaise *Multiple Chemical Sensitivity* (MCS), sera utilisée pour qualifier ce syndrome dans tout le texte. Celle-ci a été proposée par l'allergologue Theron G. Randolph qui a décrit ce phénomène pour la première en 1956. Depuis ce temps, l'appellation MCS est couramment utilisée dans la littérature scientifique de langue anglaise pour nommer ce syndrome. Dans la littérature scientifique de langue française, l'expression *hypersensibilité chimique multiple* (HCM) est souvent employée pour traduire l'acronyme MCS. De son côté, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a classé cette affection dans un groupe de problèmes de santé nommé *intolérance environnementale idiopathique* (IEI)¹. L'abréviation servant à désigner la SCM est SCM/IEI. Ainsi, dans le présent avis, le sigle SCM ou le terme *syndrome SCM* seront utilisés pour désigner le syndrome de sensibilité chimique multiple, et doivent donc être considérés comme des synonymes des autres termes ou sigles se trouvant dans la littérature scientifique à ce propos.

Aucune définition précise de la SCM ne fait consensus parmi les scientifiques et les professionnels de la santé. Cullen (1987)² a été le premier à proposer une définition du syndrome SCM. Celle-ci s'appuyait sur une grille de sept critères, qu'il avait élaborée sur la base d'observations cliniques de travailleurs aux prises avec des symptômes persistants après une exposition chimique documentée. Il existe de multiples variantes de cette définition dans la littérature scientifique. Le chapitre 3 de cet avis en présente d'ailleurs plusieurs. Généralement, la polysymptomatologie présentée par les patients est mieux caractérisée dans ces définitions, et des précisions y sont apportées sur la façon dont évolue le syndrome SCM vers la chronicité.

Sur la base des critères cliniques généralement reconnus, la SCM se définit, de manière globale, comme une affection chronique, caractérisée par la présence de nombreux symptômes non spécifiques récurrents au niveau de plusieurs organes. Ces symptômes sont déclenchés par une exposition répétée à des substances chimiques non apparentées chimiquement, à des doses très faibles habituellement tolérées par la majorité de la population. Lorsque l'exposition à ces produits cesse ou diminue, les symptômes s'estompent.

Les symptômes du syndrome SCM touchent les systèmes neurologique, respiratoire, digestif et cutané. Dans certains cas, cette affection peut se développer suivant une exposition aiguë à une dose élevée d'une substance. Par ailleurs, elle peut être invalidante lorsqu'elle est causée par des substances auxquelles la population est couramment exposée lors de ses activités, comme celles se trouvant dans les produits ménagers, les parfums et divers aliments. Le syndrome SCM est un diagnostic d'exclusion; l'examen clinique ne révèle aucune anomalie au niveau d'un organe ou d'un système pouvant expliquer les symptômes.

¹ L'adjectif *idiopathique* désigne un symptôme ou une maladie d'origine inconnue.

² Le chapitre *Introduction* ne comporte pas de bibliographie, les auteurs cités se trouvant dans celles des chapitres qui suivent.

1.4.2 PROBLÉMATIQUE

Plusieurs facteurs ont empêché l'établissement d'un consensus parmi les scientifiques et les professionnels de la santé quant à la reconnaissance de la SCM comme une maladie distincte. En effet, chez les sujets atteints, il existe une importante variation intraindividuelle ou interindividuelle dans la présentation et l'évolution des symptômes de la SCM, appartenant à la catégorie des *symptômes non spécifiques*. Il n'y a pas de consensus non plus quant aux mécanismes physiopathologiques pouvant provoquer ces symptômes. Deux principales écoles de pensée s'opposent : l'école toxicogénique et l'école psychogénique. Les chercheurs et les cliniciens de l'école toxicogénique attribuent les symptômes de la SCM à une étiologie d'origine biologique, qui serait causée par la toxicité des substances chimiques pour des personnes vulnérables, alors que les tenants de l'école psychogénique (non toxicologique) soutiennent plutôt une étiologie psychopathologique engendrant des symptômes non spécifiques. Ces symptômes seraient caractéristiques d'une réponse à un stress ou d'une anxiété chronique, combinée à une attribution non fondée des symptômes notés à une cause chimique dans l'environnement des personnes affectées. Les chapitres 4 à 9 présentent plusieurs hypothèses physiopathologiques spécifiques avancées par les experts pour tenter d'expliquer biologiquement la théorie toxicogénique. La théorie psychogénique est présentée pour sa part au chapitre 10. Ceci dit, il y a consensus chez les scientifiques et les médecins voulant que les tests cliniques de routine ou spécialisés utilisés couramment en médecine (tests biologiques, tests de fonctions des systèmes, tests d'imagerie et tests d'exploration endoscopique) réalisés chez ces patients ne permettent pas d'objectiver des anomalies organiques en lien avec les symptômes rapportés.

L'absence de tableau clinique unique et de tests spécifiques montre la difficulté d'établir un diagnostic et de proposer un traitement adéquat pour soulager les personnes qui souffrent du syndrome SCM. Cela explique également les positions quasi unanimes des différents organismes médicaux, scientifiques et gouvernementaux à travers le monde en regard de la SCM. De manière générale, la plupart des organismes soulignent l'absence ou le manque de preuves scientifiques quant à l'étiologie de la SCM et l'absence de traitements dont l'efficacité a été prouvée lors d'essais cliniques. Bien que plusieurs organismes reconnaissent que les symptômes décrits peuvent s'avérer invalidants pour certaines personnes, ils s'entendent majoritairement pour souligner la difficulté d'établir un diagnostic spécifique et d'offrir des traitements appropriés.

1.5 Hypothèses physiopathologiques proposées pour expliquer le syndrome SCM

Pour tenter d'expliquer le syndrome SCM, les experts ont avancé plusieurs hypothèses physiopathologiques d'origine biologique ou psychogénique au cours des années. Ainsi, plusieurs travaux de recherche ont été réalisés afin de vérifier la validité de ces hypothèses et d'en arriver à un consensus médical satisfaisant pour le diagnostic et le traitement de la SCM.

1.5.1 PÉRIODE DE 1954 À 2000

1.5.1.1 Hypothèses d'origine biologique

Avant les années 2000, en plus de l'hypothèse d'une altération de l'olfaction chez les sujets atteints de SCM, les autres hypothèses biologiques soulevées et les recherches associées portaient sur le dysfonctionnement causé par les substances chimiques au niveau des quatre grands systèmes biologiques de l'organisme, soit les systèmes nerveux (SN), endocrinien (SE), immunitaire (SI) et

réduction-oxydation (redox (SR)³). Ces grands systèmes biologiques assurent le maintien de l'homéostasie, ou l'équilibre dynamique des conditions internes de l'organisme, afin de faciliter ses différentes activités métaboliques et fonctions physiologiques, notamment devant les nombreux agents agresseurs auxquels l'être humain est simultanément ou successivement exposé au cours de sa vie. Ces agents agresseurs peuvent être de nature biologique (ex. : agents infectieux; parasites), psychologique (ex. : perte d'emploi, séparation, maladie d'un proche), physique (ex. : rayonnements ionisants, brûlures, froid, chaleur, bruit) ou chimique (solvants, pesticides, gaz irritants).

Les chercheurs ont suggéré, au cours de cette période, plusieurs hypothèses quant à la cause du syndrome SCM. Ces hypothèses prenaient en compte les grands systèmes mentionnés au paragraphe précédent.

- Allergies

Les premières hypothèses avancées suggéraient que les personnes affectées par ce syndrome souffraient d'allergies ou d'hypersensibilité immunologique, c'est-à-dire une réponse allergique immédiate ou retardée induite par des substances chimiques (Randolph, 1954, 1962, 1964; Rea *et al.*, 1978; McGovern *et al.*, 1983). En gros, plusieurs revues de la littérature réalisées à la fin de la décennie 1990 et au début des années 2000 concluaient que les résultats des études précédant les années 2000 n'avaient pas permis d'étayer les hypothèses d'allergies ou de tout autre désordre immunitaire chez les individus atteints.

- Origine neurobiologique (trois hypothèses⁴)

1. Dysfonctionnement du système limbique

Ce dysfonctionnement serait induit par l'embrassement du système limbique lors de la stimulation des voies olfactives par les substances chimiques, ce qui serait le point commun des présentations cliniques observées chez les personnes souffrant de SCM (Bell *et al.*, 1992).

2. Sensibilité neuronale dépendante du temps – SDT (Sorg, 1994)

Phénomène observé chez l'animal, la SDT a d'abord été utilisée comme modèle pour l'étude des mécanismes physiopathologiques de l'anxiété chronique, des psychoses humaines associées à l'abus d'amphétamines ou de cocaïne ainsi que des épisodes de manie (Antelman, 1988). L'auteur cité à la phrase précédente avait défini la SDT comme étant la capacité d'un stimulus potentiellement menaçant à augmenter progressivement et de façon durable une variété de réponses comportementales et physiologiques suivant l'exposition ultérieure, sporadique et répétitive à ce même stimulus, ou à un agent agresseur d'une tout autre nature. Antelman proposait également, en 1994, la SDT comme modèle possible de la SCM chez l'humain.

³ Redox : abréviation de réduction-oxydation. Le système global redox peut être défini comme l'ensemble des réactions redox qui contribuent au fonctionnement et au maintien de l'homéostasie oxydative des cellules chez l'humain.

⁴ L'hypothèse d'un dysfonctionnement du système endocrinien (SE) n'a pas été étudiée de façon isolée mais plutôt en lien avec une altération potentielle du SNC. En effet, le SE est modulé par le SNC en réponse à un stress psychologique par l'intermédiaire de l'axe hypothalamo-hypophysaire-glandes endocrines. En conséquence, les effets physiopathologiques potentiels reliés à la réponse du SE sont généralement considérés par les auteurs qui soutiennent que le syndrome SCM est associé au dysfonctionnement du système nerveux, dysfonctionnement causé par une exposition aux produits chimiques.

3. Désordre de la régulation de l'inflammation neurogénique (Meggs, 1993)

Cette hypothèse suppose que la stimulation chimique des récepteurs nociceptifs situés sur des fibres nerveuses près de la surface de la peau ou sur les voies respiratoires, les fibres de type C, pourrait être à l'origine d'une inflammation neurogénique causant la symptomatologie associée à ce syndrome.

4. Dysfonctionnement de l'homéostasie oxydative

Dysfonctionnement apparaissant en raison d'un stress oxydant causé par les substances chimiques (Levine *et al.*, 1983; Galland, 1987).

5. Dysfonctionnement du système olfactif

Dysfonctionnement qui provoque une altération de la perception des odeurs.

1.5.1.2 Hypothèse d'origine psychogénique

L'absence de résultats cliniques anormaux chez les sujets atteints du syndrome SCM et la forte présence de symptômes liés aux troubles de l'humeur et aux troubles émotionnels ont subséquemment amené plusieurs chercheurs et cliniciens à remettre en question le postulat selon lequel ces symptômes seraient causés par des expositions à des doses très faibles de substances chimiques (Stewart et Taskin, 1985; Terr, 1986; Staudenmayer et Camazine, 1989; Black *et al.*, 1990; Simon *et al.*, 1990; Rosenberg *et al.*, 1990; Staudenmayer et Selner, 1990). Ces experts arguaient que les symptômes somatiques et ceux apparentés aux troubles de l'humeur associés à ce syndrome seraient attribuables à d'autres causes. Ils ont donc suggéré que cette affection pourrait être, en réalité, une manifestation de désordres psychiques (particulièrement de troubles de somatisation, d'anxiété et de dépression) combinée à une mauvaise attribution des symptômes à une cause chimique. Plusieurs cliniciens ont ainsi rapporté un taux de troubles anxieux et dépressifs plus important chez les sujets SCM par rapport à des groupes témoins. Ce constat suggère que la SCM pourrait constituer une variante des syndromes psychiatriques communs.

1.5.2 TOURNANT DANS LA RECHERCHE D'UN MÉCANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE À L'ORIGINE DU SYNDROME SCM

Depuis la fin des années 1980, les chercheurs s'efforcent de trouver une théorie unifiée du syndrome SCM. L'hypothèse d'un dysfonctionnement du système limbique impliquant la plasticité neuronale dans le développement de problèmes de santé dont l'origine physiopathologique est inconnue, semblait, à la fin de la décennie 1990, rassembler la majorité des chercheurs du domaine. Ce groupe de chercheurs identifiait alors l'intolérance aux substances chimiques (IC), la SCM, la fibromyalgie (FM), le syndrome de la guerre du Golfe – maintenant nommé syndrome de stress post-traumatique (SSPT ou PTSD en anglais) – et le syndrome de fatigue chronique (SFC) comme faisant partie du même groupe de syndromes inexpliqués. De même, plusieurs études montraient que, parmi les symptômes rapportés par les personnes intolérantes aux produits chimiques (dans toutes les populations étudiées indépendamment de leur pays d'origine), les symptômes neurologiques dominaient largement, et beaucoup des symptômes rapportés étaient communs à ces problèmes de santé de cause inconnue. En conséquence, la similarité des symptômes laissait croire à plusieurs chercheurs que les problèmes de santé en question pouvaient partager un mécanisme physiopathologique commun.

Devant cet état de fait, la New York Academy of Sciences (Académie des sciences de New York), appuyée par divers organismes⁵, a décidé de soumettre cette hypothèse à une analyse approfondie réalisée par des experts dans le domaine des sciences neurologiques afin de vérifier sa pertinence (Ann. N.Y. Acad. of Sci., 2001). Réunis lors de la conférence organisée par l'Académie, ces organismes étaient d'avis qu'il est important d'orienter les recherches pour favoriser la détermination de la cause de ces problèmes de santé. Les organisateurs de la conférence ont estimé que les efforts de recherche devaient donc être axés sur une meilleure compréhension des mécanismes de base sous-tendant les modifications neurobiologiques soupçonnées de se produire chez les personnes atteintes de problèmes de santé d'origine physiopathologique inconnue.

Cette conférence intitulée *The role of neural plasticity in chemical intolerance* a porté sur l'élaboration d'une série d'hypothèses vérifiables sur la base du postulat selon lequel un changement dans le fonctionnement du système nerveux, ou de la plasticité neuronale, jouerait un rôle dans le développement et la persistance de l'intolérance chimique (IC). Pour formuler ces hypothèses pouvant aider à expliquer les symptômes invalidants, les organisateurs de l'événement ont réuni les meilleurs scientifiques des sous-disciplines de base en neurosciences. Les principaux domaines d'intervention étaient : (1) l'IC chez les humains, (2) des modèles animaux d'IC et le rôle de la plasticité neuronale, (3) la plasticité neuronale dans la douleur neuropathique; (4) les cytokines inflammatoires, la fatigue chronique et le comportement de maladie (traduction libre de l'expression anglaise *sickness behavior*), (5) le stress physiologique et l'axe neuroendocrinien ainsi que (6) le conditionnement neuronal.

La conférence de 2001 a conduit à l'élaboration d'un plan d'études systématiques pour améliorer les connaissances dans ce domaine. Lors de la tenue de la conférence, certains chercheurs ont proposé un lien entre la symptomatologie des sujets atteints d'IC ou de SCM et des modifications de la plasticité neuronale dans certaines structures du système nerveux, particulièrement celles du système limbique (McEwen, 2001; Ursin et Eriksen, 2001).

Les avancées fulgurantes des nouvelles technologies depuis le début des années 2000 ont permis de faire un bond considérable en recherche médicale. Ces technologies novatrices ont permis, en immunologie et en neurologie, la découverte et la mesure de marqueurs biologiques inconnus jusque-là, de même que le développement de techniques d'imagerie qui permettent de mesurer l'activité de zones précises du cerveau en temps réel. Dans le domaine de la pharmacologie, ces technologies ont permis la mise au point de moyens inédits comme le développement de molécules qui activent ou inhibent des récepteurs de médiateurs chimiques, la manipulation génétique chez l'animal permettant de bloquer l'expression de gènes participant à la synthèse d'enzymes qui produisent ces médiateurs ou les récepteurs de ces médiateurs (modèles *knockouts*) afin 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, immunitaire, redox), a fait éclore un tout nouveau champ de recherche et a mené à la création de nouvelles disciplines en sciences de la santé, soit la neuroimmunoendocrinologie et la psychoneuroimmunoendocrinologie. Ces disciplines montrent que les systèmes ci-dessus mentionnés interagissent continuellement pour permettre aux mammifères de s'adapter à l'environnement extérieur. En particulier, des recherches ont mis au jour des voies de communication entre les SN⁶ et le SI, qui permettent aux médiateurs immunitaires, telles les cytokines, de moduler

⁵ Henry Wallace and the Wallace Research Foundation, Department of the Army, Eastern Paralyzed Veterans Association et le National Institute of Environmental Health Sciences–National Institutes of Health.

⁶ Système nerveux central, système nerveux autonome et système nerveux périphérique.

l'activité neuronale, et qui, inversement, permettent au cerveau d'influencer la fonction immunitaire dans tout l'organisme. Le système endocrinien unifierait quant à lui les interactions bidirectionnelles entre ces deux systèmes afin de maintenir l'homéostasie. Grâce à ces deux disciplines, il a aussi été possible de savoir que, normalement, l'interrelation des grands systèmes biologiques régule la fonction et la plasticité des neurones ainsi que l'apprentissage et la mémoire, en plus des comportements sociaux, afin de maintenir l'homéostasie de l'organisme. Les recherches récentes démontrent également que le dysfonctionnement d'un ou de plusieurs de ces systèmes peut avoir des conséquences sérieuses et perturber les autres systèmes de l'organisme. Par exemple, diverses perturbations du SI ou du SR ont été impliquées dans la physiopathologie d'un grand nombre de maladies neuropsychiatriques et neurodégénératives affectant l'humain tout au long de sa vie.

Ces systèmes communiquent entre eux par l'intermédiaire de médiateurs chimiques et de récepteurs propres à chacun et qui sont mutuellement reconnus entre systèmes. Le SN fait principalement intervenir des signaux chimiques (neurotransmetteurs) et électriques (influx nerveux qui voyagent à travers les axones) générés par les neurones en réponse à des stimuli extérieurs (détectés par les sens) ou endogènes (médiateurs chimiques venant d'autres neurones ou de cellules des systèmes immunitaires et endocriniens, voire de molécules appartenant à des espèces réactives oxygénées - ERO et de l'azote- ERN en réponse à un déséquilibre redox dans certaines cellules). Le SE de son côté transmet des signaux chimiques à distance par l'entremise d'hormones sécrétées par des cellules spécifiques qui circulent dans le sang. Le SI transmet aussi des messages chimiques au moyen des cytokines, grâce à des cellules hautement dynamiques qui circulent dans les divers fluides (ex. : sang, lymphe) et tissus de l'organisme.

Quant au SR, aucun organe ou aucune cellule en particulier ne peuvent lui être associés, puisque toutes les cellules de l'organisme possèdent leur propre mécanisme visant à maintenir un équilibre oxydatif. Ce système intrinsèque se trouve ainsi distribué parmi les autres grands systèmes biologiques. Les mécanismes d'action du SR font intervenir un ensemble d'enzymes et de molécules qui contribuent à maintenir un équilibre dynamique entre les niveaux d'oxydants (molécules appartenant aux ERO et aux ERN) et d'antioxydants cellulaires dont le rôle est de dégrader les excédents d'ERO et d'ERN. Ces différentes molécules exercent généralement leur action au niveau de la cellule qui les produit, mais certaines peuvent aussi être sécrétées afin d'influencer à distance les fonctions physiologiques d'autres cellules. Lorsque l'équilibre est rompu à cause des niveaux plus élevés d'oxydants, au-delà d'un certain seuil encore mal défini aujourd'hui, des dommages cellulaires peuvent survenir et altérer temporairement ou irréversiblement le fonctionnement normal d'un tissu ou d'un organe, voire de l'organisme entier. Les biochimistes qualifient ce déséquilibre de *stress oxydant* (SO).

De nombreuses interactions entre ces systèmes, encore insoupçonnées jusqu'à récemment, ont été mises en évidence par de nombreux chercheurs. Par exemple, en réaction à une menace contre l'organisme (physique, biologique ou psychologique), certaines cellules du SI génèrent des cytokines qui provoquent une réponse inflammatoire. Ces cytokines de type pro-inflammatoire ou anti-inflammatoire ont la capacité de moduler la réaction des SN et du SE et d'influencer le comportement humain. Les SN et le SE moduleraient, à leur tour, la réponse du SI (Dunn, 2006; Dantzer, 2008, 2009) et influeraient sur la production d'oxydants dans les cellules de l'organisme. Ainsi, les interactions dynamiques entre systèmes s'effectuent souvent dans les deux sens, permettant une rétroaction bidirectionnelle.

Enfin, plusieurs recherches en neurosciences ont permis de mieux comprendre les interactions entre les grands systèmes biologiques de l'organisme (SN, SE, SI et SR) et la pathogenèse de diverses maladies chez l'humain dont les mécanismes commencent à être élucidés. Ces recherches touchent à des problèmes de santé aussi variés que l'athérosclérose, les maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, sclérose en plaques, maladie de Parkinson), l'épilepsie, le cancer, les maladies neuropsychiatriques (dépression, phobies, troubles de panique, troubles bipolaires, anxiété chronique, troubles somatiques, schizophrénie) ainsi que les maladies neurodéveloppementales (autisme). Plus récemment, ce type de recherches s'est ouvert sur des études en lien avec la fibromyalgie (FM), le syndrome de fatigue chronique (SFC), les troubles de stress post-traumatique (TSPT), la sensibilité chimique multiple (SCM) et l'hypersensibilité aux champs électromagnétiques (HCEM).

1.5.3 RECHERCHES RÉCENTES EN LIEN AVEC LE SYNDROME SCM (APRÈS 2000)

Pall et Satterlee (2001) et Pall (2001) ont réintroduit l'hypothèse d'un dysfonctionnement de l'homéostasie oxydative (rédox) en proposant un modèle contenant un ensemble de perturbations mécanistiques qui seraient la cause de son apparition (initiation) et de sa chronicité.

En s'appuyant sur la connaissance de l'existence de plusieurs polymorphismes génétiques connus dans les domaines de la pharmacologie et de la toxicologie, perturbant l'activité des enzymes jouant un rôle dans le métabolisme des xénobiotiques (substances étrangères à l'organisme), une équipe de chercheurs ontariens (Keown-Eyssen *et al.*, 2004) a été la première à formuler et à vérifier l'hypothèse selon laquelle une prédisposition génétique chez les sujets souffrant de SCM pourrait impliquer une altération de l'activité de telles enzymes. Par la suite, plusieurs autres recherches ont été menées par diverses équipes scientifiques dans le monde pour vérifier la plausibilité d'une telle hypothèse (Schnakenberg *et al.*, 2007; Povey *et al.*, 2007; Wiesmuller *et al.*, 2008; Eis *et al.*, 2005, 2008; Berg *et al.*, 2010; Fujimori *et al.*, 2012; Korkina *et al.*, 2009; DeLuca *et al.*, 2010, 2014). Ces équipes ont analysé l'impact du polymorphisme des quelques gènes que Keown-Eyssen *et al.* (2004) avaient étudiés et de même que plusieurs autres gènes ayant un rôle clé dans la biotransformation (phase I et II) des xénobiotiques. De plus, certaines de ces équipes ont étudié l'impact du polymorphisme de gènes prenant part à la synthèse et à la régulation d'enzymes jouant un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie oxydative de l'organisme (certaines enzymes productrices d'oxydants et d'enzymes ayant des propriétés antioxydantes) ainsi que d'enzymes contribuant au bon fonctionnement du système nerveux.

Les progrès scientifiques réalisés dans les domaines de l'immunologie et des réactions d'oxydoréduction ont récemment amené certaines équipes de chercheurs à revisiter les hypothèses d'un dysfonctionnement des systèmes immunitaire ou redox (De Luca *et al.*, 2010, 2014; Dandoff *et al.*, 2014). Les progrès démontrant le lien entre le système immunitaire et le système nerveux ont également eu pour conséquence la formulation de nouvelles hypothèses biologiques pour expliquer le syndrome SCM, notamment l'hypothèse d'une altération des processus contribuant à l'inflammation au niveau du cerveau (Kimata, 2004a; Belpomme *et al.*, 2015).

Finalement, les nouvelles connaissances en neuroendocrinologie ainsi que les progrès en imagerie du cerveau ont été employés pour revisiter l'hypothèse d'une altération de la perception des odeurs attribuable à un dysfonctionnement du système olfactif chez les sujets souffrant de SCM (Hillert *et al.*, 2007, 2013; Oriols *et al.*, 2009; Azuma *et al.*, 2013, 2015) et celle d'une étiologie psychogénique (Hausteiner *et al.*, 2007; Bailer *et al.*, 2005, 2007, 2008; Skovbjerg *et al.*, 2010, 2012, 2015). Les chapitres 9 et 10 traitent de ces hypothèses.

Chapitre 2

Méthodologie

Table des matières du chapitre 2

Liste des tableaux	23
2 Méthodologie	25
2.1 Stratégie générale de recherche documentaire	25
2.1.1 Recension exhaustive de la littérature scientifique.....	25
2.1.2 Terminologie apparentée à la sensibilité chimique multiple	25
2.1.3 Sélection des termes de recherche et élaboration des stratégies de recherche documentaire	26
2.1.4 Bases de données, plateformes et moteurs de recherche utilisés.....	26
2.1.5 Sélection des documents recueillis	28
2.1.6 Bilan de la recherche documentaire effectuée dans les bases de données et la littérature grise.....	29
2.2 Autres stratégies de recherche documentaire	30
Annexe 1 Sources recherchées et appellations relevées pour décrire le terme multiple chemical sensitivity	31
Annexe 2 Termes ciblés en lien avec les concepts d'hypersensibilité chimique multiple et de maladie environnementale pour élaborer les stratégies de recherche documentaire employées lors des recherches dans les bases de données scientifiques	35
Annexe 3 Termes recherchés dans la littérature grise lors de la recension de la littérature scientifique	39
Annexe 4 Plateforme OVIDSP	43
Annexe 5 Plateforme EBSCOHOST	47
Annexe 6 Plateforme PROQUEST	51

Liste des tableaux

Tableau 1	Plateformes de recherche et bases de données consultées	27
Tableau 2	Plateformes et moteurs de recherche utilisés	28
Tableau 3	Critères de sélection documentaire	28
Tableau 4	Bilan de la recherche documentaire	29

2 Méthodologie

Plusieurs sources de données ont été mises à contribution pour répondre aux objectifs du présent avis scientifique. Une première recherche documentaire a permis de recueillir de l'information globale sur la question de la sensibilité chimique multiple (SCM). Puis, des recherches complémentaires ont été effectuées à partir des références des écrits retenus afin de recueillir des connaissances spécialisées relevant de divers domaines d'expertise quant aux thèmes et sujets traités dans cet avis, à savoir : la neurobiologie, la génétique, l'immunologie, le stress oxydatif, la neuroinflammation, le dysfonctionnement de l'olfaction, et l'étiologie psychogénique. Enfin, la littérature grise⁷ a aussi été considérée.

2.1 Stratégie générale de recherche documentaire

2.1.1 RECENSION EXHAUSTIVE DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE

La recherche documentaire systématique a été effectuée dans les bases de données scientifiques pour des articles en anglais ou en français avec révision par des comités de pairs. Des recherches complémentaires ont été effectuées pour appuyer les concepts propres à chaque hypothèse et ont porté sur les travaux scientifiques en recherche humaine et animale. D'autres sources documentaires ont aussi été considérées : des bases de données relatives à la littérature scientifique, diverses sources de la littérature grise, les bibliographies des écrits consultés (articles, livres, rapports, etc.), des documents suggérés par des personnes-ressources ainsi que de la documentation complémentaire pour approfondir certains thèmes reliés à la sensibilité chimique multiple. L'inclusion de mémoires et de thèses de doctorat a été prise en considération en raison des données de recherche originales disponibles.

2.1.2 TERMINOLOGIE APPARENTÉE À LA SENSIBILITÉ CHIMIQUE MULTIPLE

L'exploration de la littérature scientifique disponible et l'application de diverses stratégies de recherche lors de l'utilisation de plusieurs bases de données ont permis de constater que des termes de recherche étaient communs à plusieurs volets considérés dans le présent état des connaissances. Lors de cette exploration, il était fréquent qu'un même article aborde simultanément plusieurs sujets d'intérêt. Compte tenu de ce contexte, il a été décidé que les termes de recherche seraient choisis de façon à documenter, dans son ensemble, le sujet de la sensibilité chimique multiple.

Dans la littérature scientifique francophone et anglophone, il existe de nombreuses appellations faisant référence à l'hypersensibilité et à la sensibilité chimique multiple. Afin d'assurer une couverture documentaire aussi complète que possible, la terminologie apparentée à ce syndrome (synonymes, appellations dérivées) a été recherchée. Les principales sources examinées pour déterminer les termes de recherche sont divers articles et rapports issus de la littérature scientifique et de la littérature grise. De plus, des membres de l'équipe de projet de l'INSPQ ont été consultés pour bonifier la liste de termes de recherche proposés. Les termes de recherche documentés sont présentés à l'annexe 1 (tableau 1).

⁷ Définition de la littérature grise, comme proposée par Schöpfel (2012) : « *La littérature grise correspond à tout type de document produit par le gouvernement, l'administration, l'enseignement et la recherche, le commerce et l'industrie, en format papier ou numérique, protégé par les droits de propriété intellectuelle, de qualité suffisante pour être collecté et conservé par une bibliothèque ou une archive institutionnelle, et qui n'est pas contrôlé par l'édition commerciale.* »

2.1.3 SÉLECTION DES TERMES DE RECHERCHE ET ÉLABORATION DES STRATÉGIES DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Différentes stratégies de recherche documentaire ont été explorées afin de déterminer celles qui permettraient d'obtenir des résultats associés à la sensibilité chimique multiple. Aussi, les stratégies ont été élaborées de façon à limiter le bruit (titres non pertinents obtenus) et le silence (titres pertinents non obtenus) documentaire. Suivant cette exploration, deux descriptions de la sensibilité chimique multiple, soit une description ciblée (plus restrictive et générant moins de bruit) et une description plus élargie (moins restrictive et générant plus de bruit), ont été retenues pour effectuer la recherche documentaire.

De même, en cours de projet, la stratégie de recherche s'est étendue à deux autres appellations conceptuellement apparentées à la sensibilité chimique multiple : *environmental illness* (maladie environnementale) de même que IEI pour *intolérance environnementale idiopathique*. Dans la littérature scientifique, ces termes sont aussi utilisés pour désigner le syndrome étudié ici. L'inclusion de ces deux termes à la stratégie de recherche résulte de l'examen de la bibliographie de titres obtenus par l'entremise des descriptions ciblées et élargies de la sensibilité chimique multiple. En greffant ces concepts à la recherche documentaire initiale, de nouveaux documents pertinents pour le présent projet ont été repérés.

La recherche documentaire a été effectuée au moyen d'un vocabulaire libre (ou langage naturel) et d'un vocabulaire contrôlé (termes normalisés ou descripteurs provenant d'un thésaurus). Les termes employés dans les stratégies de recherche documentaire sont présentés à l'annexe 2 (tableau 2).

En ce qui concerne la littérature grise, plusieurs termes en anglais et en français ont été recherchés. Ces termes sont regroupés à l'annexe 3 (tableau 3).

2.1.4 BASES DE DONNÉES, PLATEFORMES ET MOTEURS DE RECHERCHE UTILISÉS

Le tableau 1 montre les plateformes de recherche et les bases de données employées pour réaliser la recension des écrits. Dans l'ensemble, 29 bases de données relatives à la littérature scientifique et 10 sources de littérature grise ont été sélectionnées et consultées.

Pour chaque base de données, les descripteurs et les mots-clés ont été recherchés et combinés selon la syntaxe adéquate des différentes plateformes : champs de recherche ciblés (titre, résumé et mots-clés). Les requêtes formulées se trouvent aux annexes 4 à 6.

Les requêtes ont été effectuées une première fois entre le 3 avril et le 8 mai 2013. Une mise à jour (relance) des requêtes a été réalisée par la suite dans les bases de données en novembre 2013. Deux membres de l'équipe de projet (agentes de recherche) y ont participé, et ce travail a été réalisé en étroite collaboration avec les bibliothécaires de l'INSPQ. De plus, une veille scientifique a été instaurée en juin 2013 et a été maintenue jusqu'à la publication du rapport.

Tableau 1 Plateformes de recherche et bases de données consultées

Plateforme de recherche	Bases de données
OvidSP	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lippincott Williams & Wilkins (LWW) Total Access Collection ▪ Evidence Based Medicine Reviews – ACP Journal Club ▪ Evidence Based Medicine Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials ▪ Evidence Based Medicine Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews ▪ Evidence Based Medicine Reviews – Cochrane Methodology Register ▪ Evidence Based Medicine Reviews – Database of Abstracts of Reviews of Effects ▪ EBM Reviews – Health Technology Assessment ▪ EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database ▪ Ovid MEDLINE(R); (10) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ Ovid OLDMEDLINE(R) ▪ Books@Ovid ▪ Embase ▪ Global Health
EBSCOhost	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CINAHL ▪ Health Policy Reference Center ▪ MEDLINE with full text ▪ Political Science Complete ▪ Psychology and Behavioral Sciences Collection ▪ PsycINFO ▪ Public Affairs Index ▪ SocINDEX with Full Text
ProQuest	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Health & Safety Science Abstracts ▪ Toxicology Abstracts ▪ TOXLINE ▪ PILOTS: Published International Literature On Traumatic Stress ▪ ProQuest Sociology ▪ Social Services Abstracts ▪ Sociological Abstracts

Tableau 2 Plateformes et moteurs de recherche utilisés

Ressources consultées
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sites Internet d'organismes gouvernementaux canadiens et américains – ex. : Santé Canada, Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail (CCHST) Occupational Safety and Health Administration (OSHA), U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA) ▪ Sites Internet d'organismes gouvernementaux européens – ex. : British Society for Ecological Medicine (BSEM), Ministry of Environment and Food of Denmark – Danish Environmental Protection Agency) ▪ Sites Internet d'organismes scientifiques indépendants – ex. : Conseil des académies canadiennes (CAC); NRC Research Press) ▪ Thèses, mémoires et répertoires d'archives ouvertes, incluant des dépôts institutionnels : Érudit (Québec); Thèses Canada (Canada); Thèses.fr (France); DIVA (pays scandinaves); Dart-Europe (Europe); OpenGrey (Europe); OpenDOAR (international) ▪ Ouvrages de référence – ex. Di Marino, Etienne et Niddam (2016). The Amygdaloid Nuclear Complex : Anatomic Study of the Human Amygdala. https://doi.org/10.1007/978-3-319-23243-0 ▪ Belzung et Wigmore, éd. (2013). Neurogenesis and Neural Plasticity. https://doi.org/10.1007/978-3-642-36232-3 ▪ Autres : ▪ Moteurs de recherche spécialisés dans la littérature scientifique : Scirus; SciVerse; Google Scholar ▪ Rapports de littérature grise dans le domaine de la santé : Grey Literature Report de la New York Academy of Medicine ▪ Autres (ex. : Organisation mondiale de la Santé, 1996; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Board of Directors (AAAAI), 1999)

2.1.5 SÉLECTION DES DOCUMENTS RECUEILLIS

Le tableau 3 présente les critères pris en compte pour sélectionner les documents retenus en vue de constituer une base de données documentaires pour le présent document.

Tableau 3 Critères de sélection documentaire

Critère	Description
Titre et résumé (lorsqu'ils sont disponibles)	Montre un lien avec le sujet à l'étude : porte sur la sensibilité chimique multiple ou encore sur des problèmes de santé apparentés (ex. : la fibromyalgie, le syndrome de fatigue chronique, la sensibilité électrique ou électromagnétique, etc.)
Langues de publication	Anglais ou français ^A .
Date de publication	Aucun filtre temporel n'a été appliqué.
Types d'études	Recension d'écrits, études épidémiologiques d'observation et études épidémiologiques expérimentales, rapports de groupes d'experts, rapports de recherche, mémoires et thèses.

^A Les données de deux articles rédigés en allemand ont été incluses.

2.1.6 BILAN DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE EFFECTUÉE DANS LES BASES DE DONNÉES ET LA LITTÉRATURE GRISE

Le tableau 4 montre le bilan de la recherche documentaire initiale, effectuée entre le 3 avril et le 12 novembre 2013.

La consultation de sources de littérature scientifique révisées par les pairs et de littérature grise a initialement permis de recenser 4 636 documents, dont 2 747 doublons. Des 1 889 documents restants, 534 ont été rejetés, notamment pour les raisons suivantes :

- le corps du document n'était pas rédigé en français ou en anglais;
- le document ne portait pas sur le syndrome de la sensibilité chimique multiple ou sur tout autre problème de santé apparenté (exemples de champs disciplinaires non reliés au sujet à l'étude : chimie analytique et spectroscopie, écologie, écotoxicologie, sciences animales et laitières, médecine du sport, nutrition humaine, science des religions, etc.);
- le document n'était pas de nature scientifique (ex. : lettre et article d'opinion, commentaires, etc.).

Finalement, 1 355 documents ont été retenus à la fin de la démarche de recherche documentaire générale réalisée dans diverses sources de la littérature scientifique révisées par les pairs et de la littérature grise. Par la suite, de très nombreux titres se sont rajoutés pour chacune des thématiques abordées (environ 1 600 articles de plus). Les recherches liées aux thématiques abordées dans le document se sont poursuivies jusqu'en juillet 2019. Le tableau 4 ainsi que la figure 1 résument le processus de sélection.

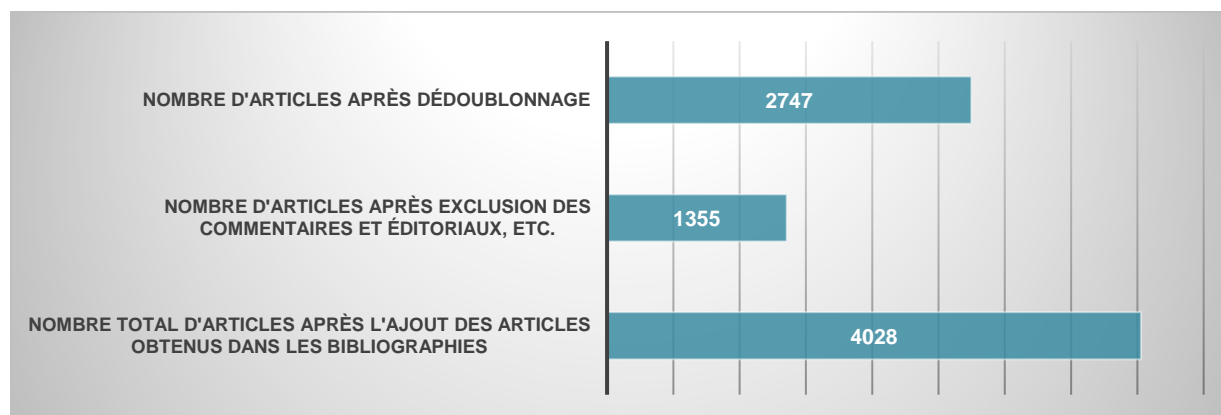
Tableau 4 Bilan de la recherche documentaire

	Recherche exploratoire (2012)	Bases de données (03-04-2013)	Littérature grise (avril-nov. 2013)	Base de données (mise à jour 06-11-2013)	Requête « EI » ^A (12-11-2013)	Total
Titres mis à jour (avec doublons)	340	3 742	60 ^B	116	378	4 636
Doublons retranchés		2 443		77	227	2 747
Titres et résumés rejetés		4 19		23	92	534
Nombre total de documents retenus		1 280		16	59	1 355
Titres ajoutés		2 673				4 028

^A Requête « EI » : Requête réalisée avec le terme *Environmental illness* (maladie environnementale).

^B Ce nombre représente les documents retenus à la suite d'une première évaluation de la pertinence des documents repérés dans les sources de littérature grise. Cette première évaluation a été effectuée à partir du titre et du résumé lorsqu'ils étaient disponibles.

Figure 1 Diagramme du processus de sélection des articles



2.2 Autres stratégies de recherche documentaire

De façon complémentaire, d'autres méthodes de recherche documentaire ont été utilisées afin de produire le présent état des connaissances :

- les bibliographies des articles et des publications trouvés dans la recension exhaustive de la littérature scientifique et de la littérature grise ont été examinées afin de sélectionner tout titre répondant aux critères de pertinence déterminés;
- des études en sciences fondamentales (ex. : neurologie, imagerie médicale) ont été considérées pour clarifier des notions complexes.
- des ouvrages de référence ont été inclus.
- des études de séries de cas, des rapports de cas isolés, des résumés et des rapports de conférences ont été ajoutés.
- des études traitant de syndromes apparentés à la SCM (ex. : le syndrome de fatigue chronique – SFC, la fibromyalgie – FM, le syndrome du stress post-traumatique – SSPT, l'anxiété chronique, la dépression, le trouble de somatisation, la douleur chronique, etc.) souvent présents en comorbidité chez les individus souffrant de SCM;
- des contacts de personnes-ressources, des paliers provincial, territorial et fédéral, afin d'établir un portrait général du positionnement des organismes canadiens du domaine de la santé sur la sensibilité chimique multiple et des activités de ces organismes à ce sujet ainsi que pour obtenir des documents et des rapports produits, le cas échéant, par ces mêmes organismes en lien avec le syndrome SCM;
- une demande d'accès à des données d'enquête de Statistique Canada.

Annexe 1

**Sources recherchées et appellations relevées
pour décrire le terme multiple chemical sensitivity**

Tableau 1 Sources recherchées et appellations relevées pour décrire le terme multiple chemical sensitivity

Thésaurus Medical Subject Headings (MeSH) de la National Library of Medicine des États-Unis	
Note – Date d'entrée du terme (descripteur) « <i>Multiple chemical sensitivity</i> » dans <i>PubMed</i> : 1995	
Terme normalisé (descripteur) : <i>Multiple Chemical Sensitivity</i>^A	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Multiple Chemical Sensitivities</i> • <i>Multiple Chemical Sensitivity Syndrome</i> • <i>Sensitivities, Multiple Chemical</i> • <i>Sensitivity, Multiple Chemical</i> • <i>Chemical Sensitivities, Multiple</i> • <i>Chemical Sensitivity, Multiple</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Idiopathic Environmental Intolerance</i> • <i>Environmental Intolerance, Idiopathic</i> • <i>Environmental Intolerances, Idiopathic</i> • <i>Intolerance, Idiopathic Environmental</i> • <i>Intolerances, Idiopathic Environmental</i> • <i>Idiopathic Environmental Intolerances</i>
Termes utilisés avant l'intégration du descripteur « <i>Multiple chemical sensitivity</i> » dans le thésaurus MeSH (1987-1994) : <i>Environmental Exposure; Hypersensitivity; Occupational Diseases</i>	
Articles de la littérature scientifique, banque de fiches terminologiques nommée <i>Grand dictionnaire terminologique</i> de l'Office québécois de la langue française^B et banque de données terminologiques et linguistiques du gouvernement du Canada <i>Termium Plus</i>^C	
<ul style="list-style-type: none"> • Allergie aux produits chimiques multiples • Hypersensibilité chimique environnementale • Hypersensibilité chimique multiple (HCM) • Hypersensibilité environnementale • Intolérance chimique multiple • Intolérance environnementale idiopathique • Maladie du 20^e siècle • MCS • Polysensibilité aux produits chimiques environnementaux • Polysensibilité aux substances chimiques (PSC) 	<ul style="list-style-type: none"> • Polysensibilité chimique (PC) • Sensibilité chimique multiple • Sensibilité environnementale • Syndrome d'allergie totale • Syndrome allergique total • Sensibilité aux agresseurs chimiques • Syndrome d'hypersensibilité chimique multiple • Syndrome d'hypersensibilité environnementale • Syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques (SIOC) • Syndrome de sensibilité chimique multiple
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cerebral allergy</i> • <i>Chemical allergy(ies)</i> • <i>Chemical hypersensitivity syndrome</i> • <i>Chemical injury(ies)</i> • <i>Chemical intolerance(s)/ Chemical intolerance syndrome</i> • <i>Chemical sensitivity(ies)</i> • <i>Chemical(ly) induced illness (es)</i> • <i>Chemically-induced immune dysregulation/ Chemically induced immune dysregulation</i> • <i>Chemophobia</i> • <i>Ecologic illness(es)</i> • <i>Environmental chemical hypersensitivity(ies)</i> • <i>Environmental hypersensitivity(ies)</i> • <i>Environmental illness(es)</i> • <i>Environmental intolerance(s)</i> • <i>Environmental maladaptation syndrome</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Hypersensitivity(ies)</i> • <i>Idiopathic environmental intolerance (IEI)</i> • <i>Low level(s) chemical exposure(s)/ Low-level(s) chemical exposure(s)</i> • <i>MCS, MCS/IEI</i> • <i>Multiple chemical hypersensitivity</i> • <i>Multiple chemical sensibility(ies)</i> • <i>Multiple chemical sensitivity(ies)</i> • <i>Self-reported chemical sensitivity(ies)</i> • <i>Sensitivity</i> • <i>Total allergy (syndrome)</i> • <i>Toxicant induced loss of tolerance (TILT)</i> • <i>Twentieth-century disease/Twentieth century disease</i> • <i>Unexplained symptoms</i> • <i>Universal allergy</i>

Note : Recherche effectuée entre le 21 février et le 4 mars 2013.

^A *Multiple Chemical Sensitivity* dans le thésaurus MeSH :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=multiple+chemical+sensitivity>

^B *Grand dictionnaire terminologique* de l'OQLF : <http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/>

^C *Termium Plus* : <http://www.btb.termiumplus.gc.ca/>

Annexe 2

**Termes ciblés en lien avec les concepts
d'hypersensibilité chimique multiple et de maladie
environnementale pour élaborer les stratégies de
recherche documentaire employées lors des
recherches dans les bases de données scientifiques**

Tableau 2 Termes ciblés en lien avec les concepts d’hypersensibilité chimique multiple et de maladie environnementale pour élaborer les stratégies de recherche documentaire employées lors des recherches dans les bases de données scientifiques

Concepts	Appellations utilisées dans les stratégies de recherche documentaire
Hypersensibilité chimique multiple – Description ciblée (plus restrictive)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Multiple chemical* sensibilit*</i> • <i>Multiple chemical* sensitivit*</i> • <i>Multiple hemical* hypersensibilit*</i> • <i>Multiple chemical* hyper-sensibilit*</i> • <i>Multiple chemical* hypersensitivit*</i> • <i>M</i> • <i>ultiple chemical* hyper-sensitivit*</i> • <i>Multiple chemical* intoleran*</i> • <i>Self-reported chemical* sensitivit*</i> • <i>MCS/IEI</i> • <i>Toxicant-induced loss of tolerance</i> • <i>Low-level* chemical* exposure*</i> • <i>Total allergy</i>
Hypersensibilité chimique multiple – Description élargie (moins restrictive)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>(Environment* ou Chemical*) sensibilit*</i> • <i>(Environment* ou Chemical*) sensitivit*</i> • <i>(Environment* ou Chemical*) hypersensibilit*</i> • <i>(Environment* ou Chemical*) hyper-sensibilit*</i> • <i>(Environment* ou Chemical*) hypersensitivit*</i> • <i>(Environment* ou Chemical*) hyper-sensitivit*</i> • <i>(Environment* ou Chemical*) intoleran*</i>
Maladie environnementale	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Environment* illness*</i>

Annexe 3

**Termes recherchés dans la littérature grise
lors de la recension de la littérature scientifique**

Tableau 3 Termes recherchés dans la littérature grise lors de la recension de la littérature scientifique

En anglais	
▪ "multiple chemical sensitivity"	▪ "idiopathic environmental intolerances"
▪ "multiple chemical sensitivities"	▪ "IEI"
▪ "MCS"	▪ "low-level chemical exposure"
▪ "chemical sensitivity"	▪ "low-level chemical"
▪ "chemical hypersensitivity"	▪ "low-levels chemical"
▪ "chemical sensitivities"	▪ "low level chemical"
▪ "self-reported chemical sensitivity"	▪ "low levels chemical"
▪ "idiopathic environmental intolerance"	▪ "total allergy"
En français	
▪ "hypersensibilité chimique multiple"	▪ "intolérance environnementale idiopathique"
▪ "sensibilité chimique multiple"	▪ "hypersensibilité environnementale"
▪ "hypersensibilité chimique"	▪ "allergie totale"
▪ "sensibilité chimique"	▪ "intolérance aux odeurs chimiques"
▪ "intolérance chimique multiple"	▪ "SIOC"
▪ "intolérance chimique"	

Note : Recherche effectuée entre le 4 avril et le 8 mai 2013.

Annexe 4

Plateforme OVIDSP

PLATEFORME OVIDSP

En tout, 14 bases de données ont été interrogées dans la plateforme OvidSP :

- (1) Périodiques électroniques ~ Forfait Total Access Collection;
- (2) EBM Reviews - ACP Journal Club;
- (3) EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials;
- (4) EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews;
- (5) EBM Reviews - Cochrane Methodology Register;
- (6) EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects;
- (7) EBM Reviews - Health Technology Assessment;
- (8) EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database;
- (9) Ovid MEDLINE(R);
- (10) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations;
- (11) Ovid OLDMEDLINE(R);
- (12) Books@Ovid;
- (13) Embase;
- (14) Global Health.

- Pour les requêtes ciblée et élargie sur l'hypersensibilité chimique multiple : recherche effectuée le 3 avril 2013 et mise à jour effectuée le 6 novembre 2013.
- Pour la requête sur le concept environmental illness (maladie environnementale) : recherche effectuée le 12 novembre 2013.
- Limite appliquée : anglais ou français.

Requête ciblée sur l'hypersensibilité chimique multiple

- 1 multiple chemical sensitivity/
- 2 ((multiple or self-reported) adj chemical* adj1 (sensibilit* or sensitivit* or hypersensibilit* or hyper-sensibilit* or hypersensitivit* or hyper-sensitivit* or intoleran*)).ti,ab,kw.
- 3 "MCS/IEI".ti,ab,kw.
- 4 "toxicant-induced loss of tolerance".ti,ab,kw.
- 5 (low-level* adj1 chemical* adj1 exposure*).ti,ab,kw.
- 6 "total allergy".ti.
- 7 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6

1 079 titres repérés

Requête élargie sur l'hypersensibilité chimique multiple

- 8 environment* ADJ1 (sensibilit* OR sensitivit* OR hypersensibilit* OR hyper-sensibilit* OR hypersensitivit* OR hyper-sensitivit* OR intoleran*).ti.
- 9 chemical* ADJ1 (sensibilit* OR sensitivit* OR hypersensibilit* OR hyper-sensibilit* OR hypersensitivit* OR hyper-sensitivit* OR intoleran*).ti.
- 10 (8 OR 9) NOT 7

201 titres repérés

Requête sur le concept *environmental illness* (maladie environnementale)

- 11 "environment* illness*".ti,ab,kw.
- 12 11 NOT (7 OR 10)

123 titres repérés

Annexe 5

Plateforme EBSCOHOST

PLATEFORME EBSCOHOST

En tout, 8 bases de données ont été interrogées dans EBSCOhost :

(1) CINAHL; (2) Health Policy Reference Center; (3) MEDLINE with full text; (4) Political Science Complete; (5) Psychology and Behavioral SciencesCollection; (6) PsycINFO; (7) Public Affairs Index; (8) SocINDEX with Full Text.

- Pour les requêtes ciblée et élargie sur l'hypersensibilité chimique multiple : recherche effectuée le 3 avril 2013 et mise à jour le 6 novembre 2013.
- Pour la requête sur le concept *environmental illness* (maladie environnementale) : recherche effectuée le 12 novembre 2013.
- Limite appliquée : anglais ou français.

Requête ciblée sur l'hypersensibilité chimique multiple

- 1 MH ("multiple chemical sensitivity")
- 2 TI ((multiple OR self-reported) W0 chemical* N1 (sensibilit* OR sensitivit* OR hypersensibilit* OR hyper-sensibilit* OR hypersensitivit* OR hyper-sensitivit* OR intoleran*))
- 3 AB ((multiple OR self-reported) W0 chemical* N1 (sensibilit* OR sensitivit* OR hypersensibilit* OR hyper-sensibilit* OR hypersensitivit* OR hyper-sensitivit* OR intoleran*))
- 4 SU ((multiple OR self-reported) W0 chemical* N1 (sensibilit* OR sensitivit* OR hypersensibilit* OR hyper-sensibilit* OR hypersensitivit* OR hyper-sensitivit* OR intoleran*))
- 5 TI ("MCS/IEI") OR AB ("MCS/IEI") OR SU ("MCS/IEI")
- 6 TI ("toxicant-induced loss of tolerance") OR AB ("toxicant-induced loss of tolerance") OR SU ("toxicant-induced loss of tolerance")
- 7 TI (low-level* N1 chemical* N1 exposure*) OR AB (low-level* N1 chemical* N1 exposure*) OR SU (low-level* N1 chemical* N1 exposure*)
- 8 TI ("total allergy")
- 9 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8

1 139 titres repérés

Requête élargie sur l'hypersensibilité chimique multiple

- 10 TI (environment* N1 (sensibilit* OR sensitivit* OR hypersensibilit* OR hyper-sensibilit* OR hypersensitivit* OR hyper-sensitivit* OR intoleran*))
- 11 TI (chemical* N1 (sensibilit* OR sensitivit* OR hypersensibilit* OR hyper-sensibilit* OR hypersensitivit* OR hyper-sensitivit* OR intoleran*))
- 12 (10 OR 11) NOT 9

275 titres repérés

Requête sur le concept *environmental illness* (maladie environnementale)

- 13 TI ("environment* illness*") OR AB ("environment* illness*") OR KW ("environment* illness*")
- 14 13 NOT (9 OR 12)

155 titres repérés

Annexe 6

Plateforme PROQUEST

PLATEFORME PROQUEST

En tout, 7 bases de données ont été interrogées dans ProQuest :

(1) Health & Safety Science Abstracts; (2) Toxicology Abstracts; (3) TOXLINE; (4) PILOTS: Published International Literature On Traumatic Stress; (5) ProQuest Sociology; (6) Social Services Abstracts; (7) Sociological Abstracts.

- Pour les requêtes ciblée et élargie sur l'hypersensibilité chimique multiple : recherche effectuée le 3 avril 2013 et mise à jour le 6 novembre 2013.
- Pour la requête sur le concept *environmental illness* (maladie environnementale) : recherche effectuée le 12 novembre 2013.
- Limite appliquée : anglais ou français.

Requête ciblée sur l'hypersensibilité chimique multiple

- 1 SU("multiple chemical sensitivity")
- 2 TI((multiple OR self-reported) PRE/0 chemical* NEAR/1 (sensibilit* OR sensitivit* OR hypersensibilit* OR hyper-sensibilit* OR hypersensitivit* OR hyper-sensitivit* OR intoleran*))
- 3 AB((multiple OR self-reported) PRE/0 chemical* NEAR/1 (sensibilit* OR sensitivit* OR hypersensibilit* OR hyper-sensibilit* OR hypersensitivit* OR hyper-sensitivit* OR intoleran*))
- 4 TI("MCS/IEI") OR AB("MCS/IEI")
- 5 TI("toxicant-induced loss of tolerance") OR AB("toxicant-induced loss of tolerance")
- 6 TI(low-level* NEAR/1 chemical* NEAR/1 exposure*) OR AB(low-level* NEAR/1 chemical* NEAR/1 exposure*)
- 7 TI("total allergy")
- 8 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7

907 titres repérés

Requête élargie sur l'hypersensibilité chimique multiple

- 9 TI(environment* NEAR/1 (sensibilit* OR sensitivit* OR hypersensibilit* OR hyper-sensibilit* OR hypersensitivit* OR hyper-sensitivit* OR intoleran*))
- 10 TI(chemical* NEAR/1 (sensibilit* OR sensitivit* OR hypersensibilit* OR hyper-sensibilit* OR hypersensitivit* OR hyper-sensitivit* OR intoleran*))
- 11 (9 OR 10) NOT 8

141 titres repérés

Requête sur le concept *environmental illness* (maladie environnementale)

- 12 TI("environment* illness*") OR AB("environment* illness*")
- 13 12 NOT (8 OR 11)

100 titres repérés

Chapitre 3

Épidémiologie

Table des matières du chapitre 3

Liste des tableaux	59
3 Épidémiologie	61
3.1 Introduction.....	61
3.2 Méthodologie.....	61
3.2.1 Stratégie de recherche employée pour la détermination des études.....	61
3.2.2 Sélection des études pertinentes.....	62
3.2.3 Processus de révision	62
3.3 Définitions de cas	62
3.3.1 Définitions de cas cliniques.....	63
3.3.2 Définitions épidémiologiques ou populationnelles des cas.....	66
3.4 Enquêtes de prévalence	68
3.4.1 Population générale	68
3.4.2 Études de prévalence du syndrome SCM dans la population générale selon les pays.....	78
3.4.3 Enquêtes de prévalence du syndrome SCM chez des groupes de patients suivis dans des cliniques médicales pour un problème de santé potentiellement relié à l'environnement	89
3.4.4 Étude de prévalence de la SCM chez les travailleurs.....	98
3.4.5 Comorbidité associée à la SCM.....	106
3.4.6 Faits saillants concernant la comorbidité associée à la SCM	114
3.5 Discussion.....	114
3.5.1 Facteurs de risque.....	116
3.5.2 Comorbidité.....	117
3.5.3 Forces et limites des études	118
3.6 Sommaire et conclusion	119
3.7 Bibliographie.....	120
Annexe 1 Prévalence de la fibromyalgie, de la sensibilité aux agresseurs chimiques et du syndrome de fatigue chronique chez les 12 ans et plus au Québec en 2001, 2003, 2005 et 2010	125

Liste des tableaux

Tableau 1	Principales définitions de cas de SCM proposées selon les critères cliniques	65
Tableau 2	Enquêtes de prévalence de la SCM dans la population générale.....	69
Tableau 3	Enquêtes de prévalence de l'intolérance environnementale aux odeurs dans la population générale.....	70
Tableau 4	Prévalence de l'intolérance chimique et de la SCM selon différents critères	88
Tableau 5	Études de prévalence de la SCM dans des groupes de patients suivis dans des cliniques médicales	89
Tableau 6	Prévalence (%) de la SCM diagnostiquée par un médecin selon le type de spécialisation et le type de questionnaire.....	94
Tableau 7	Étude de prévalence de la SCM chez les travailleurs.....	99
Tableau 8	Prévalence (%) de l'intolérance à différents facteurs environnementaux selon le type de diagnostic (Palmquist <i>et al.</i> , 2014)	112
Tableau 9	Coprévalence (%) de l'intolérance à différents facteurs environnementaux selon le type de diagnostic (Palmquist <i>et al.</i> , 2014)	113
Tableau 10	Prévalence (%) de la SCM selon le libellé du questionnaire	115

3 Épidémiologie

3.1 Introduction

L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a reçu du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) le mandat de réaliser une revue détaillée des connaissances scientifiques sur la sensibilité chimique multiple (SCM), afin de répondre le plus adéquatement possible aux préoccupations et aux demandes de services de santé de la population. Le présent chapitre, qui porte sur l'épidémiologie de la SCM, vise à décrire la fréquence de ce problème de santé dans la population et à déterminer les facteurs de risque qui lui sont associés.

L'*épidémiologie* étudie la fréquence et la répartition dans le temps et dans l'espace des problèmes de santé dans des populations humaines ainsi que le rôle des facteurs qui déterminent ces problèmes. Il y a, en épidémiologie, deux grands types d'études : les études d'observation ou descriptives (transversales, cohortes et cas-témoins) et les études expérimentales.

Les *études d'observation* se penchent sur la fréquence et la répartition des problèmes de santé dans les populations. Il s'agit essentiellement d'établir des taux en rapportant le nombre de personnes présentant telle ou telle condition dans la population concernée. Ces taux sont utilisés pour étudier la fréquence des problèmes en fonction des caractéristiques démographiques des personnes, de leur répartition géographique et de l'évolution de leur problème dans le temps. De telles études, fréquemment réalisées dans le cadre d'enquêtes populationnelles, peuvent permettre de soulever des hypothèses étiologiques. Par exemple, les *études transversales* mesurent la prévalence des maladies; c'est pour cette raison qu'elles sont souvent appelées études ou enquêtes de prévalence. Les *études expérimentales* visent aussi à déterminer l'étiologie ou la cause de la maladie. Elles sont toutefois plus robustes, car elles permettent aux chercheurs de déterminer les groupes d'exposition au hasard et de contrôler les modalités de l'exposition. Il s'agit le plus souvent d'études randomisées où il y a en plus un groupe témoin.

Il n'existe pas de consensus sur une définition unique de ce syndrome. Le présent chapitre décrit d'abord de façon sommaire les différentes définitions de cas relevées dans la littérature scientifique. Puis, il présente les résultats des études de prévalence réalisées dans la population générale de même que dans certaines populations particulières (travailleurs, patients des cliniques de médecine générale et spécialisée). Enfin, il discute des forces et des faiblesses des études disponibles et de l'interprétation de leurs résultats.

3.2 Méthodologie

3.2.1 STRATÉGIE DE RECHERCHE EMPLOYÉE POUR LA DÉTERMINATION DES ÉTUDES

À l'aide de la plateforme Ovid, les bases de données électroniques EBM Reviews, Medline, Embase et PubMed ont été interrogées afin de noter toutes les études pertinentes publiées jusqu'en décembre 2016. Pour terminer, les bibliographies des revues systématiques, des rapports internationaux et des sites Internet de recherche portant sur la SCM (ex. : Harvard MCS Program), ont été consultées.

Pour effectuer les recherches, les auteurs se sont servis des mots-clés (combinés) suivants en anglais et en français :

- syndrome : *multiple chemical (hyper)sensitivity, self-reported chemical sensitivity, multiple chemical intolerance, toxicant-induced intolerance, odour intolerance, environmental intolerance*;
- cible : *epidemiology, epidemiological study, population study, population survey, frequency, prevalence, incidence*.

3.2.2 SÉLECTION DES ÉTUDES PERTINENTES

Les publications originales en anglais ou en français tirées des revues scientifiques périodiques avec révision par un comité de pairs ont été retenues. Les articles de revues systématiques ont été analysés. Ensuite, une révision du résumé (*abstract*) a été effectuée pour chacun des articles. Les critères d'inclusion étaient les suivants : type d'étude épidémiologique descriptive (transversale) ou analytique (cas-témoins, cohorte), définition rigoureuse des cas, échantillon de la population générale, mesure de la fréquence de la survenue des cas dans la population (prévalence), groupe de comparaison et facteurs de risque. Les études ne répondant pas à ces critères ont été exclues de même que les présentations de conférences et les courtes communications.

3.2.3 PROCESSUS DE RÉVISION

Une analyse critique de chacune des études retenues a été réalisée. Les auteurs ont examiné les points suivants : références, type d'étude, objectifs, taille de la population à l'étude, sélection des participants, groupes de comparaison, variables étudiées, instruments de mesure (questionnaires), analyses statistiques, résultats, taux de réponse, discussion et conclusion.

3.3 Définitions de cas

Il n'existe actuellement ni définition clinique, ni critère consensuel internationalement acceptés par les scientifiques et les professionnels de la santé pour ce qui est de l'intolérance environnementale aux odeurs et de la SCM, et ce, en raison de l'absence de connaissances à l'égard de l'étiologie et de la physiopathologie associées à la SCM, qui prévalait jusqu'à maintenant (Das Munshi, Rubin et Wessely, 2006). La diversité des définitions de cas appliquées dans la littérature scientifique est donc large. En fonction de l'objectif poursuivi dans les études épidémiologiques, cliniques et expérimentales, ou de la nécessité d'identifier des cas de SCM, l'approche est parfois assez différente. Certaines de ces définitions de cas ont été utilisées pour élaborer des questionnaires spécifiques pour le diagnostic de la SCM, soit en clinique ou en recherche. Les critères cliniques permettent d'identifier avec le plus de certitude possible les individus qui sont atteints de la maladie recherchée et de classer les cas dans l'une des trois catégories suivantes : cas confirmé, cas probable et cas possible ou suspecté. La présence de tests objectifs démontrables (critères majeurs) est nécessaire pour diagnostiquer les cas confirmés ou probables. Le diagnostic des cas possibles ou suspectés repose quant à lui seulement sur des critères mineurs tels que des symptômes subjectifs (ex. : douleurs, céphalée, etc.) et des signes non spécifiques (ex. : vomissements, etc.).

PRINCIPAUX SYMPTÔMES DE LA SCM AUTODÉCLARÉS PAR LES SUJETS (CRITÈRES MINEURS)

- Symptômes neuropsychiatriques : troubles de la mémoire, troubles de concentration, fatigue et épuisement, perte d'énergie, troubles du sommeil, somnolence diurne, étourdissements/faiblesses, dépression, troubles anxieux, perte de motivation, nervosité, irritabilité.
- Douleurs : céphalées, myalgies, arthralgies, faiblesse musculaire.
- Symptômes gastro-intestinaux : Dyspepsie, diarrhée/constipation, nausées/vomissements, syndrome du côlon irritable, douleurs abdominales, intolérances alimentaires, fringales.
- Symptômes sensoriels : sensibilité aux odeurs, engourdissements, acouphènes/bourdonnements.
- Symptômes neurovégétatifs : Détresse respiratoire, hyperventilation, tachycardie, tremblements, transpiration, douleurs cardiaques, rhinite.
- Symptômes cutanés : sécheresse de la peau, urticaire, allergies.
- Autres : Infections diverses, allergies, asthme, bronchites, fatigue chronique, fibromyalgie.

Traduit et adapté de Bell, Miller et Schwartz (1992) ; Bornschein, Hausteiner, Zilker et Förstl (2002); Katerndahl, Bell, Palmer et Miller (2012); et Terr (1986).

Quant à la définition populationnelle ou épidémiologique, elle sert principalement à décrire la fréquence et l'importance du problème dans la population, ses caractéristiques et les facteurs de risque associés, autant personnels qu'environnementaux. Cette définition est principalement utilisée à des fins de recherche et de santé publique. L'absence d'une définition optimale est problématique en épidémiologie, car, alors, le diagnostic repose exclusivement sur des critères mineurs et se limite à des cas possibles ou suspectés (Coggon, Martyn, Palmer et Evanoff, 2005). Lorsqu'il n'y a pas de mécanisme physiopathologique démontrable pouvant expliquer les malaises ressentis par les individus, comme dans la SCM par exemple, le diagnostic des cas est surtout utile pour classer les individus à des fins de prévention et de prise en charge.

3.3.1 DÉFINITIONS DE CAS CLINIQUES

L'ensemble des définitions de cas de SCM repose sur la description des symptômes rapportés par le patient et le lien que ce dernier perçoit entre la survenue des symptômes et l'exposition présumée à des odeurs ou la perception de substances chimiques. Le diagnostic médical repose ensuite essentiellement sur le jugement professionnel du médecin, après l'anamnèse et l'examen du patient. Afin d'aider les cliniciens dans cette tâche, plusieurs questionnaires standardisés ont été élaborés spécifiquement pour la SCM comme le QEESI⁸. Ces questionnaires et beaucoup d'autres sont employés en recherche et en clinique (pour un aperçu des questionnaires, voir l'annexe 1 du chapitre 10 – *L'hypothèse de l'étiologie psychogénique*).

Bien que la première description de la SCM date des années 1960 (Randolph, 1962), ce n'est qu'en 1987 que Cullen ainsi que Levin et Byers ont tenté de définir la SCM et de proposer une série de critères pour en faire le diagnostic (Cullen, 1987; Levin et Byers, 1987). Il est actuellement possible de dénombrer plus d'une dizaine de définitions de cas pour la SCM (Kreutzer, Neutra et Lashuay, 1999; Lacour, Zunder, Schmidtke, Vaith et Scheidt, 2005). Par exemple, en 1991, Asford et Miller proposaient une définition visant à faciliter le diagnostic, mais, puisque cette définition avait des critères moins précis que les précédentes, elle s'est avérée peu pratique (Ashford et Miller, 1989; Ashford et Miller, 1991). L'année suivante, deux associations organisaient des ateliers (*workshop*) et

⁸ QEESI : *Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory*.

proposaient, elles aussi, des critères : l'Association of Occupational and Environmental Clinics (AOEC) et le Conseil national de recherches Canada (NRC, 1992; Rest, 1992). L'AOEC reprenait à ce moment l'importante notion de chronicité de la SCM proposée initialement en 1985 et maintenue dans les définitions subséquentes. Le Berlin Workshop de 1996 proposait quant à lui de changer le terme *Multiple Chemical Sensitivity* (MCS) pour *Idiopathic Environmental Intolerance* (IEI) afin d'étendre le concept à d'autres causes de sensibilité environnementale (ex. : électrosensibilité).

La définition la plus connue et l'une des plus utilisées a été élaborée aux États-Unis en 1999 lors de la conférence d'Atlanta⁹ qui regroupait 89 chercheurs et cliniciens. Cette définition connue sous le nom de Consensus de 1999 sur la SCM (Bartha *et al.*, 1999), a l'avantage de tenir compte des expositions autodéclarées, avec ou sans événement déclencheur initial, ce qui rend son utilisation plus facile que celle de Cullen où l'exposition doit être démontrée. De plus, elle est quasi identique à celle de Nethercott *et al.* (1993).

Finalement, en 2005, à la fin d'une revue systématique de la littérature scientifique effectuée pour valider les critères du consensus de 1999, Lacour *et al.* proposent d'ajouter à ces critères la présence obligatoire de symptômes liés au système nerveux central (SNC) ainsi que d'une sensibilité autodéclarée aux odeurs, puisque ces symptômes sont présents chez la majorité des personnes atteintes – 80,6 % (Lacour *et al.*, 2005). De plus, ils suggèrent que des symptômes fonctionnels devraient être présents dans au moins un autre système organique, que le syndrome devrait durer plus de 6 mois et être associé à une altération significative des activités de la vie quotidienne du patient ou à une déficience fonctionnelle de ce dernier. Leurs recommandations à propos de l'investigation des patients comprennent une investigation clinique permettant d'exclure les maladies qui pourraient expliquer les symptômes non spécifiques de la SNC et ceux des autres systèmes organiques. Enfin, ces mêmes auteurs mentionnent qu'il existe des preuves à l'appui d'une évaluation psychiatrique de la SCM afin d'exclure tout type de névrose (dépression, anxiété généralisée, trouble somatoforme, trouble alimentaire, démence, abus de substances). Ce sont donc les critères du Consensus de 1999, avec ou sans révision de Lacour *et al.* (2005), et les critères de Cullen (1987) qui sont les plus acceptés.

Les définitions de cas mentionnées ci-dessus ont été principalement utilisées à des fins de diagnostic ainsi que pour définir les cas de participation à des expériences. Elles ne sont que rarement employées en recherche épidémiologique.

Le tableau 1 résume les principales définitions de cas utilisées.

⁹ National Institute of Health 1999 Atlanta Conference on the Health Impact of Chemical Exposures during Golf War.

Tableau 1 Principales définitions de cas de SCM proposées selon les critères cliniques

Critères	Auteurs ou associations, année									
	Thomp-son et al. (1985) ^A	Culle(1987) ^B	Levin et Byers (1987) ^C	Ashford et Miller (1989) ^D	AOEC (1992) ^E	NRC Workshop (1992) ^F	Nethercott et al. (1993) ^G	Berlin Workshop (1996) ^H	Consensus de 1999 ^{I,J}	Lacour et al. (2005) ^J
1. Condition chronique	X > 3 mois				X > 6 mois		X	X	X	X > 6 mois
2. Symptômes récurrents et reproductibles	X	X		X	X	X	X		X	X
3. Symptômes multisystémiques	X	X	X	X	X	X		X	X	X
4. Exposition à des doses très faibles	X	X Docu- menté	X	X		X	X	X	X	X
5. Substances chimiques multiples et de classes différentes		X	X		X		X	X	X	X
6. Amélioration lors du retrait de l'exposition	X	X		X		X	X		X	X
7. Symptômes au niveau du SNC	X									X et odeurs
8. Événement déclencheur initial		X	X					X		
9. Pas de signes physiques ou de tests anormaux	X	X			X			X		X

^A Thomson et al. (1985).

^B Cullen, 1987.

^C Levin et Byers 1987.

^D Ashford et Miller, 1991.

^E Rest Kathleen M., 1992.

^F National Research Council, 1992.

^G Nethercott et al., 1993.

^H International Programme on Chemical Safety (IPCS), Berlin Workshop 1996.

^I Bartha et al., 1999.

^J Lacour *et al.*, 2005.

3.3.2 DÉFINITIONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES OU POPULATIONNELLES DES CAS

Les définitions épidémiologiques ou populationnelles sont utilisées principalement dans deux types d'investigation : 1) l'éclosion d'une nouvelle maladie¹⁰ (ex. : le Zika) et 2) la description d'un nouveau problème de santé ou d'un problème émergent¹¹ (ex. : maladie de Lyme, SCM). Dans le cadre d'une enquête de santé, les investigateurs développent habituellement une définition de cas provisoire basée sur différents critères individuels (âge, sexe, occupation, ethnie), de lieu, de temps et les caractéristiques cliniques de la maladie, incluant les tests de laboratoire s'il y a lieu (CDC, 2006). À l'aide de ces critères, les cas identifiés sont classés en trois groupes diagnostiques : les cas confirmés, les cas probables et les cas suspects.

La validation de la définition clinique consiste à calculer, à l'aide d'un test de référence comme un examen de laboratoire ou un examen pathologique documenté dans le dossier médical, la probabilité avec laquelle les critères proposés pour les cas probables et possibles identifient correctement les individus atteints de la maladie (sensibilité) et excluent ceux qui n'en sont pas atteints (spécificité). Une telle validation est possible lorsque l'ensemble de l'information se trouve dans le dossier médical, ce qui n'est habituellement pas le cas avec la SCM. Par contre, une certaine validation du questionnaire utilisé pour déterminer les cas de SCM est possible. Une telle validation, fréquemment réalisée en psychologie et en sciences de la santé, permet d'évaluer si l'instrument (le questionnaire) mesure correctement ce qu'il vise à mesurer. La validation d'un questionnaire fait appel à des méthodes statistiques complexes portant sur la mesure de l'acceptabilité, de la validité du construit, de la validité de convergence et discriminante des échelles, et de la fiabilité du questionnaire (Kauffmann et al., 2002).

En 1994, le ministère de la Santé de l'Ontario a financé la mise sur pied d'un programme de recherche sur l'hypersensibilité environnementale au Département de médecine préventive et de statistiques de l'Université de Toronto, en collaboration avec la clinique de santé environnementale du Women's College Hospital. La première étude de l'Environmental Health Research Unit (EHRU) créée à cette fin visait l'élaboration d'un questionnaire validé à partir des définitions de cas de SCM déjà formulées. Les critères cliniques mentionnés ci-dessous ont été retenus dans le questionnaire de l'Université de Toronto :

- symptômes reliés à une exposition à de faibles concentrations de substances chimiques;
- symptômes multisystémiques;
- symptômes reliés au SNC;
- caractère chronique;
- problème acquis suivant un événement particulier dans le passé;
- reproduction des symptômes lors de l'exposition à divers agents déclencheurs (spreading);
- accoutumance;
- déclenchement des symptômes par des substances non reliées entre elles et morbidité¹² variable.

¹⁰ En anglais : *New Disease Outbreak Investigation*.

¹¹ En anglais : *Population-Based Descriptive Study*.

¹² La morbidité désigne ici l'impact de la maladie sur les activités de la vie quotidienne et sociale des personnes atteintes.

Le questionnaire définitif a été acheminé à 4 126 patients adultes, âgés de 16 à 74 ans, provenant de : deux cliniques de médecine générale (1 337), deux cliniques d'allergie (751), de la clinique de santé au travail de l'Hôpital St. Michael de Toronto (791) et de deux cliniques de santé environnementale (1 247) de l'agglomération de Toronto. Il a été rempli par 2 546 patients (61,7 %), principalement des femmes (65,3 %), et l'âge moyen des répondants était de 41 ans.

Selon les chercheurs de l'Université de Toronto, ce sont les définitions de Nethercott *et al.* (1993) et du Consensus de 1999 qui ont la meilleure validité discriminante (McKeown-Eyssen, Baines, Marshall, Jazmaji, & Sokoloff, 2001). Ces deux définitions sont celles qui distinguaient le mieux les patients atteints de SCM de ceux non atteints. L'EHRU considérait que la probabilité d'être atteint de SCM était beaucoup plus élevée dans les cliniques de santé environnementale, soit 20 fois plus, que dans les cliniques de médecine générale. Ces deux mêmes définitions ont permis d'identifier correctement 90 % des femmes et 80 % des hommes provenant des cliniques de santé environnementale de même que 73 % des femmes et 82 % des hommes provenant des cliniques de médecine générale.

Les symptômes les plus fréquemment rapportés touchent les systèmes neurologique (céphalée, fatigue, vertiges, troubles de la mémoire et de concentration), respiratoire (dyspnée, toux), digestif (nausées, douleurs abdominales), et cutané (irritation, chaleur). La prévalence de ces symptômes non spécifiques est cependant relativement élevée dans la population générale chez les personnes ne souffrant pas de sensibilité aux substances chimiques; cette prévalence pouvant aller à plus de 50 % pour la fatigue, 35 % pour la céphalée et 20 % pour les problèmes de concentration (Baliatsas, van Kamp, Hooiveld, Yzermans, & Lebret, 2014). Bien que la prévalence des symptômes reliés aux divers systèmes soit plus élevée chez les personnes se déclarant sensibles aux substances chimiques que chez les personnes non sensibles, c'est principalement pour les symptômes du système gastro-intestinal ou digestif qu'une différence significative de la prévalence a été observée entre les deux groupes (Eis *et al.*, 2008).

La confirmation en 2001 par l'équipe de McKeown-Eyssen *et al.*, de la validité relative des deux définitions presque identiques de Nethercott (1993) et du Consensus de 1999, suggère qu'en l'absence de critères objectifs, ce sont les critères cliniques mentionnés dans ces définitions qui permettent actuellement le mieux d'identifier les personnes souffrant de SCM à l'aide d'un questionnaire portant sur les symptômes (McKeown-Eyssen *et al.*, 2001).

La mise sur pied de l'EHRU (McKeown-Eyssen *et al.*, 2001) constitue une initiative importante en termes de recherche interdisciplinaire sur la SCM au Canada. Il faut souligner que les études réalisées dans le cadre de cette recherche ont porté sur une population de patients provenant de différents types de cliniques et non pas sur la population générale. Il est plausible que ces différentes clientèles comprenaient une proportion variable et non négligeable de patients se plaignant déjà de symptômes associés à la SCM. Dans le cadre de ce programme de recherche, les cas de SCM ont été identifiés sur la base de symptômes colligés au moyen d'un questionnaire autoadministré. Il n'est cependant pas possible d'évaluer la validité et de déterminer la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positive et négative de ce questionnaire, comme cela pourrait être fait avec un test clinique. Les chercheurs précisent que leur but était de concevoir un questionnaire présentant une grande reproductibilité et une grande validité par comparaison avec les autres questionnaires afin d'identifier les cas à partir d'un petit nombre de critères relativement simples.

Comme attendu, la prévalence de la SCM mesurée au sein des quatre types de clientèles croît dans l'ordre suivant des différents types de cliniques :



3.4 Enquêtes de prévalence

3.4.1 POPULATION GÉNÉRALE

Les enquêtes de prévalence visent à connaître, à un moment donné, le nombre de cas existants au moment de l'enquête (cas prévalents) : il s'agit d'une observation ponctuelle de la population. Ces enquêtes se déroulent en général pendant une brève période (une journée, une semaine, un mois, etc.) et donnent une image instantanée du phénomène étudié dans une population. Pour cette raison, elles sont souvent appelées enquêtes transversales, car elles font en quelque sorte une coupe du phénomène à un moment précis dans le temps. Le caractère instantané de l'observation ne permet cependant pas de connaître l'incidence d'une maladie, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas de la maladie. Les enquêtes transversales ne permettent pas non plus d'étudier les aspects dynamiques des phénomènes observés; ainsi, le lien temporel entre l'exposition à une nuisance particulière et l'apparition d'une maladie ne peut être réalisé. Ces enquêtes sont utilisées dans le cadre de l'épidémiologie descriptive.

Dans la majorité des enquêtes de prévalence, les cas sont souvent identifiés par les sujets eux-mêmes (autodéclaration), généralement en répondant « oui » à une question du type « Êtes-vous sensible aux produits chimiques odorants? ou « Êtes-vous dérangé par les odeurs? ». Un dérangement n'est pas synonyme de SCM. L'odeur est une caractéristique sensorielle des produits chimiques et est peu corrélée avec la toxicité (Shusterman, 1992). De plus, de légères modifications sémantiques dans la formulation des questions ou l'utilisation de questionnaires différents peuvent entraîner des changements très importants dans les taux de prévalence obtenus. Pour ces raisons et à cause de l'incohérence de la définition de cas mentionnée précédemment, il existe un large éventail d'estimations de la prévalence de l'intolérance environnementale attribuée aux odeurs et aux autres nuisances (champs électromagnétiques, sons) dans les enquêtes effectuées.

Dix-neuf enquêtes populationnelles ont été réalisées afin de déterminer la prévalence de l'intolérance environnementale attribuée aux odeurs de produits chimiques dans la population générale de différents pays en Amérique du Nord, en Europe et en Asie. Le tableau 2 présente les résultats d'une étude se servant d'une définition de cas basée sur les critères de Cullen. Les tableaux 3, 5 et 7 présentent, avec quelques commentaires, les enquêtes réalisées dans les divers milieux. Les études sont ensuite brièvement décrites.

Pour faciliter la lecture des tableaux, les questions de recherche ont été traduites librement. Les questionnaires sont mentionnés par leur acronyme habituel, et les informations sur ces derniers se trouvent à l'annexe 1 du chapitre 10 : *Étiologie psychogénique*.

Tableau 2 Enquêtes de prévalence de la SCM dans la population générale

AUTEURS	POPULATION À L'ÉTUDE	MÉTHODES	RÉSULTATS/PRÉVALENCE	COMMENTAIRES
Jason et al. (2000)	<p>États-Unis : Ville de Chicago</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Population générale. ■ Échantillon aléatoire stratifié de 18 675 adultes âgés de 18 ans et plus. ■ Taux de réponse : 65,1 %. ■ Le but était de déterminer les taux de comorbidité liés à la maladie chez les personnes atteintes du syndrome de fatigue chronique (SFC), de la fibromyalgie (FM) et de la sensibilité chimique multiple (SCM). 	<p>Sondage téléphonique initial : Évaluation en 3 étapes :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Questionnaire de dépistage pour fatigue sévère (n = 780), puis questionnaire sur la présence de ≥ 4 symptômes pour ≥ 6 mois (n = 408). 2. Entrevue d'évaluation psychiatrique téléphonique pour les répondants de l'étape 1 avec un dépistage autorapporté positif de SFC et des témoins. (n = 408) 3. Examen médical par un médecin et ensemble de tests biochimiques pour ce groupe (cas et témoins). <p>Définition de cas SCM basée sur le Consensus de 1999 : « <i>Symptômes présents au niveau d'au moins deux systèmes, suite à une exposition à faible dose à au moins deux substances chimiques</i> ».</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pourcentage de cas autodéclarés identifiés à l'étape 1 : 2,2 % (n = 408) ■ Pourcentage de cas SCM seulement après évaluation médicale : 0,5 % (90), dont : <ul style="list-style-type: none"> ■ 14,4 % (n = 13) avec SFC aussi; coexistant; ■ 8,9 % (n = 8) avec FM aussi coexistant. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Décalage significatif entre le nombre de cas autodiagnostiqués et ceux diagnostiqués par les médecins. ■ La comorbidité est importante entre le SFC, la FM et la SCM de même qu'avec la comorbidité psychiatrique. ■ Les analyses du nombre moyen de diagnostics psychiatriques ont révélé que les personnes atteintes de SCM ou ayant plus d'un diagnostic étaient plus susceptibles d'avoir un diagnostic psychiatrique actuel et à vie que les personnes atteintes de SFC, de FM ou sans diagnostic.

Tableau 3 Enquêtes de prévalence de l'intolérance environnementale aux odeurs dans la population générale

AUTEURS ET ANNÉE	POPULATION À L'ÉTUDE	MÉTHODE ET DÉFINITION DE CAS	RÉSULTATS/PRÉVALENCE	COMMENTAIRES
Andersson <i>et al.</i> (2008)	<p>Suède : municipalité de Skövde</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Population générale. ■ Échantillon aléatoire de 401 adolescents de 13 à 19 ans. ■ Taux de réponse : 81,3 % (n = 326). 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sondage postal suivi d'un test d'inhalation à la capsaïcine chez 85 participants. ■ Questionnaires : CS, CSS-SHR, HAD, WNSS. ■ Question : « Êtes-vous dérangé par les odeurs fortes? (par exemple parfum, agents de nettoyage ou odeurs de fleurs) Si oui, notez à quel endroit (nez, yeux, gorge, poumons) vous êtes dérangé (symptômes) et notez la force des symptômes (légers, modérés ou graves). » ■ Test de provocation à la capsaïcine utilisé pour évaluer l'hyperréactivité sensorielle des voies respiratoires. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ SCM autodéclarée : 15,6 %. ■ SCM avec perturbations affectives et comportementales (CSS) : 3,7 % ■ Hypersensibilité à la capsaïcine : 12,9 % ■ Hyperréactivité sensorielle : 0,9 % 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Étude similaire à celle de Johansson <i>et al.</i> (2005). ■ Les résultats ne sont pas généralisables.
Azuma <i>et al.</i> (2015)	<p>Japon :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Population générale. ■ Échantillon aléatoire de 7 245 adultes. <p>Taux de réponse : 26,8 %</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Par Internet : Questionnaire QEESI adapté par Hojo (2009) – Intolérance aux produits chimiques. 	<p>Prévalence selon le seuil utilisé pour l'analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Selon les critères de : <ul style="list-style-type: none"> ■ Miller et Prihoda : 4,4 % ■ Hojo <i>et al.</i> : 24,1 % ■ Skovbjerg <i>et al.</i> : 7,5 % ■ Diagnostiquée par MD : 1,02 % ■ En traitement : 0,15 % 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Plusieurs similarités les résultats de l'étude de Skovbjerg <i>et al.</i> (2012), au Danemark. ■ Les différences de prévalence sont marquées selon les critères utilisés, et ceux-ci n'ont pas la même sensibilité et la même spécificité.

Tableau 3 Enquêtes de prévalence de l'intolérance environnementale aux odeurs dans la population générale – Suite

AUTEURS ET ANNÉE	POPULATION À L'ÉTUDE	MÉTHODE ET DÉFINITION DE CAS	RÉSULTATS/PRÉVALENCE	COMMENTAIRES
Bell <i>et al.</i> (1993)	<p>États-Unis :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Sous-groupe de 643 étudiants (moy. 18 ans) en psychologie de l'Université de l'Arizona. ■ Taux de réponse : ND 	<p>Questionnaire comprenant des questions sur le fait d'éprouver des symptômes à cause d'odeurs (<i>illness from smell</i>) pour les substances suivantes : pesticides, gaz d'échappement, peinture, nouveau tapis et parfum.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 66 % (427) ont répondu être incommodés (score de 4 à 5) après avoir senti au moins un des cinq produits. ■ 15 % ont indiqué que l'odeur d'au moins quatre produits chimiques les rendait malades. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Échantillonnage non aléatoire. ■ Les prévalences sont élevées, mais le terme « <i>annoyance</i> » correspond à être incommodé ou éprouver un désagrément par une odeur, et non à être malade, ce qui apparaît plausible. ■ Résultats non généralisables.
Berg <i>et al.</i> (2008)	<p>Danemark : ville de Copenhague :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Population générale. ■ Échantillon aléatoire de 6 000 personnes âgées de 18 à 69 ans. ■ Taux de réponse initial : 71 % ■ Après rappel : 78 % (n = 4 242) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Questionnaire postal sur l'inconfort rapporté à la suite de l'inhalation de 11 catégories de produits volatils odorants, et un questionnaire sur la prévalence de l'asthme (ECRHS). ■ Définition de cas : Avoir déclaré qu'au moins une des 11 expositions aux odeurs ou aux produits chimiques volatils de la liste était liée à des symptômes. <p>« Avez-vous déjà eu des réactions désagréables provoquées par l'inhalation d'odeurs ou de substances chimiques? Parfums, déodorants, gaz d'échappement, etc.? »</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 26,7 % des répondants rapportent avoir eu des réactions désagréables après l'exposition à au moins un des onze produits de la liste. ■ 45 % ont déclaré avoir été incommodés par au moins une des onze expositions aux odeurs de la liste. ■ 3,3 % avaient fait des ajustements à leur vie sociale ou à leurs conditions de travail en raison de leurs symptômes, alors que 0,5 % avaient fait des ajustements pour les deux. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ La prévalence peut sembler élevée, mais la question est très large et concerne la prévalence à vie : seulement 0,5 % des répondants ont des symptômes assez marqués pour avoir des impacts sur leur style de vie (vie sociale et travail), ce qui correspond au pourcentage de cas de SCM diagnostiqués après une évaluation médicale de l'étude de Jason <i>et al.</i> (2000)

Tableau 3 Enquêtes de prévalence de l'intolérance environnementale aux odeurs dans la population générale – Suite

AUTEURS ET ANNÉE	POPULATION À L'ÉTUDE	MÉTHODE ET DÉFINITION DE CAS	RÉSULTATS/PRÉVALENCE	COMMENTAIRES
Caress et Steinemann (2003)	États-Unis : <ul style="list-style-type: none"> Agglomération d'Atlanta en Géorgie. Population générale. Échantillon de 1 582 adultes. Taux de réponse : 79 %. 	<ul style="list-style-type: none"> Sondage téléphonique. Répondants divisés en trois cohortes : été (496), automne (322) et printemps (764). Reproduction du libellé exact des questions clés utilisées par Kreuzer <i>et al.</i> (1999). 	Prévalence de la SCM : <ul style="list-style-type: none"> Autodiagnostiquée : 12,6 % Diagnostiquée par un médecin : 3,1 %. 	<ul style="list-style-type: none"> Âge de la population échantillonnée non précisée. Sondage effectué en trois cohortes pour tenir compte de la variation saisonnière.
Caress et Steinemann (2005)	États-Unis : <ul style="list-style-type: none"> Population générale. Échantillons aléatoires de 1 057 personnes réparties en quatre cohortes saisonnières. Taux de réponse : ND 	<ul style="list-style-type: none"> Sondage téléphonique, SCM définie par une réponse positive à la question : « Avez-vous une hypersensibilité chimique? Diagnostiqué SCM? Diagnostiqué asthmatique? Allergique? Trouvez-vous des produits odorants irritants? » 	Prévalence de la SCM dans la population générale : <ul style="list-style-type: none"> Autodéclarée : 11,2 % Diagnostiquée par un médecin : 2,5 % 	<ul style="list-style-type: none"> Comorbidité importante avec asthme. Résultats semblables à ceux de 2004.
Caress et Steinemann (2009)	États-Unis : <ul style="list-style-type: none"> Population générale. Échantillons aléatoires de 1 058 personnes réparties en quatre cohortes saisonnières. Taux de réponse : ND. 	<ul style="list-style-type: none"> Idem. 	Prévalence de la SCM dans la population générale : <ul style="list-style-type: none"> Autodéclarée : 11,6 % Diagnostiquée par un médecin : 3,9 % 	<ul style="list-style-type: none"> Résultats semblables à ceux de 2004 et de 2005.

Tableau 3 Enquêtes de prévalence de l'intolérance environnementale aux odeurs dans la population générale – Suite

AUTEURS ET ANNÉE	POPULATION À L'ÉTUDE	MÉTHODE ET DÉFINITION DE CAS	RÉSULTATS/PRÉVALENCE	COMMENTAIRES
Carlsson <i>et al.</i> (2005)	<p>Suède : municipalité de Scania</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Population générale. ■ Échantillon aléatoire de 13 604 personnes nées entre 1919 et 1981 (18 à 80 ans). ■ Taux de réponse : 59 % 	<p>Sondage postal. Questionnaire sur l'intolérance environnementale comprenant les questions suivantes :</p> <p>« <i>Au cours des 14 derniers jours, avez-vous éprouvé des désagréments que vous associez à : 1) une lampe à tube fluorescent (FTL); 2) des écrans d'affichage vidéo (VDU); 3) autre équipement électrique; 4) respirer de l'air qui sent les produits chimiques; 5) et d'autres odeurs?</i> »</p> <p>« <i>Dans l'affirmative, quel désagrément cela vous a-t-il causé?</i> »</p>	<p>Prévalence :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Produits chimiques. <ul style="list-style-type: none"> ■ Quelques désagréments : 10,1 % ■ Beaucoup de désagréments : 2,4 % ■ Équipement électrique autre que VDU et FTL : <ul style="list-style-type: none"> ■ Quelques désagréments : 2,7 % ■ Beaucoup de désagréments : 0,4 % 	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Annoyance</i> peut être défini comme un désagrément ou un agacement attribué par le répondant à une origine environnementale. ■ Période de rappel très courte : 14 jours précédents. ■ Pas de question sur la perception d'une sensibilité personnelle.

Tableau 3 Enquêtes de prévalence de l'intolérance environnementale aux odeurs dans la population générale – Suite

AUTEURS ET ANNÉE	POPULATION À L'ÉTUDE	MÉTHODE ET DÉFINITION DE CAS	RÉSULTATS/PRÉVALENCE	COMMENTAIRES
Hausteiner et al. (2005)	<p>Allemagne :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Population générale. ■ Échantillon représentatif : 2 032 adultes > 15 ans. ■ Taux de réponse : ND. 	<p>Objectifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Mesurer la prévalence de la sensibilité chimique autorapportée et de celle diagnostiquée pas un médecin. ■ 495 interviewers. ■ Séries de questions avec listes prédéterminées de 20 symptômes non spécifiques et de 12 substances. <p>« <i>Quand je suis exposé à des produits chimiques, mon corps réagit immédiatement.</i> » et « <i>Avez-vous déjà entendu parler d'une condition appelée sensibilité multiple aux produits chimiques ou MCS?</i> »</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ SCM autodiagnostiquée : 9 %. ■ Diagnostic médical : 0,5 %. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Prévalence autodéclarée similaire à celles d'autres études, par exemple en Californie (Kreutzer <i>et al.</i>, 1999). La sensibilité chimique subjective semble un phénomène relativement stable. ■ Toutefois, le diagnostic médical est 10 fois moins fréquent en Allemagne (0,5 %) qu'en Californie (6,3 %).
Johansson <i>et al.</i> (2005)	<p>Suède : municipalité de Skövde</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Population générale. ■ Échantillon aléatoire de 1 900 adultes de 20 ans et plus. ■ Taux de réponse : 73 % (1387) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Questionnaire postal sur la présence de désagréments causés par les odeurs fortes et sur les symptômes associés. <p>« <i>Êtes-vous incommodé par les odeurs fortes (parfum, produits de nettoyage, odeurs de fleurs)?</i> »</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Examen rhinologique si symptômes. ■ Questionnaire standardisé sur les conséquences affectives et comportementales (CSS-SHR) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Intolérances aux odeurs : 33 %. ■ Perturbations affectives et comportementales : 19 %. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Symptômes respiratoires plus fréquents chez les intolérants aux odeurs. ■ Prévalence élevée, mais la question est très large.

Tableau 3 Enquêtes de prévalence de l'intolérance environnementale aux odeurs dans la population générale – Suite

AUTEURS ET ANNÉE	POPULATION À L'ÉTUDE	MÉTHODE ET DÉFINITION DE CAS	RÉSULTATS/PRÉVALENCE	COMMENTAIRES
Kreutzer <i>et al.</i> (1999)	<p>États-Unis, Californie :</p> <ul style="list-style-type: none"> Population générale. Échantillon de 4 046 adultes de plus de 17 ans sélectionnés au hasard (ménages avec téléphones) comprenant 3 585 non-asthmatiques. Taux de réponse : 52 % 	<ul style="list-style-type: none"> Sondage téléphonique : 15/203 questions sur la sensibilité chimique dans l'enquête de la Behavioral Risk Factor Survey (BRFS) de 1995. (#163 à 178) SCM définie par une réponse positive à la question : « <i>Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous souffriez d'une maladie environnementale ou d'une sensibilité multiple aux produits chimiques?</i> » « <i>Vous considérez-vous comme allergique ou inhabituellement sensible aux produits chimiques de tous les jours, tels que ceux utilisés dans les produits de nettoyage ménagers, les peintures, les parfums, les savons, les pulvérisateurs pour jardin ou autres?</i> » 	<p>Prévalence de SCM chez les non-asthmatiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> 4,6 % (n = 253) des répondants rapportent avoir reçu un diagnostic médical de SCM. 13,9 % rapportent une allergie ou une sensibilité inhabituelle autodéclarée aux produits chimiques de tous les jours. <p>Population générale :</p> <ul style="list-style-type: none"> Diagnostic médical : 6,3 % Allergie ou sensibilité autodéclarée : 15,9 % 	<ul style="list-style-type: none"> Les questions ont été rédigées et testées par un groupe d'experts multidisciplinaire sur la SCM. Comme il était possible de s'y attendre, le scénario d'exposition à la fumée de tabac environnemental était le plus susceptible d'avoir la réponse « très malade » (7,6 %). Le pourcentage de SCM diagnostiquée par un médecin est inhabituellement élevé.
Levallois <i>et al.</i> (2002)	<p>États-Unis, Californie :</p> <ul style="list-style-type: none"> Population générale. Échantillon aléatoire de 2 072 personnes âgées de 18 ans et plus. Taux de réponse : 46 % 	<ul style="list-style-type: none"> Sondage téléphonique. Questionnaire sur l'électrosensibilité et la SCM. SCM définie par une réponse positive à la question : <ul style="list-style-type: none"> « <i>Êtes-vous allergique ou très sensible au fait d'être à proximité d'appareils électriques?</i> » 	<ul style="list-style-type: none"> Prévalence ajustée de SCM : 23,0 % (IC 95 % : 22,1; 23,9). Prévalence à vie ajustée de SCM diagnostiquée par un professionnel de la santé : 3,4 % (IC 95 % : 3,0; 3,7). Prévalence ajustée d'électrosensibilité : 3,2 % (IC 95 % : 2,8; 3,7). 	<ul style="list-style-type: none"> Méthodologie supervisée par un groupe d'experts. Même méthodologie que Kreutzer <i>et al.</i> (1999).

Tableau 3 Enquêtes de prévalence de l'intolérance environnementale aux odeurs dans la population générale – Suite

AUTEURS ET ANNÉE	POPULATION À L'ÉTUDE	MÉTHODE ET DÉFINITION DE CAS	RÉSULTATS/PRÉVALENCE	COMMENTAIRES
Meggs <i>et al.</i> (1996)	États-Unis, Caroline du Nord : <ul style="list-style-type: none"> Population générale. Échantillon aléatoire de 1 027 ménages vivant en milieu rural. Taux de réponse : 71 % Sondage réalisé de mai à septembre. 	<ul style="list-style-type: none"> Sondage téléphonique. <p>La sensibilité chimique a été définie comme une réponse positive au fait de tomber malade après avoir senti des odeurs telles que celles des parfums, des pesticides, de la peinture fraîche, de la fumée de cigarette, des nouveaux tapis ou des gaz d'échappement, etc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Réponse positive : 33 % Symptômes au moins une fois par semaine : 18 % Symptômes une fois par jour : 3,9 % Allergies : 35 % Allergies et sensibilité chimique : 16,9 % 	<ul style="list-style-type: none"> Dans cette étude, il est présumé que la SCM est équivalente à une maladie (<i>illness</i>) déclenchée par les odeurs. Les résultats peuvent difficilement être généralisés à la population des États-Unis. Malgré un échantillon aléatoire pouvant être représentatif de la population, le libellé des questions clés ne faisait pas la distinction entre une aversion normale pour les odeurs chimiques agressives et une véritable hypersensibilité à des substances courantes à faible concentration.
Palmquist <i>et al.</i> (2014)	Suède : Comté de Västerbotten <ul style="list-style-type: none"> Population générale. Échantillon aléatoire de 8 600 personnes âgées de 18 à 79 ans. Taux de réponse : 40 % 	<ul style="list-style-type: none"> Questionnaire postal sur l'intolérance environnementale (SCM, édifices, CEM, bruit) autorapportée ou diagnostiquée par un médecin. 	<p>Prévalence de la SCM :</p> <ul style="list-style-type: none"> Autodiagnostiquée : 12,2 % Diagnostiquée par un médecin : 3,3 %. 	<ul style="list-style-type: none"> Les symptômes des quatre problèmes d'intolérance environnementale sont non spécifiques, et il y a un chevauchement important.
Skovbjerg <i>et al.</i> (2012)	Danemark : <ul style="list-style-type: none"> Population générale Échantillon aléatoire de 2 000 personnes de 18 à 69 ans Taux de réponse : 65,3 % 	<ul style="list-style-type: none"> Questionnaires QEESI, SCL-92 pour évaluer et ECRHS pour l'asthme. 	<ul style="list-style-type: none"> Prévalence autodéclarée : 8,2 %. 	<ul style="list-style-type: none"> Le QEESI évalue respectivement la gravité des symptômes, l'intolérance attribuée par le répondant aux produits chimiques, d'autres intolérances et l'impact sur la vie quotidienne.

Tableau 3 Enquêtes de prévalence de l'intolérance environnementale aux odeurs dans la population générale – Suite

AUTEURS ET ANNÉE	POPULATION À L'ÉTUDE	MÉTHODE ET DÉFINITION DE CAS	RÉSULTATS/PRÉVALENCE	COMMENTAIRES
Halapy et Parlor (2013)	Canada, Ontario : <ul style="list-style-type: none"> Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC). Population générale. Échantillon aléatoire de 65 000 personnes de > 12 ans Taux de réponse 2000-2001 : 85 %; 2013-2014 : 66 % 	<ul style="list-style-type: none"> Sondage téléphonique ou en personne. Une question sur les maladies chroniques diagnostiquées par un professionnel de la santé : fibromyalgie, syndrome de fatigue chronique et sensibilité aux substances chimiques. 	SCM : <ul style="list-style-type: none"> 2005 : Canada : 2,2 % Ontario : 2,1 % 2010 : Canada : 2,8 % Ontario : 2,6 %. 	<ul style="list-style-type: none"> Questions similaires utilisées dans l'ensemble du Canada et d'une enquête à l'autre.
Statistique Canada (2015)	Canada <ul style="list-style-type: none"> Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC). Population générale. Échantillon aléatoire de 65 000 personnes de > 12 ans. 	<ul style="list-style-type: none"> Une question sur les maladies chroniques diagnostiquées par un professionnel de la santé : fibromyalgie, syndrome de fatigue chronique et sensibilité aux substances chimiques. 	SCM : <ul style="list-style-type: none"> 2014 : Canada : 2,4 % 	
Canuel <i>et al.</i> (2016) – Non publié	Québec <ul style="list-style-type: none"> Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC). Population générale. Taux de réponse 2000-2001 : 85 %; 2013-2014 : 66 % 	<ul style="list-style-type: none"> Idem à Halapy et Parlor (2013). 	SCM au Québec <ul style="list-style-type: none"> 2005 : 2,6 % 2010 : 2,6 % 	<ul style="list-style-type: none"> Questions similaires à celles utilisées dans l'ensemble du Canada.

3.4.2 ÉTUDES DE PRÉVALENCE DU SYNDROME SCM DANS LA POPULATION GÉNÉRALE SELON LES PAYS

3.4.2.1 États-Unis

a) Bell *et al.* (1993)

Une des premières études à caractère épidémiologique portant sur la SCM a été réalisée dans un sous-groupe particulier de la population générale, les jeunes. A été sélectionné un groupe de 643 jeunes étudiants en psychologie de l'Université de l'Arizona, âgés de 18 ans en moyenne et composé à 64,5 % de femmes (Bell, Schwartz, Peterson et Amend, 1993). L'objectif de l'étude était de déterminer la prévalence des symptômes associés à l'exposition à différents aliments (blé, produits laitiers et œufs) et à différentes odeurs (pesticides, gaz d'échappement, peinture, tapis neufs et parfum), en relation avec certains traits de personnalité. Les étudiants devaient répondre au questionnaire pour obtenir les crédits du cours. Les chercheurs ont utilisé le terme *cacosmie* pour décrire la condition rapportée par les participants. La *cacosmie* désignait le fait de se sentir malade lors de l'exposition à un ou à plusieurs des cinq produits chimiques. En médecine, la *cacosmie* désigne plutôt un trouble olfactif se caractérisant par la perception erronée d'une odeur réelle. La question principale portait sur la perception d'un malaise ou de symptômes suivant l'exposition à des odeurs de substances chimiques (*feeling ill from chemical odors*). Un questionnaire détaillé sur la personnalité et la santé a été rempli par les étudiants, incluant des sous-questionnaires validés sur la dépression et l'anxiété.

La prévalence de la *cacosmie*, selon la définition de Bell *et al.*, était de 19 % pour une seule substance, de 18 % pour deux substances, de 14 % pour trois substances et de 15 % pour moins quatre substances. Dans l'ensemble, la prévalence était significativement plus élevée chez les femmes (13,7 % ± 5,2) que chez les hommes (12,1 % ± 4,9). Le rhume des foies était significativement plus fréquent chez les intolérants. L'asthme n'y était pas associé. Une corrélation faible, mais significative a été observée entre la *cacosmie*, comme définie par les auteurs, et la dépression, l'anxiété et la timidité.

b) Meggs *et al.* (1996)

Une enquête populationnelle a été réalisée au moyen d'un sondage téléphonique en Caroline du Nord auprès d'un échantillon aléatoire de 1 027 ménages résidant en milieu rural (Meggs, Dunn, Dunn, Goodman, & Davidoff, 1996). Le taux de réponse était de 71 %. La question à laquelle les personnes sondées devaient répondre était la suivante : « Certaines personnes tombent malades après avoir senti des odeurs chimiques telles que celles des parfums, des pesticides, de la peinture fraîche, de la fumée de cigarettes, de nouveaux tapis ou des gaz d'échappement. D'autres personnes ne tombent pas malades après avoir senti de telles odeurs. Est-ce que des odeurs de produits chimiques vous rendent malade? ». Une réponse positive a été obtenue chez 33 % des participants : 18 % ressentaient des symptômes au moins une fois par semaine et 3,9 % au moins une fois par jour. Les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient les nausées, les maux de tête et l'irritation des yeux. Dans cette étude, les chercheurs ont postulé que la SCM constituait une sensation de malaise ou d'inconfort accompagnée de symptômes déclenchés par les odeurs. Compte tenu du caractère spécifique de l'échantillon, les résultats ne peuvent être généralisés à l'ensemble la population des États-Unis.

c) Kreutzer et al. (1999)

En 1995, 15 questions sur la sensibilité chimique ont été incluses parmi les 203 questions de l'enquête transversale du *California Behavior Risk Factor Survey (BRFS)* du California Department of Health. Depuis 1984, le BRFS procède annuellement à des enquêtes. Il est dirigé par le California Department of Public Health (CDPH) en collaboration avec les Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cette étude exploratoire (Kreutzer et al., 1999), réalisée par une équipe d'épidémiologie environnementale, visait à décrire l'importance du problème de la SCM dans la population générale et à formuler des hypothèses permettant d'orienter des études ultérieures.

La population à l'étude comprenait 4 046 adultes âgés de plus de 17 ans (ménages ayant le téléphone) sélectionnés au hasard. Les 15 questions sur la SCM ont été rédigées sous la supervision d'un groupe multidisciplinaire d'experts. Les résultats sont résumés dans le tableau 3.

Un pourcentage inhabituellement élevé (4,5 %) de répondants ont fait part d'une maladie environnementale/SCM diagnostiquée par un médecin. Cependant, de manière surprenante, 109 personnes (43,5 %) sur les 203 atteintes d'une maladie environnementale/SCM n'ont pas signalé de sensibilité chimique inhabituelle. Les chercheurs expliquent ceci par une possible difficulté à comprendre les questions, qui aurait pu produire le désaccord apparent entre la perception du patient et le diagnostic du médecin.

Le risque de SCM autodéclarée est plus élevé chez les femmes (OR : 1,62; IC95 % : 1,23-2,17). Toutefois, les diagnostics médicaux pour ce syndrome ne sont pas plus fréquents chez celles-ci. Les résultats suggèrent une association entre l'asthme et la SCM. Une proportion de 19 % d'asthmatiques a reçu un diagnostic de SCM par comparaison avec 4,6 % des non-asthmatiques. Le pourcentage de personnes se disant allergiques ou sensibles de façon inhabituelle aux produits chimiques de tous les jours s'élève à 13,9 % chez les non-asthmatiques et à 31,5 % chez les asthmatiques. Selon les auteurs, une proportion relativement élevée de répondants californiens a déclaré un problème de SCM. D'après eux, la cohérence des réponses – quels que soient la race, le lieu de résidence, le niveau de scolarité et l'état matrimonial des répondants – suggère que la SCM pourrait être reliée à un phénomène physiologique sous-jacent. Les auteurs ajoutent cependant que, étant donné les effets de l'homogénéisation culturelle engendrée par les médias, l'économie et le système éducatif, des mécanismes psychosociaux communs pourraient également expliquer ces résultats.

d) Jason et al. (2000)

Il s'agit d'une enquête téléphonique réalisée auprès d'un échantillon aléatoire de 28 673 ménages de Chicago afin de déterminer la prévalence du syndrome de fatigue chronique (SFC) de même que la comorbidité associée à cette pathologie (Jason, Taylor, & Kennedy, 2000).

Le taux de réponse au sondage était de 65,1 % (18 675). De ces répondants, 4,2 % (780) correspondaient aux critères de la définition de cas du SFC. Parmi ces 780 individus, 408 présentant 4 symptômes mineurs et plus ont été classés comme étant des cas probables de SFC. Le sous-groupe des cas probables, de même qu'un échantillon de témoins sélectionnés au hasard, a été invité à passer une entrevue psychiatrique et un examen médical. Une équipe de 5 médecins, incluant un psychiatre, a examiné les 213 participants (cas et témoins), et des diagnostics de SFC (15 %, n = 32), de FM (10 %, n = 22) et de SCM (42 %, n = 90) ont été posés pour certains de ces participants. Chez les 32 personnes ayant reçu un diagnostic de SFC, 13 (40,6 %) et 5 (15,6 %) d'entre elles avaient aussi respectivement reçu un diagnostic de SCM et de FM. Un seul individu a reçu les trois diagnostics. Par ailleurs, respectivement 13 (14,4 %) et 8 (8,9 %) des 90 individus ayant reçu le diagnostic de SCM cumulaient aussi des diagnostics de SFC et de FM.

En ce qui concerne la comorbidité par maladie psychiatrique, les auteurs ont observé des différences significatives entre les groupes (SFC, FM, SCM, diagnostics multiples, absence de ces diagnostics) pour ce qui est du nombre de diagnostics de maladies psychiatriques actuelles et à vie. Les personnes diagnostiquées SCM ou ayant reçu plusieurs diagnostics concomitants avaient davantage tendance à cumuler des diagnostics de maladies psychiatriques que les personnes des autres groupes (SFC, FM).

e) Levallois et al. (2002)

Cette étude réalisée par le California Department of Health Services portait principalement sur l'électrosensibilité (présentée à la section 3.5.2 ayant trait aux comorbidités). La prévalence ajustée de SCM autodéclarée était de 23,0 % (IC 95 % : 22,1; 23,9). Quant à la prévalence de SCM à vie ajustée, qui était diagnostiquée par un professionnel de la santé, elle était de 3,4 % (IC 95 % : 3,0; 3,8).

f) Caress et Steinemann (2003)

Cette étude transversale, réalisée par une équipe de la Division of Environmental Studies de l'Université de Géorgie, visait à décrire la prévalence de la SCM dans la population de la région métropolitaine d'Atlanta (S. M. Caress & Steinemann, 2003). L'étude comprenait deux sous-projets : 1) une étude de prévalence de la SCM dans l'ensemble de la population et 2) une étude descriptive des symptômes réalisée avec le groupe de répondants souffrant de SCM.

Pour la première phase, la population à l'étude était constituée de 1 582 répondants adultes (limite d'âge non mentionnée) tirés d'une liste téléphonique de 2 000 ménages sélectionnés au hasard. Afin de faciliter la comparaison analytique avec l'étude de Kreutzer *et al.* (1999), le libellé exact des questions clés de cette étude a été utilisé dans le questionnaire. Le sondage téléphonique a été effectué sur 3 cohortes (été et automne 1999, hiver et printemps 2000) afin d'assurer la fiabilité du questionnaire. Les données agrégées indiquent que 12,6 % des répondants ont rapporté avoir une hypersensibilité. Après un second entretien téléphonique avec ces répondants positifs, 13,5 % (soit 1,8 % de l'ensemble de l'échantillon) ont déclaré avoir perdu leur emploi en raison de leur hypersensibilité. La prévalence de la SCM (*environmental illness*) diagnostiquée par un médecin dans l'ensemble de la population d'Atlanta était de 3,1 %. Quant à la prévalence autodéclarée d'allergie ou de sensibilité inhabituelle aux produits chimiques de tous les jours, elle était de 12,6 %.

La prévalence de SCM diagnostiquée par un médecin était plus faible que celle observée en Californie (3,1 % comparativement à 6,3 %). Toutefois, la prévalence de SCM autodéclarée était similaire (12,6 % comparativement à 15,9 %). La SCM était moins fréquente chez les personnes de plus de 50 ans et plus fréquente chez les femmes. Les chercheurs n'ont pas observé de lien avec le niveau de scolarité. Seulement 1,4 % des personnes sensibles aux substances chimiques ont mentionné avoir des antécédents de problèmes mentaux ou émotionnels au moment de l'apparition de la SCM. Toutefois 37,7 % d'entre elles en auraient développé suivant l'apparition des symptômes de SCM. Selon les auteurs, la prévalence de la SCM dans la population d'Atlanta est similaire à celle de la population de la Californie, comme l'ont documenté Kreutzer *et al.* (1999).

Puis, la seconde phase, soit l'étude descriptive des symptômes, a été réalisée au printemps 2000 au moyen d'un questionnaire de 71 questions administré à 69 (35 %) des 199 répondants autodéclarés sensibles aux substances chimiques. L'étude s'est penchée sur la symptomatologie de la SCM, les agents déclencheurs potentiels et le lien potentiel entre l'apparition de réactions et certaines substances chimiques ainsi que les modifications du mode de vie. Cependant, entre les deux phases, un certain nombre de sujets potentiels avaient déménagé, étaient devenus trop malades pour participer ou avaient simplement refusé de participer. Conséquemment, il n'est resté que le tiers (69) des sujets ayant déclaré une SCM lors de la première phase. Les auteurs indiquent que le

pourcentage de répondants ayant déclaré être certains de la cause initiale de leur hypersensibilité ne représentait que 14,5 % (n = 10) de l'échantillon et que le chevauchement avec les problèmes gastro-intestinaux (26,1 %), la FM (21,7 %) et la FC (18,8 %) était notable.

g) Caress et Steinemann (2005, 2009)

Deux autres études de prévalence ont été réalisées par Caress et Steinemann sur des échantillons aléatoires de respectivement 1 057 et 1 058 personnes sélectionnées dans la population générale des États-Unis lors d'enquêtes de population (S. M. Caress & Steinemann, 2009; Stanley M. Caress & Steinemann, 2005). Ces études visaient notamment à évaluer la coprélence de l'asthme et de la SCM. Un questionnaire téléphonique de 34 questions a été rempli par quatre cohortes : une au printemps, une à l'été et une troisième à l'automne 2002 et une dernière au cours de l'hiver 2003. En 2005 et en 2009, la prévalence de SCM autodéclarée était respectivement de 11,2 % et de 11,6 %, alors que la prévalence de SCM diagnostiquée par un médecin était respectivement de 2,5 % et de 3,9 %. Enfin, la prévalence d'asthme était respectivement de 14,1 % et de 12,9 % pour ces deux mêmes années. Il faut souligner que respectivement 42 % et 35 % des personnes ayant reçu un diagnostic de SCM en 2005 et en 2009 avaient aussi reçu un diagnostic d'asthme.

3.4.2.2 Canada

Bien que les Enquêtes sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) ne soient pas des enquêtes de prévalence proprement dites, il peut être intéressant de comparer l'évolution dans le temps des pourcentages obtenus pour la population canadienne.

a) Statistique Canada (2015) et Halapy et Parlor (2013)

Plusieurs ESCC ont été réalisées entre 2000 et 2014 (Halapy & Parlor, 2013; Statistique Canada, 2015). Les ESCC sont des enquêtes transversales réalisées à intervalle régulier par Statistique Canada depuis 2000. L'échantillon des ESCC est représentatif de l'ensemble des personnes âgées de 12 ans et plus vivant dans des résidences privées. Depuis 2007, la collecte se fait de façon continue avec un échantillon annuel d'environ 65 000 personnes. Les ESCC colligent de l'information sur l'état de santé des Canadiens et les déterminants de la santé, en particulier pour les problèmes de santé chronique, de même que sur l'utilisation des services de santé. Les problèmes de santé étaient autodéclarés par les répondants, mais le diagnostic du problème devait avoir été posé par un professionnel de la santé, sans spécifier le type de professionnel (La phrase suivante était précisée avant les questions : Rappelez-vous, nous sommes intéressés aux problèmes de santé diagnostiqués par un professionnel de la santé).

Le questionnaire des enquêtes de 2000, de 2003, de 2005, de 2010 et de 2014 comportait une question chacune sur les trois problèmes de santé chroniques évalués. Les questions posées étaient les suivantes : 1) Souffrez-vous de fibromyalgie?; 2) Souffrez-vous de fatigue chronique? et 3) Souffrez-vous de sensibilité aux agresseurs chimiques?

b) Canuel *et al.* (2016) – non publié, Canada

Dans le cadre de la présente étude, l'analyse des données québécoises a été faite pour la même période (voir l'annexe 1 - Canuel *et al.*, 2016, non publié).

Résultats sommaires des ESCC

En 2010, le nombre de personnes ayant déclaré au moins un des trois problèmes de santé mentionnés dépassait 1,4 million de personnes dans l'ensemble du Canada. La proportion de SCM seule est passée de 2,2 % en 2005 à 2,8 % en 2010 dans l'ensemble du Canada et de 2,1 % à 2,6 % en Ontario. Au cours de ces deux mêmes années, cette proportion était de 2,6 % au Québec. En 2014, la proportion de SCM a baissé à 2,4 % dans l'ensemble du Canada (CCHS, 2014). Quant à la proportion de personnes rapportant souffrir d'un des trois problèmes de santé, elle est passée de 4,2 % en 2005 à 4,9 % en 2010 dans l'ensemble du Canada, de 4,2 % à 5 % en Ontario, alors qu'elle était de 4,6 % au Québec en 2010. Les pourcentages de personnes atteintes se disant incapables de travailler de façon permanente étaient de 24 % pour le SFC, de 20,6 % pour la FM et de 9,7 % pour la SCM.

La majorité des personnes touchées par ces maladies sont des femmes. En 2010, environ 72 % des personnes souffrant de SCM au Canada étaient des femmes comparativement à 62,7 % au Québec. En ce qui concerne les groupes d'âge les plus touchés en 2010 : 46 % des personnes déclarant souffrir de SCM appartenaient au groupe des 45 à 64 ans comparativement à 8 % des 12 à 24 ans, 24 % des 25 à 44 ans et 22 % des 65 ans et plus. En 2010, la proportion la plus élevée se trouvait dans le groupe des 45 à 64 ans, tant au Québec (3,7 %) que dans l'ensemble du Canada (3,9 %).

Pour cette même année, la prévalence de SCM chez les personnes asthmatiques était environ le double de celle observée chez les non-asthmatiques. De plus, la prévalence de SCM chez les personnes qui avaient eu des symptômes d'asthme au cours des 12 derniers mois était environ le triple de celle observée chez ceux n'ayant pas eu de symptômes du tout.

Forces et limites des ESCC

Les ESCC, réalisées par Statistique Canada depuis de nombreuses années, font appel à une méthodologie statistique éprouvée. Les grandes tailles d'échantillons permettent de produire des estimations non seulement pour l'ensemble du Canada et chacune des provinces, mais aussi pour chacune des régions sociosanitaires. Grâce aux taux élevés de participation des répondants (de 85 % pour 2000-2001 à 66 % pour 2013-2014) et à une pondération adéquate disponible avec les données, la représentativité des échantillons est assurée, ce qui rend les comparaisons possibles dans le temps et l'espace. Les trois questions concernant respectivement la FM, la SCM ou le MCS, et le SFC sont incluses dans le questionnaire depuis 2000-2001. Les résultats sont relativement stables d'année en année, autant pour la SCM que pour la FM et le SFC. Ces résultats sont présentés à la fin du tableau 3.

Il faut toutefois rappeler que l'identification des cas de SCM dans ces enquêtes (ESCC) est basée uniquement sur la réponse à la question spécifique, sous réserve que le problème ait été diagnostiqué par un professionnel de la santé au préalable. Des études suggèrent que l'autodéclaration des cas par comparaison avec la déclaration réalisée par les médecins comporterait un degré d'exactitude satisfaisant pour ce qui est de la sensibilité et de la spécificité pour la plupart des maladies (Bergmann, Byers, Freedman, & Mokdad, 1998; Haapanen, Miilunpalo, Pasanen, Oja, & Vuori, 1997), tandis qu'une étude allemande multicentrique plus récente suggère le contraire (Eis et al., 2008). Cette limite est aussi présente pour tous les problèmes de santé chroniques sur lesquels portent les ESCC. La similarité des résultats de prévalence notés au Québec, en Ontario et au Canada en général semble indiquer que le degré de notoriété de la SCM et le niveau accès à des ressources professionnelles spécialisées dans les provinces concernées n'ont pas une influence significative sur la fréquence des cas déclarés.

3.4.2.3 Allemagne

a) Hausteiner *et al.* (2005)

Une étude de prévalence de la SCM (MCS) a été réalisée en Allemagne, en octobre et en novembre 2000, par des chercheurs de l'Université de Munich auprès d'un échantillon représentatif de 2 032 personnes âgées de 15 ans et plus (Hausteiner, Bornschein, Hansen, Zilker, & Förstl, 2005). Le sondage a été effectué dans le cadre d'une enquête à volets multiples. Le but de l'étude était d'obtenir de l'information sur les symptômes ressentis ainsi que sur les déclencheurs environnementaux présumés et de documenter la prévalence de la SCM autodéclarée avec une confirmation du diagnostic par un médecin et sans une telle confirmation. Une série de questions concernant la fréquence d'une vingtaine de symptômes et de l'exposition à une douzaine de substances chimiques potentiellement associées à cette condition ont été posées aux répondants.

Les résultats obtenus montrent une sensibilité chimique autodéclarée dans 9 % (195) des cas et une SCM diagnostiquée par un médecin chez 0,5 % des répondants. La prévalence de la SCM était plus faible qu'en Californie, que ce soit la prévalence de la SCM autodéclarée seule – 9 % comparativement à 15,9 % – ou celle confirmée par un médecin – 0,5 % comparativement à 6,3 % (Kreutzer *et al.*, 1999). Une proportion élevée (84 %) des répondants a déjà ressenti au moins un des symptômes courants mentionnés. Les symptômes les plus fréquents sont les maux de tête (40 %), la fatigue (37 %), les troubles du sommeil (35 %), les douleurs articulaires (33 %), les troubles de l'humeur (25 %) et la nervosité (25 %). Un pourcentage élevé de participants (67 %) ne voyaient aucune relation entre la présence de symptômes et les produits chimiques, alors que, chez les participants autodéclarés SCM, 63 % y voyaient un lien subjectif.

Les auteurs expliquent la grande différence de prévalence des cas diagnostiqués par un médecin en Allemagne par comparaison avec d'autres études, celle de Kreutzer *et al.* (1999) par exemple (0,5 % comparativement à 6,3 %), par une connaissance moindre ou un plus grand scepticisme en regard de la SCM chez les médecins allemands et les patients ou encore par des présuppositions différentes (génétique, expériences ou croyances) dans les deux populations, donc une plus faible prévalence réelle de SCM.

3.4.2.4 Suède

Trois groupes de recherche principaux ont étudié la fréquence de la SCM en Suède : l'équipe de la Dre Åke Johansson, chercheuse en allergologie du Département de médecine interne de l'Hôpital universitaire de Gothenburg; l'équipe du Dr Fredrik Carlsson du Département de santé au travail de l'Université de Lund et l'équipe du Dr Linus Andersson, du Département de psychologie de l'Université d'Umeå.

Centre d'allergie de l'Hôpital universitaire de Gothenburg

a) Johansson *et al.* (2005)

L'enquête populationnelle a été réalisée sur un échantillon aléatoire de 1 900 adultes de 20 ans et plus, stratifié selon l'âge. Cet échantillon a été sélectionné à partir du registre de la population de la ville de Skövde – 49 000 habitants (Johansson *et al.*, 2005). Selon les auteurs, le profil démographique de Skövde est semblable à celui du reste de la Suède, ce qui rendrait les résultats généralisables.

Les objectifs de l'enquête étaient d'estimer la prévalence autodéclarée de l'intolérance aux odeurs chez les adultes et les conséquences affectives et comportementales de cette intolérance. La méthode utilisée comprenait un examen rhinologique réalisé par un médecin et un questionnaire standardisé sur les symptômes. Les cas d'intolérance aux odeurs étaient identifiés par une réponse positive à la question suivante : « Êtes-vous incommodé par les odeurs fortes (parfum, produits de nettoyage, odeurs de fleurs)? Si oui, à quel endroit êtes-vous incommodé (où avez-vous des symptômes) et indiquez sur l'échelle suivante la sévérité de vos symptômes (0 : aucun; 1 : mineurs; 2 : modérés; 3 : sévères) dans chacune des localisations suivantes : nez, yeux, gorge, poumon, autre (précisez)? »

Pour évaluer les conséquences affectives et comportementales, les chercheurs ont utilisé le questionnaire CSS-SHR¹³. Ce dernier a été posté à 693 participants sélectionnés au hasard parmi les 1 900 participants du départ. Un seuil ≥ 43 a été utilisé pour identifier les cas d'intolérance aux odeurs pour lesquels sont notées des conséquences affectives et comportementales.

Le taux de réponse à l'enquête était de 73 % (1 387/1 900). La prévalence de l'intolérance aux odeurs observée était de 33 % (454/1 387) et le risque d'intolérance aux odeurs était environ deux fois plus fréquent chez les femmes que chez les hommes [OR = 2,0 (IC 95 % : 1,6–2,5)]. Le taux de réponse à la seconde partie de l'enquête était de 86 % (595/693). La prévalence de perturbations affectives et comportementales dans le groupe ayant déclaré une intolérance aux odeurs était de 19 % (111/595), ce qui représenterait une prévalence de 8 % dans la population générale. Les auteurs ont noté que les non-répondants étaient soit plus jeunes, soit plus âgés que les répondants. Les symptômes des voies respiratoires supérieures étaient plus fréquents chez ceux qui déclaraient de l'intolérance aux odeurs que chez ceux qui n'en déclaraient pas. Les auteurs concluent donc que leurs résultats suggèrent que l'intolérance aux odeurs à certains degrés est fréquente et qu'elle affecte la vie quotidienne de 19 % de la population adulte en général, au point où ce problème a des conséquences affectives et comportementales sur les personnes touchées.

Département de santé au travail de l'Université de Lund

a) Carlsson *et al.* (2005)

Dans le cadre d'une enquête populationnelle, un sondage postal a été réalisé auprès d'un échantillon aléatoire de 24 922 adultes de la municipalité de Scania concernant les nuisances environnementales perçues par la population (Carlsson, Karlson, Ørbæk, Österberg, & Östergren, 2005). Bien qu'elle soit axée principalement sur les nuisances d'origine électromagnétique (lampe à tube fluorescent – FTL, écrans d'affichage vidéo –VDU et autres équipements électriques), l'étude incluait aussi les odeurs de substances chimiques ou d'autres types d'odeurs. Le taux de réponse était de 59 % (13 604). Des répondants (30,2 %) ont indiqué être agacés à un degré quelconque par au moins un facteur environnemental, les odeurs chimiques ou autres étant les plus souvent mentionnées. Les chercheurs ont en effet observé des prévalences de 10,1 % (IC 95 % : 9,6; 10,6) pour « éprouver une certaine contrariété » et de 2,4 % (IC 95 % : 2,2; 2,7) pour « beaucoup de contrariétés » lors d'expositions aux odeurs chimiques ou autres. En comparaison, les prévalences obtenues pour les équipements électriques autres que les VDU et les FTL étaient environ 5 fois plus faibles que celles pour les odeurs chimiques. La gêne causée par les odeurs était plus fréquente chez les femmes, les sujets en âge de travailler et les immigrés.

¹³ *Chemical Sensitivity Scale for Sensory Hyperreactivity* : Questionnaire utilisé pour quantifier le degré de réactions négatives aux substances environnementales odorantes et les perturbations comportementales causées par ces substances. Pour plus d'informations sur les questionnaires, consulter l'annexe 1 du chapitre 10.

Département de psychologie de l'Université d'Umeå

a) Andersson *et al.* (2008)

Cette équipe a réalisé une étude de prévalence de l'hypersensibilité aux substances chimiques en servant d'un échantillon d'adolescents sélectionné à partir du registre de la population de la Suède (Andersson, Johansson, Millqvist, Nordin, & Bende, 2008). Les objectifs de cette étude étaient d'estimer les prévalences de la sensibilité aux produits chimiques, de la sensibilité aux produits chimiques ayant des conséquences affectives et comportementales et de l'hyperréactivité sensorielle des voies respiratoires dans la population sondée.

La population à l'étude était constituée d'un échantillon de 401 adolescents âgés de 13 à 19 ans, sélectionnés au hasard dans la population de Skövde (49 000 habitants.). L'échantillon a été stratifié selon l'âge et le sexe. Quatre questionnaires¹⁴ ont été utilisés pour évaluer l'aspect psychologique (CS, CSS-SHR, HAD, WNS), alors que le test de provocation à la capsaïcine a été employé pour évaluer l'hyperréactivité sensorielle des voies respiratoires. Le taux de réponse était de 81,3 % (326/401). Les résultats de prévalence observés étaient de 15,6 % pour la sensibilité autodéclarée aux substances chimiques et de 3,7 % pour la sensibilité aux substances chimiques ayant des perturbations affectives et comportementales. Ces prévalences étaient plus faibles chez les adolescents (15,6 %) que chez les adultes (33 % obtenu avec la même définition de cas par Johansson *et al.*, 2005). Selon les auteurs, ces résultats suggèrent que le développement de la sensibilité aux substances chimiques est tardif. Les auteurs ont noté la présence d'intercorrélations ou comorbidités multiples. La sensibilité au bruit, l'anxiété et le sexe féminin ont été déterminés comme étant des facteurs de risque de sensibilité chimique.

b) Palmquist *et al.* (2014 et 2017)

Cette étude de prévalence a été réalisée dans le cadre de l'Enquête de santé environnementale de Västerbotten (VEHS¹⁵), comté de 260 000 habitants du nord de la Suède (Palmquist, 2017; Palmquist *et al.*, 2014). La population à l'étude comprenait 8 600 personnes âgées de 18 à 79 ans, sélectionnées au hasard, et parmi ces personnes 40 % (3 406 à la première collecte de données – T1) ont participé à l'étude. Cette dernière visait à évaluer si le pourcentage de chevauchements de prévalence observé entre l'intolérance aux odeurs, à l'environnement intérieur de certains bâtiments, aux champs électromagnétiques et au bruit était plus grand que le pourcentage attendu au hasard, suggérant ainsi l'existence de facteurs étiologiques ou cliniques communs.

Le VEHS contient des données provenant de trois collectes de données effectuées sur le même ensemble de répondants, stratifié selon l'âge et le sexe : en 2010 (T1; n = 3 406), en 2013 (T2; n = 2 336) et en 2016 (T3; n = 1 837).

Dans l'étude T1, la coprévalence des IE attribuées aux produits chimiques, à certains bâtiments, aux champs électromagnétiques et aux sons a été étudiée, et 21,6 % des répondants indiquaient être intolérants à au moins une exposition environnementale, alors que 6,3 % disaient avoir reçu un diagnostic médical. La prévalence de l'intolérance aux substances chimiques des cas autodéclarés était de 7,3 % par comparaison avec 2,1 % des cas diagnostiqués par un médecin. Le chevauchement de tous les types d'intolérance environnementale (IE) autodéclarée était supérieur aux prévisions fondées sur le hasard, ce qui indique, selon les auteurs, que les différents types d'IE sont associés, partagent peut-être la même pathogenèse ou que les personnes affectées partagent une prédisposition commune à acquérir ces conditions.

¹⁴ Pour des informations sur les questionnaires, consulter l'annexe 1 du chapitre 10 : *Étiologie psychogénique*.

¹⁵ Västerbotten Environmental Health Study (VEHS).

Figure 2 Diagrammes de Venn représentant le chevauchement, n (%), entre les cas autodéclarés et diagnostiqués attribués à des produits chimiques, à certains bâtiments, à des champs électromagnétiques et à des sons

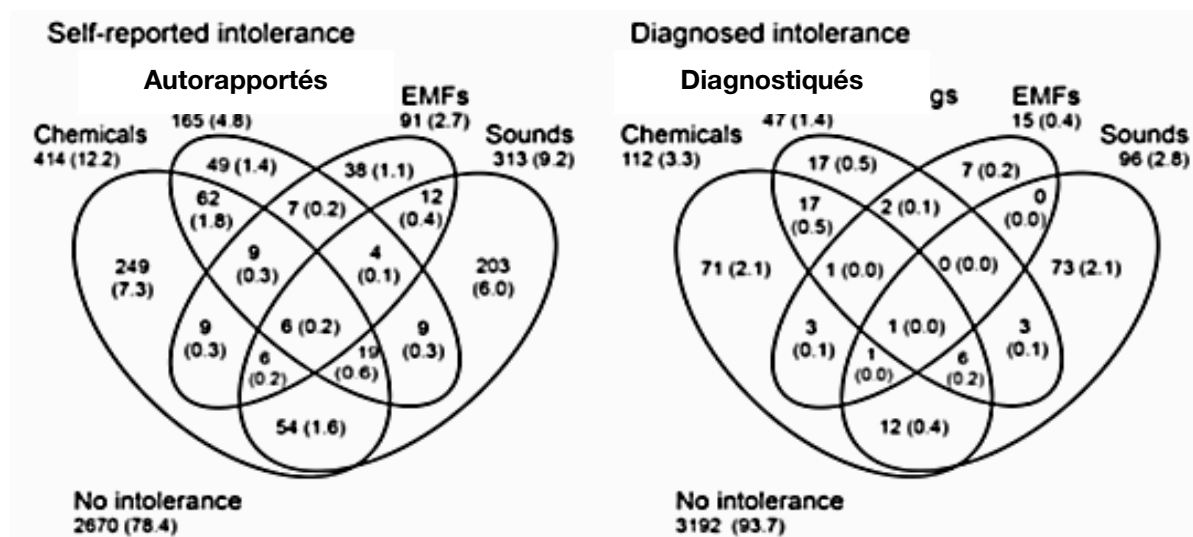


Figure tirée de Palmquist *et al.* (2014).

Dans l'étude T2, les stratégies d'adaptation et le soutien social ont été examinés, en particulier pour vérifier si certaines combinaisons de différents types d'adaptation et de soutien social peuvent être considérables pour se remettre d'une IE. Les participants qui ont récupéré de l'IE ont utilisé différentes combinaisons de stratégies d'adaptation et de soutien social par rapport à ceux qui n'ont pas récupéré.

Dans l'étude T3, la temporalité entre l'IE (attribuée aux produits chimiques, aux bâtiments et aux sons) et les facteurs psychologiques a été étudiée. Selon les auteurs, les résultats montrent que le stress, l'anxiété, la dépression et l'épuisement professionnel sont des facteurs de risque pour l'IE attribuée aux produits chimiques et aux sons, mais pas pour celle attribuée aux bâtiments. La probabilité de se rétablir d'un état d'IE spécifique était de 44,3 %, la probabilité qu'une IE spécifique s'étende à d'autres types d'IE était de 12,8 % et la probabilité de rechute était de 3,9 %.

Enfin, dans l'étude T4, le pronostic de l'IE a été étudié. Environ 7 % des personnes ayant un type spécifique d'IE avaient développé en 6 ans une IE généralisée. Les auteurs émettent l'hypothèse que l'hypervigilance face aux informations sur les menaces environnementales pourrait contribuer à ce phénomène de propagation.

3.4.2.5 Danemark

Les études sur la population du Danemark ont été réalisées principalement par le Danish Research Center for Chemical Sensitivities de l'Hôpital de Gentofte, affilié à l'Université de Copenhague.

a) Berg *et al.* (2008)

Entre février 2006 et février 2007, une étude de prévalence a été menée auprès d'un échantillon aléatoire de 6000 personnes âgées de 18 à 69 ans provenant de l'agglomération de Copenhague, sélectionné à partir du registre de la population du Danemark (Berg, Linneberg, Dirksen, & Elberling, 2008). Les objectifs de l'étude étaient d'estimer la prévalence des symptômes attribués à l'inhalation de produits chimiques et des conséquences, soit l'ajustement du mode de vie personnel,

professionnel ou de la vie sociale apporté en raison de symptômes. Cette enquête postale a été réalisée au moyen de deux questionnaires. L'étude comprenait un questionnaire portant sur les désagréments ou l'inconfort rapportés à la suite de l'inhalation de 11 catégories de produits chimiques et un autre sur la prévalence de l'asthme de l'European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Le taux de réponse était de 71 % (4 242). La question sur la SCM était la suivante : Avez-vous déjà eu des réactions désagréables provoquées par l'inhalation d'odeurs ou de produits chimiques? À d'autres personnes portant du parfum, de l'après-rasage ou un déodorant? Des gaz d'échappement de véhicule? Etc.). Le deuxième questionnaire contenait des questions permettant aux répondants de vérifier les symptômes rapportés à partir du questionnaire principal et de caractériser les facteurs liés à l'apparition des symptômes.

- En tout, 45 % (1 911) des réponses se sont avérées positives à au moins un des produits de la liste. Les sources de désagréments ou d'inconfort les plus souvent rapportées par les répondants étaient les parfums, les crèmes à raser, les déodorants, les émissions de pots d'échappement, les produits nettoyeurs et les imprimés récents.
- Les répondants ayant déclaré qu'au moins une exposition était agaçante et que celle-ci provoquait aussi leurs symptômes étaient définis comme les cas, soit 27 % des répondants (1 134). Dans ce groupe, les symptômes au niveau des yeux et des voies respiratoires étaient les plus fréquemment rapportés (24 %) – en particulier les symptômes au niveau du nez (16 %), suivis des symptômes du système nerveux central (19 %), des maux de tête (16 %) et des symptômes au niveau des autres organes (10 %).

Après le deuxième questionnaire, au moins un ajustement du mode de vie personnel, comme les répondants ayant modifié leur utilisation des produits d'hygiène et des produits nettoyeurs, ou leurs activités professionnelles a été signalé par 3,3 % (141) des cas, tandis que 0,5 % (20) d'entre eux ont déclaré au moins un ajustement de leur vie sociale accompagné d'au moins un ajustement des activités liées au travail. Les femmes ont mentionné plus de modifications du style de vie personnel que les hommes, et elles rapportaient aussi davantage de symptômes. La présence d'événements déclencheurs divers (produit chimique, fumée de tabac, stress, etc.) a été rapportée dans 29 % des cas. Selon les auteurs, les résultats de l'étude sont similaires à ceux des autres études. La prévalence de symptômes liés à l'inhalation de produits chimiques était relativement élevée. Toutefois, très peu de personnes ont dû modifier leurs activités ou leurs comportements à cause de ces symptômes.

b) Skovbjerg et al. (2012)

Dans le cadre de l'évaluation de la validité de la version danoise du questionnaire QEESI, une étude sur la prévalence de l'intolérance chimique a été réalisée dans la population générale (Skovbjerg, Berg, Elberling, & Christensen, 2012). Un échantillon de 2 000 adultes de 18 à 69 ans a été sélectionné de façon aléatoire à partir du registre de la population. De plus, un échantillon de 315 cas de SCM, de 183 cas autodéclarés et de 132 cas diagnostiqués par un médecin, provenant du Centre de recherche sur la SCM du Danemark a été sélectionné. Les questionnaires QEESI¹⁶, SCL-92 et ECHRS sur l'asthme ont été remplis une première fois par les participants pour documenter la SCM, la dépression et l'asthme chez tous les participants. Deux mois plus tard, le questionnaire QEESI a été rempli une seconde fois à l'aide d'un échantillon aléatoire de 200 participants de la population générale et d'un échantillon de 140 patients ayant rempli le premier questionnaire. Les chercheurs ont observé une bonne reproductibilité pour les quatre échelles de la version danoise du questionnaire (intolérance aux substances inhalées, impact sur la qualité de vie, sévérité des symptômes et autres intolérances). La sensibilité et la spécificité du questionnaire pour l'ensemble

¹⁶ Pour de l'information sur ces questionnaires, voir l'annexe 1 du chapitre 10.

des échelles étaient de respectivement 92,1 % et de 93,1 %. En combinant les pointages ou scores obtenus des deux premières échelles du questionnaire QEESI dans la population générale, les chercheurs ont estimé la prévalence de la SCM à 8,2 %.

3.4.2.6 Japon

a) Azuma *et al.* (2015)

Une enquête de population a été réalisée par l'entremise d'Internet en vue de déterminer la prévalence de la SCM dans la population du Japon (Azuma *et al.* 2015). Le sondage a été réalisé en janvier 2012 auprès d'un échantillon aléatoire sélectionné à partir d'un panel Web¹⁷ comprenant 24 624 répondants. 7 245 personnes ont répondu au questionnaire (taux de réponse : 26,8 %). La version japonaise du questionnaire QEESI a été utilisée. En plus des informations sur les caractéristiques sociodémographiques, le questionnaire contenait des questions sur les antécédents médicaux du répondant, incluant les problèmes de santé mentale.

La prévalence de la SCM ou de l'intolérance chimique a été déterminée en ayant recours à différents seuils. Le tableau 4 présente les résultats de cette enquête ainsi que le tableau 3 vu précédemment.

Tableau 4 Prévalence de l'intolérance chimique et de la SCM selon différents critères

Intolérance chimique/SCM	Total (n = 7 245)	
	Prévalence	Intervalle de confiance (IC) 95 %
Selon les critères de :		
■ Miller et Prihoda (1999)	4,4 %	3,9-4,8
■ Hojo <i>et al.</i> (2009)	24,1 %	23,1-25,1 %
■ Skovbjerg <i>et al.</i> (2012)	7,5 %	6,8-8,1
SCM diagnostiquée par un médecin	1,02 %	0,79-1,25
SCM sous-traitement	0,15	0,06-0,24

Tableau tiré et adapté de Azuma *et al.* (2015).

Les prévalences déterminées sur la base des résultats de Miller et Prihoda (1999) et de Skovbjerg *et al.* (2012) se rapprochaient de la prévalence de 8,2 % observée au Danemark avec la même méthode.

Les analyses de régression multiple ont démontré que le risque de SCM était deux fois plus élevé chez les femmes après ajustement des facteurs personnels, des facteurs environnementaux, des antécédents médicaux et de l'état mental (OR : 2,00; IC 95 % : 1,56;2,25). Une association positive a aussi été observée avec la dépression, la fatigue et les symptômes psychosomatiques. Les chercheurs ont noté une association significative entre l'asthme et la SCM, après ajustement des variables démographiques et environnementales (OR : 1,78; IC 95 % : 1,39-2,28). Toutefois, après avoir ajusté l'ensemble des antécédents médicaux, les chercheurs ont observé une association plus forte entre la dermatite atopique¹⁸, le rhume des foins, l'allergie alimentaire et la SCM qu'entre l'asthme et la SCM. Sur le plan environnemental, la rénovation d'une pièce au cours des 7 années précédant l'enquête était la seule variable environnementale reliée de manière significative à

¹⁷ Macromill Research Panel.

¹⁸ Se dit de la prédisposition à développer des allergies; Eczéma.

l'intolérance aux produits chimiques dans tous les modèles étudiés. Les auteurs ont aussi observé une association inverse entre la fréquence d'ouverture des fenêtres et celle de la SCM. Selon les auteurs, les résultats de leur étude présentent plusieurs similarités avec les résultats de l'étude de Skovbjerg *et al.* (2012) réalisée au Danemark, mais il est impossible de déterminer si les caractéristiques observées sont des causes d'intolérance chimique.

3.4.3 ENQUÊTES DE PRÉVALENCE DU SYNDROME SCM CHEZ DES GROUPES DE PATIENTS SUIVIS DANS DES CLINIQUES MÉDICALES POUR UN PROBLÈME DE SANTÉ POTENTIELLEMENT RELIÉ À L'ENVIRONNEMENT

Des études descriptives (6 études) et une étude prospective d'exposition ont été réalisées chez des patients suivis pour une SCM dans des cliniques médicales (tableau 5).

Tableau 5 Études de prévalence de la SCM dans des groupes de patients suivis dans des cliniques médicales

AUTEURS	POPULATION À L'ÉTUDE	MÉTHODES	RÉSULTATS	COMMENTAIRES
Eis <i>et al.</i> (2008)	<p>Allemagne :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude transversale ▪ Échantillon de 291 nouveaux patients âgés > 18 ans adressés à 6 cliniques de médecine environnementale dans des CHU. ▪ Taux de réponse : ND 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Questionnaire sur la SCM et diagnostic par MD (critères de Cullen). ▪ Trois groupes diagnostiques : 1) autodiagnostic, 2) diagnostic par MD, 3) questionnaire et classification formalisée assistée par ordinateur et par un diagnostic médical 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Proportion des patients, soupçonnés d'avoir un problème de santé en lien avec l'environnement, dirigés par un médecin généraliste vers une clinique spécialisée. ▪ SCM : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Autodéclarée : 40,1 %. ▪ Diagnostic MD : 33,9 %. ▪ Classification assistée par ordinateur + MD : 27,9 %. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les prévalences apparaissent relativement élevées par comparaison avec les résultats de Hausteiner <i>et al.</i> (2006).

Tableau 5 Études de prévalence de la SCM dans des groupes de patients suivis dans des cliniques médicales (suite)

AUTEURS	POPULATION À L'ÉTUDE	MÉTHODES	RÉSULTATS	COMMENTAIRES
Hausteiner <i>et al.</i> (2006)	<p>Allemagne :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude transversale. ▪ Échantillon de 305 patients consécutifs qui se sont présentés à la clinique de médecine environnementale du Département de toxicologie de Munich. ▪ Taux de réponse : ND 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnostic de SCM sur la base des deux premiers critères de l'IPCS. ▪ Entrevue structurée sur la santé mentale à l'aide du SCID DSM-IV 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prévalence SCM : 18 %. ▪ 76 % des cas étaient de sexe féminin par rapport à 59 % des non-SCM ▪ 75 % des cas de SCM avaient un diagnostic psychiatrique, en moyenne 1,5 par cas, et 16 % en avaient plus de 3. ▪ Les femmes étaient 5 fois plus à risque de souffrir d'un trouble délirant. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Il faut souligner l'absence de groupe de comparaison dans la population générale.
<p>Jeong <i>et al.</i> (2014)</p> <p>(Jeong <i>et al.</i>, 2014)</p>	<p>Corée – Ville de Séoul :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude transversale ▪ Échantillon de 446 patients de l'Hôpital Severance. ▪ 379 participants. ▪ Taux de réponse : 85 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Questionnaire QEESI. ▪ Questionnaire sur l'asthme de l'étude <i>The International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i> (ISAAC). ▪ Comparaison de : <ol style="list-style-type: none"> 1. SCM/non-SCM, 2. Allergiques/non-allergiques, ▪ Analyses de régression multiple pour les facteurs de risque. 	<p>Prévalence :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SCM probable : 16,4 % (62/379). ▪ Allergie : 60,2 % (228/379). <p>Facteurs de risque de SCM :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge 30-39 : OR : 2,94 (IC 95 % : 1,25; 6,95). ▪ Âge 40-49 : OR : 2,51 (IC 95 % : 1,02; 6,21). ▪ Sexe (féminin) : OR : 2,16 (IC 95 % : 1,11; 4,18). ▪ Nouvelle habitation : OR : 2,05 (IC 95 % : 1,04; 4,03). ▪ Dermatite atopique : OR : 1,95 (IC 95 % : 1,04; 3,69). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Très peu d'informations sur le mode de sélection du groupe de patients étudiés.

Tableau 5 Études de prévalence de la SCM dans des groupes de patients suivis dans des cliniques médicales (suite)

AUTEURS	POPULATION À L'ÉTUDE	MÉTHODES	RÉSULTATS	COMMENTAIRES																					
Katerndahl <i>et al.</i> (2012)	<p>États-Unis – ville de San Antonio.</p> <ul style="list-style-type: none"> Étude transversale. Taux de réponse : ND. 	<ul style="list-style-type: none"> Questionnaire QEESI. 	<ul style="list-style-type: none"> Prévalence de SCM : 20,3 %. Parmi ces participants : <ul style="list-style-type: none"> 24 % diagnostiqués par un médecin. 63 % des femmes. 91 % des troubles de somatisation. 85 % une dépression majeure. 78 % une anxiété généralisée. 54 % un trouble panique. 																						
Kutsiogiannis et Davidoff (2001)	<ul style="list-style-type: none"> Étude transversale Échantillon de 1 166 patients de 11 cliniques médicales du Canada et des États-Unis. Taux de réponse : ND 	<ul style="list-style-type: none"> Questionnaire basé sur une définition de la SCM du Consensus de 1999. Versions longue (VL) et courte (VC). 	<ul style="list-style-type: none"> Prévalence (%) selon le type de clinique et de questionnaires (VL ou VA) : <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>VL</th> <th>VC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tous les MD</td> <td>23</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>MD spécialistes</td> <td>14</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Cliniciens écolo</td> <td>17</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>MD travail</td> <td>27</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>MD allergistes</td> <td>13</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>• ORL</td> <td>5</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>		VL	VC	Tous les MD	23	7	MD spécialistes	14	3	Cliniciens écolo	17	11	MD travail	27	8	MD allergistes	13	2	• ORL	5	1	<ul style="list-style-type: none"> La méthodologie utilisée dans cette étude est complexe. Les analyses de la validité des questionnaires, de leur reproductibilité, etc., sont nombreuses. Les domaines compris dans le questionnaire ne reprennent pas le libellé exact des 6 critères du Consensus de 1999, mais y renvoient.
	VL	VC																							
Tous les MD	23	7																							
MD spécialistes	14	3																							
Cliniciens écolo	17	11																							
MD travail	27	8																							
MD allergistes	13	2																							
• ORL	5	1																							

Tableau 5 Études de prévalence de la SCM dans des groupes de patients suivis dans des cliniques médicales (suite)

AUTEURS	POPULATION À L'ÉTUDE	MÉTHODES	RÉSULTATS	COMMENTAIRES
Lavergne <i>et al.</i> (2010)	<p>Canada</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Étude transversale ■ Échantillon de 128 nouveaux patients ayant consulté à la Clinique de médecine environnementale Women's College Hospital de Toronto, entre janvier 2005 et mars 2006. ■ Taux de réponse : ND 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Questionnaire sociodémographique de base ■ Définitions de cas de SFC, de FM et de SCM de l'Université de Toronto (Consensus de 1999 pour la SCM). ■ Questionnaire – (version courte) d'évaluation de l'état fonctionnel avec le MOS SF-36 comportant 8 sous-échelles (douleur, limitation physique, limitation émotionnelle, fonctionnement social, perception générale état de santé, bien-être, énergie/fatigue). 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Prévalence SCM : 50 % (64/128) <ul style="list-style-type: none"> ■ SCM Seule : 41/64 (64 %) ■ Avec SFC : 8/64 (12 %) ■ Avec FM : 4/64 (6 %) ■ Avec SFC + FM : 11/64 (11 %) ■ Caractéristiques des patients avec SCM seule : <ul style="list-style-type: none"> ■ Femmes : 85,4 % ■ Arrêt de travail : 10,5 % ■ État dépressif : 26,8 % ■ Côlon irritable : 22,0 % ■ Allergie alimentaire : 31,7 % ■ Anxiété : 4,9 % ■ Baisse significative de l'état fonctionnel pour les 3 syndromes, mais moins de douleurs corporelles avec la SCM que pour le la SFC et FM. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Échantillon avec un biais de sélection de cas plus sévères qui sont dirigés une clinique très spécialisée. ■ Le nombre de visites médicales du groupe de cas dépasse largement celui de la population générale. ■ Nombre de visites médicales dans la population générale au cours des 12 derniers mois, adultes de 30-60 ans : <ol style="list-style-type: none"> 1. MD généralistes : 2,9 2. Autres MD : 0,79 ■ Pour les patients avec des troubles fonctionnels : <ol style="list-style-type: none"> 1. MD généralistes : 6,7 2. Autres MD : 16,1

Tableau 5 Études de prévalence de la SCM dans des groupes de patients suivis dans des cliniques médicales (suite)

AUTEURS	POPULATION À L'ÉTUDE	MÉTHODES	RÉSULTATS	COMMENTAIRES
Saito <i>et al.</i> (2005) (Saito et al., 2005)	Japon <ul style="list-style-type: none"> Étude prospective d'exposition environnementale. Échantillon de 14 patients et de 12 témoins (âge moyen : 37 ans) 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnostic selon les critères du Consensus de 1999. Décrire l'apparition d'épisodes de SCM, en temps réel, pendant 7 jours. En relation avec l'exposition. Journal psychologique de perception de l'exposition et des émotions. 	<ul style="list-style-type: none"> Symptômes SCM + : 12/14 patients, total de 128 épisodes au cours de 7 jours. Chez les SCM, l'échantillonnage passif a montré des niveaux d'exposition aux produits chimiques bien inférieurs à ceux des sujets témoins. Concentrations médianes dans l'air de 9/11 substances inférieures chez les patients par comparaison avec les témoins ; la différence statistiquement significative pour 4 substances (formaldéhyde, acétaldéhyde, toluène, dichlorobenzène). Importante comorbidité psychiatrique chez les SCM : <ul style="list-style-type: none"> Agoraphobie : 10/14 Trouble panique : 1 Dépression majeure : 2 Trouble obsessionnel-compulsif : 1 Plusieurs diagnostics : 3 	<ul style="list-style-type: none"> Les résultats soutiennent l'hypothèse d'un lien entre l'exposition aux substances chimiques et l'apparition des symptômes de SCM. Les résultats environnementaux suggèrent que les patients avaient tendance à limiter leur exposition aux substances chimiques. Les auteurs ne peuvent exclure une explication reliée à un réflexe conditionné de Pavlov (mécanisme psychologique associé).

a) Kutsogiannis et Davidoff (2001)

Une étude transversale a été réalisée auprès d'un échantillon de 1 166 patients, suivis dans 11 cliniques médicales du Canada et des États-Unis (Kutsogiannis & Davidoff, 2001). Au départ, 41 cliniques ont été sollicitées. Les 11 cliniques qui ont accepté de participer étaient classées comme suit : 8 cliniques de médecine spécialisée – 5 cliniques de santé du travail, 2 cliniques d'oto-rhino-laryngologues (ORL), 1 clinique d'allergie – et 3 cliniques de cliniciens écologistes. Les objectifs de l'étude étaient : 1) d'évaluer les propriétés psychométriques de deux questionnaires autocomplétés (long et court) basés sur la définition du Consensus de 1999; 2) de déterminer la prévalence de la SCM au sein de la clientèle; 3) de comparer les résultats selon le type de clinique médicale. Les deux questionnaires suivants ont été utilisés : 1) un questionnaire long (90 questions) couvrant 6 domaines : D1-types de symptômes, D2-relation dose/réponse, D3-chronicité, D4-période de récupération, D5-hypersensibilité ressentie, D6-récurrence des symptômes; 2) un questionnaire court ne couvrant que les domaines D1, D2, D5 et D6. Un groupe de patients ne satisfaisant pas aux critères de la SCM a été utilisé comme groupe de comparaison. Les résultats de prévalence de la SCM notés par les auteurs sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 Prévalence (%) de la SCM diagnostiquée par un médecin selon le type de spécialisation et le type de questionnaire

Spécialisation médicale	Prévalence de la SCM diagnostiquée par type de questionnaire	
	Questionnaire court	Questionnaire long
Tous les médecins	23 %	7 %
Médecins spécialistes	14 %	3 %
Cliniciens écologistes non traditionnels	17 %	11 %
Médecins du travail	27 %	8 %
Allergistes	13 %	2 %
ORL	5 %	1 %

Traduit et adapté de Kutsogiannis et Davidoff (2001).

Les prévalences globales du syndrome de sensibilité chimique multiple dans les cliniques, basées sur 6 et 4 domaines, étaient respectivement de 7 % et de 23 %, et celles obtenues avec le questionnaire court sont toutes plus élevées que celles obtenues avec le questionnaire long. Les auteurs mentionnent que la SCM est plus souvent diagnostiquée dans les cliniques de praticiens écologistes et de médecins du travail, mais que, peu importe l'ensemble des critères utilisés, les diagnostics des médecins présentaient une sensibilité relativement faible (de 6 à 50 %) et une spécificité relativement élevée (de 82 à 99 %). Les médecins écologistes ont montré une plus grande sensibilité (41 %) que les médecins traditionnels (16 %), mais même les médecins écologistes négligeaient souvent ce diagnostic en n'identifiant correctement que 50 % à 59 % des cas.

b) Saito *et al.* (2005)

Une étude prospective¹⁹ a été réalisée au Japon afin de décrire l'apparition d'épisodes de SCM, en temps réel, pendant 7 jours, chez 14 patients et 12 témoins en lien avec l'exposition à des produits chimiques reconnus (Saito *et al.*, 2005). Les patients atteints de SCM ont été identifiés entre novembre 2001 et mars 2002, sur la base des critères du Consensus de 1999. Une évaluation

¹⁹ *Epidemiological Panel Study.*

écologique en continu EMA²⁰ de la perception de l'exposition aux substances chimiques et de l'humeur a été effectuée, à l'aide d'un journal électronique sur microordinateur (Shiffman, Stone, & Hufford, 2008)

L'évaluation écologique était combinée à une évaluation de la qualité de l'air effectuée à l'aide d'un dosimètre passif porté en permanence durant le jour par les patients et les témoins pour mesurer les composés organiques volatils et les composés carbonylés (Shinohara *et al.*, 2004). Les patients portaient aussi un exposimètre actif (pompe) qu'ils déclenchaient au début d'un épisode de symptômes de SCM. Le journal électronique présent dans le microordinateur permettait de consigner les symptômes lors de ces épisodes en temps réel de même que lors de demandes aléatoires.

Ces chercheurs ont testé deux hypothèses : hypothèse 1 : il existe des différences significatives chez les patients entre les résultats de symptômes et d'humeur calculés lors des épisodes et ceux calculés lors des demandes aléatoires; hypothèse 2 : il n'existe pas de différence significative entre les résultats de symptômes et d'humeur calculés lors des demandes aléatoires chez les patients et chez les témoins. Ces méthodes peuvent confirmer que l'exposition à des produits chimiques déclenche des symptômes, mais ne peuvent pas démontrer que ces produits en sont la cause.

Sur l'ensemble des 14 patients, 12 ont rapporté des symptômes de SCM, pour un total de 128 épisodes, durant le suivi de 7 jours. Des substances chimiques pouvant potentiellement provoquer des symptômes ont été détectées dans l'air de 11/14 (79 %) patients. Aucune substance n'a été détectée dans l'air de l'un des patients symptomatiques; des concentrations de substances chimiques très inférieures à celles mesurées dans l'air des témoins ont été mesurées dans l'air des 2 patients n'ayant pas rapporté de symptômes.

Les concentrations médianes dans l'air de 9/11 substances étaient inférieures chez les patients comparativement aux concentrations dans l'air des témoins; la différence était statistiquement significative pour 4 substances (formaldéhyde, acétaldéhyde, toluène, dichlorobenzène). Les concentrations mesurées dans l'air des patients asymptomatiques étaient inférieures à la médiane de l'ensemble des patients.

Les deux hypothèses ont donc été vérifiées. En effet, les résultats de 11/17 symptômes physiques étaient significativement plus élevés lors des épisodes de SCM que lors des demandes aléatoires; les résultats d'humeur négative (anxiété, dépression, pensées négatives) étaient aussi significativement plus élevés. Aucune différence significative n'a été observée entre les patients et les témoins en ce qui concerne les résultats des 17 symptômes physiques et des 4 mesures d'humeur calculées lors des demandes aléatoires. Les résultats observés appuient l'hypothèse d'un lien entre l'exposition aux substances chimiques et l'apparition des symptômes, cependant il ne s'ensuit pas nécessairement que ces substances sont la cause réelle des symptômes. Les auteurs de l'étude indiquent que les concentrations plus basses mesurées dans l'air des patients par rapport à celle des témoins suggèrent que les patients avaient tendance, en général, à limiter leur exposition aux substances chimiques.

Une prévalence plus grande de morbidité psychiatrique a été observée chez les patients, principalement en ce qui concerne l'agoraphobie. Les auteurs ne peuvent cependant pas exclure la possibilité d'un réflexe conditionnel de Pavlov pour expliquer les résultats observés. Selon eux, bien que les résultats observés montrent un lien entre les épisodes de SCM et l'exposition aux substances

²⁰ *Ecological Momentary Assessment (EMA)* : L'évaluation momentanée écologique (EMA) implique un échantillonnage répété des comportements et des expériences, souvent par échantillonnage aléatoire du temps, des sujets en temps réel dans leur environnement naturel. Cela se fait au moyen de technologies allant des journaux écrits et des téléphones aux journaux électroniques et aux capteurs physiologiques.

chimiques, le mécanisme sous-jacent n'est pas nécessairement lié à un phénomène toxicologique. Il demeure possible que les patients aient pu détecter la présence des substances chimiques à de très faibles concentrations et que les symptômes aient été déclenchés par une appréhension d'effets désagréables expérimentés auparavant

c) Hausteiner *et al.* (2006)

Une étude descriptive a été réalisée auprès de 305 patients ayant consulté consécutivement à la Clinique de médecine environnementale de Munich entre 1998 et 2000 (Hausteiner, Mergeay, Bornschein, Zilker, & Förstl, 2006). Elle visait à décrire la fréquence des problèmes de santé mentale chez les personnes atteintes de SCM par comparaison avec les personnes non atteintes. Une anamnèse et un examen physique de base ont été réalisés chez les patients, suivis d'une entrevue clinique structurée portant sur la santé mentale (SCID- DSM-IV)²¹. Le diagnostic de SCM a été porté au moyen d'une définition basée sur les deux premiers critères de l'International Programme on Chemical Safety (IPCS) de l'atelier de Berlin de 1996 : problème acquis caractérisé par la présence de symptômes récurrents associés à l'environnement, au niveau de plus d'un système et à la suite de l'exposition à plus d'une substance chimique. L'âge moyen des patients était de 45,8 ans et 62 % étaient des femmes.

Les auteurs indiquent que la prévalence de la SCM était de 18 %; elle était significativement plus élevée chez les femmes. La fréquence de problèmes de santé mentale était relativement élevée chez l'ensemble des patients, mais n'était pas significativement plus élevée chez les patients atteints de SCM. Toutefois, les patients atteints de SCM présentaient un risque plus élevé de souffrir de maladies psychotiques (*OR* : 3,5; IC 95 % : 1,1;10,9) et de maladies délirantes (*OR* : 5,0; IC 95 % : 1,3; 19,6). Il n'y avait pas de différence significative pour les autres problèmes de santé mentale. La prévalence de maladies psychotiques était de 13 % chez les patients atteints de SCM comparativement à 5 % chez les personnes ne souffrant pas de SCM.

d) Eis *et al.* (2008)

Une étude descriptive a été réalisée dans le but de vérifier diverses hypothèses de recherche sur les symptômes, les déclencheurs possibles, la susceptibilité personnelle, l'hyperosmie et la comorbidité psychiatrique. L'échantillon a été constitué de 291 nouveaux patients âgés > 18 ans dirigés vers 6 cliniques de médecine environnementale dans des centres hospitaliers universitaires de plusieurs grandes villes d'Allemagne (Eis *et al.*, 2008). Le diagnostic de SCM a été porté à l'aide d'un questionnaire basé sur les critères de Cullen et sur le jugement professionnel du médecin. Les patients ont été répartis en trois groupes diagnostiques : autodiagnostic par le patient, diagnostic porté par le médecin, autodiagnostic avec classification formalisée assistée par ordinateur suivi du diagnostic médical. La proportion des patients dirigés par un médecin généraliste pour un problème de santé possiblement relié à l'environnement vers une clinique spécialisée est répartie comme suit : 1) autodiagnostic : 40,1 %; 2) diagnostic par un médecin : 33,9 %; 3) diagnostic et classification formalisée assistée par ordinateur avec un diagnostic médical : 27,9 %. Les chercheurs ont aussi voulu vérifier si les problèmes psychiatriques notés chez les patients atteints de SCM précédaient l'apparition de la SCM ou étaient la conséquence de ce syndrome. Ils ont donc comparé la période d'apparition des troubles mentaux avec la période d'apparition de SCM et trouvé qu'en moyenne, les problèmes mentaux commençaient 17 ans avant les troubles liés à l'environnement.

²¹ *Structured Clinical Interview for DSM-IV Dissociative Disorders* axe 1 et axe II.

e) Lavergne et al. (2010)

Une étude descriptive a été réalisée auprès d'un échantillon de 128 patients ayant consulté, en raison d'un SFC, d'une FM et d'une SCM, un médecin à la clinique de médecine environnementale Women's College Hospital de Toronto, entre janvier 2005 et mars 2006 (Lavergne, Cole, Kerr, & Marshall, 2010). L'étude visait à décrire les caractéristiques de cette clientèle, leur état fonctionnel par comparaison avec la population générale de même que les facteurs associés. Un questionnaire de base a été administré à tous les patients pour documenter les caractéristiques sociodémographiques et identifier les cas, suivi par un questionnaire d'évaluation de l'état fonctionnel MOS SF-36, incluant 8 indicateurs.

La prévalence de la SCM dans cette clientèle était de 50 % (64/128). La majorité (64 %) des cas de SCM n'étaient pas associés au SFC et à la FM. La distribution des cas de SCM était la suivante : SCM seule : 41, avec SFC : 8, avec FM : 4, avec SFC et FM : 11. L'âge moyen des personnes atteintes uniquement de SCM était de 46,5 ans. La majorité (85,4 %) des personnes atteintes de SCM étaient des femmes. Les patients atteints de SCM avaient respectivement, consulté un médecin généraliste ou un médecin spécialiste environ 6 et 13 fois au cours des 12 mois précédents, ce qui est beaucoup plus fréquent que chez les adultes de la population générale.

Les personnes atteintes de SFC, de FM et de SCM présentaient une baisse marquée et significative de l'état fonctionnel comparativement à la population générale. Cependant, les chercheurs ont observé moins de douleurs corporelles chez les personnes atteintes de SCM que chez les deux autres groupes. Les facteurs associés avec la baisse la plus marquée étaient le jeune âge au moment du diagnostic, le statut socioéconomique plus faible et la comorbidité, en particulier avec la FM. Plus des deux tiers de tous les cas de l'étude (68,8 %) avaient cessé de travailler 3 ans en moyenne après le début des symptômes.

f) Katerdahl et al. (2012)

Une étude de prévalence de la SCM/IEI a été réalisée auprès de la clientèle ambulatoire (400 patients) de deux cliniques de médecine familiale de San Antonio au Texas (Katerdahl et al., 2012). Un questionnaire autoadministré comprenant 90 questions sur les aspects sociodémographiques, l'intolérance aux substances chimiques, les problèmes de santé mentale, la limitation des activités et l'utilisation des services de santé a été rempli par les participants. Le questionnaire QEEI était administré pour identifier les cas de SCM. Les cas étaient définis comme étant les répondants ayant obtenu un résultat de 40 et plus sur l'échelle d'intolérance aux substances chimiques et l'échelle de sévérité des symptômes (critères de Miller et Prihoda, 1999).

La population à l'étude comprenait 63 % de femmes, 86 % de personnes d'origine hispanique et de 60 % de personnes dont le statut socioéconomique était plus faible. Une proportion de 20,3 % des patients (81/400) satisfaisait aux critères de la SCM. Toutefois, seulement 24 % (19) de ces derniers avaient eu reçu un diagnostic médical de SCM auparavant; les personnes atteintes de SCM avaient un risque plus élevé d'avoir des antécédents personnels d'allergie (OR : 1,67; IC 95 % : 1,02-2,72) et de problèmes émotionnels (OR : 4,74; IC 95 % : 2,83-7,94) que les personnes non atteintes. L'excès de risque d'antécédents personnels d'asthme n'était pas significatif. Les risques d'antécédents familiaux de problèmes gastro-intestinaux, de problèmes émotionnels, de SCM et de lupus érythémateux disséminé étaient aussi plus élevés chez les patients souffrant de SCM. Les risques de dépression majeure, d'anxiété généralisée, de panique, d'alcoolisme et de problèmes psychosomatiques étaient tous significativement beaucoup plus élevés chez les patients atteints de SCM.

Selon les chercheurs, les résultats suggéraient que le problème de la SCM était relativement fréquent dans la clientèle de médecine familiale en milieu défavorisé, mais restait peu diagnostiqué par les médecins. Les comorbidités psychiatriques contribuaient aux limitations fonctionnelles et à une utilisation accrue des soins de santé. Il demeurerait toutefois difficile de généraliser les résultats de l'étude compte tenu des caractéristiques particulières de la population.

g) Jeong et al. (2014)

Dans une étude réalisée à Séoul en Corée, la prévalence autorapportée de la SCM était de 16,4 %. L'échantillon était composé de 446 patients de l'Hôpital Severance (Jeong et al., 2014), et 85 % ont accepté de remplir le questionnaire QEESI. La prévalence était plus élevée chez les patients allergiques que chez les participants non allergiques. Les personnes vivant dans une nouvelle habitation étant atteintes de dermatite atopique (allergique) étaient plus à risque de présenter une intolérance aux produits chimiques (OR nouvelle habitation : 2,05 (IC 95 % : 1,04; 4,03); OR dermatite atopique : 1,95 (IC 95 % : 1,04; 3,69)).

3.4.4 ÉTUDE DE PRÉVALENCE DE LA SCM CHEZ LES TRAVAILLEURS

Un nombre limité d'études descriptives ont été réalisées chez des travailleurs en lien avec l'exposition à différentes substances chimiques et la SCM (tableau 7).

Tableau 7 Étude de prévalence de la SCM chez les travailleurs

AUTEURS, ANNÉE	POPULATION À L'ÉTUDE	MÉTHODES	RÉSULTATS/PRÉVALENCE	COMMENTAIRES
Cullen <i>et al.</i> (1992)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude descriptive. ▪ 49 travailleurs avec diagnostic médical de SCM sélectionnés à partir d'un échantillon de 2 759 patients suivis aux cliniques de santé au travail et de santé environnementale de l'Université Yale au Connecticut, entre 1986 et 1991. ▪ Taux de réponse : ND. 	<p>Objectifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Décrire le groupe de patients atteints de SCM. ▪ Comparer avec le groupe non atteint de SCM. ▪ Définir la SCM selon les critères de Cullen (Cullen et al, 1987) : groupe de comparaison : 2 710 patients des cliniques de Yale sans SCM. 	<p>49 patients répondant aux critères :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge moyen de 45,3 ans comparativement à 50,2 ans; ▪ SCM : 68 % de femmes comparativement à 21,7 %; ▪ Source d'exposition initiale : 16 % en dehors du travail comparativement à 5,3 %; <p>Prévalence de la SCM selon le milieu de travail comparé au groupe témoin</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Construction : 5 % comparativement à 29 % ▪ Manufactures : 22 % comparativement à 51 % ▪ Services : 46 % comparativement à 5 %; ▪ Substances initiales : polluant air intérieur (34 %); formaldéhyde/solvants/huiles/plastiques (20 %). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Faible prévalence de SCM chez les patients des cliniques de Yale. (49/2 759). ▪ Les travailleurs dans l'industrie qui sont potentiellement les plus exposés à des produits chimiques ont une prévalence plus faible que ceux dans le secteur des services, principalement en éducation et en santé. ▪ Les femmes sont surreprésentées.

Tableau 7 Étude de prévalence de la SCM chez les travailleurs (suite)

AUTEURS, ANNÉE	POPULATION À L'ÉTUDE	MÉTHODES	RÉSULTATS/PRÉVALENCE	COMMENTAIRES
Lax et Henneberger (1995)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude transversale. ▪ 35 travailleurs avec un diagnostic médical de SCM, sélectionnés à partir d'une cohorte de 605 nouveaux patients suivis au Central New York Occupational Health Clinical Center de Syracuse, N.Y. ▪ Taux de réponse : ND 	<p>Objectifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Comparer les travailleurs souffrant de SCM avec ceux n'en souffrant pas. ▪ Déterminer le facteur déclenchant. ▪ Décrire l'évolution clinique : définition similaire à celle de Cullen (7 critères) incluant l'origine par l'exposition à un facteur déclenchant. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5,8 % cas de SCM dans la cohorte; ▪ 80 % de femmes versus 25 % chez les non-SCM; ▪ 71 % âgés de 36 à 50 ans; ▪ Durée moyenne avant la première consultation : 4 ans. ▪ Seulement 26 % des personnes atteintes de SCM travaillent dans des industries à haut risque comparativement à 54 % des personnes non atteintes. ▪ 12 cas d'expositions/substances initiales différentes, dont trois plus fréquentes : solvants, pollution de l'air intérieur et rénovations. ▪ Une forte majorité des patients atteints de SCM ont réduit leurs activités et leur exposition à différents produits courants. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Série de cas cliniques rigoureuse chez les travailleurs, incluant un volet descriptif détaillé. ▪ Cependant pas une étude cas-témoins.

Tableau 7 Étude de prévalence de la SCM chez les travailleurs (suite)

AUTEURS, ANNÉE	POPULATION À L'ÉTUDE	MÉTHODES	RÉSULTATS/PRÉVALENCE	COMMENTAIRES
Davidoff et Meggs (1998)	<p>États-Unis :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cohorte prospective. ▪ 77 travailleurs affectés au creusage d'un tunnel de métro, et exposés accidentellement aux vapeurs de gazoline d'octobre à décembre 1990. ▪ Statut socioéconomique faible. ▪ Groupes de comparaison : 20 patients (exposés aux solvants) atteints de SCM et 24 individus comparables sélectionnés au hasard dans la population générale. ▪ Taux de réponse : D 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Examen médical des 77 travailleurs. ▪ Entrevues téléphoniques incluant un questionnaire sur la SCM auprès d'un échantillon de 30 de ces travailleurs et des deux groupes de comparaison. ▪ Évaluation médicale tout de suite après la fermeture du tunnel (2 mois) et 10-13 mois plus tard. ▪ Définition de cas selon les critères de Cullen. ▪ Comparaison des cas de SCM dans les trois groupes. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 26,7 % des travailleurs ont rapporté qu'ils étaient devenus nouvellement sensibles aux substances chimiques à la suite de leur exposition chronique aux vapeurs d'essence. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Problèmes méthodologiques en ce qui concerne la mesure d'exposition et les effets sur la santé (SCM). ▪ Pas de comparaison en lien avec l'exposition. ▪ Pas de classification des travailleurs selon la dose d'exposition aux vapeurs d'essence comme dans une cohorte classique en épidémiologie. ▪ Difficile de conclure à partir de cette étude.
Magnavita (2001)	<p>Italie :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude transversale. ▪ 151 travailleurs de l'alimentation. ▪ Âge moyen : 27 ans. ▪ Femmes : 72 %. ▪ Bonne santé. ▪ Taux de réponse : ND 	<ul style="list-style-type: none"> • Questionnaire sur la cacosmie basé sur la méthode de Bell <i>et al.</i> (1993,1996). • Calcul d'un résultat composite 0-40 (10 substances, 24 symptômes, 4 questions sur l'anxiété, 4 sur la dépression). 	<p>Prévalence :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cacosmie : 46 %; ▪ Sensibilité inhabituelle aux substances chimiques : 3,3 %. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Problème de SCM peu fréquent dans la population de l'Italie, en particulier chez les travailleurs. ▪ Prévalence de cacosmie relativement élevée, mais inférieure à celle rapportée chez les étudiants en psychologie (63 %) par Bell en 1993. ▪ Faible proportion de travailleurs qui s'estiment inhabituellement sensibles aux substances chimiques.

Tableau 7 Étude de prévalence de la SCM chez les travailleurs (suite)

AUTEURS, ANNÉE	POPULATION À L'ÉTUDE	MÉTHODES	RÉSULTATS/PRÉVALENCE	COMMENTAIRES
Manabe <i>et al.</i> (2008)	<p>Japon :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude transversale. ▪ 410 travailleurs dans différents édifices. ▪ Taux de réponse : 89 %. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ QEESI 2004-2006. ▪ 368 répondants (89,8 %). 	<p>Prévalence :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SCM (selon critères de Miller) : 1,1 %. ▪ Allergie : 35,9 %. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Article en japonais, résumé en anglais.
Tran <i>et al.</i> (2013)	<p>Danemark :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude transversale ▪ 7 840 travailleurs de la coiffure entre 1985 et 2007. ▪ Taux de réponse : 68 % (5 324). ▪ Population générale de Copenhague (6 000 personnes). ▪ Taux de réponse : 71 % ▪ Âge : 18-69 ans. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Questionnaire sur les symptômes en lien avec l'inhalation de fragrances (odeurs parfumées). ▪ Intolérance aux fragrances = réponse positive à la question : Pour les travailleurs : « Avez-vous déjà eu des symptômes provoqués par l'inhalation de parfums ou de produits odorants? » ▪ Population générale : « Avez-vous déjà eu des symptômes provoqués par un parfum, une lotion après-rasage ou un déodorant? » 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Travailleurs : majoritairement (95 %) des femmes jeunes (90 % < 50 ans). <p>Prévalence intolérance ou sensibilité aux fragrances :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Travailleurs/coiffeurs (tous) : 21,5 %. ▪ Population générale : 15,2 %. ▪ Différence NS ▪ Anciens coiffeurs : 22,7 % comparativement à 20,5 % (coiffeurs actifs). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prévalence légèrement plus élevée chez travailleurs (NS), mais relativement élevée même dans la population. ▪ Suggère la présence du biais présent dans les études épidémiologiques du travail soit « l'effet du travailleur en bonne santé » (<i>Healthy Worker Effect</i>) ▪ Questions un peu différentes.

Tableau 7 Étude de prévalence de la SCM chez les travailleurs (suite)

AUTEURS, ANNÉE	POPULATION À L'ÉTUDE	MÉTHODES	RÉSULTATS/PRÉVALENCE	COMMENTAIRES																				
Tran <i>et al.</i> (2013) - Suite		<ul style="list-style-type: none"> Catégories de sévérité en fonction des types de symptômes et des impacts sociaux. 																						
Cui <i>et al.</i> (2014)	<p>Japon :</p> <ul style="list-style-type: none"> Cohorte prospective avec étude transversale de la prévalence de SCM en 2003, en 2006 et en 2011. Travailleurs des pâtes et papiers (compagnie A) et de l'automobile (compagnie B). Âge moyen : 40-45 ans. Femmes (%) en 2011 : A : 16,7 %; B : 3,1 %. Taux de réponse : ND. 	<p>Questionnaire QEESI en 2003, en 2006 et 2011 :</p> <ul style="list-style-type: none"> A : 832, 729 et 144 répondants respectivement; B : 333 et 426 en 2003 et en 2011. Définition de la SCM selon critères de Miller ou de Hojo. Calcul du pointage de trois sous-échelles du questionnaire (sensibilité à la substance chimique, autres substances chimiques, sévérité des symptômes) afin d'identifier les cas. Chaque cas doit atteindre le score minimal des trois sous-échelles. 	<p>Prévalence (%) :</p> <ul style="list-style-type: none"> Selon critères de Miller : <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>2003</th> <th>2006</th> <th>2011</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>1,1</td> <td>1,1</td> <td>1,4</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>2,4</td> <td>-</td> <td>1,6</td> </tr> </tbody> </table> Selon critères de Hojo : <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>2003</th> <th>2006</th> <th>2011</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>-</td> <td>3,3</td> <td>4,2</td> </tr> </tbody> </table> La prévalence d'allergie varie de 20 % à 40 % chez les travailleurs selon la compagnie et l'année de l'enquête. 		2003	2006	2011	A	1,1	1,1	1,4	B	2,4	-	1,6		2003	2006	2011	A	-	3,3	4,2	<ul style="list-style-type: none"> Taux de réponse non connu. Les critères de Hojo sont un peu moins exigeants pour la sévérité des symptômes, mais incluent une sous-échelle sur l'impact de la SCM sur la qualité de vie. Effet du travailleur en bonne santé
	2003	2006	2011																					
A	1,1	1,1	1,4																					
B	2,4	-	1,6																					
	2003	2006	2011																					
A	-	3,3	4,2																					

a) Cullen *et al.* (1992)

Cette étude descriptive a été réalisée auprès de 49 travailleurs ayant reçu un diagnostic médical de SCM, s'appuyant sur les critères de base de Cullen, et de 2 710 patients ne souffrant pas de la SCM, dirigés vers les cliniques de santé au travail et de santé environnementale de l'Université de Yale, entre 1986 et 1991 (Mark R. Cullen, Pace, & Redlich, 1992). Les auteurs ont observé une faible proportion de cas de SCM (1,8 %) dans l'ensemble des patients suivis à la clinique, et une forte prépondérance de femmes dans ce groupe. L'âge moyen des patients atteints de SCM était de 45 ans. Curieusement, par comparaison avec les autres travailleurs non atteints de la SCM dirigés vers la clinique, les travailleurs atteints de SCM provenaient davantage des entreprises de services que de l'industrie de la construction et de l'industrie manufacturière où les expositions aux produits chimiques sont courantes. Les auteurs concluent que, paradoxalement, les milieux présentant de faibles niveaux d'exposition chimique apparaissent plus susceptibles d'être associés au SCM que ceux où les niveaux d'exposition sont élevés.

b) Lax et Henneberger (1995)

Une étude descriptive a été effectuée par la suite chez 35 travailleurs atteints de SCM suivis à la clinique de santé au travail de Syracuse, New York. (Lax & Henneberger, 1995). Lors de cette étude, les chercheurs ont mis en évidence la présence de certains facteurs déclenchants des symptômes (solvants et polluants de l'air intérieur), et une amélioration suivant l'évitement spontané de l'exposition aux substances suspectées de provoquer des symptômes.

c) Davidoff et Meggs (1998)

D'autres chercheurs ont rapporté une proportion de 26 % de SCM chez des travailleurs exposés accidentellement pendant plusieurs mois à des vapeurs d'essence au cours du forage d'un tunnel (Davidoff, Keyl, & Meggs, 1998).

d) Magnavita (2001)

Dans une autre étude réalisée en Italie chez 151 jeunes travailleurs non spécialisés de l'alimentation, Magnavita a observé une prévalence élevée de 46 % de cacosmie autodéclarée (c'est-à-dire se sentir mal à cause des odeurs), comme défini par Bell *et al.* en 1993, dans ce groupe de travailleurs (Magnavita, 2001). Les sujets cacosmiques présentaient plus de symptômes, d'anxiété et de dépression que les sujets non cacosmiques. Il faut souligner que seulement 3,3 % de ces travailleurs s'estimaient inhabituellement sensibles aux odeurs de substances chimiques. La prévalence de l'intolérance aux odeurs était plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

e) Manabe *et al.* (2008)

Au Japon, une étude de prévalence de la SCM a été réalisée, à l'aide du questionnaire QEESI, auprès de 410 travailleurs provenant d'une trentaine d'entreprises situées dans des édifices différents. Le taux de réponse était de 89,8 % (n = 368). Les chercheurs ont observé une prévalence de SCM de 1,1 % (Manabe *et al.*, 2008). Les résultats ont aussi montré que 132 personnes (35,9 %) avaient été diagnostiquées comme étant allergiques. Seules 2 personnes (0,5 %) ont mentionné avoir été diagnostiquées comme étant SCM. En appliquant les critères stricts du QEESI, les chercheurs ont déterminé que 4 personnes (1,1 %) remplissaient les 3 critères, et 17 (4,6 %) répondaient à 2 des 3 critères.

f) Tran et al. (2013)

Cette étude transversale a été réalisée au Danemark, chez 5 324 travailleurs de la coiffure ayant travaillé dans ce domaine entre 1985 et 2007. L'étude visait à déterminer la prévalence de la sensibilité aux odeurs de fragrance dans cette population considérée à risque par comparaison avec un échantillon de la population générale. La population de travailleurs était constituée à 95,7 % de jeunes femmes. Aucune différence n'a été trouvée dans la prévalence (OR = 1,0, IC = 0,89–1,14) ou la sévérité (OR = 1,1, IC = 0,80–1,51) de symptômes lors de l'inhalation de produits parfumés chez les coiffeurs par rapport à la population générale après ajustement pour le sexe et l'âge (Tran *et al.*, 2013).

g) Cui et al. (2014)

Dans une seconde étude réalisée au Japon, à l'aide du questionnaire QEESI, les chercheurs ont observé des prévalences moyennes de respectivement 1,2 % et 2,0 % chez les travailleurs des pâtes et de papier et de l'automobile au cours des années 2003, 2006 et 2011 (Cui *et al.*, 2014).

3.4.4.1 Faits saillants - études de prévalence

Population générale

En tout, 19 études ont été réalisées afin de déterminer la prévalence de la SCM dans la population générale de différents pays en Amérique du Nord, en Europe et en Asie. Les cas de SCM ont été identifiés sur la base de l'histoire des symptômes recueillis à l'aide de différents questionnaires standardisés. La prévalence moyenne de la SCM calculée dans les différentes études selon le type de diagnostic est la suivante :

- Questionnaire QEESI (2) : 7,9 %
- Diagnostic médical (10) : 2,9 %
- Autodéclaré (6) : 12,0 %
- Intolérance aux odeurs (6) : 17,8 %

Patients de cliniques médicales

Six études descriptives transversales et une étude prospective ont été réalisées dans différentes cliniques médicales. Deux d'entre elles ont été réalisées dans des cliniques de médecine générale ou familiale à l'aide du questionnaire QEESI. La prévalence moyenne de la SCM dans le groupe de patients était de 18,4 %. Les quatre autres études descriptives ont été réalisées dans des cliniques spécialisées en médecine environnementale. La prévalence moyenne de SCM dans la clientèle de ces cliniques était de 31,2 %. L'étude prospective de Saito *et al.* (2005) a montré qu'au domicile des sujets SCM, l'échantillonnage passif indiquait des niveaux d'exposition aux produits chimiques bien inférieurs à ceux des sujets témoins. Les sujets atteints de SCM présentaient une importante comorbidité psychiatrique (prévalence de 79 %), alors qu'il n'y en avait aucune chez les témoins. Une agoraphobie sans antécédents de trouble panique a été diagnostiquée chez 71 % (10 sur 14) des patients atteints de MCS. Un trouble panique à vie avec agoraphobie, un trouble d'anxiété sociale et un trouble dépressif majeur ont été respectivement diagnostiqués chez des patients différents.

Travailleurs

Sept (7) études descriptives ont été réalisées chez les travailleurs dont cinq portaient directement sur la prévalence de la SCM. La méthodologie des études est très variable. Les résultats de prévalence sont les suivants :

- Questionnaire QEESI (2) : 1,5 %
- Diagnostic médical (1) : 0,02 %
- Autodéclaré (1) : 3,3 %
- Intolérance aux odeurs (2) : 33,7 %

3.4.5 COMORBIDITÉ ASSOCIÉE À LA SCM

Les termes comorbidité et multimorbidité sont utilisés fréquemment en épidémiologie pour décrire la survenue de plusieurs maladies, habituellement des maladies chroniques, en même temps chez un même individu. Le terme comorbidité est utilisé pour définir les maladies en référence à une pathologie index, la maladie concomitante pouvant être soit la cause, soit la conséquence de la maladie index, ou encore partager les mêmes facteurs de risque. Quant à la multimorbidité, elle se définit par l'association de plusieurs maladies chez une même personne sans référence à une pathologie index particulière (Fuhrman, 2014). Les données de comorbidité et de multimorbidité sont utiles dans trois domaines :

- le domaine clinique, en permettant d'améliorer la gestion des soins au patient;
- le domaine de l'épidémiologie, en permettant d'élucider la genèse des maladies concomitantes;
- le domaine de l'administration de la santé, en permettant d'optimiser l'allocation des ressources (Valderas, Starfield, Sibbald, Salisbury, & Roland, 2009).

Trois raisons peuvent expliquer la survenue de plusieurs maladies concomitantes chez un même individu : le hasard, un biais de sélection et l'association causale. Selon Valderas *et al.* quatre scénarios peuvent expliquer une association causale d'un point de vue épidémiologique :

- une association causale directe (ex. : diabète et cataracte);
- des facteurs de risque associés (ex. : tabac et alcool en lien avec une maladie pulmonaire obstructive chronique et une cirrhose);
- des facteurs de risque non associés (ex. : tabac et âge en lien avec une maladie cardiovasculaire et un cancer du poumon);
- une maladie causale distincte (ex. : phéochromocytome en lien avec une hypertension artérielle et une céphalée).

Les affections concomitantes suivantes ont été observées chez les personnes atteintes de la SCM : le syndrome de fatigue chronique (SFC), la fibromyalgie (FM), le syndrome de stress post-traumatique, l'asthme et l'allergie, les problèmes de santé mentale et les intolérances ou sensibilités à certains facteurs environnementaux.

3.4.5.1 Problèmes de santé mentale

Études chez les patients souffrant de SCM

a) Hausteiner *et al.* (2006)

Dans cette étude transversale les patients atteints de SCM ont été diagnostiqués sur la base des deux premiers critères de la définition de l'International Program on Chemical Safety – IPCS : 1) problème acquis avec des symptômes récurrents reliés à l'environnement touchant plus d'un système; 2) problème déclenché à la suite d'une exposition environnementale à plus d'une substance chimique. Après un examen médical de base incluant une histoire environnementale détaillée, les patients ont eu une entrevue clinique structurée afin de diagnostiquer les problèmes de santé mentale (DSM-IV).

L'échantillon était constitué de 189 femmes (62 %) et de 116 hommes; l'âge moyen était de 45,8 ans. Parmi les patients, 54 (18 %) répondaient aux critères de la définition de la SCM. Les caractéristiques sociodémographiques des deux groupes étaient semblables sauf pour le genre : 76 % des patients souffrant de SCM étant des femmes par comparaison avec 59 % des patients non diagnostiqués en ce qui concerne la SCM, mais avec d'autres plaintes reliées à l'environnement.

Les chercheurs n'ont pas observé de différence significative entre les groupes diagnostiqués SCM et ceux non diagnostiqués en ce qui concerne la prévalence des diagnostics de maladie mentale. Dans les deux groupes, 70 % des patients avaient reçu un diagnostic de maladie mentale en cours. Les diagnostics les plus fréquents étaient les problèmes affectifs et psychosomatiques ainsi que l'anxiété et les troubles de la personnalité. Toutefois, la fréquence des antécédents de maladies psychotiques était significativement plus élevée (OR : 3,5 (IC 95 % : 1,1; 10,9) chez les femmes) dans le groupe souffrant de SCM, notamment la fréquence des maladies s'accompagnant d'épisodes de délire (OR : 5,0 (IC 95 % : 1,3; 19,6)).

Il faut souligner que l'étude ne comportait pas de groupe de comparaison dans la population générale. Le groupe des patients atteints de SCM n'était constitué que de personnes ayant consulté une clinique médicale pour d'autres problèmes potentiellement liés à l'environnement. La prévalence de problèmes psychiatriques était élevée (> 70 %), et elle était similaire dans les deux groupes, comparativement à 30 à 50 % dans la population générale, selon les auteurs. La prévalence de troubles psychosomatiques était d'environ 40 % dans les deux groupes, comparativement à environ 1 % dans la population générale. La prévalence des problèmes de dépendance et de toxicomanie dans le groupe souffrant de SCM serait similaire à celle observée dans la population générale. La prévalence des maladies psychotiques était de 13 % chez les patients atteints de SCM comparativement à 5 % des patients sans SCM.

b) Eis *et al.* (2008)

L'étude multicentrique *The German Multicentre Study on Multiple Chemical Sensitivity* a été réalisée entre 2000 et 2003. Elle décrit les caractéristiques personnelles et médicales d'une population de 291 nouveaux patients, âgés de 18 ans et plus, adressés à des cliniques de médecine environnementale de 6 hôpitaux universitaires de l'Allemagne (Eis *et al.*, 2008). Cette étude transversale a permis de comparer la fréquence des problèmes de santé mentale chez les patients souffrant de SCM et à celle constatée chez les patients n'en souffrant pas. Trois catégories de diagnostic de SCM ont été comparées : 1) autodiagnostic, 2) diagnostic au moyen de la classification formalisée assistée par ordinateur sur la base des informations fournies par le patient seulement (variante n° 1) et 3) comme la variante 1 avec en plus les informations fournies par le médecin (variante n° 2). Une évaluation médicale de base a été effectuée, suivie de l'administration de

plusieurs questionnaires de santé environnementale et de tests cliniques. De nombreux tests psychométriques ont aussi été effectués.

Environ 70 % des patients étaient des femmes, et l'âge moyen était de 48 ans. Environ 40 % des patients évalués souffraient de SCM. Environ deux tiers des patients atteints de SCM se plaignaient de symptômes généraux et non spécifiques, suivis de symptômes au niveau du système musculosquelettique et des autres systèmes. Les chercheurs n'ont pas trouvé de lien entre les symptômes et l'exposition à des facteurs environnementaux qui auraient pu agir comme déclencheurs. Ils n'ont trouvé ni prédisposition génétique ni hypersensibilité olfactive chez les patients atteints de SCM. Ils ont observé une fréquence plus élevée de problèmes de santé mentale chez les patients consultant en médecine environnementale que dans la population générale, ceci bien avant l'apparition du problème à l'origine de la consultation dans une clinique spécialisée. Il faut noter que les chercheurs n'ont pas observé de différence significative en ce qui concerne les problèmes de santé mentale actuels chez les patients atteints de SCM et chez ceux n'en souffrant pas, qui font partie de la population à l'étude. Dans cette étude, la prévalence des problèmes de santé mentale était de 76 % pour l'ensemble des patients comparativement à 80 % chez les patients atteints de SCM. À titre comparatif, les auteurs mentionnent que la prévalence ajustée pour l'âge et le sexe dans la population générale est d'environ 37 %. Les problèmes les plus fréquemment diagnostiqués sont, dans l'ordre, les troubles psychosomatiques, la dépression et les troubles phobiques. Les auteurs rapportent que, chez la plupart des patients atteints de SCM, les troubles psychiatriques ont précédé de plusieurs années l'apparition des problèmes de santé liés à l'environnement.

c) Johansson *et al.* (2010)

L'étude visait à évaluer les associations entre l'hyperréactivité respiratoire, mesurée par le questionnaire CSS-SHR et le test à la capsaïcine, l'asthme, les problèmes d'anxiété et la dépression (Johansson *et al.*, 2010). La population à l'étude était constituée de 724 patients âgés de 11 à 85 ans, suivis par le centre d'allergie de l'hôpital de Skövde en Suède. La prévalence de l'hyperréactivité sensorielle était d'environ 6 % chez les patients asthmatiques traités dans les centres d'allergie, ce qui est conforme à la prévalence dans la population générale. Les auteurs concluent qu'il n'y avait aucune indication significative que l'hyperréactivité sensorielle était liée à la dépression ou à l'anxiété chez ces patients.

3.4.5.2 Étude dans la population générale

a) Thuesen *et al.* (2014) et Skovbjerg *et al.* (2015)

Une étude de cohorte prospective, portant sur un échantillon aléatoire de 2 308 personnes âgées de 19 à 72 ans, a été mise sur pied en 2006 par le Research Centre for Prevention and Health du Danemark (Skovbjerg *et al.*, 2015; Thuesen *et al.*, 2014). Ces personnes habitaient la banlieue de Copenhague. Cette étude avait pour objectif l'exploration du rôle de l'affect négatif en tant que facteur de risque dans le développement et la persistance de l'intolérance chimique dans une population générale. Suivant une évaluation de base des participants réalisée en 2006, une enquête par questionnaire a été effectuée 5 ans plus tard. Celle-ci portait sur les habitudes de vie, la santé en général et la santé mentale, complétée par un examen médical. Le questionnaire comprenait des questions sur les réactions des participants suivant leur exposition à 11 substances chimiques courantes (Berg *et al.*, 2008). Les répondants ont été classés en trois groupes selon les réponses au questionnaire : 1) Aucune intolérance; 2) Symptômes d'intolérance chimique présents (basé sur des réactions autodéclarées à 11 expositions chimiques courantes); 3) Cas d'intolérance probable avec des symptômes accompagnés de modifications du comportement afin de réduire l'exposition à ces substances.

La présence d'affects négatifs a été mesurée au moyen de deux indicateurs mesurés à l'aide des questionnaires psychométriques standardisés suivants : 1) SCL-90 pour l'anxiété; 2) NEO-R pour le neuroticisme ou le névrosisme (tendance à manifester des affects négatifs ou des émotions négatives).

Le taux de participation après 5 ans était de 66 %. Les non-répondants étaient significativement plus jeunes que les répondants. Lors de l'évaluation initiale de 2006, la distribution des participants par groupe était la suivante : 1) Aucune intolérance : 67 %; 2) Symptômes d'intolérance présents : 11 %; 3) Cas probables : 22 %. En tout, 69,4 % des participants ayant déclaré une intolérance chimique au départ en ont également signalé une lors du suivi. Chez les participants initialement sans intolérance, 15,5 % en ont déclaré une lors du suivi, et 18,1 % d'entre eux ont déclaré des symptômes liés à des produits chimiques, mais sans aucun ajustement de la vie quotidienne. L'affect négatif mesuré initialement était positivement et statistiquement associé au développement et à la persistance de l'intolérance chimique. Des différences significatives entre les groupes ont été observées en ce qui concerne les variables suivantes : sexe féminin, affect négatif, antécédent de dépression, anxiété, asthme, rhume des foins et allergie alimentaire. Les femmes, les personnes ayant un affect négatif ou des antécédents de dépression et d'anxiété avaient plus tendance à avoir des symptômes d'intolérance chimique accompagnés de comportements d'évitement que les témoins.

Les auteurs concluent que la présence d'un affect négatif lors de l'évaluation initiale en 2006 était associée, chez les personnes n'ayant aucune intolérance chimique, à un risque significativement plus élevé de développer cette intolérance en 2012. De même, l'ensemble des participants qui manifestaient un affect négatif présentaient eux aussi un risque significativement plus élevé de manifester des symptômes d'intolérance et des comportements d'évitement après 5 ans. L'association positive entre l'affect négatif et l'intolérance chimique au suivi de 5 ans confirme, selon Skovbjerg *et al.*, que l'affect négatif est un facteur de risque possible pour l'IC.

3.4.5.3 Syndrome de fatigue chronique (SFC) et fibromyalgie (FM)

À des fins statistiques, le syndrome de fatigue chronique (SFC) fait l'objet d'une entrée dans le CIM-10²² de l'Organisation mondiale de la Santé sous le code **G93,3 : Syndrome de fatigue postviral**. Le SFC se caractérise par une fatigue prolongée qui nuit au fonctionnement quotidien des personnes qui en sont atteintes. Cet état peut apparaître soudainement chez quelqu'un en bonne santé sans que les causes exactes puissent être clairement déterminées. Des liens ont été établis entre certaines infections principalement causées par des virus, et l'éclosion de la maladie.

Selon la Société canadienne de rhumatologie (2012), la fibromyalgie (FM) est un syndrome caractérisé par une douleur corporelle diffuse qui s'accompagne de fatigue, de troubles du sommeil, de changements neurocognitifs, de perturbations de l'humeur et d'autres manifestations somatiques. Le diagnostic de la FM repose sur l'anamnèse et l'examen physique, et ce, sans examens diagnostiques de confirmation. La FM fait aussi l'objet d'une entrée dans le CIM-10 sous le code **M79.0 : Rhumatisme dans précision/M79.OX-001 Fibromyalgie**.

²² Le CIM-10 est une classification **statistique** internationale des maladies et des problèmes de santé connexes.

a) Slotkoff et al. (1997)

Cette étude préliminaire a été réalisée auprès de patients d'une clinique de rhumatologie universitaire ayant reçu un diagnostic de FM afin d'établir la prévalence de la SCM parmi ceux-ci au moyen de questionnaires autoadministrés. Les questionnaires ont été distribués à 120 patients, et les 60 premiers à y répondre ont été retenus pour l'étude. Un des questionnaires comportait une liste de 20 substances fréquemment utilisées lors des études sur la SCM et une liste de 48 symptômes associés à la FM portant sur cinq systèmes : SNC, gastro-intestinal, musculosquelettique, respiratoire et dermatologique.

Les critères de Simons *et al.* (1993) ont été utilisés pour le diagnostic de la SCM. Sur 60 patients, 33 (55 %) y répondaient. Par ailleurs, 11 patients (18 %) sur les 33 répondant aux critères de Simons *et al.* remplissaient aussi des critères plus restrictifs pour la SCM, soit : sensibilité à au moins quatre substances et chacune de ces substances provoquant des symptômes dans au moins trois systèmes. Lorsque les patients atteints de FM, répondant aux critères retenus pour la SCM (22) de même qu'aux critères plus restrictifs pour la SCM (11) ont été comparés à ceux souffrant de FM seulement (47), aucune différence statistiquement significative dans la survenue des 48 symptômes associés n'a été démontrée.

b) Jason et al. (2000)

Au cours de cette enquête détaillée précédemment, certaines personnes ayant reçu un diagnostic de SCM (14,4 %) cumulaient aussi un diagnostic de fatigue chronique, et 8,9 %, un diagnostic de FM. Les patients souffrant seulement de SCM ou ayant reçu plusieurs diagnostics concomitants avaient davantage tendance à cumuler aussi des diagnostics de maladies psychiatriques que les participants des autres groupes (SFC, FM).

c) Aaron et al. (2001)

La comorbidité associée au SFC a aussi été étudiée dans le cadre d'une étude transversale de paires de jumeaux portant sur 10 problèmes cliniques incluant la FM, le syndrome du côlon irritable et la SCM (Aaron *et al.*, 2001). Un ajustement des résultats a été effectué pour contrôler les effets des maladies psychiatriques. L'étude consistait à comparer la fréquence de ces maladies concomitantes chez les jumeaux ayant reçu un diagnostic de SFC et chez les jumeaux témoins. À partir du registre des jumeaux de l'Université de Washington, les chercheurs ont identifié 233 paires de jumeaux parmi lesquelles un ou plusieurs de ces jumeaux remplissaient les critères attribués à la fatigue chronique. À la fin de la période de recrutement, 127 (62 %) paires de jumeaux « discordantes » (un jumeau atteint de SFC; un autre jumeau non atteint de SFC), pour lesquelles les données étaient complètes, ont été incluses dans l'étude. Un questionnaire postal et une entrevue téléphonique ont été utilisés pour documenter les antécédents de maladies psychiatriques et de problèmes cliniques diagnostiqués par un médecin.

La maladie la plus fréquemment notée chez les jumeaux ayant reçu un diagnostic de SFC selon les critères les plus stricts était la FM (77 %), suivie du syndrome du côlon irritable (59 %), de la céphalée de tension (46 %) et de la lombalgie chronique (43 %). La fréquence de la SCM (24 %) était beaucoup moins élevée. Les jumeaux atteints de SFC avaient respectivement 21 fois, 9 fois et 7 fois plus de probabilités de rapporter des antécédents de FM, de syndrome du côlon irritable et de SCM.

d) Halapy et Parlor (2013)

Au Canada en 2010, parmi les personnes ayant déclaré souffrir de SCM, de FM ou de SFC diagnostiqué par un professionnel de la santé, 14 % ont rapporté être atteintes d'au moins un des deux autres syndromes de façon concomitante (Halapy & Parlor, 2013). Le pourcentage de comorbidité estimé dans l'ESCC de 2010 est de 12,8 %. Sur la base des résultats de l'étude de Jason *et al.* (2000), il est possible d'estimer que le pourcentage de comorbidité est probablement plus élevé dans le groupe de personnes atteintes de SFC que dans ceux des personnes atteintes de FM et de SCM.

3.4.5.4 Syndrome de stress post-traumatique

Le *syndrome de stress post-traumatique* (SSPT) est un trouble anxieux dont souffrent certaines personnes après avoir été témoins d'un événement qui a provoqué ou menacé de provoquer un grave traumatisme ou un décès, ou après avoir vécu un tel événement.²³ Les symptômes courants apparaissent habituellement plus d'un mois et jusqu'à six mois suivant l'événement et sont reliés à la reviviscence de la situation (cauchemars, flashbacks), aux tentatives d'évitement (rappels, abandon de certaines activités, retrait) et à l'hypervigilance (sursauts, tension, troubles du sommeil). Les personnes souffrant du SSPT partagent certains symptômes non spécifiques communs avec celles souffrant du SFC, de la FM et de la SCM : fatigue, trouble de la concentration, maux de tête et insomnie.

a) Kessler *et al.* (2005)

Aux États-Unis, sur la base des résultats de l'enquête *US National Comorbidity Survey Replication*, effectuée lors d'une entrevue détaillée à la maison auprès d'un échantillon de 9 282 adultes de 18 ans et plus entre février 2001 et avril 2003, la prévalence à vie du SSPT a été estimée à 6,8 % dans la population générale (Kessler *et al.*, 2005). Les critères diagnostiques du DSM-IV ont été utilisés. La prévalence était de 3,6 % chez les hommes comparativement à 9,7 % chez les femmes. La prévalence était significativement plus élevée dans les groupes des 25-44 ans et des 45-64 ans. Toutes les maladies mentales (dépression majeure, manie, panique, phobie, dépendance à l'alcool et aux drogues) étaient significativement plus fréquentes chez les personnes atteintes de SSPT. La plupart des maladies chroniques (asthme, MPOC, MCV, etc.) étaient aussi significativement plus fréquentes chez les personnes ayant déclaré souffrir du SSPT. Notamment, après avoir ajusté les résultats pour les facteurs sociodémographiques et les maladies mentales, la fréquence du SSPT était significativement plus élevée chez les personnes souffrant de FM (AOR : 2,59; IC 95 % : 1,50 – 4,47), de SFC (AOR : 5,78; IC 95 % : 3,47-9,65) et de SCM (AOR : 3,95; IC 95 % : 2,46-6,35).

b) Sareen *et al.* (2007)

Au Canada, la prévalence du SSPT diagnostiqué par un professionnel de la santé a été estimée à 1,0 % (IC : 0,90-1,15) dans le cadre de *l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes* réalisée en 2002 auprès d'un échantillon de 36 984 personnes de 15 ans et plus (Sareen *et al.*, 2007). Le taux de réponse était de 77 %. Après ajustement pour les facteurs sociodémographiques et la présence d'autres troubles mentaux, le SSPT est resté associé de manière significative à plusieurs problèmes de santé physique, notamment les maladies cardiovasculaires, les maladies respiratoires, les états douloureux chroniques, les maladies gastro-intestinales et le cancer. Dix pour cent présentaient de la SCM concomitante et 15 % de la fatigue chronique.

²³ National Institute of Mental Health.

3.4.5.5 Asthme et allergie

a) Kreutzer *et al.* (1999)

Une étude épidémiologique réalisée en Californie a mis en évidence un excès significatif de risques de SCM chez les personnes souffrant d'asthme et d'allergie (Kreutzer *et al.*, 1999). Le risque de souffrir de SCM était significativement plus élevé chez les personnes qui font de l'asthme, autant lorsque la condition est diagnostiquée par un médecin (OR : 2,56; IC 95 % : 1,80-3,63) que lorsqu'il s'agit d'un autodiagnostic (1,53; IC 95 % : 1,10-2,14). Un excès de risque similaire a été observé chez les personnes atteintes du rhume des foins.

b) Caress et Steinemann (2005, 2009)

Deux études transversales ont été réalisées afin de déterminer la prévalence de la SCM et de l'asthme dans la population des États-Unis (Caress et Steinemann, 2005; 2009). Dans le cadre d'un sondage téléphonique, les participants devaient indiquer s'ils souffraient d'asthme et de SCM, les deux problèmes devant avoir été diagnostiqués par un médecin au préalable, et s'ils avaient des symptômes d'hypersensibilité à certains produits chimiques. Les prévalences observées dans les études de 2005 et de 2009 étaient respectivement de 14,1 % et de 12,9 % pour l'asthme et de 2,5 % et de 3,9 % pour la SCM. Des proportions de respectivement 11,2 % et de 11,6 % de répondants déclaraient souffrir d'hypersensibilité aux substances chimiques. Une proportion de 3,8 % des répondants était à la fois asthmatiques et hypersensibles aux substances chimiques. Dans les deux études, des proportions respectives de 34,9 % et de 42 % des personnes avaient reçu à la fois un diagnostic médical de SCM et un diagnostic médical d'asthme.

3.4.5.6 Chevauchements avec les autres intolérances environnementales (bruit, champs électromagnétiques, facteurs liés aux bâtiments)

a) Palmquist *et al.* (2014)

Cette étude de prévalence est aussi présentée à la sous-section 3.4.2 et à la figure 1. Elle visait à évaluer si le pourcentage de chevauchements de l'intolérance aux odeurs avec d'autres facteurs environnementaux (bruit, champs électromagnétiques, environnement intérieur de certains bâtiments) dans la population générale était plus grand que celui dû au hasard. La population à l'étude comprenait un échantillon de 8 600 personnes âgées de 18 à 79 ans, sélectionnées au hasard dans la population de Västerbotten. L'échantillon était stratifié selon l'âge et le sexe.

Tableau 8 Prévalence (%) de l'intolérance à différents facteurs environnementaux selon le type de diagnostic (Palmquist *et al.*, 2014)

Type d'intolérance	Autodéclarée	Diagnostic médical
Substances chimiques (SCM)	12,2	3,3
Certains édifices (SCE)	4,8	1,4
Champs magnétiques (SCEM)	2,7	0,4
Bruit (SB)	9,2	2,8

La comorbidité (deux types d'intolérance et plus) était en moyenne de 5,8 % pour les cas autodiagnostiqués et de 1,4 % pour les cas diagnostiqués par un médecin. Elle était respectivement de 1,3 % et de 0,3 % pour les cas autodiagnostiqués et diagnostiqués de 3 catégories et plus d'intolérance chez les individus. Parmi les personnes intolérantes aux substances chimiques, la comorbidité variait selon la catégorie d'intolérance (tableau 9). Que ce soit des cas autodiagnostiqués ou diagnostiqués par un médecin, les coprélances étaient similaires.

Tableau 9 Coprévalence (%) de l'intolérance à différents facteurs environnementaux selon le type de diagnostic (Palmquist *et al.*, 2014)

Type d'intolérance	Autodéclarée	Diagnostic médical
SCM seule	60,1	63,4
SCM + certains édifices	15	15,2
SCM + champs électromagnétiques	2,2	2,7
SCM + bruit	13	10,7

Soixante pour cent des personnes atteintes de SCM n'étaient pas sensibles à d'autres facteurs environnementaux. La sensibilité aux autres facteurs environnementaux associée à la SCM était dans un ordre décroissant : la sensibilité aux champs électromagnétiques au bruit et à des facteurs environnementaux de certains édifices.

Les coprévalences pour les quatre types d'intolérances étaient plus grandes que celles attendues par le hasard, autant pour les intolérances autodéclarées que pour les cas diagnostiqués par un médecin, sauf pour les cas d'intolérance au bruit et aux champs électromagnétiques diagnostiqués par un médecin. Les quatre types d'intolérance sont caractérisés par des symptômes non spécifiques inexpliqués sur le plan médical. Les auteurs estiment que, compte tenu de la similarité des symptômes, les chevauchements de comorbidité observés dans cette étude indiquent que ces conditions partagent un mécanisme ou des prédispositions similaires.

b) Levallois *et al.* (2002)

Étude de la prévalence de l'électrosensibilité et de la SCM en Californie

Une étude a été réalisée par le California Department of Health Services pour étudier la prévalence de la sensibilité aux champs électromagnétiques ou électrosensibilité dans la population de la Californie (Levallois, Neutra, Lee, & Hristova, 2002). Un sondage téléphonique a été mené auprès d'un échantillon aléatoire de 2 072 personnes âgées de 18 ans et plus. Deux questions ont été ajoutées au questionnaire :

- **Électrosensibilité** : « Êtes-vous allergique ou très sensible à la proximité d'appareils électriques, d'ordinateurs ou de lignes électriques? »
- **SCM** : « Avez-vous été informé par un médecin ou un autre professionnel de la santé que vous avez une maladie environnementale ou une sensibilité chimique ? »

Le taux de réponse était de 84,1 %. La prévalence ajustée de l'électrosensibilité était de 3,2 % (IC 95 % : 2,8; 3,7) et la prévalence ajustée de SCM autodéclarée était de 23,0 % (IC 95 % : 22,1; 23,9). La prévalence à vie ajustée de la SCM diagnostiquée par un professionnel de la santé était de 3,4 % (IC 95 % : 3,0; 3,8). Il y avait peu de chevauchements entre les deux types de sensibilité rapportés par les participants. Seuls 2,0 % des répondants déclaraient souffrir des deux types de sensibilité, et des différences significatives ont été observées en ce qui a trait aux caractéristiques des deux groupes. En particulier, les femmes et les asthmatiques/allergiques étaient surreprésentés dans le groupe de la SCM. Après ajustement pour toutes les variables, incluant celles reliées à la perception du risque d'exposition aux champs électromagnétiques, être atteint d'une SCM autodéclarée (OR : 3,6) ou d'une SCM diagnostiquée par un médecin (OR : 5,8) constitue le principal facteur de risque de souffrir d'électrosensibilité.

Les auteurs ont conclu que la prévalence de la SCM était beaucoup plus élevée que celle de l'électrosensibilité et que bien qu'il puisse exister une relation entre les symptômes rapportés et l'exposition aux champs électromagnétiques, il existe certaines preuves d'une composante psychologique importante associée à ce trouble.

3.4.6 FAITS SAILLANTS CONCERNANT LA COMORBIDITÉ ASSOCIÉE À LA SCM

Dans l'ensemble du Canada, en 2010, 14 % des personnes qui ont déclaré être atteintes de sensibilité chimique, de fibromyalgie et de fatigue chronique ont rapporté être aussi atteintes d'au moins une des deux autres conditions de façon concomitante. Au Québec, le pourcentage de comorbidité était de 12,8 %.

Les résultats des études indiquent que le risque de SCM est deux à trois fois plus élevé chez les asthmatiques que chez les non-asthmatiques, en particulier chez ceux qui ont eu des symptômes au cours des 12 derniers mois. De 30 % à 40 % des personnes ayant reçu un diagnostic médical de SCM auraient aussi reçu un diagnostic d'asthme. Par ailleurs, des études récentes ont mis en évidence un risque accru de SCM chez les personnes souffrant de dermatite atopique, de rhume des foins et d'une allergie alimentaire.

Les problèmes de santé mentale sont significativement plus fréquents chez les personnes atteintes de SCM que dans la population générale. Certains auteurs ont aussi observé un risque accru de SCM chez les personnes ayant des antécédents de maladies psychotiques. En outre, certains traits de personnalité et un affect négatif seraient associés à un risque significativement plus élevé de développer la SCM.

Parmi les personnes atteintes de SCM, 15 % rapportaient aussi une sensibilité inhabituelle à l'environnement intérieur de certains édifices et 13 %, au bruit. Un peu plus de 2 % des personnes souffrant de SCM disaient aussi souffrir d'électrosensibilité.

3.5 Discussion

Plusieurs études ont été réalisées pour décrire la prévalence de la SCM dans la population de divers pays. Les échantillons de population étudiés sont relativement importants, et les modes de sélection utilisés sont la plupart du temps adéquats. Dans plusieurs cas, l'échantillonnage a été effectué à partir d'un registre de la population, comme au Danemark et en Suède. Dans certains cas, il s'agit toutefois d'échantillons sélectifs, par exemple des jeunes étudiants, des adolescents, des personnes vivant en milieu rural, des personnes principalement de race noire, ce qui limite la capacité d'appliquer les résultats à la population générale.

Toutes les études de prévalence ont été réalisées à l'aide de questionnaires généralement autoadministrés et visaient à identifier les cas de SCM autodéclarés. Les libellés des questions portant sur la SCM se trouvant dans les différents questionnaires peuvent être regroupés en trois types :

1. L'intolérance aux odeurs courantes (appelée cacosmie par certains auteurs) ressentie par le répondant à la suite de l'apparition de symptômes ou de réactions d'inconfort lors de la perception de ces odeurs.
2. La sensibilité inhabituelle du répondant aux substances chimiques courantes présentes en faible concentration dans l'environnement.

3. La sensibilité inhabituelle du répondant aux substances chimiques courantes présentes en faible concentration dans l'environnement, et dont le diagnostic a été confirmé par un médecin ou un autre professionnel.

La mention dans certains questionnaires d'une exposition aux odeurs peut faire appel au souvenir d'une expérience plus concrète et plus précise que l'exposition aux substances chimiques à faible concentration, généralement non perceptible par les sens.

De prime abord, les résultats de prévalence de la SCM varient beaucoup selon les études réalisées dans des populations générales (voir le tableau 2). Toutefois, si les trois types de libellés des questionnaires sont distingués, les résultats de prévalence apparaissent plus homogènes et sont présentés au tableau 10.

Tableau 10 Prévalence (%) de la SCM selon le libellé du questionnaire

Type de libellé	Auteurs	Prévalence
Sensibilité aux odeurs (6 études)	Bell <i>et al.</i> (1993); Meggs <i>et al.</i> (1996); Johansson <i>et al.</i> (2005); Carlsson <i>et al.</i> (2005); Berg <i>et al.</i> (2008); Andersson <i>et al.</i> (2008)	Moy. : 22,3 % (10,1 % - 33,0 %)
Sensibilité aux substances chimiques autodéclarée	Questionnaire QEESI (2 études) : Skovbjerg <i>et al.</i> (2012); Azuma <i>et al.</i> (2015)	Moy. : 7,8 % (7,9 % - 8,2 %)
	Autres questionnaires (6 études) : Kreutzer <i>et al.</i> (1999); Caress et Steineman (2003, 2005, 2009); Hausteiner <i>et al.</i> (2005); Palmquist <i>et al.</i> (2014).	Moy. : 12,0 % (9,0 % - 15,9 %)
Sensibilité aux substances chimiques diagnostiquée par un professionnel (médecin, autre)	11 études : Kreutzer <i>et al.</i> (1999); Jason <i>et al.</i> (2000); Levallois <i>et al.</i> (2002); Caress et Steineman (2003, 2005, 2009); Hausteiner <i>et al.</i> (2005); Halapy et Parlor (2013); Palmquist <i>et al.</i> (2014); Statistique Canada (2015); Canuel <i>et al.</i> (2016)	Moy. : 2,4 % (0,2 % - 6,3 %)

La sensibilité aux odeurs représente le problème dont la prévalence est la plus élevée, suivie par la sensibilité aux substances chimiques sans diagnostic confirmé puis par la sensibilité avec un diagnostic confirmé par un médecin ou un autre professionnel. En ce qui concerne la sensibilité aux substances chimiques, les auteurs du présent avis ont analysé séparément les études d'Azuma *et al.* (2015) et de Skovbjerg *et al.* (2012), dans lesquelles les chercheurs ont utilisé le QEESI, un questionnaire couvrant plusieurs domaines cliniques. Le diagnostic de SCM chez le répondant d'un QEESI repose sur le calcul relativement complexe d'un pointage global sur l'ensemble des données du questionnaire et non pas uniquement sur la réponse concernant la sensibilité aux substances chimiques. Par contre, les résultats de prévalence des études de Palmquist *et al.* (2014), de Kreutzer *et al.* (1999), d'Hausteiner *et al.* (2005) et de Caress et Steinemann (2003; 2009), réalisées à l'aide d'autres questionnaires, reposent uniquement sur la réponse à la question sur la perception d'une sensibilité inhabituelle aux substances chimiques.

La prévalence de la sensibilité inhabituelle aux substances chimiques déclarée par le répondant et basée sur le diagnostic confirmé par un professionnel de la santé est beaucoup moins élevée. C'est sans doute relié au fait qu'il n'existe pas de critères objectifs reconnus sur le plan médical pour faire le diagnostic de la SCM, compte tenu des nombreux diagnostics différentiels possibles. Les études réalisées à partir des ESCC menées dans l'ensemble du Canada, en Ontario et au Québec montrent des résultats convergents, autant en ce qui concerne la prévalence qu'en ce qui concerne les

facteurs de risque en cause. Ces résultats suggèrent que, sur les plans culturel et linguistique, la compréhension des questions reliées à la SCM (ou MCS) est similaire dans les populations étudiées. Il faut souligner que la prévalence moyenne de la SCM, estimée actuellement à 2,5 % à partir de l'ensemble des études effectuées dans la population générale, représente un fardeau de santé non négligeable en termes de santé publique.

Peu d'études ont été réalisées chez les travailleurs en lien avec la SCM. La plupart sont des études descriptives basées sur le questionnaire QEESI. Les résultats de ces études indiquent que, quoique les travailleurs soient en général davantage exposés professionnellement aux substances chimiques, la prévalence moyenne de SCM mesurée à l'aide du QEESI chez les ceux-ci (de 1,2 % à 2,0 %) est beaucoup plus faible que celle mesurée dans la population générale (8,2 %). Cette différence pourrait peut-être s'expliquer par le fait que les travailleurs sont en moyenne un peu plus jeunes, davantage de sexe masculin et probablement en meilleure santé (effet du travailleur en bonne santé²⁴) que la population générale.

Finalement, les observations cliniques et démographiques montrent une similitude frappante entre les patients atteints de SCM, de fibromyalgie et de fatigue chronique.

3.5.1 FACTEURS DE RISQUE

3.5.1.1 Caractéristiques personnelles

Plusieurs études indiquent que les femmes sont de 1,5 à 2,0 fois plus à risque que les hommes de manifester des symptômes de SCM, en particulier lorsqu'il s'agit d'expositions à des odeurs. Les adultes âgés de 40 à 60 ans sont en général plus à risque. Selon certaines études, les antécédents d'asthme – OR : 1,78; IC 95 % 1,39-2,28 (Azuma *et al.*, 2013) et d'allergie – OR : 1,67; IC 95 % : 1,02-2,72 (Katerdahl *et al.*, 2012) constituent deux facteurs de risque associés à la SCM. Certaines études dans la population générale indiquent aussi que les personnes d'un statut socioéconomique défavorisé sont davantage touchées par la SCM. Par ailleurs, deux études, l'une dans la population générale (Kreutzer *et al.*, 1999), l'autre dans une clinique de médecine familiale (Katerdahl *et al.*, 2012), ont mis en évidence un excès de risque de SCM chez les personnes d'origine hispanique (OR : 1,82; IC 95 % : 1,21; 2,73), mais leur échantillon n'était pas représentatif et les résultats ne peuvent être généralisés.

3.5.1.2 Exposition environnementale

En ce qui concerne les facteurs de risque de SCM reliés à l'exposition environnementale dans la population générale, l'acquisition d'une nouvelle habitation – OR : 2,05 : IC 95 % : 1,04; 4,03 (Jeong *et al.*, 2014) et des travaux de rénovation au cours des dernières années (Azuma *et al.*, 2015) ont été identifiés comme étant des facteurs de risque. Par ailleurs, l'ouverture des fenêtres a été associée à un effet protecteur significatif (Azuma *et al.*, 2015).

²⁴ En anglais : *healthy worker effect*.

3.5.2 COMORBIDITÉ

3.5.2.1 SFC et FM

Des études dans la population générale ont montré le degré de comorbidité avec le SFC et la FM, deux problèmes de santé chroniques qui partagent avec la SCM plusieurs symptômes non spécifiques communs et pour lesquels il n'existe pas de critère objectif reconnu sur le plan médical. Dans l'ensemble du Canada, en 2010, parmi les personnes qui ont déclaré être atteintes de SCM, de FM et de SFC, avec diagnostic confirmé par un professionnel de la santé, 14 % ont rapporté être atteintes d'au moins une des deux autres conditions de façon concomitante (Halapy et Parlor, 2013). Au Québec, le pourcentage de comorbidité estimé dans l'ESCC en 2010 était de 12,8 %.

3.5.2.2 Asthme et allergie

Dans deux études réalisées en 2005 et en 2009, dans la population générale des États-Unis, des proportions de respectivement 34,9 % et de 42 % des personnes qui avaient reçu un diagnostic médical de SCM avaient aussi reçu un diagnostic d'asthme (Caress et Steinemann, 2005; 2009). Le pourcentage de comorbidité de la SCM avec l'asthme est relativement élevé et soulève l'hypothèse selon laquelle les deux problèmes ont des facteurs de risque communs, notamment des facteurs allergisants. Par ailleurs, une étude récente a mis en évidence un risque accru de SCM chez les personnes souffrant de dermatite atopique – OR : 1,95; IC 95 % : 1,04-3,69 (Jeong *et al.*, 2014). De plus, après ajustement pour l'ensemble des facteurs, incluant les antécédents médicaux, Azuma *et al.* (2015) ont observé une plus forte association entre la SCM et la présence de dermatite atopique, de rhume des foins et d'allergie alimentaire qu'entre la SCM et l'asthme.

3.5.2.3 Santé mentale

Les antécédents de problèmes émotionnels, d'anxiété et de dépression semblent associés à un risque accru de SCM. Plusieurs études transversales ont rapporté une association entre la SCM et la dépression (Azuma *et al.*, 2015; Caccappolo-van Vliet, Kelly-McNeil, Natelson, Kipen et Fiedler, 2002; Katerndahl, Bell, Palmer et Miller, 2012). Dans une étude prospective, la dépression a été associée au développement et à la persistance de SCM attribuée à des produits chimiques (Skovbjerg *et al.*, 2015). D'autres auteurs ont observé une fréquence d'antécédents de maladies psychotiques (OR : 3,5 (IC 95 % : 1,1-10,9)), notamment de maladies s'accompagnant d'épisodes de délire (OR : 5,0 (IC 95 % : 1,3-19,6)), significativement plus élevée chez les femmes atteintes de SCM (Hausteiner *et al.*, 2006), bien que ces maladies demeurent rares dans ce groupe. En comparant le moment de l'apparition de troubles mentaux avec celui de l'apparition de la SCM, Eis *et al.* (2008) ont montré qu'en moyenne les problèmes mentaux apparaissaient 17 ans avant les troubles liés à l'environnement.

3.5.2.4 Intolérance à d'autres expositions environnementales (bruit, environnement intérieur de certains édifices, champs magnétiques)

Près de 40 % des sujets atteints de SCM disent souffrir aussi d'une autre intolérance environnementale comme une sensibilité à l'environnement intérieur de certains édifices – 15 %, au bruit – 13 % – et aux champs électromagnétiques – 2,2 % (Palmquist *et al.*, 2014 et figure 1). Une proportion similaire de comorbidité entre la SCM et la sensibilité aux champs électromagnétiques a été observée dans la population générale de la Californie par Levallois *et al.* (2002). Palmquist *et al.* (2014) concluent que leurs résultats peuvent être interprétés comme signifiant que les différents types d'intolérance environnementale partagent, dans une certaine mesure, un mécanisme sous-jacent identique ou similaire, ou du moins que les personnes intolérantes à différents facteurs environnementaux partagent une certaine prédisposition à acquérir ces intolérances.

3.5.3 FORCES ET LIMITES DES ÉTUDES

Plusieurs études ont été réalisées pour déterminer la fréquence de la SCM dans la population générale de différents pays. Les études dans la population générale ont été réalisées pour la plupart avec des échantillons aléatoires représentatifs, dont plusieurs ont été sélectionnés à partir de registres permanents de la population comme au Danemark et en Suède; l'ensemble des études a porté sur plus de 135 000 personnes dans plusieurs pays. Certaines études de prévalence de la SCM ont été intégrées à des enquêtes de santé existantes telles que les ESCC au Canada, le *California Behavior Risk Factor Survey* (BRFS) en Californie et l'*European Community Respiratory Health Study* (ECRHS) au Danemark. Les taux de participation moyens obtenus dans les enquêtes de population sont généralement élevés : États-Unis et Canada : 77,6 %; Suède : 67,8 % et Danemark : 71,5 %. Les équipes de recherche regroupent des chercheurs de plusieurs domaines : psychologie/psychiatrie, médecine familiale, allergologie, épidémiologie/statistiques, etc. Des efforts importants ont été consacrés dans les études pour valider les questionnaires de symptômes en fonction des définitions de cas existantes, et les questionnaires standardisés constituent les principaux instruments utilisés. Il faut cependant souligner l'étude de Saito *et al.* (2005) dans laquelle les symptômes de même que les paramètres psychologiques et environnementaux ont été mesurés en temps réel pendant 7 jours consécutifs chez les patients et les témoins à l'aide d'instruments électroniques sophistiqués.

La principale limite des études sur la SCM est liée au fait que le diagnostic des cas repose uniquement sur la présence de symptômes subjectifs rapportés par le patient en fonction des critères de la définition retenue, mais qui peut être différente selon les études. Puisqu'il n'y a pas de questionnaire épidémiologique standardisé et validé, comme le questionnaire ISAAC sur l'asthme par exemple, le libellé des questions sur la SCM diffère substantiellement selon les études. En l'absence de tests cliniques spécifiques, la confirmation des cas de SCM par un médecin repose sur l'anamnèse, son évaluation clinique et son jugement professionnel. Les cas de SCM relevés dans les différentes études réalisées au moyen d'un questionnaire représentent donc des cas autodéclarés par le répondant, sur la base des critères de la définition de cas utilisée dans ces études. Ces cas peuvent être classés à l'intérieur des deux catégories suivantes : 1) cas autodéclarés par le répondant sur la base de sa perception personnelle; 2) cas autodéclarés avec diagnostic confirmé par un médecin ou un autre professionnel de la santé suivant une évaluation clinique des symptômes et un bilan de routine de base. Certains tests de laboratoire sont recommandés exclusivement pour exclure la présence d'autres maladies.

Même s'il est possible de calculer le risque relatif avec des études descriptives transversales, peu d'études l'ont fait pour tenter d'estimer la force de l'association entre un facteur donné et un excès de risque de SCM. Quelques mesures du risque relatif sont disponibles pour les facteurs suivants : âge, genre féminin, asthme, allergie, dermatite atopique, origine hispanique, SFC et antécédent de psychose. Les seuls facteurs environnementaux pour lesquels le risque a été estimé sont : l'exposition aux pesticides et le fait de demeurer dans une nouvelle habitation et d'avoir fait des travaux de rénovation au cours des années précédentes. Les auteurs du présent avis n'ont pas trouvé d'étude épidémiologique réalisée pour estimer le risque de SCM selon le niveau d'exposition aux substances chimiques, incluant une exposition initiale à une dose importante comme événement déclencheur ou l'exposition chronique à de très faibles concentrations de substances chimiques. Il apparaît donc difficile d'évaluer la force de cette association et de statuer sur la plausibilité de l'hypothèse environnementale.

3.6 Sommaire et conclusion

Bien que la sensibilité chimique multiple (SCM) ait fait l'objet de nombreuses publications au cours des dernières décennies et que la question soulève encore de nombreux débats dans le monde scientifique, l'importance du problème en santé publique est maintenant connue en termes d'impacts sur les activités et la qualité de vie des personnes affectées.

Pour ce qui est des cas autodéclarés, mais non confirmés par un médecin ou un professionnel de la santé, les résultats de prévalence moyenne sont dans l'ensemble très variables, mais sont convergents en fonction des libellés des questions utilisées, que ce soit l'intolérance aux odeurs courantes (22 %), la sensibilité inhabituelle aux substances chimiques déterminée à l'aide du questionnaire QEESI (8 %) et les autres questionnaires (12 %). La prévalence de la SCM autodéclarée, confirmée au préalable par un médecin ou un autre professionnel, est en moyenne de 2,4 % dans la population générale. Par ailleurs, chez les travailleurs, la prévalence de la SCM mesurée à l'aide du questionnaire QEESI est inférieure à 2 %, ce qui représente un pourcentage relativement faible, probablement lié à l'effet du travailleur en bonne santé.

Les femmes, les personnes âgées de 40 à 60 ans, les personnes asthmatiques et allergiques de même que les personnes d'un statut socioéconomique défavorisé, seraient plus à risque de rapporter un problème de SCM. Les facteurs de risque environnementaux suivants ont été déterminés dans la littérature scientifique : l'exposition aux pesticides et les travaux de rénovation récents effectués dans l'habitation. Par ailleurs, l'ouverture des fenêtres a été associée à un effet protecteur significatif.

La SCM est associée à une certaine comorbidité. Au Canada en 2010, environ 14 % des personnes rapportant souffrir de sensibilité chimique multiple (SCM), de fibromyalgie et du syndrome de fatigue chronique rapportaient souffrir de deux de ces problèmes de santé à la fois. Aux États-Unis, dans des enquêtes de population réalisées en 2005 et en 2009, les chercheurs ont observé que 34 % et 42 % des personnes souffrant de SCM étaient aussi asthmatiques. Quoiqu'aucun lien n'ait été observé entre la SCM et la présence de maladies mentales actuelles, les antécédents de troubles émotionnels, d'anxiété et de dépression, notamment les antécédents de problèmes de santé mentale sévères, sont associés à un risque accru de SCM. La fréquence du syndrome de stress post-traumatique est environ 4 fois plus élevée chez les personnes souffrant de SCM. Les traits de personnalité caractérisés par la présence d'un affect négatif seraient associés à un risque significativement plus élevé de développer de la SCM et de manifester des comportements d'évitement. En ce qui concerne la comorbidité avec d'autres types de sensibilité environnementale, les personnes atteintes de SCM se plaignaient aussi de sensibilité inhabituelle à l'environnement intérieur de certains édifices et au bruit.

En conclusion, une proportion relativement importante de la population générale de plusieurs pays rapporte souffrir de SCM. Certains facteurs de risque ont été déterminés. Compte tenu des impacts notables de la SCM sur la qualité de vie observés chez les personnes concernées, cette proportion peut représenter un fardeau considérable en termes de santé publique.

3.7 Bibliographie

- Andersson, L., Johansson, VÅAke, Millqvist, E., Nordin, S., & Bende, M. (2008). Prevalence and risk factors for chemical sensitivity and sensory hyperreactivity in teenagers. *International journal of hygiene and environmental health*, 211(5-6), 690–697. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2008.02.002>
- Ashford, N. A., & Miller, C. S. (1989). *Chemical Sensitivity : A Report to the New Jersey Department of Health*. New Jersey Department of Health, New Brunswick, NJ.
- Ashford, Nicholas A., & Miller, C. S. (1991). *Chemical Exposures : Low Levels and High Stakes*. Van Nostrand Reinhold.
- Azuma, K., Uchiyama, I., Katoh, T., Ogata, H., Arashidani, K., & Kunugita, N. (2015). Prevalence and characteristics of chemical intolerance : a Japanese population-based study. *Archives of environmental & occupational health*, 70(6), 341–353.
- Baliatsas, C., van Kamp, I., Hooiveld, M., Yzermans, J., & 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>
- Bartha L., Baumzweiger W., Buscher D.S., Callender T., Dahl K.A., Davidoff A., ... Ziem G. (1999). Multiple chemical sensitivity : A 1999 consensus. *Archives of Environmental Health*, 54(3), 147-149.
- Bell, I. R., Miller, C. S., & Schwartz, G. E. (1992). An Olfactory-Limbic Model of Multiple Chemical Sensitivity Syndrome : Possible Relationships to Kindling and Affective Spectrum Disorders, 25.
- Bell I.R., Schwartz G.E., Peterson J.M., & Amend D. (1993). Self-reported illness from chemical odors in young adults without clinical syndromes or occupational exposures. *Archives of Environmental Health*, 48(1), 6-13.
- Berg, N. D., Linneberg, A., Dirksen, A., & Elberling, J. (2008). Prevalence of self-reported symptoms and consequences related to inhalation of airborne chemicals in a Danish general population. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 81(7), 881-887. <https://doi.org/10.1007/s00420-007-0282-0>
- Bergmann, M. M., Byers, T., Freedman, D. S., & Mokdad, A. (1998). Validity of self-reported diagnoses leading to hospitalization : a comparison of self-reports with hospital records in a prospective study of American adults. *American journal of epidemiology*, 147(10), 969–977.
- Bornschein, S., Hausteiner, C., Zilker, T., & Förstl, H. (2002). Psychiatric and somatic disorders and multiple chemical sensitivity (MCS) in 264 « environmental patients ». *Psychological Medicine*, 32(8), 1387-1394.
- Caress, S. M., & Steinemann, A. C. (2009). Asthma and chemical hypersensitivity : prevalence, etiology, and age of onset. *Toxicology and industrial health*, 25(1), 71–78.
- Caress, Stanley M., & Steinemann, A. C. (2003). A review of a two-phase population study of multiple chemical sensitivities. *Environmental health perspectives*, 111(12), 1490.
- Caress, Stanley M., & Steinemann, A. C. (2005). National prevalence of asthma and chemical hypersensitivity : an examination of potential overlap. *Journal of occupational and environmental medicine*, 47(5), 518–522.

- Carlsson, F., Karlson, B., Ørbæk, P., Österberg, K., & Östergren, P.-O. (2005). Prevalence of annoyance attributed to electrical equipment and smells in a Swedish population, and relationship with subjective health and daily functioning. *Public Health*, 119(7), 568-577. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2004.07.011>
- CDC. (2006). *Principles of epidemiology in public health practice : an introduction to applied epidemiology and biostatistics*. Atlanta, GA : US Dept. of Health and Human Services, Centers for Disease
- Coggon, D., Martyn, C., Palmer, K. T., & Evanoff, B. (2005). Assessing case definitions in the absence of a diagnostic gold standard. *International Journal of Epidemiology*, 34(4), 949-952. <https://doi.org/10.1093/ije/dyi012>
- Cui, X., Lu, X., Hiura, M., Oda, M., Hisada, A., Miyazaki, W., ... Katoh, T. (2014). Prevalence and interannual changes in multiple chemical sensitivity in Japanese workers. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 19(3), 215-219. <https://doi.org/10.1007/s12199-014-0378-6>
- Cullen, M. R. (1987). The worker with multiple chemical sensitivities : an overview. *Occupational Medicine (Philadelphia, Pa.)*, 2(4), 655-661.
- Cullen, Mark R., Pace, P. E., & Redlich, C. A. (1992). The experience of the Yale occupational and environmental medicine clinics with multiple chemical sensitivities, 1986–1991. *Toxicology and Industrial health*, 8(4), 15–19.
- Das Munshi, J., Rubin, G., & Wessely, S. (2006). Multiple chemical sensitivities : A systematic review of provocation studies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 118(6), 1257-1264. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.07.046>
- Davidoff, A. L., Keyl, P. M., & Meggs, W. (1998). Development of multiple chemical sensitivities in laborers after acute gasoline fume exposure in an underground tunneling operation. *Archives of Environmental Health : An International Journal*, 53(3), 183–189.
- Eis, D., Helm, D., Mühlhous, 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>
- Fuhrman, C. (2014). Surveillance épidémiologique de la multimorbidité. *Revue bibliographique*. Saint-Maurice : institut de veille sanitaire.
- Haapanen, N., Miilunpalo, S., Pasanen, M., Oja, P., & Vuori, I. (1997). Agreement between questionnaire data and medical records of chronic diseases in middle-aged and elderly Finnish men and women. *American Journal of Epidemiology*, 145(8), 762-769.
- Halapy, E., & Parlor, M. (2013). The quantitative data. *Environmental sensitivities/Multiple chemical sensitivity (ES/MCS), Fibromyalgia (FM), Myalgic encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome (ME/CFS)*. Appendix to The Ontario Centre of excellence in environmental health business case. MEAO and Ontario Trillium Foundation. Consulté 24 janvier 2019, à l'adresse
- Hausteiner, C., Bornschein, S., Hansen, J., Zilker, T., & Förstl, H. (2005). Self-reported chemical sensitivity in Germany : a population-based survey. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 208(4), 271-278. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2005.03.006>

- Hausteiner, C., Mergeay, A., Bornschein, S., Zilker, T., & Förstl, H. (2006). New aspects of psychiatric morbidity in idiopathic environmental intolerances. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 48(1), 76-82.
- Hojo, S., Sakabe, K., Ishikawa, S., Miyata, M., & Kumano, H. (2009). Evaluation of subjective symptoms of Japanese patients with multiple chemical sensitivity using QEESI©. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 14(5), 267-275. <https://doi.org/10.1007/s12199-009-0095-8>
- International Programme on Chemical Safety (IPCS), Federal Ministry of Health (BMG), Federal Institute for Health Protection of Consumers, Veterinary Medicine (BGVV), & Federal Environmental Agency (UBA. (1996). Berlin Workshop : Conclusions and recommendations of a workshop on multiple chemicals sensitivities (MCS). *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 24 (suppl), S188 S189.
- Jason, L. A., Taylor, R. R., & Kennedy, C. L. (2000). Chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities in a community-based sample of persons with chronic fatigue syndrome-like symptoms. *Psychosomatic Medicine*, 62(5), 655–663.
- Jeong, I., Kim, I., Park, H. J., Roh, J., Park, J.-W., & Lee, J.-H. (2014). Allergic diseases and multiple chemical sensitivity in korean adults. *Allergy, asthma & immunology research*, 6(5), 409-414. <https://doi.org/10.4168/aaair.2014.6.5.409>
- Johansson, Å., Brämerson, A., Millqvist, E., Nordin, S., & Bende, M. (2005). Prevalence and risk factors for self-reported odour intolerance : the Skövde population-based study. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 78(7), 559-564. <https://doi.org/10.1007/s00420-005-0616-8>
- Katerndahl, D. A., Bell, I. R., Palmer, R. F., & 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>
- Kauffmann, F., Annesi-Maesano, I., Liard, R. al, Paty, E., Faraldo, B., Neukirch, F., & Dizier, M.-H. (2002). Construction et validation d'un questionnaire en épidémiologie respiratoire.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, 62(6), 593–602. <https://doi.org/doi.org/10.1001/archpsyc.62.7.768>
- Kreutzer, R., Neutra, R. R., & Lashuay, N. (1999). Prevalence of people reporting sensitivities to chemicals in a population-based survey. *American Journal of Epidemiology*, 150(1), 1-12.
- Kutsogiannis, D. J., & Davidoff, A. L. (2001). A multiple center study of multiple chemical sensitivity syndrome. *Archives of environmental health*, 56(3), 196-207. <https://doi.org/10.1080/00039890109604443>
- Lacour, M., Zunder, T., Schmidtke, K., Vaith, P., & Scheidt, C. (2005). Multiple chemical sensitivity syndrome (MCS)--suggestions for an extension of the U.S. MCS-case definition. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 208(3), 141-151. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2005.01.017>
- Lavergne, M. R., Cole, D. C., Kerr, K., & Marshall, L. M. (2010). Functional impairment in chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivity. *Can Fam Physician*, 9.

- Lax, M. B., & Henneberger, P. K. (1995). Patients with multiple chemical sensitivities in an occupational health clinic : presentation and follow-up. *Archives of Environmental Health : An International Journal*, 50(6), 425–431.
- Levallois, P., Neutra, R., Lee, G., & Hristova, L. (2002). Study of self-reported hypersensitivity to electromagnetic fields in California. *Environmental health perspectives*, 110(Suppl 4), 619.
- Levin, A. S., & Byers, V. S. (1987). Environmental illness : a disorder of immune regulation. *Occupational Medicine (Philadelphia, Pa.)*, 2(4), 669-681.
- Magnavita, N. (2001). Cacosmia in healthy workers. *British journal of medical psychology*, 74(1), 121–127.
- Manabe, R., Kunugita, N., Katoh, T., Kuroda, Y., Akiyama, Y., Yamano, Y., ... Arashidani, K. (2008). Questionnaire survey of workers in specific buildings regarding multiple chemical sensitivity. *Nihon eiseigaku zasshi. Japanese journal of hygiene*, 63(4), 717–723.
- McKeown-Eyssen, G. E., Baines, C. J., Marshall, L. M., Jazmaji, V., & Sokoloff, E. R. (2001). Multiple chemical sensitivity : discriminant validity of case definitions. *Archives of Environmental Health : An International Journal*, 56(5), 406–412.
- Meggs, W. J., Dunn, K. A., Dunn, K. A., Goodman, P. E., & Davidoff, A. L. (1996). Prevalence and Nature of Allergy and Chemical Sensitivity in a General Population. *Archives of Environmental Health : An International Journal*, 51(4), 275-282.
<https://doi.org/10.1080/00039896.1996.9936026>
- Miller, C. S., & Prihoda, T. J. (1999). The Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI) : a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicology and Industrial Health*, 15(3-4), 370-385.
<https://doi.org/10.1177/074823379901500311>
- National Research Council. (1992). Multiple chemical sensitivities : Addendum to biologic markers in immunotoxicology (National Research Council). National Academies Press.
- Nethercott, J. R., Davidoff, L. L., Curbow, B., & Abbey, H. (1993). Multiple chemical sensitivities syndrome : Toward a working case definition. *Archives of Environmental Health*, 48(1), 19-26.
<https://doi.org/10.1080/00039896.1993.9938389>
- Palmquist, E. (2017). Environmental intolerance : psychological risk and health factors. Consulté à l'adresse <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:umu:diva-130289>
- Palmquist, E., Claeson, A.-S., Neely, G., Stenberg, B., & 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>
- Randolph, T. G. (1962). Human ecology and susceptibility to the chemical environment. *Human Ecology and Susceptibility to the Chemical Environment*. Consulté à l'adresse <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19631401879>
- Rest, K. M. (1992). Advancing the Understanding of Multiple Chemical Sensitivity (MCS) : Overview and Recommendations from an Aoec Workshop. *Toxicology and Industrial Health*, 8(4), 1-13.
<https://doi.org/10.1177/074823379200800401>

- Saito, M., Kumano, H., Yoshiuchi, K., Kokubo, N., Ohashi, K., Yamamoto, Y., ... Kuboki, T. (2005). Symptom Profile of Multiple Chemical Sensitivity in Actual Life : *Psychosomatic Medicine*, 67(2), 318-325. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000155676.69030.28>
- Sareen, J., Cox, B. J., Stein, M. B., Afifi, T. O., Fleet, C., & Asmundson, G. J. (2007). Physical and mental comorbidity, disability, and suicidal behavior associated with posttraumatic stress disorder in a large community sample. *Psychosomatic medicine*, 69(3), 242–248.
- Shiffman, S., Stone, A. A., & Hufford, M. R. (2008). Ecological momentary assessment. *Annual Review of Clinical Psychology*, 4, 1-32.
- Shusterman, D. (1992). Critical review : the health significance of environmental odor pollution. *Archives of Environmental Health : An International Journal*, 47(1), 76–87.
- Slotkoff, A. T., Radulovic, D. A., & Clauw, D. J. (1997). The relationship between fibromyalgia and the multiple chemical sensitivity syndrome. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 26(5), 364 367.
- Skovbjerg, S., Berg, N. D., Elberling, J., & Christensen, K. B. (2012). Evaluation of the Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory in a Danish Population. *Journal of Environmental and Public Health*, 2012, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2012/304314>
- Skovbjerg, S., Christensen, K. B., Ebstrup, J. F., Linneberg, A., Zachariae, R., & Elberling, J. (2015). Negative affect is associated with development and persistence of chemical intolerance : A prospective population-based study. *Journal of Psychosomatic Research*, 78(5), 509-514. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.02.005>
- Statistique Canada. (2015, juin 17). Canadian Community Health Survey 2014. Consulté à l'adresse <https://www150.statcan.gc.ca/n1/daily-quotidien/150617/dq150617b-eng.pdf>
- Terr, A. I. (1986). Environmental illness. A clinical review of 50 cases. *Archives of Internal Medicine*, 146(1), 145-149.
- Thomson, G., McCourtie, D., Woodward, W., Day, J., Evers, S., & Gerrard JW. (1985). Report of The Ad Hoc Committee on Environmental Hypersensitivity Disorders W/Appendices. Consulté à l'adresse <https://ages.ca/sites/default/files/thomsonreport1985ocr.pdf>
- Thuesen, B. H., Cerqueira, C., Aadahl, M., Ebstrup, J. F., Toft, U., Thyssen, J. P., ... Linneberg, A. (2014). Cohort Profile : the Health2006 cohort, research centre for prevention and health. *International Journal of Epidemiology*, 43(2), 568-575. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt009>
- Tran, M. T. D., Elberling, J., Skovbjerg, S., Berg, N. D., Søsted, H., Johansen, J. D., & Lysdal, S. H. (2013). Chemical Intolerance among Hairdressers in Denmark. *PLoS ONE*, 8(8), e71241. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071241>
- Valderas, J. M., Starfield, B., Sibbald, B., Salisbury, C., & Roland, M. (2009). Defining comorbidity : implications for understanding health and health services. *The Annals of Family Medicine*, 7(4), 357–363.

Annexe 1

**Prévalence de la fibromyalgie, de la sensibilité
aux agresseurs chimiques et du syndrome
de fatigue chronique chez les 12 ans et plus
au Québec en 2001, 2003, 2005 et 2010**

Rédigé par : Magalie Canuel, Pierre Lajoie et Denis Hamel, novembre 2016

Cette annexe présente les prévalences au Québec de certaines maladies chroniques, soit la fibromyalgie (FM), la sensibilité aux agresseurs chimiques (SCM) et le syndrome de fatigue chronique (SFC) de 2000 à 2010 chez les personnes âgées de 12 ans et plus.

Sources de données

Les données proviennent des *Enquêtes sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC)* réalisées auprès des personnes de 12 ans et plus dans les ménages privés. Les ESCC sont des enquêtes transversales menées par Statistique Canada, qui visent à recueillir des renseignements sur l'état de santé et ses déterminants. Le mode de collecte de données pour ces enquêtes est l'entrevue assistée par ordinateur, en face à face ou par téléphone (Institut de la statistique du Québec en collaboration avec l'Institut national de santé publique du Québec et le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, 2011).

Les données des cycles 2000-2001 (cycle 1.1), 2003 (cycle 2.1) et 2005 (cycle 3.1) ont été utilisées. À partir de 2007, l'ESCC est devenue annuelle et en continu, et les questions sur la FM, la SCM et la SFC ont été uniquement lors de la collecte de 2010.

Les statistiques de 2000 à 2005 ont été produites par l'Infocentre de santé publique à partir du fichier de microdonnées à grande diffusion de l'ESCC de Statistique Canada. Les statistiques pour l'année 2010 ont quant à elles été produites par le Bureau d'information et d'études en santé des populations (BIESP) de l'INSPQ à partir du fichier maître de l'ESCC de Statistique Canada.

Population à l'étude

L'ESCC est représentative de l'ensemble des personnes âgées de 12 ans et plus, et elle est conçue pour fournir des estimations représentatives à l'échelle provinciale, territoriale et régionale. Au Québec sont exclues les régions des Terres-Cries-de-la-Baie-James et du Nunavik. D'autres personnes sont exclues de l'enquête, mais ces populations ne comptent que pour 2 % de la population canadienne, par exemple les personnes vivant en institution et les membres à temps plein des Forces armées canadiennes (Institut de la statistique du Québec en collaboration avec l'Institut national de santé publique du Québec et le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, 2011).

Avant 2007, l'échantillon à l'échelle canadienne était d'environ 130 000 personnes, puisque la collecte de données était effectuée tous les 2 ans. Depuis 2007, la collecte se fait de façon continue avec un échantillon annuel d'environ 65 000 personnes (Institut de la statistique du Québec en collaboration avec l'Institut national de santé publique du Québec et le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, 2011). Le tableau 1 présente le nombre de répondants de l'échantillon québécois pour les quatre cycles à l'étude.

Tableau 1 Nombre de répondants au Québec pour quatre cycles de l'ESCC

Cycles	Nombre de répondants au Québec
2000-2001	22 012
2003	27 599
2005	29 165
2010	11 247

Variables à l'étude

Les trois maladies chroniques à l'étude sont la fibromyalgie (FM), la sensibilité aux agresseurs chimiques (SCM) et le syndrome de fatigue chronique (SFC). Les questions utilisées pour estimer la prévalence de ces maladies sont reproduites dans l'encadré 1. Il faut noter que le terme employé dans les questionnaires des ESCC en français est *sensibilité aux agresseurs chimiques*. S'il est postulé que le terme *agresseur chimique* a la même signification que *substance chimique*, cette appellation correspond au concept de sensibilité chimique multiple (SCM) et à son équivalent anglais *Multiple Chemical Sensitivity* (MCS). Dans le cadre des ESCC, la SCM représente un problème de santé chronique rapporté par le répondant, défini comme la sensibilité aux substances chimiques, et qui a été diagnostiqué par un professionnel de la santé.

La prévalence de ces trois maladies chroniques (FM, SCM et SFC) est étudiée selon les principaux facteurs sociodémographiques extraits du questionnaire. Les facteurs sociodémographiques retenus sont :

- l'âge et le sexe;
- la région sociosanitaire;
- le niveau de scolarité;
- l'indice du revenu présenté en quintile – le quintile 1 correspond au plus bas revenu);
- l'indice de défavorisation matérielle et sociale – le quintile 1 correspond au quintile le plus favorisé matériellement et socialement (Gamache *et al.*, 2010).

Encadré 1 Questions de l'ESCC sur la fibromyalgie, la sensibilité aux agresseurs chimiques et le syndrome de fatigue chronique pour les cycles de 2000-2001, de 2003, de 2005 et de 2010

CC_Q041	Rappelez-vous, nous sommes intéressés aux problèmes de santé diagnostiqués par un professionnel de la santé. Souffrez-vous de fibromyalgie? (oui, non)
CC_Q251	Rappelez-vous, nous sommes intéressés aux problèmes de santé diagnostiqués par un professionnel de la santé. Souffrez-vous du syndrome de fatigue chronique? (oui, non)
CC_Q261	Souffrez-vous de sensibilités aux agresseurs chimiques? (oui, non)

Analyses statistiques

La description des tests statistiques est présentée dans le guide spécifique de l'ESCC (Institut de la statistique du Québec en collaboration avec l'Institut national de santé publique du Québec et le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, 2011). Ce sont des tests classiques de comparaison de proportions, qui ont été effectués dans cette étude en utilisant les poids *bootstrap*. Comme proposé dans le guide de l'ESCC, les valeurs plus petites ou égales à 0,05 sont considérées comme statistiquement significatives.

Dans cette annexe, plusieurs proportions ont un coefficient de variation (C.V.) élevé. Les estimations doivent avoir un minimum de précision pour être diffusées et interprétées. Lorsque le C.V. est supérieur à 15 %, une note indique les proportions qui doivent être interprétées avec prudence (supérieur à 15 % et inférieur ou égal à 25 %). Les proportions dont le C.V. est supérieur à 25 % ne sont pas présentées.

Tableau 2 Proportion de la population de 12 ans et plus dans les ménages privés ayant reçu un diagnostic d'un professionnel de la santé pour un problème de santé chronique – Québec, 2000 à 2010

Problème de santé chronique	2000-2001		2003		2005		2010	
	Nombre ¹	% (IC 95 %)	Nombre ¹	% (IC 95 %)	Nombre ¹	% (IC 95 %)	Nombre ¹	% (IC 95 %)
Fibromyalgie								
Sexe								
Homme	F	F	14 700	0,5* (0,3 – 0,7)	17 300	0,5* (0,4 -0,7)	F	F
Femme	35 300	1,1 (0,8 – 1,4)	54 400	1,7 (1,3 – 2,0)	58 500	1,8 (1,5 – 2,1)	61 430	1,8 (1,4 – 2,3)
Groupe d'âge								
12 à 24 ans	F	F	F	F	F	F	F	F
25 à 44 ans	14 600	0,7 (0,5 – 0,9)	14 800	0,7* (0,5 - 0,9)	11 600	0,5* (0,4 – 0,7)	F	F
45 à 64 ans	21 400	1,1 (0,9 – 1,4)	37 100	1,9 (1,6 - 2,2)	47 100	2,2 (2,0 – 2,6)	50 160	2,2* (1,4 – 3,3)
65 ans et plus	F	F	14 300	1,5* (1,2 - 1,9)	14 500	1,5* (1,2 – 1,8)	16 540	1,5* (0,9 – 2,3)
Total	41 700	0,7 (0,5 – 0,8)	69 100	1,1 (0,9 – 1,3)	75 800	1,2 (1,0 – 1,4)	81 080	1,2 (0,9 – 1,6)
Sensibilité aux agresseurs chimiques								
Sexe								
Homme	52 800	1,7 (1,4 – 2,1)	51 600	1,7 (1,3 – 2,0)	49 400	1,6 (1,2 – 1,9)	66 370	2,0* (1,4- 2,7)
Femme	113 500	3,6 (3,1 – 4,1)	131 100	4,1 (3,5 – 4,6)	121 900	3,7 (3,3 – 4,2)	111 890	3,3 (2,7- 4,0)
Groupe d'âge								
12 à 24 ans	19 700	1,6* (1,2 - 2,0)	14 300	1,2* (0,9 - 1,5)	13 400	1,1* (0,8 - 1,4)	F	F
25 à 44 ans	56 000	2,5 (2,2 - 2,9)	52 000	2,4 (2,1 - 2,7)	45 800	2,1 (1,8 - 2,5)	43 440	2,1* (1,4- 2,9)
45 à 64 ans	67 400	3,6 (3,2 - 4,1)	84 200	4,2 (3,8 - 4,7)	77 100	3,7 (3,3 - 4,1)	79 670	3,5 (2,7- 4,4)
65 ans et plus	23 100	2,6 (2,1 - 3,2)	32 300	3,5 (3,0 - 4,0)	35 100	3,7 (3,2 - 4,2)	42 050	3,7* (2,4- 5,5)
Total	166 300	2,7 (2,4 – 3,0)	182 700	2,9 (2,5 – 3,2)	171 300	2,6 (2,4 – 2,9)	178 230	2,6 (2,2- 3,1)
Syndrome de fatigue chronique								
Homme	19 000	0,6 (0,4 -0,8)	31 700	1,0 (0,7 – 1,3)	29 800	0,9 (0,7 – 1,2)	36 160	1,1* (0,7- 1,6)
Femme	37 800	1,2 (0,9 – 1,5)	57 700	1,8 (1,4 – 2,1)	62 300	1,9 (1,6 – 2,2)	58 820	1,7 (1,3- 2,3)
Groupe d'âge								
12 à 24 ans	F	F	F	F	F	F	F	F

Tableau 2 Proportion de la population de 12 ans et plus dans les ménages privés ayant reçu un diagnostic d'un professionnel de la santé pour un problème de santé chronique – Québec, 2000 à 2010 (suite)

Problème de santé chronique	2000-2001		2003		2005		2010	
	Nombre ¹	% (IC 95 %)	Nombre ¹	% (IC 95 %)	Nombre ¹	% (IC 95 %)	Nombre ¹	% (IC 95 %)
Syndrome de fatigue chronique (suite)								
Groupe d'âge (suite)								
25 à 44 ans	19 000	0,9* (0,7 - 1,1)	21 800	1,0* (0,8 - 1,2)	22 300	1,0* (0,8 - 1,3)	28 540	1,4* (0,8- 2,3)
45 à 64 ans	27 600	1,5 (1,2 - 1,8)	41 000	2,1 (1,8 - 2,4)	45 000	2,1 (1,9 – 2,5)	36 290	1,6* (1,1- 2,3)
65 ans et plus	F	F	20 100	2,2* (1,8 - 2,6)	19 800	2,1 (1,7 – 2,5)	26 760	2,4* (1,6- 3,4)
Total	56 800	0,9 (0,7 – 1,1)	89 300	1,4 (1,2 – 1,6)	92 100	1,4 (1,2 – 1,6)	94 990	1,4 (1,1- 1,8)

* Coefficient de variation supérieur à 15 % et inférieur ou égal à 25 %. La valeur doit être interprétée avec prudence.

F : Le coefficient de variation est supérieur à 25 %. La statistique ne peut pas être présentée.

Population estimée (arrondie à la centaine).

Source de données : Les statistiques de 2000 à 2005 ont été produites le 2 janvier 2014 par l'Infocentre de santé publique à partir du fichier de microdonnées à grande diffusion de l'*Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes* (ESCC de Statistique Canada. Les statistiques pour l'année 2010 ont été produites entre avril et mai 2014 par le Bureau d'information et d'études en santé des populations à partir du fichier maître de l'*Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes* (ESCC) de Statistique Canada.

Tableau 3 Proportion de la population de 12 ans et plus dans les ménages privés ayant reçu un diagnostic d'un professionnel de la santé pour un des trois problèmes de santé chronique – Québec, 2010

Problème de santé chronique	2010	
	Nombre ^A	% (IC 95 %)
Fibromyalgie ou sensibilité aux agresseurs chimiques ou syndrome de fatigue chronique		
Sexe		
Homme	114 030	3,4 (2,6 – 4,4)
Femme	193 500	5,7 (4,8 – 6,5)
Groupe d'âge		
12 à 24 ans	16 900	1,4* (0,8 – 2,2)
25 à 44 ans	71 150	3,4 (2,5 – 4,5)
45 à 64 ans	142 750	6,2 (5,0 – 7,6)
65 ans et plus	76 770	6,8 (5,2 – 8,6)
Total	307 460	4,6 (4,0 – 5,2)

* Coefficient de variation supérieur à 15 % et inférieur ou égal à 25 %. La valeur doit être interprétée avec prudence.

^A Population estimée (arrondie à la centaine).

Source de données : Les statistiques pour l'année 2010 ont été produites entre avril et mai 2014 par le Bureau d'information et d'études en santé des populations à partir du fichier maître de l'*Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes* (ESCC), Statistique Canada.

Tableau 4 Proportion de la population de 12 ans et plus dans les ménages privés ayant reçu un diagnostic d'un professionnel de la santé pour un problème de santé chronique, selon la région sociosanitaire –Québec, 2005

Région sociosanitaire	Fibromyalgie		Sensibilité aux agresseurs chimiques		Syndrome de fatigue chronique	
	Nombre ^A	% (IC 95 %) ^B	Nombre ^A	% (IC 95 %) ^B	Nombre ^A	% (IC 95 %) ^B
01 Bas-Saint-Laurent	3 200	1,8* (1,4 – 2,3)	5 100	2,9 (2,4 - 3,6)	3 500	2,0* (1,6 - 2,5)
02 Saguenay–Lac-Saint-Jean	F	F	F	F	F	F
03 Capitale-Nationale	9 200	1,6* (1,1 – 2,3)	16 700	2,9* (2,2 - 3,7)	F	F
04 Mauricie et Centre-du-Québec	F	F	12 800	3,1* (2,3 - 4,0)	10 000	2,4* (1,7 - 3,3)
05 Estrie	F	F	7 000	2,7* (1,9 - 3,8)	F	F
06 Montréal	18 400	1,1* (0,9 – 2,1)	42 200	2,6 (2,2 - 3,1)	28 200	1,7 (1,4 - 2,1)
07 Outaouais	F	F	14 100	4,8* (3,7 - 6,2) (+)	F	F
08 Abitibi-Témiscamingue	F	F	3 200	2,6* (1,8 - 3,7)	F	F
09 Côte-Nord	F	F	F	F	F	F
11 Gaspésie–Îles-de-la-Madeleine	F	F	F	F	F	F
12 Chaudière-Appalaches	F	F	10 200	3,0* (2,0 - 3,3)	F	F
13 Laval	F	F	8 300	2,6* (2,0 - 3,3)	4 900	1,6* (1,1 - 2,1)
14 Lanaudière	F	F	F	F	F	F
15 Laurentides	F	F	14 700	3,4* (2,6 - 4,4)	F	F
16 Montérégie	F	F	25 400	2,2* (1,6 - 2,8)	F	F
Total	75 800	1,2 (1,0 – 1,4)	171 300	2,6 (2,4 – 2,9)	92 100	1,4 (1,2 – 1,6)

* Coefficient de variation supérieur à 15 % et inférieur ou égal à 25 %. La valeur doit être interprétée avec prudence.

F : Le coefficient de variation est supérieur à 25 %. La statistique ne peut pas être présentée.

^A Population estimée (arrondie à la centaine).

^B Les régions dont la proportion est significativement supérieure à celle du reste du Québec sont identifiées par un (+), tandis qu'un (-) identifie les régions qui sont significativement inférieures au reste du Québec (au seuil de 5 %).

Source de données : Rapport produit le 2 janvier 2014 par l'Infocentre de santé publique à partir du fichier de microdonnées à grande diffusion de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) de Statistique Canada.

Tableau 5 Proportion de la population de 12 ans et plus dans les ménages privés ayant reçu un diagnostic d'un professionnel de la santé pour un problème de santé chronique, selon le revenu – Québec, 2000-2001 à 2010

Problème de santé chronique	Quintile1 (inférieur) % (IC 95 %)	Quintile 2 % (IC 95 %)	Quintile 3 % (IC 95 %)	Quintile 4 % (IC 95 %)	Quintile 5 (supérieur) % (IC 95 %)	Test de comparaison ^A
Fibromyalgie						
2000-2001	Non significatif					p = 0,0580
2003	F	F	1,6* (1,3 - 2,0)	0,9* (0,7 - 1,1)	F	p = 0,0285
2005	Non significatif					p = 0,3686
2010	Non significatif					p = 0,2887
Sensibilité aux agresseurs chimiques						
2000-2001	4,1* (3,1 - 5,4)	3,9 (3,2 - 4,8)	2,4 (2,0 - 2,8)	2,5 (2,2 - 2,9)	2,2* (1,7 - 2,7)	p = 0,0057
2003	F	3,6* (2,8 - 4,4)	3,7 (3,2 - 4,2)	2,7 (2,4 - 3,1)	2,2* (1,8 - 2,6)	p = 0,0290
2005	Non significatif					p=0,3590
2010	5,1* (3,6 - 6,9)	1,9* (1,2 - 2,8)	3,2* (2,0 - 4,8)	1,9* (2,0 - 4,8)	2,0* (1,3 - 3,0)	p = 0,0003
Syndrome de fatigue chronique						
2000-2001	2,6* (1,8 - 3,6)	1,8* (1,3 - 2,4)	0,9* (0,7 - 1,2)	0,8* (0,6 - 1,1)	F	p = < 0,0001
2003	F	2,5* (1,9 - 3,2)	2,5 (2,1 - 3,0)	0,9* (0,7 - 1,2)	F	p = <0,0001
2005	2,4 (2,0 - 2,8)	1,4* (1,1 - 1,7)	1,2* (0,9 - 1,6)	1,1* (0,8 - 1,4)	F	p = < 0,0001
2010	2,8* (2,0- 4,0)	2,0* (1,2- 3,2)	F	F	F	p = 0,0003
Fibromyalgie ou sensibilité aux agresseurs chimiques ou syndrome de fatigue chronique^B						
2010	8,0 (6,3 - 10,0)	4,5* (3,2 - 6,0)	4,8* (3,3 - 6,6)	3,8* (2,2 - 6,1)	3,0* (2,1 - 4,2)	p=0,0003

^A Test du chi carré au seuil 5 %.

^B La prévalence combinée d'au moins un des trois problèmes de santé est disponible seulement que pour l'année 2010.

* Coefficient de variation supérieur à 15 % et inférieur ou égal à 25 %. La valeur doit être interprétée avec prudence.

F : Le coefficient de variation est supérieur à 25 %. La statistique ne peut pas être présentée.

Source de données : Les statistiques de 2000 à 2005 ont été produites le 2 janvier 2014 par l'Infocentre de santé publique à partir du fichier de microdonnées à grande diffusion de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) de Statistique Canada. Les statistiques pour l'année 2010 ont été produites entre avril et mai 2014 par le Bureau d'information et d'études en santé des populations à partir du fichier maître de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) de Statistique Canada.

Tableau 6 Proportion de la population de 12 ans et plus dans les ménages privés ayant reçu un diagnostic d'un professionnel de la santé pour un problème de santé chronique, selon la scolarité – Québec, 2000-2001 à 2010

Problème de santé chronique	Moins qu'un diplôme d'études secondaires % (IC 95 %)	Diplôme d'études secondaires % (IC 95 %)	Certaines études postsecondaires % (IC 95 %)	Diplôme d'études postsecondaires % (IC 95 %)	Test de comparaison ^A
Fibromyalgie					
2000-2001	Non significatif				p = 0,1669
2003	Non significatif				p = 0,6104
2005	Non significatif				p = 0,2502
2010	Non significatif				P = 0,3035
Sensibilité aux agresseurs chimiques					
2000-2001	2,3 (2,0 – 2,6)	2,4* (1,9 – 3,1)	F	3,2 (2,9 – 3,6)	p = 0,0169
2003	Non significatif				p = 0,5265
2005	Non significatif				p = 0,2552
2010	Non significatif				P = 0,4255
Syndrome de fatigue chronique					
2000-2001	Non significatif				p = 0,1098
2003	Non significatif				p = 0,3364
2005	Non significatif				p = 0,9129
2010	Non significatif				p = 0,1049
Fibromyalgie ou sensibilité aux agresseurs chimiques ou syndrome de fatigue chronique ^B					
2010	Non significatif				p = 0,1179

^A Test du chi carré au seuil 5 %.

* Coefficient de variation supérieur à 15 % et inférieur ou égal à 25 %. La valeur doit être interprétée avec prudence.

F : Le coefficient de variation est supérieur à 25 %. La statistique ne peut pas être présentée.

Source de données : Les statistiques de 2000 à 2005 ont été produites le 2 janvier 2014 par l'Infocentre de santé publique à partir du fichier de microdonnées à grande diffusion de l'*Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes* (ESCC) de Statistique Canada. Les statistiques pour l'année 2010 ont été produites entre avril et mai 2014 par le Bureau d'information et d'études en santé des populations à partir du fichier maître de l'*Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes* (ESCC) de Statistique Canada.

Tableau 7 Proportion de la population de 12 ans et plus dans les ménages privés ayant reçu un diagnostic d'un professionnel de la santé pour un problème de santé chronique, selon l'indice de défavorisation matériel et social – Québec, 2010

Problème de santé chronique	Quintile 1 (plus favorisé) % (IC 95 %)	Quintile 2 % (IC 95 %)	Quintile 3 % (IC 95 %)	Quintile 4 % (IC 95 %)	Quintile 5 (plus défavorisé) % (IC 95 %)	Test de comparaison ^A
Fibromyalgie						
Indice de défavorisation matérielle	Non significatif				p = 0,5381	
Indice de défavorisation sociale	Non significatif				p = 0,8552	
Indice de défavorisation matérielle et sociale	Non significatif				p = 0,7400	
Sensibilité aux agresseurs chimiques						
Indice de défavorisation matérielle	Non significatif				P = 0,5719	
Indice de défavorisation sociale	Non significatif				p = 0,2037	
Indice de défavorisation matérielle et sociale	F	1,5* (0,9 – 2,2)	F	1,4* (0,8 – 2,3)	2,9* (1,7 – 4,5)	p = 0,0022
Syndrome de fatigue chronique						
Indice de défavorisation matérielle	Non significatif				p = 0,3674	
Indice de défavorisation sociale	F	F	1,9* (1,2 – 2,9)	F	F	p = 0,0051
Indice de défavorisation matérielle et sociale	F	1,5* (0,9 – 2,2)	F	1,4* (0,8 – 2,3)	2,9* (1,7 – 4,5)	p = 0,0078
Fibromyalgie ou sensibilité aux agresseurs chimiques ou syndrome de fatigue chronique						
Indice de défavorisation matérielle	Non significatif				p = 0,4503	
Indice de défavorisation sociale	2,9* (2,1 – 3,9)	4,8* (3,4 – 6,4)	4,4* (2,9 – 6,3)	4,2* (3,0 – 5,7)	6,2 (4,7 – 8,1)	p = 0,0287
Indice de défavorisation matérielle et sociale	3,4* (2,0 – 5,3)	5,4 (4,1 – 6,9)	3,7 (2,7 – 4,9)	3,2 (2,4 – 4,3)	7,2 (5,4 – 9,5)	p = 0,001

^A Test du chi carré ajusté, seuil de 5 %.

* Coefficient de variation supérieur à 15 % et inférieur ou égal à 25 %. La valeur doit être interprétée avec prudence.

F : Le coefficient de variation est supérieur à 25 %. La statistique ne peut pas être présentée.

Source de données : Les statistiques pour l'année 2010 ont été produites entre avril et mai 2014 par le Bureau d'information et d'études en santé des populations à partir du fichier maître de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) de Statistique Canada.

Tableau 8 Proportion de la population de 12 ans et plus dans les ménages privés ayant reçu un diagnostic d'un professionnel de la santé pour un problème de santé chronique, selon la présence d'un diagnostic d'asthme – Québec, 2010

	Prévalence de la fibromyalgie % (IC 95 %)	Prévalence de la sensibilité aux agresseurs chimiques % (IC 95 %)	Prévalence du syndrome de fatigue chronique % (IC 95 %)	Au moins un des 3 problèmes de santé ^A % (IC 95 %)
Chez les asthmatiques	3,0* (1,8- 4,7)	6,1* (4,1-8,6)	3,0* (1,7- 4,9)	9,7 (7,1 – 12,8)
Chez les non-asthmatiques	1,0* (0,7- 1,5)	2,3 (1,9-2,8)	1,3 (1,0- 1,6)	4,1 (3,5 – 4,8)
Test de comparaison ^B	Significatif (p=0,006)	Significatif (p = 0,001)	Significatif (p=0,027)	Significatif (p=0,0001)
Chez les personnes ayant eu des symptômes d'asthme ou des crises d'asthme au cours des 12 derniers mois	3,7* (2,0- 6,2)	8,3* (5,3-12,4)	4,6* (2,4- 7,9)	13,0 (9,0 – 18,1)
Chez les personnes n'ayant pas eu de symptômes d'asthme au cours des 12 derniers mois	1,1* (0,7- 1,5)	2,4 (1,9- 2,9)	1,3 (1,0- 1,6)	4,2 (3,6 - 4,8)
Test de comparaison ^B	Significatif (p = 0,009)	Significatif (p = 0,001)	Significatif (p=0,010)	Significatif (p=0,0001)
Total	1,2 (0,9 – 1,6)	2,6 (2,4 – 2,9)	1,4 (1,2 – 1,6)	4,6 (4,0 – 5,2)

^A Les trois problèmes de santé sont : la fibromyalgie, la sensibilité aux agresseurs chimiques et le syndrome de fatigue chronique.

^B Test du chi carré ajusté, seuil de 5 %.

* Coefficient de variation supérieur à 15 % et inférieur ou égal à 25 %. La valeur doit être interprétée avec prudence.

Source de données : Les statistiques pour l'année 2010 ont été produites entre avril et mai 2014 par le Bureau d'information et d'études en santé des populations à partir du fichier maître de l'*Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes* (ESCC) de Statistique Canada.

Résumé des résultats

Plusieurs des statistiques estimées ont un coefficient de variation élevé. Les comparaisons doivent se faire avec prudence, puisque les intervalles de confiance sont grands et il est donc plus difficile de déterminer s'il y a effectivement une différence entre les groupes comparés.

Selon l'âge et le sexe

La prévalence de SCM rapportée varie de 2,6 % à 2,9 % de 2001 à 2010 (tableau 2). En général, la prévalence la plus élevée est dans le groupe des 45 à 64 ans, sauf pour les années 2005 et 2010, où la prévalence est similaire au groupe des 65 ans et plus.

De 2001 à 2010, la prévalence de SCM était plus de deux fois plus élevée chez les femmes sauf en 2010 où elle était de 3,3 % comparativement à environ 2,0 % chez les hommes.

La proportion de personnes ayant reçu un diagnostic pour l'un des trois problèmes, soit la SCM, la FM et le SFC, au Québec, en 2010, était de 4,6 % (tableau 3). Comme pour la SCM, la prévalence est plus élevée chez les femmes. Toutefois, la prévalence de l'un de ces trois problèmes croît avec l'âge et est plus élevée chez les 45 à 64 ans (6,2 %) et chez les 65 ans et plus (6,8 %).

Selon les régions sociosanitaires

Même si cette statistique doit être interprétée avec prudence, les résultats de 2005 indiquent que l'Outaouais est la seule région sociosanitaire où une prévalence (4,8 %) de SCM significativement supérieure à celle du Québec – 2,6 % (tableau 4) est observée.

Selon certaines autres caractéristiques sociodémographiques

L'influence du niveau sociodémographique sur la prévalence de la SCM a été étudiée selon trois variables : le revenu du ménage, la scolarité et l'indice de défavorisation matérielle et sociale. La prévalence de la SCM la plus élevée touche les personnes qui appartiennent au quintile inférieur en ce qui concerne le revenu du ménage (tableau 5). En 2000-2001, les résultats suggèrent une relation de la prévalence de la SCM inversement proportionnelle au revenu du ménage. Toutefois, cette relation est moins évidente en 2010 de par une plus grande variabilité des estimations.

Les résultats ne permettent pas de déterminer s'il y a une association entre la prévalence de SCM et le niveau de scolarité (tableau 6). La prévalence la plus élevée de SCM et de SFC seuls est attribuée aux personnes qui appartiennent au quintile le plus défavorisé sur le plan matériel et social (tableau 7). La prévalence la plus élevée de l'un ou l'autre de ces trois problèmes de santé (FM ou SCM ou SFC) est aussi attribuée au même groupe.

Selon la présence d'asthme

La prévalence de SCM est deux fois plus élevée (6,1 % comparativement à 2,3 %) chez les personnes ayant des antécédents d'asthme diagnostiqué (tableau 8), et elle est trois fois plus élevée (8,3 % comparativement à 2,4 %) chez les personnes qui ont eu des manifestations d'asthme au cours des 12 mois précédents. L'influence de l'asthme sur la prévalence de FM et de SFC est similaire. Il faut souligner que la prévalence d'au moins un des trois problèmes de santé atteint 13,0 % chez ceux qui ont eu des manifestations d'asthme au cours des 12 derniers mois.

Références

Institut de la statistique du Québec en collaboration avec l'Institut national de santé publique du Québec et le ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec. *Guide spécifique des aspects méthodologiques des données d'enquêtes sociosanitaires du Plan commun de surveillance – Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes cycles 1.1, 2.1, 3.1 et 2007-2008*. Québec; Gouvernement du Québec, 2011, 103 p.

Gamache, P., Pampalon, R., Hamel, D. (2010). *Guide méthodologique : L'indice de défavorisation matérielle et sociale : en bref*. Institut national de santé publique, Québec, 1-8.

Chapitre 4

Hypothèse génétique

Table des matières du chapitre 4

Liste des tableaux.....	143
Liste des figures.....	145
4 Hypothèse génétique.....	147
4.1 Fondements de l'hypothèse génétique.....	147
4.2 Génétique et biotransformation.....	148
4.3 Biotransformation des produits chimiques	149
4.3.1 Métabolisme des xénobiotiques : un processus en 2 phases.....	150
4.3.2 Gènes et enzymes examinés dans les études portant sur la SCM	152
4.4 Présentation des études et analyse critique des résultats.....	160
4.4.1 Description des études et de leur conclusion.....	160
4.4.2 Analyse critique des résultats	172
4.4.3 Synthèse des protocoles et des résultats des études présentée sous forme de tableaux.....	173
4.5 Discussion.....	187
4.6 Bibliographie.....	189

Liste des tableaux

Tableau 1	Définitions de termes associés à la génétique tirées de Klug <i>et al.</i> (2006)	148
Tableau 2	Principales enzymes de phase I et réactions associées	151
Tableau 3	Principales enzymes de phase II et réactions associées	152
Tableau 4	Gènes sélectionnés pour l'analyse de leur activité transcriptionnelle	169
Tableau 5	Caractéristiques des études analysées (partie 1)	173
Tableau 6	Résultats des études rapportées (partie 1)	175

Liste des figures

Figure 1	Effets de différents génotypes NOS2A C2087T (Ser608Leu) sur les niveaux de nitrite/nitrate des patients MCS/IEI (MCS = 170; SMCS = 108; FM/CFS = 89), séparés et témoins (témoins : <i>N</i> = 196).....	166
Figure 2	Effets de différents génotypes NOS3 – 786T > C génotypes (TT, TC, CC) – sur les niveaux plasmatiques de nitrite/nitrate chez les patients MCS/IEI (MCS = 170; SMCS = 108; FM/CFS = 89), séparés et chez les témoins (<i>controls</i> : <i>N</i> = 196).....	167
Figure 3	Graphique représentant le rapport d’expression relative des gènes chez les SCM non exposés par rapport aux témoins sains non exposés.....	170
Figure 4	Niveaux relatifs (moyenne + 1 écart-type) de l’expression des gènes IL-1 β , IL-6, IL-10, NFK β , TRPV1, TRPV4, COMT et ASAH1 chez le groupe SCM et le groupe témoin, mesurés 15 minutes avant l’exposition au n-butanol (TP1), 15 minutes postexposition (TP2) et 4 heures après l’exposition à ce produit (TP3).....	171

4 Hypothèse génétique

4.1 Fondements de l'hypothèse génétique

L'hypothèse d'une origine génétique du syndrome SCM repose sur le postulat que les personnes qui en souffrent auraient en commun des caractéristiques génétiques, héréditaires ou acquises, qui les prédisposeraient à développer une intolérance aux substances chimiques présentes dans leur environnement à des doses d'exposition beaucoup plus faibles que celles tolérées par la majorité des êtres humains. Chez ces sujets, selon cette hypothèse, des caractéristiques génétiques particulières altéreraient l'expression de gènes impliqués dans les systèmes de défense contre l'effet toxique des produits chimiques au point d'induire des changements métaboliques qui les rendraient susceptibles de développer ce syndrome. Les enzymes ainsi produites par un ou plusieurs de ces gènes ne joueraient pas leur rôle de façon adéquate comparativement aux porteurs de gènes dits normaux pour ces mêmes enzymes.

En s'appuyant sur la connaissance de l'existence de plusieurs polymorphismes génétiques bien connus dans les domaines de la pharmacologie et la toxicologie, affectant l'activité des enzymes impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques (substances étrangères à l'organisme), une équipe de chercheurs ontariens (McKeown-Eyssen *et al.*, 2004) a été la première à poser et à tester l'hypothèse qu'une prédisposition génétique chez les sujets souffrant de SCM pourrait impliquer une altération de l'activité de telles enzymes. Par la suite, plusieurs autres recherches ont été effectuées par diverses équipes dans le monde pour vérifier la plausibilité d'une telle hypothèse en analysant l'impact du polymorphisme de plusieurs enzymes ayant un rôle clé dans la biotransformation (phase I et II) des xénobiotiques (Schnakenberg *et al.*, 2007; Povey *et al.*, 2007; Wiesmuller *et al.*, 2008; Eis *et al.*, 2005, 2008; Berg *et al.*, 2010; Fujimori *et al.*, 2012; Korkina *et al.*, 2009; DeLuca *et al.*, 2010, 2014).

En plus de l'hypothèse d'une altération de gènes de biotransformation impliqués dans la défense de l'organisme contre des effets potentiellement toxiques des substances chimiques, d'autres hypothèses ont été proposées impliquant des gènes ayant d'autres fonctions, soit des gènes impliqués dans la synthèse et la régulation d'enzymes jouant un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie oxydative de l'organisme (certaines enzymes productrices d'oxydants ou d'antioxydants), ainsi que des molécules impliquées dans le bon fonctionnement du système nerveux (ex. : des récepteurs pour les neuromodulateurs).

Les travaux permettant de vérifier le lien entre le syndrome SCM et la variation du polymorphisme de certains gènes qui codent des enzymes associées au maintien de l'homéostasie oxydative de l'organisme ont été réalisés par Wiesmuller *et al.* (2008), Berg *et al.* (2010), DeLuca *et al.* (2010, 2014 et 2015) et ceux en lien avec le système nerveux par Binkley *et al.* (2001), Eis *et al.* (2005; 2008), Wiesmuller *et al.* (2008) Berg *et al.* (2010) et Cui *et al.* (2013).

Les recherches des équipes citées au paragraphe précédent seront décrites et analysées dans le présent chapitre. Toutefois, avant de réaliser cette analyse, il apparaît important de fournir quelques notions de base sur les concepts de la génétique s'appliquant aux enzymes de biotransformation des xénobiotiques et des substances endogènes dans l'organisme. Par la suite, les gènes et les différents génotypes examinés par les auteurs de ces études visant à valider cette hypothèse seront décrits. Les travaux de ces chercheurs seront ensuite analysés. L'acquisition, même sommaire, des principes de base qui sous-tendent ces recherches devrait aider le lecteur à comprendre ces recherches (éléments étudiés, hypothèse de l'étude, protocole appliqué pour vérifier l'hypothèse, résultats) et l'analyse qui sera faite par la suite par les auteurs du présent rapport.

4.2 Génétique et biotransformation

Afin de faciliter la lecture de cette section, le tableau 1 présente des définitions de termes utilisés en génétique, science qui étudie les caractères héréditaires des individus, leur transmission au fil des générations et leurs variations (mutations).

Tableau 1 Définitions de termes associés à la génétique tirées de Klug *et al.* (2006)

Allèle	Une des versions d'un gène, qui se distingue ou non des autres allèles par ses effets phénotypiques.
Gamète	Cellule reproductrice spécialisée avec un nombre haploïde de chromosomes.
Gène	Unité physique fondamentale d'hérédité dont l'existence peut être confirmée par les variants alléliques codant un polypeptide (ARN, protéine, enzyme).
Génétique	Branche de la biologie qui traite de l'hérédité et de l'expression des caractères héréditaires.
Génome	Patrimoine génétique d'un organisme, comprenant l'ensemble de ses gènes.
Génotype	Constitution allélique ou génétique spécifique; souvent, composition allélique d'un gène ou d'un nombre de gènes limité.
Hétérozygote	Un individu avec des allèles différents à un ou à plusieurs loci. Ces individus produiront des gamètes différents et ne constituent donc pas des lignées pures.
Homozygote	Un individu portant des allèles identiques à un ou à plusieurs loci. Ces individus produisent des gamètes identiques et constituent donc des lignées pures.
Phénotype	Propriétés observables d'un individu qui sont contrôlées génétiquement, par exemple à l'échelle macroscopique (couleur des yeux), cellulaire (type sanguin) et moléculaire (intensité de l'activité d'une enzyme).

Dans la population, une grande variation interindividuelle est observée dans l'expression des enzymes de biotransformation des xénobiotiques. Cette variation est le résultat d'un polymorphisme génétique (génotypes différents) qui se reflète par des phénotypes différents au sein d'une même population.

Le concept de polymorphisme génétique désigne la coexistence de différentes formes que peut prendre un même gène, appelées allèles dans la population. Ces allèles sont le résultat de mutations du gène original survenues dans les générations antérieures et transférées de génération en génération. C'est un des éléments de la diversité génétique considéré comme facilitant l'adaptation des populations à leur environnement plus ou moins changeant au cours de l'évolution (Omaye, 2004). Ces mutations peuvent être dues à la suppression de la totalité du gène, au polymorphisme nucléotidique simple (SNP pour *Single Nucleotid Polymorphism*), à la suppression ou à l'insertion de fragments d'ADN dans le gène ou à la multiplication de copies de gènes.

L'allèle que l'on trouve le plus souvent chez les espèces du monde vivant, incluant l'humain, est dit « normal » et il est souvent appelé allèle de type sauvage. Cet allèle est responsable du phénotype qui sert de référence pour les comparaisons avec les autres phénotypes. Chaque nouvelle forme allélique est le résultat d'une mutation dans la région du gène correspondant à l'allèle de type sauvage. Ainsi, la forme allélique qu'une personne possède pour un gène donné lui confère un phénotype particulier pour l'expression de ce gène. Généralement dans une cellule, un même gène existe en deux exemplaires, occupant la même position sur chacun des deux chromosomes d'une

paire. Une copie de ce gène vient du père et l'autre, de la mère. Les deux copies de ce gène peuvent être porteuses d'allèles identiques ou d'allèles différents, ce qui constitue le génotype. Les personnes possédant deux allèles identiques pour un même gène sont dites homozygotes pour cet allèle alors que celles avec des allèles différents sont appelées hétérozygotes. Chez les hétérozygotes, un allèle peut être dominant par rapport à l'autre. Ce dernier allèle est alors récessif. Dans ce cas, le phénotype dépendra de l'allèle dominant plutôt que de l'allèle récessif.

Dans une population, un même gène peut contenir plusieurs formes alléliques. C'est le cas de plusieurs gènes impliqués dans la biotransformation de substances chimiques. Puisque certains allèles d'un même gène impliqués dans le métabolisme de substances toxiques ont une capacité de biotransformation plus importante que d'autres, les variantes alléliques sur les deux chromosomes (divers génotypes) se traduisent par divers phénotypes enzymatiques, soit une absence ou une déficience d'activité enzymatique ou encore une activité enzymatique améliorée par rapport au génotype de type sauvage. Ainsi, lorsque l'activité enzymatique spécifique des différents allèles d'un gène est connue, la population peut être classifiée en plusieurs phénotypes d'activité enzymatique. Toutefois, les proportions des diverses formes alléliques d'un gène dans la population peuvent varier selon l'ethnicité et la situation géographique, ce qui complique l'interprétation des études épidémiologiques en lien avec les effets du polymorphisme génétique dans diverses populations ou sous-populations.

4.3 Biotransformation des produits chimiques

La majorité des xénobiotiques (médicaments, additifs alimentaires, produits chimiques, etc.) et plusieurs substances endogènes, tels que l'acide arachidonique et des eicosanoïdes, le cholestérol, les acides biliaires, des hormones, des protéines, des glucides et des vitamines, subissent une biotransformation métabolique dans l'organisme, que la substance soit toxique ou non. En toxicologie et pharmacologie, les termes biotransformation et métabolisme sont synonymes.

La biotransformation d'un xénobiotique est un processus enzymatique qui induit un changement dans sa structure lui conférant des propriétés qui facilitent son excrétion à l'extérieur de l'organisme par les voies urinaires et biliaires. La nouvelle molécule résultant de cette transformation est appelée *métabolite*, alors que la molécule originale ayant subi la transformation est appelée *molécule mère*. Le métabolite diffère de la molécule mère par sa grosseur, sa configuration, sa polarité et son activité biologique. Il est davantage polaire, moins liposoluble et plus actif que la molécule mère (Omaye, 2004).

Dans le cas des molécules toxiques, le métabolisme joue généralement un rôle de réduction du potentiel toxique de la molécule originale (la substance mère) dans le but de la rendre inoffensive. Toutefois, avec certaines molécules, le métabolite peut acquérir un potentiel toxique plus important que celui de la substance mère. À titre d'exemple, un des métabolites des pesticides de la famille des organophosphorés, l'oxone d'un organophosphoré, est beaucoup plus toxique que la molécule originale. Ce métabolite réagit avec une enzyme essentielle au bon fonctionnement du système nerveux, l'acétylcholinestérase, et la rend inactive. En réalité, la biotransformation d'une substance toxique implique plusieurs réactions métaboliques se produisant en cascade ou en parallèle. Dans certains cas, un métabolite intermédiaire dont la durée de vie est courte peut être toxique (ex. : l'époxyde, un métabolite du benzo[a]pyrène, est un hydrocarbure potentiellement cancérigène). Généralement, les métabolites intermédiaires subissent rapidement une transformation qui les rend non toxiques. Ainsi, le potentiel toxique d'une substance absorbée dépend de plusieurs facteurs, de sa toxicité intrinsèque, du temps de sa biotransformation en métabolites, du potentiel toxique des métabolites qui en résultent, de la vitesse d'excrétion de cette substance et de celle de ses

métabolites. Par exemple, dans le cas où une substance toxique est biotransformée en un métabolite non toxique, plus le processus de biotransformation est rapide, moins le risque d'effets toxiques de la substance mère sera important. En revanche, si c'est le métabolite qui est toxique, plus le métabolisme est rapide et plus l'élimination du métabolite hors de l'organisme est lente, plus le risque d'effets toxiques est grand. Évidemment, dans les deux cas, le risque est fonction de l'importance de la dose de la substance mère absorbée.

Le métabolisme des substances toxiques se produit principalement dans le foie et, dans une moindre mesure, dans les tissus et les organes constituant les voies d'entrée (poumons, épiderme, tube digestif) et de sortie (reins) de l'organisme. Ainsi, les enzymes qui métabolisent les xénobiotiques avec lesquels les individus entrent en contact sont présentes au niveau des organes les mieux placés pour protéger des effets toxiques. Au cours de l'évolution, chez les mammifères, la nature semble avoir favorisé le développement de ces enzymes comme moyen de défense contre les substances toxiques présentes dans la nourriture et l'environnement avec lesquelles l'organisme des individus entre en contact.

4.3.1 MÉTABOLISME DES XÉNOBIOTIQUES : UN PROCESSUS EN 2 PHASES

Cette sous-section présente quelques généralités sur les mécanismes utilisés par les cellules de ces organes (foie, tube digestif, poumons, reins, épiderme) dont la fonction principale est de se débarrasser des substances étrangères à l'organisme humain, substances qui pourraient lui être défavorables (substances chimiques organiques et inorganiques et métaux lourds potentiellement toxiques) ou de les éliminer, et d'éliminer des substances endogènes qui résultent du métabolisme de protéines, de lipides, de glucides et d'hormones dont l'organisme n'a plus besoin. Il faut noter que ces généralités se trouvent dans bon nombre d'ouvrages de référence en toxicologie ou en pharmacologie, vendus notamment sur Internet.

En général, le métabolisme des substances toxiques se déroule en deux phases. Les réactions de la phase I sont présentées dans le tableau 2. Ces réactions sont de trois types : oxydation, réduction et hydrolyse. Celles de la phase II, qui se réfèrent à des réactions dites de conjugaison, sont présentées dans le tableau 3. Il faut préciser que les enzymes impliquées dans la biotransformation des xénobiotiques peuvent généralement métaboliser plusieurs substrats. Ainsi, une enzyme peut métaboliser, à des degrés divers, plusieurs substances toxiques. De plus, une substance toxique peut être métabolisée par plus d'une enzyme et ainsi produire plusieurs métabolites différents.

Durant la phase I, les substances mères acquièrent des groupements réactifs tels que OH, NH₂, COOH et SH pour devenir des métabolites qui, grâce à la présence de ces groupements peuvent subir les réactions de la phase II. Le métabolisme de la phase II conjugue des métabolites de la phase I (molécules activées) avec des substrats très hydrophiles pour en faciliter l'excrétion. Les principaux systèmes enzymatiques métabolisant les xénobiotiques appartiennent aux familles des transférases et sont présentés au tableau 3 **Erreur ! Source du renvoi introuvable**. Ces enzymes catalysent la réaction entre une fonction nucléophile présente sur le métabolite de la phase I et un substrat hydrosoluble électrophile. Par ces réactions, selon la structure des métabolites produits en phase I, ceux-ci se lient à des molécules endogènes, soit à une molécule de sulfate, d'acide glucuronique, d'un groupe acétyle ou de glutathion. Au cours de la phase II, un métal peut subir une réaction de méthylation (ex. : le mercure inorganique devient du méthylmercure). Si la molécule mère possède déjà un groupement réactif, elle subira directement une réaction de phase II sans transiter par la phase I.

Tableau 2 Principales enzymes de phase I et réactions associées

Enzymes	Réactions
<p>Les enzymes monooxygénases cytochromes P450 (CYP), famille d'enzymes appelée le système « oxydases à fonction mixte » (ou MFO pour <i>Mixed Function Oxidases</i>).</p>	<p>Oxydation</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hydroxylation aliphatique ■ Hydroxylation aromatique ■ Époxydation ■ N,O,S désalkylation ■ Désamination oxydative ■ N, S oxydation ■ Désulfuration ■ Déshalogénéation oxydative
<p>Les enzymes des monooxygénases flaviniques (ou FMO pour <i>Flavin-Containing Monooxygenase</i>).</p>	<p>Oxydation</p> <p>Les FMO sont principalement impliquées dans l'oxydation des composés azotés, soufrés ou phosphorés.</p>
<p>Les alcools et les aldéhydes déshydrogénases (ADH et ALDH).</p>	<p>Oxydation</p> <p>Ces systèmes d'oxydoréduction sont présents dans de nombreux organes. Ils catalysent l'oxydation de fonctions alcool en aldéhydes ou en cétones, puis en acides carboxyliques.</p>
<ul style="list-style-type: none"> ■ Estérases (arylestérases, carborylestérases, cholinestérases et acétylestérases) ■ Amidases ■ Époxyde hydrolase ■ Prostaglandine synthase (PGS) ■ Molydenum hydroxylase ■ DDT-dexydrochorinase 	<p>Hydrolyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ de l'éthanol ■ d'esters ■ d'amides ■ d'époxydes ■ de prostaglandines ■ du molybdène ■ du dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Nitroréductase ■ Azoréductase ■ Cytochrome P450 réductase ■ Quinone réductase ■ Carbonyl réductase ■ Glutathion réductase (GR) ■ Méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) 	<p>Réduction des groupes chimiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ nitro ■ azo ■ quinone ■ lipides ■ 5,10-méthylène tétrahydrofolate en 5-méthyltétrahydrofolate
<ul style="list-style-type: none"> ■ Superoxyde dismutase (SOD) ■ Superoxyde réductase (SOR) ■ Catalase (CAT) ■ Glutathion peroxydase (GPx) ■ Glutathion réductase (GR) ■ Thioredoxine peroxydase (TRXo) ■ Thioredoxine reductase (TRXr) ■ Myéloperoxydase (MPO) 	<p>Réduction d'agents réactifs oxygénés (ARO) et azotés (ARN)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Oxygène ■ Anion superoxyde ■ Peroxyde d'hydrogène ■ Radical hydroxyle ■ Radical peroxy ■ Oxyde nitrique ■ Peroxynitrite ■ Ozone ■ Acide hypochloreux

Tableau 3 Principales enzymes de phase II et réactions associées

Enzymes	Réactions
Glucuronyltransférase (UGT)	Conjugaison glucuronide avec O, N, S, C
Sulfotransférase (SufT)	Conjugaison sulfate : sulfatation
N-acétyltransférase (NAT)	Acétylation
Glutathion transférase (GST)	Conjugaison glutathion
Amino acide transférase (AAT)	Conjugaison acide aminé
Méthyltransférase (COMT)	Méthylation

4.3.2 GÈNES ET ENZYMES EXAMINÉS DANS LES ÉTUDES PORTANT SUR LA SCM

Pour tester l'hypothèse d'une relation entre des variations particulières dans le polymorphisme des gènes enzymatiques impliqués dans la biotransformation des xénobiotiques et le risque de développer une SCM, plusieurs chercheurs ont vérifié s'il existait, pour divers types de gènes, des différences de fréquence des allèles et des génotypes (homozygotes ou hétérozygotes), ou des différences dans la concentration d'enzymes associées à ces génotypes, entre des groupes de sujets souffrant de SCM et des groupes témoins²⁵.

À ce jour, dans la littérature scientifique relative à l'étiologie de la SCM, les gènes de **phase I** étudiés sont :

- six gènes appartenant au système MFO²⁶, qui produisent une réaction d'oxydation, soit *CYP2E1*, *CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A4* et *CYP3A5* codant les enzymes correspondantes : les enzymes *CYP2E1*, *CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A4* et *CYP3A5*²⁷;
- deux gènes qui induisent une réaction d'hydrolyse, soit les gènes *PON1* et *PON2*. Ces gènes codent des enzymes de type estérase à réaction hydrolytique (des paraoxonases);
- le gène aldéhyde déshydrogénase 2 (*ALDH2*);
- le gène méthylène tétrahydrofolate réductase (*MTHFR*);
- le gène superoxyde dismutase 2 (*SOD2*).

Les enzymes de **phase II** étudiées sont :

- les gènes des glutathion S-transférases (GST), soit *GSTM1*, *GSTT1* et *GSTP1*;
- le gène de l'enzyme N-acétyltransférase (*NAT2*);
- le gène glucuronyltransférase (*UGT1A1*);
- le gène catéchol O-méthyltransférase (*COMT*).

²⁵ Le groupe témoin (*control group* en anglais) est celui qui ne reçoit pas le traitement étudié, mais qui va subir les mêmes influences en provenance des facteurs de confusion que le groupe traité. (Tiré de : <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/groupe%20control.htm>)

²⁶ Le système des *oxydases à fonctions mixtes* (MFO pour *Mixed Function Oxidases*) compose la famille des monooxygénases cytochromes P450 (CYP). Cette superfamille des cytochromes P450 humains comprend 57 gènes qui codent des enzymes jouant un rôle primordial dans la détoxification des xénobiotiques. Il est maintenant acquis qu'ils sont également impliqués dans le métabolisme de nombreux composés endogènes, tels que l'acide arachidonique et des eicosanoïdes, le cholestérol et les acides biliaires, des stéroïdes et la vitamine D (Guéguen *et al.*, 2006).

²⁷ Par convention, le nom des gènes est écrit en italique, et le nom des enzymes correspondantes, en caractères standards.

Parallèlement à ces gènes ou à ces enzymes de la biotransformation, d'autres gènes ont également été étudiés en raison de leur implication dans d'importants mécanismes physiologiques, tels ceux associés au système nerveux (le gène du récepteur CCK, le gène à l'origine du transport de la sérotonine 5HTT et le gène du récepteur de dopamine D4) et au maintien de l'homéostasie oxydative des cellules et tissus de l'organisme (les gènes *oxide nitrique synthases* – *NOS2*, *NOS3* et le gène superoxyde dismutase 2 – *SOD2*). Ce dernier gène, c'est-à-dire *SOD2*, est un gène de biotransformation de phase I, mais aux fins de la présente analyse, il est important de spécifier qu'il appartient à cette famille de gènes impliqués dans le maintien de l'homéostasie oxydative.

Pour chacun de ces gènes ou leurs enzymes correspondantes, l'existence d'un polymorphisme génétique (plusieurs variantes alléliques pour un même gène) et le rôle de ces gènes dans le métabolisme de certains médicaments ou d'agents chimiques nocifs de l'environnement ou endogènes ont été démontrés. Afin d'aider le lecteur à suivre la démarche analytique du présent écrit, voici un résumé de la littérature scientifique relative à chacun des gènes analysés par les auteurs de ces études, soit leur définition, leur fonction dans l'organisme, les génotypes et phénotypes connus en lien avec ces gènes ainsi que la distribution de ces génotypes dans la population.

4.3.2.1 Gènes de phases I

Les cytochromes P450

La majorité des gènes de phase I étudiés appartiennent à la grande famille des enzymes cytochromes P450 et sont des isoenzymes du système MFO²⁸. Ces isoenzymes sont des protéines ayant la même fonction enzymatique, mais une structure différente de certains acides aminés. Chaque isoenzyme, aussi appelée *isoforme*, est encodée par un gène spécifique, et pour certains de ces gènes, l'existence d'un polymorphisme génétique (plusieurs allèles par gène) a été démontrée. C'est le cas notamment pour les 5 CYP étudiés dans les études épidémiologiques sur la SCM.

À l'heure actuelle, plus de 300 isoformes de cytochromes P-450 sont connues, et ces isoformes sont classées en familles et en sous-familles²⁹. Parmi les 17 familles de CYP connues chez les mammifères, 4 sont directement impliquées dans le métabolisme (CYP 1 à 4). Chez l'homme, les enzymes CYP impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques (médicaments, agents nocifs de l'environnement, composants alimentaires) appartiennent aux familles 1, 2 et 3, alors que les autres enzymes possèdent des fonctions endogènes, codant principalement des dérivés de lipides, des prostaglandines, des acides gras et sont impliquées dans la synthèse des stéroïdes. En outre, plusieurs espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERN) sont formées comme sous-produits de l'oxydation des substances endogènes et exogènes par des CYP (voir ci-dessus).

Dans le foie, qui est le principal organe de biotransformation des xénobiotiques, les proportions des différents CYP sont connues : le CYP3A4 (20 à 50 %), le CYP2C8/9 (10 à 30 %), le CYP2D6 (2 à 6 %), le CYP2C19 (1 à 10 %), le CYP1A2 (1 à 13 %), le CYP2E1 (7 %) ainsi que les CYP2A6 et 4A (2 à 13 %). Ces CYP représentent plus de 90 % des enzymes impliquées dans le métabolisme oxydatif des médicaments (Guéguen *et al.*, 2006). Dans les études épidémiologiques portant sur le lien entre la SCM et le polymorphisme génétique, l'impact de quelques génotypes de ces différents CYP propres à la biotransformation des xénobiotiques, à l'exception de l'isoenzyme CYP1A2, a été étudié.

²⁸ *Mixed Function Oxidases*.ou *oxydases à fonction mixte*

²⁹ La nomenclature des cytochromes (CYP) traduit le classement d'un système enzymatique dans une famille (chiffre), sous-famille (lettre) et numéro de groupe (chiffre). Par exemple, le gène cytochrome CYP10A1 appartient à la famille 10, à la sous-famille A et au groupe 1. Il faut noter qu'un groupe d'experts est mandaté pour établir une nomenclature internationale des allèles de cytochromes humains (Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature : <http://www.cypalleles.ki.se/>). Ces experts ont le mandat d'élaborer un système unifié d'allèles de CYP et de mettre au point une base de données concernant ces allèles et des effets associés.

Les variantes génotypiques des CYP peuvent se traduire par divers phénotypes selon le degré d'activité enzymatique associé à un allèle en particulier. Les variantes suivantes sont trouvées :

- les métaboliseurs rapides – EM pour *extensive metabolizers* : individus ayant une capacité normale;
- les métaboliseurs intermédiaires – IM pour *intermediate metabolizers* : individus avec une activité enzymatique diminuée;
- les métaboliseurs lents – PM pour *poor metabolizers* : individus ayant une activité métabolique réduite ou nulle);
- les métaboliseurs ultrarapides – UM pour *ultrarapid metabolizers* : individus avec une activité métabolique plus élevée que la normale (Samer *et al.*, 2004).

+ En théorie, selon l'hypothèse d'une origine génétique de la SCM, les individus avec une activité métabolique plus élevée (UM) que la normale (EM) pour les isoenzymes CYP450 seraient plus à risque d'être sensibles aux substances dont les métabolites sont toxiques par rapport aux individus dont l'activité métabolique est normale (EM) ou faible (PM). Si c'est la substance mère qui est toxique, ce risque serait plus élevé pour les individus dont l'activité de ces isoenzymes est faible (PM).

Le gène CYP2D6

Dans les études épidémiologiques publiées sur la SCM, le gène *CYP2D6*, qui représente un faible pourcentage de tous les CYP hépatiques (2 à 4 %), est l'un des CYP les plus investigués en relation avec le polymorphisme génétique. Contrairement aux autres CYP, l'enzyme CYP2D6 est non inductible³⁰. Elle métabolise approximativement 25 % des médicaments couramment prescrits et plusieurs produits chimiques tels que certains solvants et pesticides. Ses substrats sont généralement lipophiles. L'activité enzymatique du *CYP2D6* varie considérablement dans la population. C'est cette propriété qui a amené plusieurs chercheurs cliniciens à s'intéresser à ce gène. En effet, des études cliniques ont montré que le phénotypage et le génotypage de ce gène permettent d'identifier des patients à risque d'avoir des surdoses ou de recevoir des doses inefficaces de médicaments métabolisés par les enzymes CYP2D6 en fonction de leur génotype (Zhou, 2009a, 2009b; Samer *et al.*, 2004). À ce jour, 74 variantes alléliques et une série de sous-variantes du gène *CYP2D6* ont été identifiées. Certains allèles sont entièrement fonctionnels, d'autres présentent une activité enzymatique réduite et d'autres encore, une activité nulle. De plus, chez certains sujets, des allèles fonctionnels de ce CYP sont dupliqués, ce qui entraîne une activité enzymatique ultrarapide. En conséquence, selon le génotype d'une personne et selon que le médicament nécessite d'être activé ou non pour être efficace (par la biotransformation), des effets indésirables des médicaments ou l'absence de l'effet souhaité peuvent survenir si les doses normales de ces médicaments sont administrées.

Samer *et al.* (2004) indiquent que les phénotypes d'activité enzymatique de la population caucasienne se distribuent comme suit :

- Les métaboliseurs ultrarapides (UM) représentent de 1 à 10 % des Caucasiens.
- Les bons métaboliseurs, possédant une activité enzymatique normale (*extensive metabolizers* – EM), représentent de 65 à 80 % des Caucasiens.
- Les métaboliseurs intermédiaires, à activité enzymatique diminuée (*intermediate metabolizers* – IM), représentent de 10 à 15 % des Caucasiens.

³⁰ Une *enzyme inductible* est une enzyme dont la synthèse est augmentée en présence du substrat de cette enzyme.

- Les métaboliseurs lents (*poor metabolizers* – PM), à l'autre extrême, avec une déficience enzymatique complète, représentent de 5 à 10 % des Caucasiens.

Le polymorphisme génétique du *CYP2D6* varie en fréquence parmi les groupes ethniques. Samer *et al.* (2004) rapportent les données suivantes : à l'exception des Caucasiens, les individus PM sont plutôt rares dans les autres populations ethniques. Les métaboliseurs intermédiaires sont quant à eux plus fréquents en Asie, comprenant jusqu'à 50 % des Asiatiques. Enfin, les duplications géniques (les métaboliseurs ultrarapides – UM) sont elles aussi soumises à une variabilité interethnique : leur fréquence est estimée à 20 % en Arabie saoudite et jusqu'à 29 % en Éthiopie. En Europe, il existe un gradient nord/sud lorsque la fréquence des duplications du *CYP2D6* est examinée : elles affectent 1 à 2 % des Suédois, 3,6 % des Allemands, 7 à 10 % des Espagnols, 10 % des Siciliens. En Suisse, la prévalence des PM est estimée à 8 % (7 à 10 %), et une récente étude suisse multicentrique chez des polytoxicomanes substitués a estimé celle des UM à 3,9 % (1,5 % à 6,3 %, IC 95 %).

Le gène *CYP2C9*

Chez l'humain, l'activité du gène *CYP2C9* est également d'une importance majeure. Environ 20 % des enzymes hépatiques proviennent de l'expression de ce gène (Singh *et al.*, 2012). Trois allèles sont fréquemment identifiés dans toutes les ethnies, soit les allèles *CYP2C9*1*, *CYP2C9*2* et *CYP2C9*3*. Dans une étude sur l'impact du polymorphisme du *CYP2C9* sur la pharmacocinétique du tolbutamide, Miners (2002) a observé une réduction significative de l'activité enzymatique des porteurs des allèles *CYP2C9*2* et *CYP2C9*3*. La fréquence de ces allèles varie de 8 à 12 % chez les Caucasiens et de 3 % à 8 % chez les Asiatiques et les Africains noirs.

Le gène *CYP2C19*

Le gène *CYP2C19* est impliqué dans la biotransformation et l'élimination de plusieurs médicaments – ex. : méphénytoïne, diazépam, oméprazole, proguanil, citalopram, *R*-warfarin et plusieurs antidépresseurs (Scordo *et al.*, 2004). L'étude du polymorphisme du *CYP2C19* a permis d'identifier neuf allèles : *1, *2, *3, *4, *5, *6, *7, *8 et *17. Le génotype *CYP2C19*1* est associé à un métabolisme fonctionnel normal (type sauvage). L'allèle le plus commun de PM est le *CYP2C19*2* avec une proportion d'environ 15 % chez les Caucasiens et les Africains et de 25 à 35 % chez les Asiatiques. Les allèles *3 à *8 présentent également une activité réduite ou absente, mais ils sont peu fréquents dans la population (< 1 %), à l'exception de l'allèle *3 chez les Asiatiques dont les proportions varient de 2,4 à 8,9 %. L'allèle *17 présente une activité UM (Scott, 2011).

Les gènes *PON*

La famille des gènes paraoxonases est constituée de trois membres (*PON1*, *PON2* et *PON3*) de structure considérablement similaire (Précourt *et al.*, 2011). Le gène paraoxon *PON1* code une enzyme de type estérase, la paraoxonase, qui détoxifie par hydrolyse les métabolites actifs (toxiques) de plusieurs insecticides organophosphorés (OP), soit les oxones (ex. : paraoxone, oxones du chlorpyrifos et du malathion), en scindant ces molécules actives en deux molécules non toxiques. Cette enzyme métabolise également plusieurs médicaments. De plus, elle joue un rôle physiologique notable dans le métabolisme des lipides oxydés des lipoprotéines de haute (HDL) et de faible (LDL) densité (Costa *et al.*, 2005a). En effet, elle prévient l'oxydation de la HDL et de la LDL et inactive la forme oxydée de cette dernière lipoprotéine. Le nom de *paraoxone* attribué à ce gène provient du métabolite toxique du parathion, le paraoxone, qui est le substrat de l'enzyme *PON1*, le plus étudié de la famille *PON*. Plus de 160 polymorphismes du *PON1* ont été décrits jusqu'à maintenant. Toutefois, les allèles pris en compte dans l'étude de l'association des polymorphismes du *PON1*

avec diverses maladies sont les allèles sur les codons 192, 55 et 108, soit les allèles Q192 et R192, L55 et M55 et C108 et T108 (Costa *et al.*, 2005b).

Selon Costa *et al.* (2005b), la mesure de l'activité de l'enzyme PON1 peut être plus informative que la détermination des génotypes *PON1* (c'est-à-dire les formes alléliques) du gène codant pour cette enzyme. En effet, ces auteurs ont démontré que pour un même génotype *PON1*, il y a une grande variabilité des phénotypes PON1 dans la population en raison d'une grande variation de l'expression du gène. D'après ces derniers, dans une population donnée, l'activité des PON1 plasmatiques peut varier par un facteur aussi élevé que 40 et les différences dans la concentration de protéines PON1, par un facteur de 13, ceci pour un même génotype *PON192*. Cette affirmation rejoint ainsi la théorie épigénétique selon laquelle l'expression génétique dépend également de l'environnement des cellules – la régulation par des hormones, des neurotransmetteurs, des nutriments absorbés – et de l'organisme – environnement externe et habitudes de vie (Costa *et al.*, 2005b).

+ L'action de la paraoxonase (PON1) sur les insecticides organophosphorés (OP) est de détoxifier les métabolites actifs (les oxones). D'après l'hypothèse d'une origine génétique de la SCM, les individus avec une faible activité métabolique (PM) pour cette enzyme seraient plus à risque d'être sensibles aux substances dont les métabolites sont toxiques par rapport aux individus dont l'activité métabolique serait normale (EM) ou élevée (UM). Du moins, c'est ce que les auteurs des études citées précédemment cherchent à vérifier.

Quant au gène *PON2*, il y a peu d'information sur sa fonction enzymatique. Il semble que l'enzyme synthétisée par le gène en question soit dépourvue d'activité arylestérase et paraoxonase (Costa *et al.*, 2005b) et qu'elle ne soit pas associée au HDL. Toutefois, tout comme l'enzyme PON1, l'enzyme PON2 permettrait l'hydrolyse des lactones et aurait des propriétés antioxydantes (Précourt *et al.*, 2011).

Le gène aldéhyde déshydrogénase 3 (ALDH3)

Les aldéhydes déshydrogénases catalysent l'oxydation des aldéhydes endogènes et exogènes en acides carboxyliques et impliquent une superfamille de 18 gènes chez l'humain. L'enzyme codée par le gène *ALDH3* est l'isoforme mitochondriale. Elle se trouve majoritairement dans le foie et catalyse la transformation de l'acétaldéhyde en acide acétique. C'est une enzyme majeure dans le métabolisme de l'éthanol et elle a été récemment identifiée comme étant responsable de la bioactivation de la nitroglycérine – (Black *et al.*, 2012).

Le gène méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR)

Le gène *MTHFR* contient l'information génétique pour produire l'enzyme méthylène tétrahydrofolate réductase, un cofacteur pour la conversion de l'acide aminé homocystéine à un autre acide aminé, la méthionine. L'organisme humain se sert de la méthionine pour fabriquer des protéines et d'autres composés essentiels. Cette enzyme (MTHFR) catalyse la réduction du méthylène tétrahydrofolate en méthyltétrahydrofolate. Une déficience en méthylène tétrahydrofolate réductase a été associée à l'homocystinurie, une maladie héréditaire dont la transmission se fait suivant le mode récessif autosomique (Tallur *et al.*, 2005).

L'enzyme MTHFR

Chez les porteurs hétérozygotes de cette enzyme (MTHFR), un accroissement du risque de défaut de formation du tube neural (*spina bifida* et anencéphalie) a été observé en raison d'une déficience en folates (van der Linden *et al.*, 2006). L'allèle en cause dans cette déficience serait le C677T. Cette enzyme fait également l'objet de recherches en lien avec plusieurs autres problèmes de santé : le cancer du côlon, la leucémie, la dépression, la migraine, les maladies cardiovasculaires, le glaucome et le syndrome de Down ou trisomie 21 (Genetics Home Reference : <https://medlineplus.gov/genetics/gene/>).

4.3.2.2 Gènes de phases II

Les gènes de conjugaison du glutathion GST

Il existe deux grandes familles de gènes *GST* qui codent des enzymes de glutathion S-transférase (GST) : une famille de 16 gènes qui codent des enzymes GST solubles et une famille comprenant 6 gènes qui codent des enzymes liées aux membranes des microsomes. Ces deux familles exercent un rôle de protection de l'organisme contre des stress oxydatifs et des xénobiotiques. En effet, les gènes *GST* codent des isoenzymes de phase II impliquées dans la conjugaison du glutathion réduit avec une grande variété de composés électrophiles. Celles-ci sont des molécules endogènes oxydées – tels des lipides, l'ADN et le catéchol oxydé – générées par les espèces réactives de l'oxygène (ERO), des xénobiotiques qui ont subi la phase I de la biotransformation – dont plusieurs médicaments – ou encore des substances chimiques cytotoxiques et possiblement cancérogènes comme les solvants et les pesticides (Hayes *et al.*, 2005).

Les gènes *GST* sont distribués dans tous les tissus de l'organisme, quoiqu'ils soient présents en plus grande quantité dans le foie, le principal organe de biotransformation des substances endogènes et exogènes de l'organisme. Ils se trouvent sous forme soluble et liés aux membranes de la cellule. Le cytosol³¹ des cellules épithéliales olfactives montre le plus haut taux d'activité GST parmi les tissus extrahépatiques étudiés (Ben-Arie *et al.*, 1993).

L'intérêt des gènes *GST* en lien avec l'hypothèse d'une origine génétique de la SCM est double. Premièrement, ces gènes sont impliqués dans la détoxification de plusieurs solvants, insecticides, herbicides et d'autres produits chimiques tels que des aldéhydes, des cétones et des époxydes. Deuxièmement, le polymorphisme génétique de ces gènes aurait une influence sur la susceptibilité à la SCM. Le polymorphisme des gènes *GSTM1*, *GSTT1* et *GSTP1* a été identifié. Certains allèles, en particulier ceux qui produisent une activité enzymatique réduite (*GSTM1*0*, *GSTT1*0*), seraient associés à une sensibilité accrue à des substances toxiques ou à leurs métabolites, d'où l'intérêt d'études portant sur la relation entre ces allèles et la SCM (Korkina *et al.*, 2009).

Les gènes NAT

Les gènes *NAT* existent principalement sous deux isoformes, *NAT1* et *NAT2*, qui présentent un fort polymorphisme génétique. *NAT1* et *NAT2* codent les enzymes N-acétyltransférases qui catalysent les réactions d'acétylation des amines aromatiques et des composés hydrazines. Ils constituent donc une voie importante de détoxification pour ces familles de substances. Les individus sont généralement classifiés en acétyleurs lents ou rapides, en fonction de leurs capacités à acétyler des substances de référence. En théorie, le statut d'acétyleur lent les prédisposerait à des réactions toxiques au contact de xénobiotiques utilisant cette voie de détoxification.

³¹ Le cytosol désigne la partie liquide du cytoplasme des cellules.

Le gène UGT1A1

Les enzymes uridine-glucuronosyltransférases (UGT) catalysent la conjugaison de l'uridine diphosphate acide glucuronique, généralement appelé *acide glucuronique*, ainsi que de substrats liposolubles endogènes (stéroïdes, bilirubine, hormones thyroïdiennes, acides biliaires, acides lipidiques, prostaglandines et acide rétinoïde) et de plusieurs types de xénobiotiques (médicaments, substances chimiques cytotoxiques et cancérigènes, etc.). Cette réaction, appelée *glucuronidation*, joue un rôle majeur dans la détoxification et l'élimination de xénobiotiques auxquels les individus sont exposés. Dans certains cas, la glucuronidation forme une molécule biologiquement active. Les UGT sont très abondants dans le foie et, comme les GST, ils se retrouvent également dans d'autres tissus et organes que le foie, tels l'épithélium nasal, les poumons, l'œsophage et l'intestin. Chez l'humain, 20 isoformes des gènes UGT ont été identifiées. Elles se répartissent dans deux familles : UGT1A et UGT2. Ces deux familles comprennent trois sous-familles (UGT1A, UGT2A and UGT2B). La sous-famille UGT1A comprend 9 gènes fonctionnels UGT1A (UGT1A1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) et 4 pseudogènes (gènes non fonctionnels). La sous-famille UGT2 comprend pour sa part de multiples isoformes fonctionnelles – UGT2A1, 2 et UGT2B4, 7, 10, 11, 15, 17, 28 (Wells *et al.*, 2004).

En théorie, pour une substance potentiellement toxique (substance mère ou métabolites), plus l'activité enzymatique des enzymes UGT qui se conjuguent à cette substance est faible, plus le sujet porteur de ce génotype serait sensible à cette substance.

Le gène cathéchol-O-méthyltransférase (COMT)

L'enzyme COMT est une enzyme intracellulaire ubiquitaire qui catalyse le transfert d'un groupe méthyle à plusieurs substrats catéchol endogènes ou exogènes. Elle inactive ainsi les neurotransmetteurs comme la dopamine, l'adrénaline et la noradrénaline. La COMT se présente sous deux formes, la forme cytoplasmique soluble est prédominante dans la plupart des tissus, alors que la forme membranaire est concentrée dans les cellules gliales du cerveau. Cette dernière forme aurait une affinité démultipliée pour la dopamine et la noradrénaline par rapport à la forme soluble (Korkina *et al.*, 2009).

4.3.2.3 Les gènes associés au système nerveux

Le gène du récepteur CCK

Les récepteurs CCK (cholécystokinine) sont des récepteurs couplés aux protéines G (récepteurs membranaires chez les mammifères), possédant deux ligands naturels, la cholécystokinine et la gastrine qui se trouvent abondamment au niveau du système nerveux central et du système gastro-intestinal (Noble *et al.*, 1999). Deux récepteurs CCK ont été identifiés, les récepteurs CCK-1 et CCK-2, également nommés CCK-A et CCK-B. Dans la population, 15 allèles différents du récepteur CCK-2 ont pu être identifiés (Binkley *et al.*, 2001).

Le récepteur CCK-2 est impliqué dans de nombreux processus physiologiques et physiopathologiques dont les cancers gastro-intestinaux (Baldwin et Shulkes, 2007). De plus, une corrélation entre trouble panique et polymorphisme du gène du récepteur CCK-2 chez l'homme a été observée. En effet, un polymorphisme concernant un simple nucléotide de la région codant pour le récepteur CCK-2, ainsi qu'un polymorphisme de répétition de CT (cytosine et thymine) de la région régulatrice 5' du récepteur CCK2 (allèle7) ont été identifiés chez des patients ayant des attaques de panique (Kennedy *et al.*, 1999; Binkley *et al.*, 2001). De plus, ce récepteur CCK-2 serait également impliqué dans le développement de l'attention et de la vigilance chez l'humain (Noble *et al.*, 1999). Il régule en outre l'activité dopaminergique dans le système nerveux central (Köks *et al.*, 2001). Enfin, la cholécystokinine (CCK) jouerait un rôle de modulateur dans toutes sortes de comportements liés à

l'anxiété dans des régions clés du cerveau, appartenant au système limbique, soit le noyau amygdalien et le système mésolimbique (Rotzinger et Vaccarino, 2003). Il faut préciser que l'anxiété chronique, des états de panique de même que l'altération de l'attention et de la vigilance sont souvent rapportés en tant que symptômes chez des sujets souffrant de SCM (Bell *et al.*, 1998; Csef, 1999; Pall 2001; Pall, 2009).

Le gène 5HTT

Le gène *5HTT* est le gène qui code la protéine de transport de la sérotonine, un neurotransmetteur impliqué dans la régulation de l'humeur. Dans le patrimoine génétique des individus, le gène qui code cette protéine peut exister dans une forme longue (L) ou courte (S pour *Short*). Il existe des individus homozygotes, dont les gènes du père et de la mère sont longs (5HTT LL) ou courts (5HTT SS), ou hétérozygotes (5HTT SL). Les porteurs de la forme longue fabriquent plus de protéines transportant la sérotonine (Munafò, *et al.*, 2003; Pezawas *et al.*, 2005; Canli et Lesch, 2007). Le choix de McKeown-Eyssen *et al.* (2004) pour l'étude de ce gène repose sur les conclusions d'une revue systématique et d'une méta-analyse réalisées par Munafò *et al.* (2003) sur le lien entre le polymorphisme génétique de 5HTT et les traits de personnalité chez des adultes en santé. Cette étude conclut qu'il existe une corrélation positive entre les porteurs de l'allèle court (S) du promoteur du gène 5HTT, soit le gène (5HTTLPR), et le trait d'évitement chez les adultes, que manifestent les personnes cherchant à éviter les situations anxiogènes.

Le gène du récepteur de dopamine D4

Les récepteurs dopaminergiques sont une famille de récepteurs couplés aux protéines G. Impliqués dans de nombreux processus neurologiques, ils sont surtout présents dans le système nerveux central. Divisé en 5 sous-types, le récepteur D4 engendrerait, entre autres, la signalisation neuronale du système mésolimbique. Le gène codant pour le récepteur de sous-type D4 présente plusieurs polymorphismes, donc certains allèles sont associés à la prévalence accrue de certains troubles comportementaux comme le trouble du déficit de l'attention et de l'hyperactivité (www.genecards.org).

À ces gènes en lien avec le système nerveux, peut s'ajouter le gène cathécol-o-méthyltransférase (COMT) qui appartient aux gènes de biotransformation de phase II. Celui-ci a été traité précédemment dans cette sous-section.

4.3.2.4 Les gènes associés au maintien de l'homéostasie oxydative des cellules et des tissus

Le gène superoxyde dismutase (SOD)

L'enzyme SOD codé par ce gène est un important antioxydant contre la toxicité du l'anion superoxyde (O_2^-). Seuls Weismuller *et al.* (2008) et Cui *et al.* (2013) ont étudié l'impact du polymorphisme de ce gène en lien avec le syndrome SCM. Il faut noter que l'enzyme SOD et d'autres antioxydants seront étudiés en détail à la sous-section 7.2.3 du chapitre 7.

Les gènes NOS2 et NOS3

Les gènes *NOS2* (*iNOS*) et *NOS3* (*eNOS*) sont des gènes qui synthétisent les enzymes productrices d'oxyde d'azote (NO) dans diverses cellules de l'organisme (pour de l'information détaillée sur ces enzymes, se référer à la sous-section 7.2.3 du chapitre 7). La distribution du polymorphisme de ces gènes a été étudiée par De Luca *et al.* (2015) chez des sujets souffrant du syndrome SCM et aussi chez des sujets atteints d'autres syndromes apparentés, syndrome de fatigue chronique (SFC) et fibromyalgie (FM), qui sont tous associés à l'environnement.

4.4 Présentation des études et analyse critique des résultats

Comme mentionné en introduction de ce chapitre, quelques équipes de chercheurs se sont penchées sur l'hypothèse d'une origine génétique du syndrome SCM. Pour ce faire, ils ont comparé la prévalence de certains polymorphismes de gènes enzymatiques impliqués dans la biotransformation des substances chimiques observée chez certains sujets diagnostiqués ou s'étant autodéclarés hypersensibles à la prévalence observée chez des groupes témoins.

4.4.1 DESCRIPTION DES ÉTUDES ET DE LEUR CONCLUSION

Dans cette section, les auteurs du rapport décrivent les protocoles des études et font part de leur conclusion générale. Par la suite, ils présentent, sous forme de tableaux, une synthèse des données d'intérêt en lien avec ces protocoles et des résultats obtenus au cours des différentes études (voir les tableaux 4 et 5). De façon plus précise, au tableau 4, se trouvent les éléments suivants : population à l'étude, pays où l'étude a été réalisée, ethnie, gènes et enzymes étudiés, alors que le tableau 5 montre les résultats des comparaisons du polymorphisme des gènes étudiés dans chacune des études. Les auteurs fournissent également dans ces tableaux des informations sur la présence ou l'absence d'associations statistiques observées, en mettant l'accent sur les résultats statistiquement significatifs. Ils réalisent ensuite une analyse critique des résultats de ces études.

a) McKeown-Eyssen *et al.* (2004)

McKeown-Eyssen *et al.* (2004) ont analysé les polymorphismes les plus communs des gènes CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 et MTHRF chez 365 femmes d'origine caucasienne, soit 162 témoins en santé et 203 cas de SCM diagnostiqués à l'aide d'un questionnaire autoadministré (University of Toronto Health Survey – UTHS) basé, entre autres, sur 9 critères spécifiques tirés de 6 définitions de cas antérieures. La fréquence des allèles pour les gènes CYP2D6 ($p = 0,02$) et NAT2 ($p = 0,07$) présentait une différence significative entre les cas et les témoins. De plus, l'hypersensibilité était plus fréquente chez les porteuses homozygotes du génotype actif de CYP2D6 (allèle *1/*1) et chez les porteuses NAT2 rapides (homozygotes *4/*4). Une relation phénotype-sensibilité a même été observée pour CYP2D6, où les hétérozygotes dits intermédiaires (*1/*X) semblaient moins à risque d'être hypersensibles (OR = 2,49; IC95 % = [0,95; 6,51]; $p = 0,06$) que les homozygotes actifs, mais plus à risque que les porteuses des génotypes inactifs (aucun allèle *1). De plus, la combinaison des deux génotypes homozygotes actifs de CYP2D6 et de NAT2 augmenterait considérablement la probabilité d'être hypersensible (OR = 18,7; IC95 % = [2,9; 122,5] – (voir la section analyse critique pour la signification de l'IC). Cela suggère une possible interaction gène-gène entre ces deux gènes dans les voies métaboliques des substances toxiques. Enfin, les porteuses hétérozygotes du gène PON1 (allèles ML pour PON1-55 et allèles QR pour PON1-192) étaient significativement plus à risque d'être hypersensibles que les porteuses des autres génotypes homozygotes.

b) Schnakenberg *et al.* (2007)

Schnakenberg *et al.* (2007) ont réalisé une étude portant exclusivement sur les enzymes de la phase II, NAT2 et GST, chez 521 sujets allemands, dont 248 ayant reçu un diagnostic de SCM après avoir rempli un questionnaire sur 10 composés chimiques communs. Cette étude a permis de croire à la présence d'un risque accru de SCM associé au génotype nul (gènes supprimés) des génotypes des gènes GSTM1 et GSTT1. De plus, le phénotype acétyleur lent du gène NAT2 (génotype homozygote ou hétérozygote sans l'allèle *4) a été associé à un risque accru de SCM, en opposition aux précédents résultats de McKeown-Eyssen *et al.* (2004).

c) Povey et al. (2007)

Povey et al. (2007) ont étudié les polymorphismes des gènes *GST*, *CYP* et *PON1* chez 409 bergers du Royaume-Uni régulièrement exposés aux organophosphates. Parmi ces bergers, 175 étaient atteints de SCM autorapportée à l'aide d'un questionnaire. Aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée pour les gènes *CYP3A4*, *CYP3A5* et *CYP2D6*, bien qu'un risque accru, mais non statistiquement significatif de SCM, ait été observé pour le génotype « sauvage » de *CYP2D6* (sans les allèles *3 ou *4), plus actif en termes d'activité métabolique. Pour les gènes *GST*, la SCM n'était pas plus fréquente chez les porteurs des génotypes nuls des gènes *GSTM1* ou *GSTT1* (gènes supprimés), mais la combinaison des deux semblait accroître le risque de manière significative. Enfin, les porteurs homozygotes du gène *PON1* (allèles LL pour *PON1*-55 et allèles QQ pour *PON1*-192) étaient significativement plus à risque d'être hypersensibles que les porteurs des autres génotypes.

d) Wiesmuller et al. (2008)

Wiesmuller et al. 2008 ont analysé l'impact du polymorphisme génétique des gènes *NAT1*, *NAT2*, *PON1*, *PON2*, *5HTT* ainsi que du gène *SOD2* dans une étude de type cas-témoin comprenant 59 cas de SCM autorapportés et 40 témoins. Cette étude, réalisée par le groupe de recherche de l'Université Aix-Rhin Westphalie technique en Allemagne, faisait partie d'une recherche interdisciplinaire multicentrique axée sur les interactions entre des facteurs environnementaux et les gènes à l'origine de différentes maladies humaines. Lors de la diffusion d'une entrevue radiophonique sur la SCM par la plus importante radio allemande (la Deutschlandfunk), des sujets qui en souffraient étaient invités à participer à une étude sur le sujet. Des sujets connus comme étant hypersensibles et de nouveaux cas autorapportés avaient alors accepté de participer à l'étude. Des sujets témoins avaient aussi été proposés par les sujets autodéclarés participant à l'étude, soit des personnes vivant dans leur entourage. Tous les participants devaient répondre par écrit à deux questionnaires. Un questionnaire de dépistage de la SCM produit par Hüppe et al. (2000) a été modifié par l'équipe de chercheurs de l'étude multicentrique MCS (Eis et al., 2003a, 2003b) et un autre questionnaire standardisé a été approuvé par l'unité ambulatoire de médecine environnementale (Q-UEM) de l'hôpital universitaire Aachen. Le premier avait servi à la caractérisation des sujets atteints de SCM, et ce, sans tenir compte de leur autoévaluation subjective du diagnostic de SCM. Pour chaque substance (sur 42), il était demandé aux participants dans quelle mesure cette substance induisait des symptômes physiques ou psychiques, ou bien les deux, lors d'une exposition (à faibles concentrations) survenant lors d'activités courantes. Le milieu concerné, soit professionnel ou non professionnel, n'était pas précisé dans l'article. Le second questionnaire portait sur les conditions de vie et les facteurs de vie (Q-LL). Afin de réaliser une analyse génétique, des échantillons sanguins des cas et des témoins ont été recueillis par les médecins de famille des participants. Les questionnaires remplis ainsi que les échantillons de sang ont été transmis par la poste à l'équipe de recherche. Les chercheurs n'ont observé aucune différence significative dans la distribution du polymorphisme génétique des gènes à l'étude, soit les gènes *NAT1*, *NAT2*, *PON1*, *PON2*, *5HTT* et *SOD2*, entre les 59 cas d'hypersensibilité autorapportés et les 40 témoins.

e) Eis et al. (2005, 2008)

Eis et al. (2005, 2008), dans une autre étude allemande impliquant plusieurs centres hospitaliers et de recherche, ont étudié la distribution de la fréquence allélique de 17 gènes chez les 205 sujets souffrant de SCM et un groupe témoin. Les gènes étudiés comprenaient les gènes de biotransformation *CYP1A1*, *PON1*, *PON2*, *GSTM1*, *GSTT1*, *NAT2* et *UGT1A1*, les gènes *5HTT* et *COMT* impliqués dans la neurotransmission et plusieurs codant pour des cytokines appartenant au système immunitaire (*IL4*, *IL10*, *IL13*, *TLR*, *TNF*, *ADAM*). Ces auteurs n'ont pas observé de différences de fréquences alléliques entre les trois groupes diagnostiques, soit : 1) les hypersensibles

autorapportés, 2) les patients diagnostiqués par un médecin et 3) ceux ayant répondu à un questionnaire avec une classification formalisée assistée par ordinateur, suivi d'un diagnostic médical.

f) Berg *et al.* (2010)

Berg *et al.* (2010) ont analysé la distribution du polymorphisme des gènes de biotransformation CYP2D6, NAT2, PON1 et MTHFR chez 96 cas d'hypersensibilité diagnostiqués cliniquement et 957 témoins. En plus de se pencher sur les gènes associés au métabolisme des substances chimiques, cette équipe s'est intéressée au polymorphisme du récepteur CCK2. Aucune différence significative n'a été observée entre les cas et les témoins pour les fréquences alléliques de ces 5 gènes.

g) De Luca *et al.* (2010)

Dans une étude italienne, les variantes alléliques des gènes GSTP1, GSTT1, GSTM1, UGTA1 et les isoformes de CYP (CYP2D6, CYP2C9) ont été analysées chez 362 sujets, soit 144 cas d'hypersensibilité cliniquement diagnostiquée ou autorapportée et 218 témoins. Aucune différence de fréquence allélique ni de génotype n'a été observée entre les cas d'hypersensibilité et les témoins pour les 3 familles de gènes étudiés. Toutefois, plusieurs mesures d'activité enzymatique et de paramètres d'oxydoréduction métabolique étaient significativement différentes entre les groupes d'hypersensibles et les témoins, ce qui amène les auteurs à conclure que même si le polymorphisme des génotypes est similaire, l'expression de ces génotypes est altérée par des phénomènes épigénétiques³².

h) Fujimori *et al.* (2012)

Fujimori *et al.* (2012) ont étudié les génotypes de 47 cas et de 1 037 témoins de la population japonaise, classifiés à l'aide du QEESI, pour ce qui est des gènes GSTM1, GSTT1, ALDH2 et PON1. La population à l'étude a été divisée en 4 groupes (catégories de 0 à 3) reflétant des niveaux variables de sensibilité aux substances chimiques sur la base d'une grille de critères établis par Hojo *et al.* (2003). Aucune différence significative n'a été observée pour la fréquence des génotypes entre les cas et les témoins de même qu'entre les 4 différents niveaux de sévérité de sensibilité, et ce, pour les 4 gènes analysés.

i) Cui *et al.* (2013)

Cui *et al.* (2013) ont étudié l'effet des gènes *CYP2E1*, *NAT2*, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *ALDH2* et *SOD2* sur le risque de développer une sensibilité aux produits chimiques. Pour ce faire, ils ont étudié les génotypes de 324 travailleurs de sexe masculin d'une usine japonaise de pâtes et papiers. La population à l'étude a été divisée en 4 groupes (catégories de 0 à 3) reflétant des niveaux variables de sensibilité aux substances chimiques sur la base d'une grille de critères établis par Hojo *et al.* (2003). La catégorie 0 regroupe 208 travailleurs considérés comme non sensibles (64,2 %), la catégorie 1 est composée de 67 travailleurs classés comme étant faiblement sensibles (20,68 %), les catégories 2 et 3 sont respectivement constituées de 38 travailleurs classés comme étant modérément sensibles (11,73 %) et de 11 travailleurs hautement sensibles (3,4 %).

³² Les observations qui précèdent seront analysées de façon plus détaillée à la sous-section 7.6.2 du chapitre 7.

Pour sélectionner les sujets estimés sensibles, les chercheurs ont fait remplir aux 324 travailleurs le questionnaire QEESI (Quick Environmental Exposure Sensitivity – Miller et Prihoda, 1999)³³, utilisé comme outil de dépistage des sujets qui démontrent une sensibilité aux substances chimiques. Ils ont ensuite appliqué les critères proposés par Hojo *et al.* (2003) pour classer les travailleurs dans l'une des 4 catégories mentionnées plus haut dans le texte, en utilisant les résultats obtenus grâce au questionnaire QEESI. Les critères proposés par Hojo *et al.* (2003) sont une adaptation des critères proposés par Miller et Prihoda (1999) pour la population du Japon. Il faut noter que parmi ces 324 travailleurs, selon un questionnaire médical rempli par les travailleurs eux-mêmes avant l'étude, 3 sujets seulement disaient avoir reçu un diagnostic de SCM (0,9 %), 61 sujets souffraient d'allergie (18,83 %) et 260 sujets ne présentaient aucun problème de santé (80,25 %).

Au cours de cette étude, sur les 5 gènes étudiés, Cui *et al.* (2013) ont observé des différences statistiquement significatives dans la distribution du polymorphisme du gène *SOD2* (Val/Val; Ala/Ala et Val/Ala) et celle de la fréquence des allèles de ce gène (Ala et Val) chez les travailleurs appartenant à la catégorie 3 comprenant 11 sujets, les sujets hautement sensibles, par rapport aux 208 sujets du groupe témoin correspondant aux travailleurs classés dans la catégorie 0 (normaux).

En ce qui concerne les génotypes³⁴ (Ala/Ala + Val/Ala), ils ont obtenu un Odd Ratio³⁵ » (OR) de 3,67 (95 % 1,32 – 10,20) et, après ajustement, un OR de 4,53 (95 % CI, 1,52-13,51), comparativement au génotype Val/Val avant ajustement pour l'âge, le tabagisme et la consommation d'alcool. Dans cette étude, aucune différence dans la distribution des génotypes de ce gène (*SOD2*) n'a été observée pour les catégories faiblement et modérément sensibles par rapport au groupe témoin. Selon Cui *et al.* (2013), ces résultats indiquent que les génotypes composés de l'allèle Ala (hétérozygote ou homozygote) seraient associés à un accroissement du stress oxydant et du risque de devenir plus sensible aux substances chimiques.

Ces auteurs ont également observé une différence significative dans la distribution des allèles du gène *GSTP1* pour le groupe appartenant à la catégorie modérément sensible par rapport à celle du groupe témoin. Cependant, après ajustement pour des facteurs confondants, l'analyse de régression logistique ne montrait aucun changement significatif. En ce qui concerne les autres gènes (*GSTM1*, *GSTT1* et *NAT2*), aucune différence n'a été observée entre les groupes faiblement, modérément et hautement sensibles et le groupe témoin.

Cui *et al.* (2013) concluent leur article comme suit : « *Nous avons observé que les individus classés hautement sensibles aux produits chimiques selon les critères QEESI interprétés avec les valeurs seuils de Hojo pour les Japonais en tant que patients souffrant du syndrome SCM étaient plus significativement associés aux génotypes de la SOD2 contenant au moins un allèle Ala* »³⁶. En conséquence, ils émettent l'hypothèse que ces résultats reflètent les associations gène-environnement d'une sensibilité chimique accrue chez les individus, mais ajoutent que d'autres études sont nécessaires pour vérifier leurs observations.

³³ Questionnaire élaboré par Miller et Prihoda (1999) pour aider les chercheurs, les médecins et leurs patients à identifier des individus présentant des intolérances chimiques multiples. Il comporte 4 rubriques concernant respectivement la sévérité des symptômes, l'intolérance aux produits chimiques, d'autres intolérances et l'impact sur la vie quotidienne. Chaque rubrique contient 10 items, cotés de 0 (pas de problème) à 10 (problème sévère ou handicapant). Un index de masquage évalue les expositions en cours, qui peuvent influencer sur la perception individuelle de l'intolérance ou de l'intensité de la réponse aux expositions environnementales.

³⁴ Génotype : constitution allélique ou génétique spécifique d'un gène.

³⁵ OR : Rapport de cote en français.

³⁶ Traduction libre effectuée par les auteurs du présent rapport.

Enfin, ils précisent qu'une faiblesse possible dans la conception de leur étude serait l'absence d'évaluation de l'exposition environnementale aux substances chimiques métabolisées par les enzymes qu'ils avaient étudiées. Les chercheurs ajoutent aussi que les participants de cette étude n'étaient que de sexe masculin, œuvraient dans le même milieu de travail et que les cas (définis comme les sujets appartenant aux 3 groupes estimés sensibles) n'ont pas été stratifiés en fonction des facteurs de confusion, vu la faible taille de l'échantillon. Dans les études futures, ces auteurs mentionnent souhaiter classer les sujets de recherche en plusieurs catégories, en fonction de facteurs de confusion, afin de mieux examiner la relation entre les polymorphismes génétiques et la sensibilité chimique.

j) De Luca et al. (2015)

Description de l'étude

Cette étude portait sur l'analyse comparative de la distribution de fréquence de génotypes et d'allèles de 2 gènes producteurs d'oxyde d'azote (NO), soit les gènes *NOS2* et *NOS3* et la distribution de fréquence du nombre de microsatellites pentanucléotide – 2,5 kb (CCTTT) – associés au gène *NOS2* parmi 4 groupes de sujets : 170 sujets souffrant de SCM, 108 sujets suspectés être atteints de SCM (SMCS), 89 sujets ayant reçu un diagnostic de fibromyalgie ou de syndrome de fatigue chronique (FM/SFC) et 196 sujets témoins qualifiés de sujets en santé. Dans cette étude, les auteurs ont également vérifié s'il y avait une corrélation entre, d'une part, la concentration dans des leucocytes périphériques des génotypes et d'allèles des gènes étudiés et, d'autre part, la concentration plasmatique en nitrite/nitrate (NO₂⁻/NO₃⁻), une mesure indirecte d'estimation de la concentration en oxyde d'azote (NO). Ils ont vérifié cette relation parce que certains auteurs soupçonnent qu'une augmentation de la production de NO serait associée au développement et au maintien des syndromes à l'étude (Pall et Satterlee, 2001; Pall, 2001, 2002, 2003; De Luca et al., 2010). Cette molécule appartient à la famille des espèces réactives dérivées de l'azote – ERN (voir la figure 2 du chapitre 7). Le rôle et l'influence des gènes *NOS2* et *NOS3* et de l'impact de la variation de la concentration cellulaire et tissulaire du NO sur l'organisme seront analysés dans le chapitre 7 se concentrant sur la perturbation de l'homéostasie oxydative et la SCM. À cette étape-ci, les auteurs du rapport se contenteront toutefois de présenter sommairement les résultats de l'analyse génétique de De Luca et al. (2015) en lien avec le NO et le syndrome SCM.

Résultats

Dans cette étude, il n'y avait pas de différences statistiquement significatives dans la distribution de la fréquence des allèles et des génotypes des gènes *NOS2* et *NOS3* entre les groupes de sujets souffrant de SCM (MCS), ceux suspectés en souffrir (SMCS), ceux étant classés dans le groupe atteint de fibromyalgie ou de syndrome de fatigue chronique (FM/SFC). Concernant les microsatellites pentanucléotide – 2,5 kb (CCTTT) – associés au gène *NOS2*, une variation du nombre de répétitions de ces microsatellites se trouverait sur 9 allèles différents (8 à 16 répétitions), et ce, dans tous les groupes à l'étude. En comparant la fréquence de distribution des 9 allèles identifiés dans le groupe témoin et le groupe de sujets souffrant de SCM, une différence significative a été observée seulement pour les allèles (CCTTT)8 et (CCTTT)16. Pour ces deux allèles, leur fréquence était plus importante que celle observée dans le groupe témoin : 9 % des sujets du groupe témoin comparativement à 3 % des sujets du groupe SCM étaient porteurs de l'allèle (CCTTT)8, alors que l'allèle (CCTTT)16 se trouvait chez 4 % des témoins et 1 % des sujets du groupe SCM. Selon les auteurs, les allèles – 2,5 kb (CCTTT)*n* associés à *NOS2* joueraient un rôle important dans la régulation de la transcription de ce gène. Les auteurs indiquent que des recherches déjà publiées démontraient une association entre l'augmentation de la fréquence des allèles (CCTTT)7 à (CCTTT)17 et l'arthrite rhumatoïde, l'asthme, l'atopie et la maladie inflammatoire de l'intestin. Il faut noter que les allèles (CCTTT)7 et (CCTTT)17 n'ont pas été observés dans l'étude de De Luca et al. (2015). Dans le

cas où les maladies qualifiées d'intolérance environnementale idiopathique (IEI), telles celles à l'étude, soient de type inflammatoire, De Luca *et al.* (2015) supposent que le phénomène observé dans les maladies précitées s'appliquerait aux personnes atteintes de l'IEI. Ainsi, ils concluent que les sujets atteints de SCM porteurs des allèles (CCTTT)⁸ et (CCTTT)¹⁶ seraient moins à risque de souffrir d'IEI.

Maintenant, il faut procéder à l'analyse des résultats obtenus à propos de la relation entre les divers génotypes des gènes NOS2 et NOS3 et la concentration plasmatique en nitrite/nitrate (NO₂-/NO₃-) pour les divers groupes à l'étude. Comme indiqué dans le chapitre 7 portant sur la perturbation de l'homéostasie oxydative, plusieurs auteurs émettent l'hypothèse qu'une telle relation existe et qu'une augmentation croissante soutenue de la concentration de NO serait un facteur déterminant dans l'origine et le maintien des symptômes associés à ce syndrome. Vu les questions soulevées par cette hypothèse, il apparaît important d'analyser en détail les résultats de l'étude de De Luca *et al.* (2015). En effet, ces auteurs sont les seuls à avoir cherché à vérifier la relation qui pourrait exister entre le polymorphisme de gènes producteurs de NO (les gènes NOS2 et NOS3) et la variation de la concentration plasmatique de NO, en se servant d'un estimateur biologique de cette concentration, soit la concentration plasmatique en (NO₂-/NO₃-). Puisque la représentation visuelle est parfois plus simple à comprendre, les auteurs du rapport analyseront les résultats de De Luca *et al.* (2015) en utilisant les graphiques que De Luca *et al.* ont eux-mêmes utilisés pour illustrer leurs résultats.

Tout d'abord, il faut représenter la relation entre les génotypes du gène *NOS2A C2087T (Ser608Leu)* et la distribution de la concentration (NO₂-/NO₃-) présentée à la figure 1, et ce, pour les 4 groupes à l'étude. Il faut noter que le gène NOS2 est le seul gène inductible de la famille des NOS et qu'il serait induit par des cytokines de type inflammatoire. De plus, dans cette étude, il n'y avait pas de différence significative dans la distribution des génotypes CC, CT et TT du gène NOS2 : dans chacun des groupes à l'étude, la fréquence de ces génotypes était respectivement en moyenne d'environ 60 %, 36 % et 4 % pour les génotypes CC, CT et TT. À l'analyse des données de la figure 1, les auteurs du rapport constatent que, quel que soit le génotype, De Luca *et al.* (2015) n'ont pas noté de différence statistiquement significative de la concentration plasmatique en (NO₂-/NO₃-) entre les groupes atteints d'IEI et le groupe témoin. Les distributions situées entre les 25^e et 75^e centiles, représentées par les extrémités des boîtes, se chevauchent. Toutefois, les auteurs de l'étude font remarquer que, quoique cela soit non significatif pour le génotype TT, la distribution de (NO₂-/NO₃-) est plus élevée en moyenne dans le groupe MCS que dans d'autres groupes IEI et le groupe témoin. Deux remarques en lien avec ce commentaire : les sujets atteints de SCM porteurs de ce génotype ne représentent que 4 % de tous les sujets MCS et plus de 50 % de la distribution de (NO₂-/NO₃-) chevauchant le 50^e centile de la distribution chez le groupe témoin. Donc, la distribution est plus élevée que le 75^e centile du groupe témoin chez moins de 50 % du 4 % des sujets MCS. Pour les groupes SMCS et le groupe témoin porteur de ce génotype ainsi que pour tous les IEI porteurs des deux autres génotypes (CC et CT), les médianes des distributions (50^e centile) sont toutes inférieures aux distributions des groupes témoins. Pour de telles observations, il est difficile de conclure que le gène *NOS2A C2087T (Ser608Leu)*, inducteur de NO, est associé à une augmentation de la synthèse de NO chez les personnes affectées par ces syndromes d'IEI.

Figure 1 Effets de différents génotypes NOS2A C2087T (Ser608Leu) sur les niveaux de nitrite/nitrate des patients MCS/IEI (MCS = 170; SMCS =108; FM/CFS = 89), séparés et témoins (témoins : N = 196)

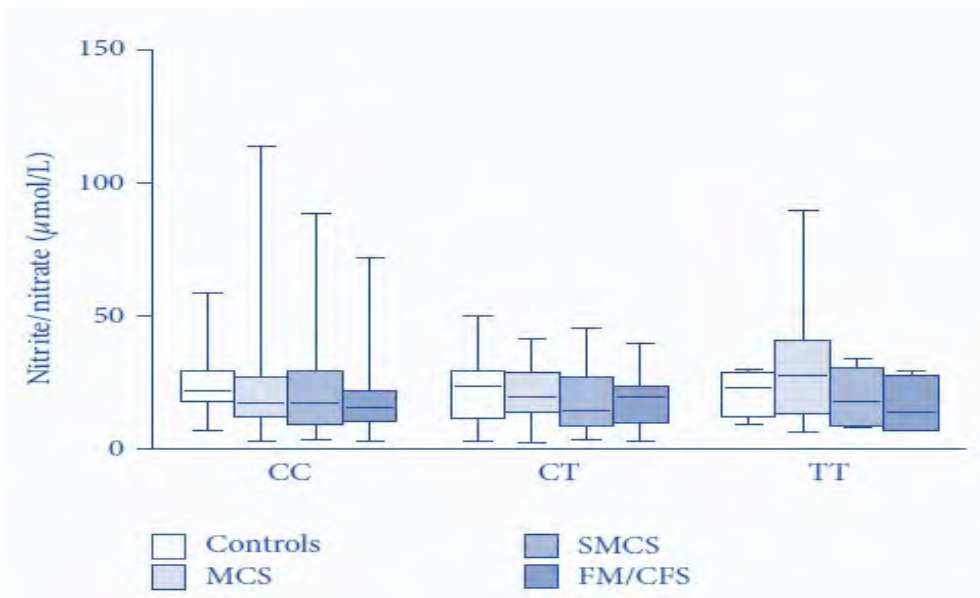


Figure tirée de De Luca *et al.* (2015).

Note : Les valeurs de la concentration de nitrite/nitrate plasmatique de patients et de sujets sains, ayant différents génotypes NOS2A C2087T, sont présentées par leurs quartiles sous forme de médiane. Les quartiles inférieur et supérieur (limite supérieure et inférieure de la boîte) et les moustaches représentent les valeurs maximale et minimale de toutes les données et indiquent l'étendue de la variabilité).

Abréviations : SCM : sensibilité chimique multiple; SMCS : sensibilité chimique multiple soupçonnée; FM/SFC : fibromyalgie/syndrome de fatigue chronique; témoins : *controls*.

Maintenant, les données de la figure 2, qui représente la relation entre la distribution des génotypes du gène NOS3 -786T>C (TT, TC, CC) et la distribution de la concentration plasmatique en (NO₂-/NO₃-) parmi les groupes à l'étude, seront analysées. Le gène NOS3 est également nommé *gène endothélial pour eNOS* parce que les enzymes qu'il produit sont principalement distribuées dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, lieu où elles synthétisent du NO : la réduction de NO généré par eNOS est la marque d'un dysfonctionnement des cellules endothéliales qui sont impliquées dans la pathogenèse de maladies cardiovasculaires telles que l'hypertension, l'athérosclérose et l'insuffisance coronarienne (Jones, 2006; Massaad and Klann, 2010; Li *et al.*, 2013). À l'instar du gène NOS2, dans cette étude, il n'y avait pas de différence significative dans la distribution des génotypes CC, CT et TT du gène NOS3 : dans chacun des groupes à l'étude, la fréquence de ces génotypes était en moyenne respectivement d'environ 22 %, 45 % et 33 % pour les génotypes CC, TC et TT.

Figure 2 Effets de différents génotypes NOS3 – 786T > C génotypes (TT, TC, CC) – sur les niveaux plasmatiques de nitrite/nitrate chez les patients MCS/IEI (MCS = 170; SMCS = 108; FM/CFS = 89), séparés et chez les témoins (controls : N = 196)

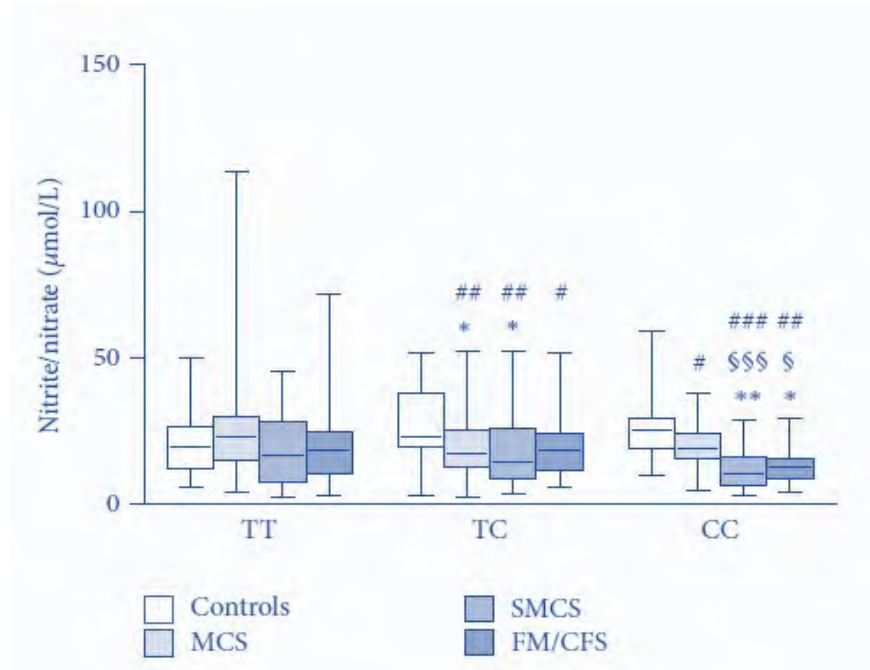


Figure tirée de De Luca *et al.* (2015).

Note : Les valeurs de la concentration de nitrite/nitrate plasmatique de patients et de sujets sains, ayant différents génotypes NOS3 – 786T > C, sont présentées par leurs quartiles sous forme de médiane. Les quartiles inférieur et supérieur (limite supérieure et inférieure de la boîte), et les moustaches représentent les valeurs maximale et minimale de toutes les données et indiquent l'étendue de la variabilité.

Abréviations : SCM : sensibilité chimique multiple; SMCS : sensibilité chimique multiple soupçonnée; FM/SFC : fibromyalgie/syndrome de fatigue chronique; témoins (*controls*) : sujets en bonne santé.

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$: différence significative par rapport aux témoins.

§ $P < 0,05$, §§§ $P < 0,001$: différence significative par rapport aux témoins de TC.

$P < 0,05$, ## $P < 0,01$, ### $P < 0,001$: différence significative en comparaison avec TT MCS.

Lors de l'analyse des données de la figure 2, il est possible d'observer que, pour les génotypes TC et CC, la distribution des concentrations en (NO₂-/NO₃-) est plus faible dans les trois groupes IEI par rapport aux groupes témoins, cela entraîne donc une diminution de NO. Dans le cas du groupe TT, il n'y a pas de différences entre les groupes. Les auteurs de l'étude notent que les distributions des concentrations en NO₂-/NO₃- chez les groupes IEI porteurs des génotypes TC et CC sont significativement plus faibles que celle des MCS porteurs du génotype TT. Concernant l'impact de cette observation, les auteurs du rapport sur la SCM constatent qu'il n'y a pas de différence significative entre le groupe MCS et le groupe témoin chez les porteurs du génotype TT. Ce génotype représente 22 % des sujets du groupe MCS. Pour les autres génotypes (TC et CC), la distribution du NO est réduite de façon significativement différente de celle des groupes témoins, ce qui totalise 78 % des sujets atteints de SCM dans cette étude. En tout, toute proportion gardée, pour le gène NOS3, les concentrations en NO sont en moyenne plus faibles chez les sujets des groupes IEI que chez les sujets du groupe témoin.

k) Dantoft *et al.* (2017)

Dantoft *et al.* (2017) ont réalisé une étude exploratoire de la réponse de l'expression de divers gènes associés aux symptômes non spécifiques généralement rapportés par les sujets souffrant du syndrome SCM lors d'une exposition à des substances chimiques (troubles liés au système nerveux central tels des céphalées, des étourdissements, de la fatigue, des difficultés de concentration, des pertes de mémoire) et aux symptômes non spécifiques liés aux systèmes digestif, respiratoire et musculosquelettique. Cette étude de Dantoft *et al.* est la première qui étudie le lien entre le syndrome SCM et l'activité génétique de gènes associés à la présence des symptômes observés dans ce syndrome.

Les auteurs ont répertorié 26 gènes en se basant sur les données de la littérature scientifique récente, qui montrent que ces gènes seraient probablement impliqués dans des voies biochimiques jouant un rôle dans la pathogenèse de la MCS et des autres syndromes somatiques fonctionnels (SSF) : il s'agit de conditions qui, selon la littérature scientifique, seraient associées à des anomalies inflammatoires. Dantoft *et al.* ont mesuré l'expression de ces gènes chez des leucocytes sanguins parce qu'ils sont facilement accessibles. Les gènes sélectionnés appartiennent aux catégories suivantes : les gènes impliqués dans la régulation immunitaire, la réponse au stress physiologique, la synthèse de neurotransmetteurs, la détection sensorielle, et ceux d'une enzyme antioxydante et des enzymes de la voie sphingosine-1-phosphate. Les 26 gènes sélectionnés pour l'étude sont listés dans le tableau 4.

Tableau 4 Gènes sélectionnés pour l'analyse de leur activité transcriptionnelle

Classification des gènes sélectionnés	Acronyme
Régulation immunitaire	
▪ Interleukine-1 β	IL-1 β
▪ Interleukine-2	IL-2*
▪ Interleukine-6	IL-6
▪ Interleukine-8	IL-8
▪ Interleukine-10	IL-10
<i>Facteur de nécrose tumorale-α (Tumour necrosis factor-α)</i>	TNF- α
<i>Oxyde nitrique synthase 2, inductible (Nitric oxide synthase 2, inducible)</i>	NOS2
<i>Nuclear factor of κ light polypeptide gene enhancer in B cells 1</i>	NFKB1
Canaux sensoriels ioniques	
▪ <i>Purinergic receptor, ligand-gated ion channel, PX2-4</i>	P2RX4
▪ <i>Purinergic receptor ligand-gated ion channel, PX2-5</i>	P2RX5
▪ <i>Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1</i>	TRPV1
▪ <i>Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4</i>	TRPV4
▪ <i>Transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1</i>	TRPA1
▪ Glutamate receptor, ionotropic, kainate 2	GRIK2*
▪ Glutamate receptor, ionotropic, NMDA 1	GRIN1*
Récepteur de sérotonine 5-HTR 1A	HTR1A*
Récepteur de sérotonine 5-HTR 2A	HTR2A*
Récepteur adrénergique β-1	ADRB1*
Récepteur adrénergique β -2	ADRB2
Catéchol-o-méthyltransférase	COMT
Récepteur de la substance P : récepteur Tachykinine 1	TACR1*
<i>Facteur de croissance nerveuse: facteur neurotrophique dérivé du cerveau (Nerve growth factor : brain-derived neurotrophic factor)</i>	BDNF*
Voie sphingosine-1-phosphate**	
▪ N-acylsphingosine amidohydrolase (<i>acide céramidase</i>) 1	ASAH1
▪ Sphingosine kinase 1	SPHK1
▪ Sphingosine-1-phosphate lyase 1	SGPL1

Tirée et adaptée en français de Dandoft *et al.* (2017).

* Molécules non analysées parce que les résultats de laboratoire en prétest étaient insuffisamment fiables.

** La sphingosine-1-phosphate est une molécule de signalisation cellulaire. Elle joue un rôle important à travers l'ensemble du corps et joue un rôle déterminant dans le système immunitaire, où elle régule la circulation des lymphocytes B et des lymphocytes T.

Le but de l'expérience était de vérifier si des différences significatives dans l'expression des gènes testés pouvaient être observées entre les deux groupes, avant et après l'exposition à une SC connue pour provoquer des symptômes chez les sujets SCM testés, le n-butanol. Dans cette étude, 18 sujets autodéclarés SCM et 18 témoins en bonne santé ont été exposés à des concentrations de n-butanol supérieures au seuil de détection olfactif, mais inférieures au seuil d'irritation olfactive. Les participants ont été exposés à du n-butanol dans une chambre fermée selon le protocole suivant : de 0 à 10 minutes sans aucune exposition et de 11 à 60 minutes, du n-butanol a été émis dans l'atmosphère de la pièce jusqu'à ce que la concentration souhaitée soit atteinte.

En prétest, l'activité transcriptionnelle des gènes analysés sur ces leucocytes montrait des niveaux limités d'expression dans une étendue dont le seuil maximal était prédéterminé. Les auteurs indiquent qu'avec cette technique, pour assurer une fiabilité acceptable dans les analyses subséquentes, les gènes dont l'expression dépassait ce seuil ont été exclus, soit les gènes suivants : interleukine 2 (IL-2, les récepteurs du glutamate kainate 2 et NMDA, le récepteur adrénergique β -1, les récepteurs de la sérotonine 5-HTR (HTR1A et HTR2A), le récepteur de la SP, le récepteur tachykinine (TRCR1) ainsi que NOS2 et le facteur BDNF : dans le tableau 4, ces gènes sont représentés par un astérisque et indiqués en caractères gras et en italique. Ainsi, Dantoft *et al.* ont analysé 17 des 26 gènes sélectionnés dans le but de tester leur hypothèse.

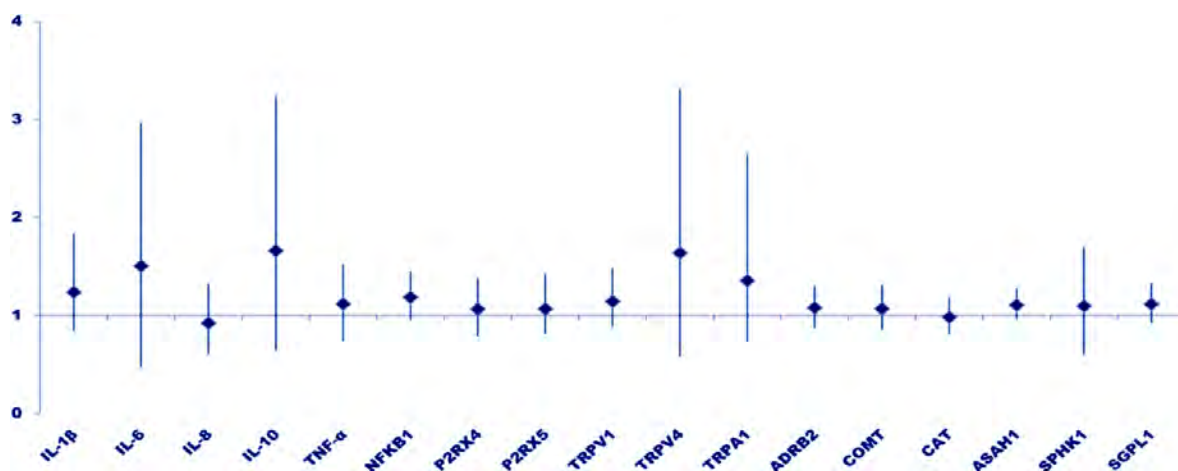
Les niveaux d'expression de ces 17 gènes mesurés chez les sujets SCM ont été comparés avec ceux mesurés chez les témoins aux temps : TP1 (30 minutes avant l'introduction dans la chambre); TP2 (15 minutes après leur exposition) et TP3 (4 heures après l'exposition).

Résultats

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes, avant ou après l'exposition. Toutefois, pour certains gènes, une légère augmentation a été notée chez le groupe de sujets SCM par rapport au groupe témoin, et ce, pour tous les temps de mesure : 30 minutes préexposition (TP1), 15 minutes postexposition (TP2) et 4 heures après l'exposition (TP3).

À la figure 3 sont reproduits les résultats des tests au temps TP1 (30 minutes avant l'entrée dans la chambre) obtenus lors de cette étude.

Figure 3 Graphique représentant le rapport d'expression relative des gènes chez les SCM non exposés par rapport aux témoins sains non exposés



Tirée de Dantoft *et al.* (2017)

Note : Pour la description des gènes, voir le tableau 4.

En analysant visuellement les données de cette figure, il est facile d'observer la légère différence entre le groupe SCM et le groupe témoin, différence signalée par les auteurs pour chacun des gènes testés. À l'exception du gène *IL-8*, l'activité moyenne de l'expression des gènes est plus élevée chez le groupe SCM. Il faut rappeler toutefois que cette différence est non statistiquement significative.

À la figure 4 sont reproduits les résultats, présentés dans cet article, de l'expression relative des gènes *IL-18*, *IL-6*, *IL-10*, *NFKβ*, *TRPV1*, *TRPV4*, *COMT* et *ASAH1*, observés aux temps TP1, TP2 et TP3 chez les sujets du groupe SCM par rapport aux sujets du groupe témoin.

Figure 4 Niveaux relatifs (moyenne + 1 écart-type) de l'expression des gènes *IL-1β*, *IL-6*, *IL-10*, *NFKβ*, *TRPV1*, *TRPV4*, *COMT* et *ASAH1* chez le groupe SCM et le groupe témoin, mesurés 15 minutes avant l'exposition au n-butanol (TP1), 15 minutes postexposition (TP2) et 4 heures après l'exposition à ce produit (TP3)

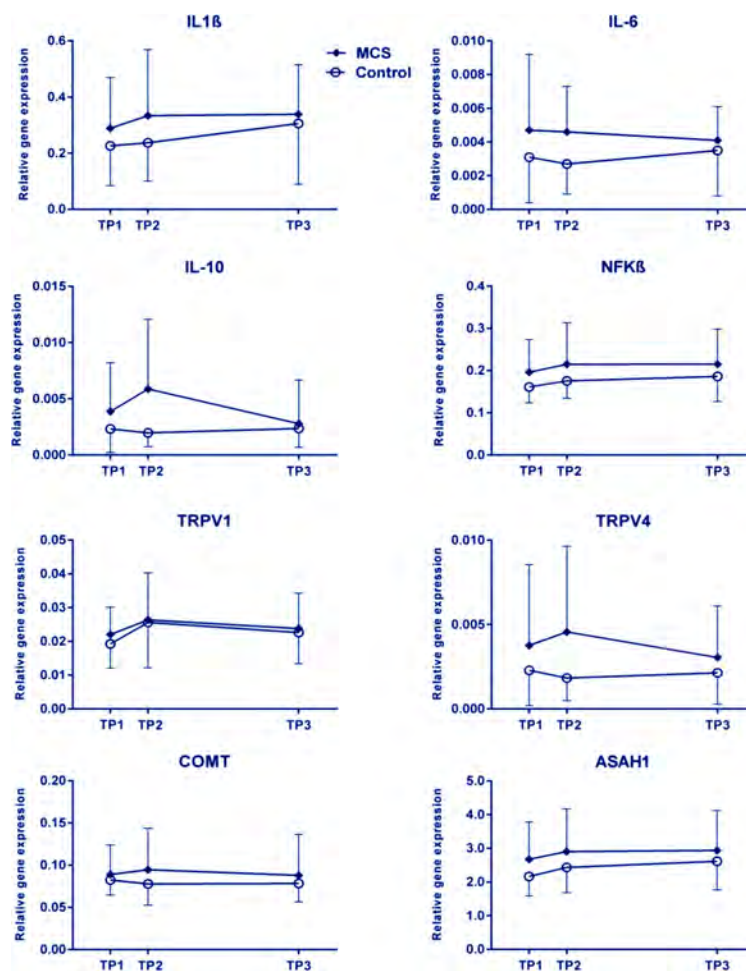


Figure tirée de Dantoft *et al.* (2017).

Note : Pour la description des gènes, voir le tableau 4 de ce document.

Les auteurs mentionnent que durant les 10 premières minutes (sans exposition), les sujets du groupe SCM rapportaient un plus grand nombre de symptômes et évaluaient l'exposition comme étant beaucoup plus intense que les sujets du groupe témoin. Durant ces 10 minutes dans la chambre, les auteurs associaient la réaction des sujets du groupe SCM à une appréhension de subir des effets négatifs lors de cette expérience parce qu'ils étaient conscients, a priori, que la session d'exposition était destinée à induire des symptômes chez eux. Ils ajoutent : « *Quoique spéculatif, les*

appréhensions négatives ont influencé les niveaux d'expression des gènes parmi les participants SCM, même avant la séance d'exposition, ce qui a entraîné un comportement nerveux et des niveaux de stress accrus. L'ampleur du stress introduit et la façon dont il influence l'expression des gènes diffèrent considérablement parmi les participants exposés en fonction des caractéristiques de leur personnalité, ce qui peut expliquer, du moins en partie, l'hétérogénéité prononcée observée dans le groupe SCM ».

De même, les auteurs précisent que, durant toute l'expérience, les sujets du groupe SCM ont perçu l'exposition au n-butanol comme étant plus intense et plus désagréable que les sujets du groupe témoin. De plus, les symptômes des sujets du groupe SCM étaient d'une plus grande ampleur que ceux du groupe témoin.

Dantoft *et al.* (2017) soulèvent certains points représentant des limites dans leur étude. Le nombre limité de participants inscrits à l'étude représente une faiblesse de l'étude, et toutes les études qui suivront auront une population plus grande et plus représentative.

Dans cette étude, les participants du groupe SCM représentent une population assez hétérogène en ce qui concerne les odeurs engendrant les symptômes ainsi que les symptômes rapportés, et cette variabilité intragroupe observée chez les participants SCM constitue un défi statistique pour les comparaisons de groupe.

L'établissement d'un diagnostic de SCM constitue un défi. Au cours de l'étude de Dantoft *et al.*, les sujets ont été contactés par téléphone après avoir répondu à une annonce parue dans les journaux locaux. Pour établir leur admissibilité à l'étude, les sujets devaient répondre à un questionnaire qui comportait les critères du consensus pour le SCM des États-Unis, établis en 1996, ainsi que les révisions proposées par Lacour *et al.* (2005), soit (1) les symptômes sont présents pendant au moins 6 mois; (2) les symptômes se produisent en réponse à une exposition à de faibles niveaux de produits chimiques qui n'induisent pas les symptômes chez les autres participants exposés aux mêmes niveaux; (3) les symptômes apparaissent lorsque la personne est exposée et diminuent ou disparaissent lorsque l'exposition déclenchant les symptômes est supprimée; (4) les symptômes sont provoqués par au moins deux substances chimiques non liées; (5) au moins un symptôme associé au système nerveux central est présent (ex. : céphalée, fatigue, étourdissements, troubles de mémoire, difficultés de concentration ou fatigue) et un symptôme associé à un autre système d'organes; et (6) des symptômes causant une altération significative dans la vie quotidienne sont présents, soit dans les situations sociales, récréatives, professionnelles, éducatives ou économiques (confirmé par le score sur l'échelle de sensibilité chimique – Tableau 2 dans Nordin *et al.*, 2003).

4.4.2 ANALYSE CRITIQUE DES RÉSULTATS

Comme cité précédemment, c'est sur la base de l'existence potentielle de différences de fréquences des génotypes ou des allèles de certains gènes, ou encore de concentrations d'enzymes associées aux génotypes entre des sujets souffrant de SCM et des sujets sains, que De Luca *et al.* (2015) ont cherché à vérifier l'hypothèse d'une origine génétique du syndrome SCM.

4.4.3 SYNTHÈSE DES PROTOCOLES ET DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRÉSENTÉE SOUS FORME DE TABLEAUX

Tableau 5 Caractéristiques des études analysées (partie 1)

	Binkley <i>et al.</i> (2001)	McMcKeown-Eyssen <i>et al.</i> (2004)	Schakenbert <i>et al.</i> (2007)	Povey <i>et al.</i> (2007)	Eis <i>et al.</i> (2008)
n (patients/témoins)	22 (11/11)	365 (203/162)	521 (248/273)	409 (175/234)	205
Sexe (patients)	Non indiqué	♀	223 ♂ 298 ♀ (115 ♂/133 ♀)	311 ♂/98 ♀ (156 ♂/19 ♀)	89 ♂/202 ♀
Lieu (Ethnicité)	Canada	Canada (caucasien)	Allemagne (caucasien)	Royaume-Uni (ethnicité non précisée)	Allemagne
Type de diagnostic	Selon des critères subjectifs (pas de questionnaire reconnu, pas de références pour les critères utilisés)	Questionnaire autoadministré basé sur plusieurs critères diagnostiques	Questionnaire adapté du QEESI (pas de critères de Cullen)	Questionnaire autoadministré	3 types de questionnaires : autoadministré, diagnostic clinique et prévisions par modélisation
Exposition professionnelle	Non	Non	Non	Bergers	Non
Génotypage (gènes étudiés)	CCKB Récepteur dopamine D4	CYP2D6 NAT1; NAT2 PON1; PON2 MTHFR	GSTM1; GSTP1 et GSTT1; NAT2	CYP2D6; CYP3A4 GSTM1; GSTP1 et GSTT1; PON1	CYP1A1; NAT2; PON1; PON2; GSTM1; GSTT1; UGT1A1; 5HTT; COMT + 8 autres gènes du système immunitaire ou rédox
Mesures d'activité enzymatique étudiées				Activité enzymatique de PON1	
Autres paramètres biologiques analysés		Vitamine B12, folate et homocystéine			

Tableau 5 Caractéristiques des études analysées (partie 2)

	Wiesmuller et al. (2008)	Berg et al. (2010)	DeLuca et al. (2010)	Fujimori et al. (2012)	Cui et al. (2013)	DeLuca et al. (2015)
n (patients/témoins)	99 (59/40)	1 053 (96/957)	362 (max) (110;144/218)	1 084 (47/1037)	324 (116/208)	474 (170; 108/196)
Sexe (témoins (patients))	28 ♂/71 ♀ (14 ♂/45 ♀)	423 ♂/630 ♀ (16 ♂/80 ♀)	142 ♂ - 302 ♀ (29 ♂/197 ♀)	928 ♂/109 ♀ (41 ♂/6 ♀)	♂	59 ♂/137 ♀ (49; 18 ♂/121; 18♀)
Lieu (ethnicité)	Allemagne	Danemark (caucasien)	Italie	Japon	Japon	Italie
Type de diagnostic	Autorapporté, selon un questionnaire	Clinique (1 seul médecin) et autorapporté au moyen d'un questionnaire	Diagnostic établi à l'aide d'un QEESI modifié (n = 133) et autorapporté (n = 93)	Cas et témoins selon résultats du QEESI sauf 4 cas diagnostiqués par un médecin	QEESI traduit en japonais Classification en 4 groupes, des témoins aux plus sensibles	QEESI modifié Classification en 2 groupes de patients : 170 MCS et 108 SMCS et 196 témoins
Exposition professionnelle	Non	Non	Non	Travailleurs de manufactures	Travailleurs usine pâtes et papiers	Non
Génotypage	5HTT NAT1; NAT2, PON1; PON2 SOD2	CYP2D6 NAT2 PON1 CCK2R MTHFR	CYP2D6; CYP2C9; UGTA1 GSTM1; GSTP1 et GSTT1	GSTM1 ADLH2 PON1	CYP 2E1 NAT2 GSTM1; GSTP1 et GSTT1 ADLH2, SOD2	NOS ₂ et NOS ₃ SPN, pentanucléotide Microsatellite -2,5 kb (CCTTT) in NOS2
			10 paramètres du système rédox			
Activité enzymatique			6 acides gras membranaires			Niveaux de nitrite/nitrate

Tableau 6 Résultats des études rapportées (partie 1)

	Enzymes ou protéines	Gènes	Binkley <i>et al.</i> (2001)	McKeown-Eyssen <i>et al.</i> (2004)	Schakenbert <i>et al.</i> (2007)	Povey <i>et al.</i> (2007)	Eis <i>et al.</i> (2008, 2005)	
Gènes codant pour enzymes de la PHASE I	Famille des cytochromes P450	CYP1A2					Différence de génotype entre cas et témoins	
		CYP2C9						
		CYP2C19						
		CYP2E1						
		CYP2D6		Fréquence allélique différente entre cas et témoins ($p = 0,02$); Cas plus souvent homozygotes actifs (*1/*1) (OR = 3,36; IC = 1,33,8,50; $p = 0,01$)			Pas de différence de génotype entre cas et témoins	
		CYP3A4					Pas de différence de génotype entre cas et témoins	
		CYP3A5					Pas de différence de génotype entre cas et témoins	
	Paraoxonases (PON)	PON1		Pas de différence de fréquence allélique entre cas et témoins Cas plus souvent hétérozygotes ML pour PON1-55 (OR = 2,05; IC = 1,04, 4,05; $p = 0,04$) et QR pour PON1-192 (OR = 1,57; IC = 1,01, 2,45; $p = 0,04$)			Cas plus souvent homozygotes LL pour PON1-55 (OR = 1,92; IC = 1,26, 2,93) et cas plus souvent QR et RR pour PON1-192 (OR = 2,25; IC = 1,49, 3,42);	Pas de différence de génotype entre cas et témoins
		PON2		Pas de différence de fréquence allélique entre cas et témoins				Pas de différence de génotype entre cas et contrôles

Tableau 6 Résultats des études rapportées (partie 1) – Suite

	Enzymes ou protéines	Gènes	Binkley <i>et al.</i> (2001)	McKeown-Eyssen <i>et al.</i> (2004)	Schakenbert <i>et al.</i> (2007)	Povey <i>et al.</i> (2007)	Eis <i>et al.</i> (2008, 2005)	
	Méthylène tétrahydrofolate réductase	MTHFR		Pas de différence de fréquence allélique ni de génotype entre cas et témoins				
Gènes codant pour enzymes de la PHASE II	Gluthation-S-transférase	GSTM1			Cas plus souvent homozygotes nuls (*0/*0) (OR = 2,05; IC=1,44, 2,91; p = 0,0001)	Pas de différence de génotype entre cas et témoins	Pas de différence de génotype entre cas et témoins	
		GSTP1			Pas de différence de génotype entre cas et témoins	Pas de différence de génotype entre cas et témoins		
		GSTT1			Cas plus souvent homozygotes nuls (*0/*0) (OR = 2,83; IC = 1,68, 4,78; p = 0,0001)	Pas de différence de génotype entre cas et témoins	Pas de différence de génotype entre cas et témoins	
	UDP glucuronosyl-transférase	UGT1A1					Pas de différence de génotype entre cas et témoins	
	Arylamine-N-acétyltransférase	NAT1			Pas de différence de fréquence allélique ni de génotype entre cas et témoins			
		NAT2			Fréquence allélique différente entre cas et témoins (p = 0.07) Cas plus souvent homozygotes rapides (*4/*4) (OR = 4,14; IC=1,36,12,64; p = 001)	Cas plus souvent phénotype lent (Sans allèle *4) (OR = 2,15; IC = 1,35, 3,42; p = 0,001)		Pas de différence de génotype entre cas et témoins
	Cathécol-O-méthyltransférase	COMT						Pas de différence de génotype entre cas et contrôles

Tableau 6 Résultats des études rapportées (partie 1) – Suite

	Enzymes ou protéines	Gènes	Binkley <i>et al.</i> (2001)	McKeown-Eyssen <i>et al.</i> (2004)	Schakenbert <i>et al.</i> (2007)	Povey <i>et al.</i> (2007)	Eis <i>et al.</i> (2008, 2005)
Autres gènes étudiés	Transporteur de sérotonine	5HTT					Pas de différence de génotype entre cas et témoins
	Superoxyde dismutase 2	SOD2 (MnSOD)					
	Récepteur de cholécystokinine B	CCK-B ou CCK2R	Patients SCM : 9/22 allèles CCK-B*7; Contrôles : 2/22 allèles CCK-B*7 (P = 0,037)				
	Aldéhyde déshydrogénase 2	ALDH2					
	Récepteur de dopamine	D4	Pas de différence de fréquence allélique entre cas et témoins				

Tableau 6 Résultats des études rapportées (partie 2)

	Enzymes ou protéines	Gènes	Wiesmuller <i>et al.</i> (2008)	Berg <i>et al.</i> (2010)	DeLuca <i>et al.</i> (2010)	Fujimori <i>et al.</i> (2012)	Cui <i>et al.</i> (2013)	DeLuca <i>et al.</i> (2015)
Gènes codant pour les enzymes de la PHASE I	Famille des cytochromes P450	CYP1A2						
		CYP2C9			Pas de différence de fréquence allélique ni de génotype entre cas et témoins			
		CYP2C19			Pas de différence de fréquence allélique ni de génotype entre cas et témoins			
		CYP2E1					Pas de différence de génotype entre cas et témoins	
		CYP2D6		Pas de différence de fréquence allélique, de génotype et de phénotype entre cas et témoins	Pas de différence de fréquence allélique ni de génotype entre cas et témoins			
		CYP3A4						
		CYP3A5				Pas de différence de fréquence allélique ni de génotype entre cas et témoins		
	Paraoxonases (PON)	PON1	Pas de différence de génotype entre cas et témoins	Pas de différence de fréquence allélique et de génotype entre cas et témoins		Pas de différence de génotype entre cas et témoins		
		PON2	Pas de différence de génotype entre cas et témoins					
	Méthylène tétrahydrofolate réductase	MTHFR		Pas de différence de fréquence allélique et de génotype entre cas et témoins				

Tableau 6 Résultats des études rapportées (partie 2) – Suite

	Enzymes ou protéines	Gènes	Wiesmuller <i>et al.</i> (2008)	Berg <i>et al.</i> (2010)	DeLuca <i>et al.</i> (2010)	Fujimori <i>et al.</i> (2012)	Cui <i>et al.</i> (2013)	DeLuca <i>et al.</i> (2015)	
Gènes codant pour les enzymes de la PHASE II	Gluthation-S-transférases	GSTM1			Pas de différence de fréquence allélique et de génotype entre cas et témoins	Pas de différence de génotype entre cas et témoins	Pas de différence de génotype entre cas et témoins		
		STP1			Pas de différence de fréquence allélique et de génotype entre cas et témoins		Pas de différence de génotype entre cas et témoins		
		GSTT1			Pas de différence de fréquence allélique et de génotype entre cas et témoins	Pas de différence de génotype entre cas et témoins	Pas de différence de génotype entre cas et témoins		
	UDP glucuronosyl-transférase	UGT1A1			Pas de différence de fréquence allélique et de génotype entre cas et témoins				
	Arylamine N-acétyltransférases	NAT1	Pas de différence de génotype entre cas et témoins						
		NAT2	Pas de différence de phénotype entre cas et témoins	Pas de différence de fréquence allélique et de génotype entre cas et témoins. Cas les plus sévères plus souvent phénotype rapide (allèles *4/*4) (OR = 3,06; IC = 1,05, 8,87; P = 0,04)				Pas de différence de génotype entre cas et témoins	
Cathécol-O-méthyl transférase	COMT								

Tableau 6 Résultats des études rapportées (partie 2) – Suite

	Enzymes ou protéines	Gènes	Wiesmuller <i>et al.</i> (2008)	Berg <i>et al.</i> (2010)	DeLuca <i>et al.</i> (2010)	Fujimori <i>et al.</i> (2012)	Cui <i>et al.</i> (2013)	DeLuca <i>et al.</i> (2015)
Autres gènes étudiés	Transporteur de sérotonine	5HTT	Pas de différence de génotype entre cas et témoins					
	Superoxyde dismutase 2	SOD2 (MnSOD)	Pas de différence de génotype entre cas et témoins				Fréquence génotypique et allélique différente entre cas et témoins du groupe le plus hypersensible (# 3)	
	Oxyde nitrique synthase 2	NOS2						Pas de différence de génotype entre cas et témoins
	Oxyde nitrique synthase 3	NOS3						Pas de différence de génotype entre cas et témoins
	Pentanucleotide macrosatellite Génotype NOS2A -2.5 kb (CCTTT) _n , 8 à 16	CCTTT 8 à 16						Fréquence allélique différente entre MCS et témoins (CCTTT8 et CCTTT11) et entre SMCS et témoins
	Récepteur de cholécystokinine B	CCK-B ou CCK2R		Pas de différence de fréquence allélique et de génotype entre cas				
	Aldéhyde déshydrogénase 2	ALDH2					Pas de différence de génotype entre cas et témoins	Pas de différence de génotype entre cas et témoins
	Récepteur de dopamine	D4						

À la lecture de ces tableaux, il est possible de constater que le nombre et le type de gènes étudiés varient d'une étude à l'autre. L'examen d'un même gène dans plus d'une étude permettra aux auteurs du présent rapport de vérifier la cohérence entre ces études.

4.4.3.1 Principales forces et faiblesses méthodologiques des études analysées

Principales forces méthodologiques

Bien que le nombre de gènes analysés dans chaque étude épidémiologique soit limité en général, il est possible de constater que, globalement, les gènes répertoriés dans l'ensemble des études permettent d'avoir une vue d'ensemble de la majorité des gènes du métabolisme des xénobiotiques soupçonnés d'être impliqués dans la SCM. De plus, la relation entre le polymorphisme de certains gènes spécifiques a été analysée dans plus d'une étude, ce qui permet de vérifier la cohérence entre les observations des différentes études en ce qui a trait à ces mêmes gènes.

Certaines études montraient une bonne puissance statistique (Berg *et al.* 2010; Schnakenberg *et al.*, 2007) grâce au grand nombre de sujets à l'étude. De même, certaines des études ont cherché à valider les questionnaires utilisés pour poser un diagnostic (autorapportée ou clinique) ou à raffiner la démarche clinique. Schnakenberg *et al.* (2007) et Weismuller *et al.* (2008) ont validé les questionnaires employés, soit en les comparant avec le QEESI ou en procédant à une analyse de sensibilité/spécificité. Dans les études d'Eis *et al.* (2005; 2008), en plus des diagnostics autodéclarés et cliniques, la classification des cas et des témoins a été effectuée au moyen d'une grille d'analyse informatisée. Cette approche systématique, conçue par des épidémiologistes, avait pour but d'améliorer la fiabilité du diagnostic de SCM des patients consultant les 5 cliniques de médecine environnementale impliquées dans cette étude. L'analyse d'Eis *et al.* (2005; 2008) a permis de comparer la proportion de ces patients qui se sont autodéclarés atteints de SCM avec celle des patients ayant reçu un diagnostic médical, et ainsi de déterminer certains facteurs pouvant expliquer les différences observées.

Principales faiblesses méthodologiques

Les études ciblant les principaux gènes d'intérêt dans le métabolisme des substances xénobiotiques et endogènes présentent des résultats limités et souvent contradictoires. De plus, ces études comportent plusieurs limites méthodologiques qui peuvent biaiser l'interprétation des résultats et pourraient remettre en question la présence ou l'absence d'associations rapportées entre la SCM et la génétique.

L'élément limitant principal concerne les critères et les outils utilisés pour diagnostiquer et classer les cas de SCM et les témoins. Il faut rappeler qu'il n'existe aucun biomarqueur biologique ou test clinique pouvant aider le médecin à poser le diagnostic de la SCM. Ainsi, la plupart des groupes de recherche se sont servis de leur propre questionnaire, non standardisé, basé sur divers critères diagnostiques (Cullen, Nethercott, etc.) ou adapté du QEESI (soit le questionnaire le plus utilisé comme outil diagnostique de référence pour le syndrome SCM). Il faut noter que ces questionnaires étaient le plus souvent remplis par les participants eux-mêmes, ce qui peut constituer un biais important. De plus, même si dans quelques études un diagnostic de SCM a été établi par un médecin (Eis *et al.*, 2008; Berg *et al.*, 2010; Fujimori *et al.* 2012), il subsiste une faiblesse dans l'établissement du diagnostic en raison d'une grande variabilité dans l'interprétation des différents critères diagnostiques utilisés par le médecin et de sa perception de la SCM, comme démontré dans l'étude multicentrique (Eis *et al.*, 2005; 2008). Ainsi, la classification de cas et de témoins varie d'une étude à une autre en fonction des critères diagnostiques de référence, des questionnaires élaborés et des seuils employés pour départager les sujets hypersensibles des témoins. De plus, de possibles biais de classement des cas peuvent découler du type de recrutement, puisque les cas de SCM

étaient soit autorapportés, soit diagnostiqués par un médecin qui, comme mentionné précédemment, peut avoir une approche subjective (favorable ou défavorable) à propos de ce syndrome.

Dans plusieurs études, les variables confondantes telles que le tabagisme ou la consommation d'alcool n'ont pas été considérées, et les critères d'exclusion des participants (ex. : maladie chronique, asthme, cancer) n'étaient pas toujours spécifiés.

Dans les études, l'exposition des participants aux contaminants environnementaux n'a jamais été évaluée, et ce, même dans les trois études liées à des expositions en milieu de travail (Povey *et al.*, 2007; Fujimori *et al.*, 2012; Cui *et al.*, 2013); il est donc impossible d'établir une relation dose d'exposition-réponse.

D'un point de vue statistique, à la suite de la stratification en fonction des allèles des gènes analysés dans certaines études, le nombre de cas par catégorie se traduisait par un manque de puissance statistique et donc un manque de précision. Il y a, par exemple, l'étude de McKeown-Eyssen (2004) où, pour le gène CYP2D6, les grands intervalles de confiance des OR pour les résultats témoignent de ce manque de puissance statistique.

Enfin, il faut noter que, d'une étude à l'autre, les populations analysées sont différentes, ce qui peut impliquer des variabilités génotypiques ou phénotypiques importantes (voir l'exemple du CYP2D6 – dans la section des gènes de phases I à la page 8).

4.4.3.2 Analyse de la plausibilité d'un lien de causalité

Si une hypothèse (de relation causale par exemple) peut tout à fait être contredite par des résultats expérimentaux incompatibles avec cette hypothèse, prouver qu'une hypothèse est vraie est au contraire impossible à faire. Malgré cela, les chercheurs s'efforcent de juger du degré de plausibilité de la causalité d'une relation en fonction des résultats disponibles. Les arguments de causalité les plus connus sont ceux proposés par Hill (1965). Le principe général est d'appliquer chacun de ces critères à l'hypothèse considérée et de procéder à une synthèse de ces évaluations pour juger du degré global de plausibilité de la causalité de l'association. On distingue des critères caractérisant la nature de l'association (force de l'association, existence d'une relation dose-risque, temporalité de l'association, spécificité de l'association, reproductibilité dans plusieurs études) et des critères contextuels (plausibilité biologique, cohérence biologique, présence de données expérimentales, analogie à d'autres relations causales). Ici, les auteurs des études analysées cherchaient à vérifier l'hypothèse d'un lien de causalité entre la présence d'un polymorphisme génétique particulier et le développement du syndrome SCM.

Ci-dessous est résumée l'analyse critique de chacun des critères réalisée par les auteurs du présent rapport.

Relation temporelle

Il est présumé que la relation temporelle existe, puisque les symptômes rapportés seraient provoqués pendant ou à la suite d'une exposition à une substance chimique que le sujet perçoit, généralement par le sens de l'odorat.

Force de l'association

■ Entre le polymorphisme du gène CYP450 et la SCM

Sept isoformes de cytochrome ont été étudiées en lien avec le syndrome SCM, soit les isoformes CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 et CYP3A5. Sur ces sept isoformes, seules des différences de polymorphismes du gène *CYP2D6* ont été associées au syndrome SCM, et ce, dans une seule des 5 études réalisées, soit l'étude de McKeown-Eyssen *et al.* (2004). Dans cette dernière, les polymorphismes génotypiques de l'isoforme CYP2D6 ont été associés à un risque accru d'hypersensibilité considérant leur variation entre les différents groupes pour les phénotypes actifs – en termes d'activité métabolique (McKeown-Eyssen *et al.*, 2004). Considérant qu'une seule étude sur cinq a observé une association avec un OR de 3,36; CI 1,33 – 8,5; $p = 0,01$ pour un seul CYP450 et qu'aucune autre association significative n'a été observée pour les 6 autres CYP étudiés dans toutes les études, l'effet du hasard sur cette unique observation ne peut être exclu.

■ Entre le polymorphisme des gènes PON et la SCM

Parmi les 5 études ayant analysé l'effet du polymorphisme des gènes PON1 et PON2, une association entre la variation du génotype PON1 et la SCM a été observée dans 2 études, soit celles de McKeown-Eyssen *et al.* (2004) et Povey *et al.* (2007). McKeown-Eyssen *et al.* (2004) concluait que les porteurs des génotypes hétérozygotes pour le gène PON1 (allèles ML pour PON1-55 et allèles QR pour PON1-192) étaient significativement à risque de développer le syndrome SCM, alors que Povey *et al.* (2007) concluait que c'étaient plutôt les porteurs des génotypes homozygotes qui possédaient cette caractéristique. Pour considérer la possibilité d'un lien causal entre le polymorphisme de ce gène et la SCM, il faut s'attendre à des observations qui vont dans la même direction d'une étude à l'autre. Or, les associations relevées dans ces deux études s'opposent, ce qui est difficilement explicable sur le plan des mécanismes biologiques.

■ Entre le polymorphisme du gène NAT2 et la SCM

Le gène *NAT2* a été analysé dans 5 études, mais une association avec la SCM n'a été observée que dans 2 de ces études. Schnakenberg *et al.* (2007) ont associé la SCM aux porteurs acétyleurs lents, alors que McKeown-Eyssen *et al.* (2004) ont associé un risque accru d'une association avec la SCM chez les porteurs homozygotes acétyleurs rapides. Wiesmuller *et al.* (2008), Serg *et al.* (2010) et Cui *et al.* (2013) n'ont pas observé de différences dans le polymorphisme de ce gène. Tout comme pour PON1, sur la base de ces résultats contradictoires, il est impossible de conclure à un éventuel lien causal entre le polymorphisme des gènes GST et la SCM. Pour la famille des GST, 5 études ont analysé les gènes GSTT1, GSTM1 et GSTP1. Seule l'équipe de Schnakenberg *et al.* (2007) a observé un risque significativement accru d'être hypersensible chez les porteurs des génotypes nuls de GSTM1 et GSTT1 pris séparément. Toutefois, dans l'étude de Povey *et al.* (2007), l'association entre chacun de ces mêmes génotypes et la prévalence du syndrome SCM n'a pas été démontrée (OR = 0,93; IC = 0,62-1,38 pour GSTM1 et OR = 1,10; CI = 0,66-1,85 pour GSTT1), bien qu'un risque accru chez les porteurs de la double suppression de GSTM1 et de GSTT1 ait été observé. Selon Povey *et al.* (2007), cette dernière observation laisse croire à une possible interaction de ces deux gènes dans la biotransformation des toxiques. Toutefois, Eis *et al.* (2008), DeLuca *et al.* (2010) et Cui *et al.* (2013) n'avaient pas observé de différence entre les sujets identifiés comme étant hypersensibles et leur groupe témoin. Sur la base de ces données, un lien entre la SCM et une variation du polymorphisme de ces gènes ne peut être établi.

■ Entre le polymorphisme des gènes SOD et la SCM

Parmi 324 travailleurs japonais d'une industrie de pâtes et papiers, classés en 4 groupes selon leur degré de sensibilité (normal, faiblement, modérément et hautement sensibles) à l'aide du questionnaire de dépistage QEESI, Cui *et al.* (2013) avaient observé que le groupe classé hautement sensible (11 sujets) présentait une variation significative du polymorphisme du gène SOD2 par rapport au groupe témoin (206 sujets). Les auteurs concluaient donc que leurs résultats reflétaient une association gènes-environnement laissant croire à une augmentation de la sensibilité chimique chez ces individus. Ils ajoutaient toutefois que des études supplémentaires étaient nécessaires pour vérifier leurs observations. Dans leur étude, ni le niveau d'exposition à des substances chimiques ni la durée d'exposition à ces substances n'ont été évalués.

Wiesmüller *et al.* (2018) avaient étudié pour leur part le polymorphisme de 5 gènes, incluant le gène SOD2 chez 59 sujets autodéclarés SCM (14 hommes et 45 femmes) et 40 témoins (14 hommes et 26 femmes). Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes pour tous les gènes, incluant le gène SOD2.

Commentaires généraux

1. Cui *et al.* (2013) indiquent que le gène dominant dans la population est le génotype Val/Val et les moins fréquents sont les génotypes Val/Ala ou Ala/Ala. Dans la catégorie 3 (sensibilité élevée), 6 des 11 travailleurs avaient les génotypes Val/Ala ou Ala/Ala (54,7 %) comparativement à 23,6 % (49/208) pour le groupe témoin (catégorie 0). Selon eux, ces résultats indiquent que les génotypes SOD2 composés de l'allèle Ala (hétérozygote ou homozygote) seraient associés à un accroissement du stress oxydant et du risque de devenir plus sensible aux substances chimiques. Or, le rôle de l'enzyme superoxyde dismutase produite par le gène SOD2 est de dégrader le superoxyde (O_2^- en peroxyde (H_2O_2)) dans les mitochondries des cellules. Il faut noter que l' O_2^- est un prooxydant beaucoup moins puissant que le H_2O_2 .

Les auteurs indiquent que la présence d'un ou deux allèles Ala sur le gène SOD2 rendrait les enzymes SOD2 plus efficaces pour dégrader le superoxyde. Or, en réalité, la présence d'un tel allèle serait bénéfique pour réduire le risque de stress oxydant et serait non néfaste pour plusieurs raisons³⁷. En particulier, la production de superoxyde (O_2^-) dans les cellules de l'organisme est à l'origine de la production de toutes les espèces oxydatives dérivées de l'oxygène, soit le peroxyde (H_2O_2), le radical hydroxyle ($\bullet OH$) et l'acide hypochloreux (HOCl). De plus, les molécules d' O_2^- peuvent se lier à des molécules d'oxyde nitrique (NO) pour former du peroxyde d'azote ($ONOO^-$), un autre prooxydant très puissant. Ainsi, la dégradation rapide de molécules d' O_2^- , qui seraient formées au cours d'un stress quelconque ou d'une maladie dans l'organisme humain par des enzymes SOD2 efficaces, réduirait le risque de stress oxydant chez le sujet visé. De plus, la présence d'un stress oxydant chez l'humain ne repose pas sur la seule démonstration d'un génotype appartenant à un gène en particulier. Si le lecteur se réfère au chapitre 7 du présent rapport (hypothèse de l'homéostasie oxydative), il peut constater qu'en plus du SOD2, beaucoup d'autres enzymes et molécules antioxydantes sont impliquées dans le maintien de l'homéostasie oxydative et donc dans l'évitement d'un stress oxydant. Ainsi, pour évaluer le risque de stress oxydant dans l'organisme, il serait nécessaire d'étudier l'impact du polymorphisme des gènes codant la catalase, la glutathion peroxydase et la thiorédoxine peroxydase (TRXo) neutralisant le peroxyde ainsi que les enzymes SOD1 et SOD3. De plus, il faudrait évaluer la concentration de glutathion et surtout évaluer la mesure des effets du stress oxydant sur les lipides, les protéines et l'ADN des cellules.

³⁷ Le lecteur peut se référer à la figure 2 du chapitre 7 pour mieux comprendre l'énoncé qui suit sur le risque de stress oxydant dans l'organisme.

2. Azuma *et al.* (2015) ont réalisé une étude dont l'objectif était d'estimer la prévalence de l'intolérance chimique (IC) et du syndrome SCM dans la population adulte japonaise. Pour ce faire, ils ont comparé trois critères recommandés pour estimer ces prévalences en fonction du sexe : la prévalence de l'IC et du syndrome SCM comme définie par Miller et Pihoda (1999), Hojo *et al.* (2003) et Skovbjerg *et al.* (2012). Les critères proposés par Miller et Pihoda (1999) ont été largement utilisés au Japon et dans d'autres pays, ceux de Skovbjerg *et al.* (2012) sont employés au Danemark et ceux de Hojo *et al.* (2003) sont pour leur part utilisés dans certaines études au Japon. Hojo *et al.* (2003) ont proposé différents pointages seuils pour établir les lignes de démarcation qui leur ont servi à classer la population japonaise en 4 catégories de sensibilité chimique (normale, faiblement, modérément et hautement sensible). Ces critères sont basés sur une grille de questions en lien avec les facteurs qui induisent des symptômes, les symptômes ressentis et l'impact de réactions d'intolérance sur la vie des sujets à l'étude. Un pointage est accordé aux diverses questions par les participants (1 à 10). Ensuite, une cote seuil pondérée sur l'ensemble des questions est établie pour définir la présence d'IC et du syndrome SCM.

Après avoir comparé les prévalences estimées avec ces 4 critères pour une population de 7 245 Japonais adultes, ils ont obtenu les résultats suivants : la prévalence de la SCM comme définie par Miller et Pihoda (1999), Hojo *et al.* (2003) et Skovbjerg *et al.* (2012) était respectivement de 4,4 %, de 24,1 % et de 7,5 %. Ainsi, la prévalence estimée selon Hojo *et al.* (2003) était 5,47 fois supérieure à celle de Miller et Pihoda (1999). Azuma *et al.* (2015) concluaient que l'application des critères de Hojo *et al.* (2003) peut entraîner une surestimation de la prévalence de l'intolérance chimique.

Il faut noter que la catégorie 3 (hautement sensible) correspond à la classe employée par Hojo *et al.* (2003) pour estimer la présence d'un syndrome SCM. Dans leur étude, Cui *et al.* (2013), en appliquant les critères d'estimation de Hojo *et al.* (2003) à la population de 324 travailleurs d'une usine de pâtes et papiers, ont obtenu une prévalence d'intolérance chimique de la catégorie 3 égale à 3,4 % (11/324), alors que le nombre de cas déclarés ayant un diagnostic de SCM était de 3 (0,9 %).

Azuma *et al.* (2015) indiquent également que les antécédents médicaux de dermatite atopique, de rhinite allergique, d'allergie alimentaire, de sensibilité multiple aux produits chimiques et de dépression étaient associés à une intolérance aux produits chimiques. La fatigue, l'humeur dépressive et les symptômes somatiques étaient également en corrélation positive avec l'intolérance aux produits chimiques.

Dans l'étude de Cui *et al.* (2013), 61 des 324 sujets avaient indiqué souffrir d'allergie (18,83 %), alors que 3 sujets avaient reçu un diagnostic de SCM. Sur la base de ces données, parmi les 11 sujets de la catégorie hautement sensible (catégorie 3), il est probable que certains provenaient du groupe combiné des 61 travailleurs allergiques et des 3 SCM.

■ Entre le polymorphisme des gènes NOS2 et NOS3

De Luca *et al.* (2015) n'ont pas observé de différences significatives dans la distribution des gènes NOS2 et NOS3 entre les sujets du groupe souffrant du syndrome SCM et les sujets du groupe témoin. De plus, l'analyse des auteurs du présent rapport permet de formuler l'hypothèse selon laquelle une augmentation de NO chez les groupes de sujets IEI/SCM associée à la production des gènes NOS2 et NOS3 ne peut être retenue.

Relation exposition-réponse

Dans l'hypothèse génétique, aucune étude n'a évalué la relation dose-effet (relation entre le niveau d'exposition aux substances chimiques et l'intensité des symptômes rapportés). L'équipe de McKeown-Eyssen (2004) suggérait que leur observation d'une variation du polymorphisme du gène CYP2D6 entre les témoins et les sujets souffrant de SCM laisse croire à la présence d'une relation gène-dose effets (*gene-dose effect*). Dans cette étude, les auteurs observaient que les porteuses du génotype hétérozygote dit intermédiaire (*1/*X) du gène CYP2D6 semblaient moins à risque d'être hypersensibles que les porteuses du génotype homozygote actif (allèle *1/*1), mais plus à risque que les porteuses des génotypes inactifs (aucun allèle *1). Si ces observations étaient confirmées par d'autres études similaires menées chez des populations souffrant de SCM, il s'agirait d'une relation *génotype-sensibilité* ou *génotype-susceptibilité* et non d'une relation *gène-dose-effets*. La notion de dose n'était pas traitée dans cette étude, ce n'était donc pas une relation *intensité de la dose d'exposition-génotype-effets*.

À titre de rappel, la *relation dose-réponse* (RDR) ou *dose-effets* (RDE) en toxicologie est une représentation du degré de vulnérabilité de la population en fonction de la dose d'exposition. La RDR permet d'établir, pour chaque niveau de dose d'exposition parmi la population exposée, le pourcentage de personnes chez qui l'effet attendu associé à cette substance sera détecté (ex. : apparition de symptômes, augmentation de l'expression d'un gène associé à cet effet). L'augmentation de la dose d'exposition à une substance nocive entraîne une hausse de l'incidence de l'effet spécifique attendu chez des personnes parmi la population totale à l'étude. Sur le plan individuel, la RDR peut également être une représentation de la relation entre l'intensité de la dose d'exposition et l'intensité des effets (symptômes et signes cliniques) ressentis par une personne.

Spécificité de l'association

Les enzymes impliqués dans la biotransformation ne sont pas propres à une molécule. En d'autres termes, une enzyme peut métaboliser plusieurs xénobiotiques et, généralement, un xénobiotique peut être métabolisé par plusieurs enzymes. De plus, par définition, les gens souffrant de SCM semblent sensibles à plusieurs substances de familles chimiques différentes. Il y a donc absence de spécificité entre les symptômes rapportés et les effets toxiques attendus pour une substance spécifique.

Cohérence

Compte tenu des contradictions soulevées précédemment en lien avec la force de l'association (tendances opposées ou absence d'association d'une étude à l'autre), l'absence de fiabilité entre les résultats observés dans les diverses études épidémiologiques analysées ne permet pas de conclure à une association causale entre les polymorphismes génétiques et la SCM.

Plausibilité biologique

Il est de mise de chercher à vérifier l'hypothèse génétique pour la SCM. Pour plusieurs substances toxiques, il est démontré que le polymorphisme génétique est un facteur expliquant la variabilité de la sensibilité des individus aux toxiques. Cliniquement, sur plan individuel, les altérations génétiques ou fonctionnelles des enzymes de biotransformation des xénobiotiques peuvent être, avec certains médicaments, soit nuisibles soit bénéfiques, dépendamment de la fonction biologique de ces enzymes et de la toxicité relative des substances mères ou de leurs métabolites (Zhou, 2009a, 2009b; Samer *et al.*, 2004). Il est donc plausible biologiquement que le polymorphisme génétique peut affecter la sensibilité individuelle à un xénobiotique. D'ailleurs, comme cela a été abordé un peu plus haut dans le texte, en toxicologie et en pharmacologie, le concept de dose-réponse est basé sur la variabilité de la sensibilité à une substance dans la population. En revanche, cette sensibilité pour

un xénobiotique n'implique pas que le sujet sensible le soit également à une multitude de substances n'ayant aucun lien entre elles (tant sur le plan structural qu'au niveau de leur mode d'action) comme observé chez les gens souffrant de SCM.

Dans la majorité des comparaisons des polymorphismes des enzymes étudiés dans les études épidémiologiques, permettant de vérifier la validité de l'hypothèse à l'étude, il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les cas et les témoins, ce qui signifie que pour l'ensemble des gènes qui codent les enzymes de biotransformation étudiées, les allèles susceptibles de rendre les individus plus sensibles à une substance nocive se trouvaient dans des proportions similaires au sein des deux groupes. Pour ce qui est des quelques gènes pour lesquels une différence dans la distribution des allèles a été observée, il a été possible de noter, lors de l'analyse du critère *cohérence*, que 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, dans une autre étude, l'inverse était observé.

Réversibilité suivant l'arrêt de l'exposition

Cet élément n'a pas été considéré dans les études épidémiologiques se penchant sur les polymorphismes génétiques en lien avec le syndrome SCM.

4.5 Discussion

La régulation de l'expression des gènes est un processus complexe qui implique différents types de séquences d'ADN (les régions de promotion, d'inhibition et d'activation des gènes), l'interaction de plus de cent protéines, le remodelage de la chromatine ainsi que la modification chimique de l'ADN par addition ou suppression de groupements méthyles sur les bases de l'ADN, etc. De plus, l'expression phénotypique ne dépend pas seulement du génotype d'un organisme, mais varie aussi en fonction de l'environnement général de la cellule (épigénétique) ou de l'organisme (habitudes de vie, état de santé général, etc.).

Lorsqu'il est question de mutations de gènes à l'origine de maladies, il vient généralement à l'esprit soit les mutations qui modifient un seul nucléotide dans la portion codante d'un gène et induisent la synthèse d'une protéine altérée, soit la délétion qui élimine un codon et induit une maladie héréditaire facilement identifiable (ex. : la drépanocytose ou maladie falciforme, la mucoviscidose), soit l'absence d'une enzyme, comme cela est observé dans l'intolérance au lactose (absence de β -galactosidase). Dans ce cas, la présence de symptômes et de signes est facilement identifiable en clinique.

Or, dans le cas de la SCM, l'analyse des données des études épidémiologiques n'a pas permis de formuler une conclusion aussi claire sur le lien de causalité entre le syndrome SCM et un génotype particulier chez les sujets atteints. Plusieurs facteurs peuvent expliquer la difficulté à démontrer un tel lien causal, même s'il existe. D'une part, plusieurs enzymes, et donc autant de gènes, sont impliquées dans la biotransformation des xénobiotiques. Le rapport a précédemment indiqué qu'une enzyme peut métaboliser plusieurs substances toxiques, bien que ce soit à des degrés divers, et que, généralement, plus d'un type d'enzyme peut métaboliser la même substance. La biotransformation du clopidogrel, un médicament de la classe chimique des thiényopyridines qui regroupe les antiagrégants plaquettaires, en est un bon exemple; 85 % d'une dose absorbée de clopidogrel est hydrolysée par des estérases, et 15 % est convertie en un métabolite actif, le 2-oxoclopidogrel par le CYP2C19, le CYP1A2 et le CYP2B6 dans des proportions de respectivement 45 %, 36 % et 19 %. Ce métabolite est à son tour converti en son métabolite actif par les isoenzymes CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 dans des proportions de respectivement 33 %, 6,76 %, 21 % et 40 % (Kazui *et al.*, 2010; Sangkuhl *et al.*, 2010). Ce métabolite actif contient un

groupe thiol libre capable de bloquer le récepteur P2Y₁₂ ADP sur les plaquettes en formant une liaison disulfure avec un résidu cystéine, empêchant ainsi la liaison d'un ADP au récepteur. Le clopidogrel est donc un médicament inactif qui doit être biotransformé en métabolites actifs pour jouer son rôle antiplaquettaire. Le récepteur P2Y₁₂ est impliqué dans l'agrégation plaquettaire et est donc une cible biologique pour le traitement des thromboembolies et d'autres troubles de la coagulation. Cette observation démontre bien la complexité des mécanismes de biotransformation des xénobiotiques et, conséquemment, la difficulté pour les scientifiques d'interpréter les études épidémiologiques ayant analysé l'effet du polymorphisme d'un seul ou de deux CYP en lien avec un syndrome impliquant plusieurs substances chimiques.

En somme, pour la SCM, l'interprétation des données au niveau populationnel est compliquée par la présence de multiples classes de gènes impliqués dans la biotransformation de xénobiotiques, par le vaste éventail de substances chimiques impliquées, et par une hétérogénéité élevée de la distribution des phénotypes dans une même population ainsi qu'entre différentes populations. À ces aspects s'ajoute l'hétérogénéité des substances chimiques qui provoquent des réponses similaires chez un individu (symptômes associés à un organe ou à un système donné), mais différentes chez d'autres individus (symptômes provoqués par une même substance, mais associés à des organes et à des systèmes différents d'un individu à l'autre).

Parmi les gènes étudiés dont la fonction implique les mécanismes de la biotransformation, seule une observation de Cui *et al.* (2013) soulève un questionnement en faveur d'une association possible entre le dysfonctionnement d'un gène et la SCM. Cette observation concerne la variation de la distribution des génotypes du gène SOD2 dans une population de travailleurs d'une usine de pâtes et papiers au Japon. Il faut rappeler que ce gène code l'enzyme SOD2 qui a un pouvoir antioxydant sur la neutralisation de certains pro-oxydants produits dans les cellules humaines, ce qui permet généralement d'empêcher ou de prévenir l'apparition d'un stress oxydant dans l'organisme. Or, selon les résultats de cette étude, parmi 4 groupes de travailleurs classés en fonction de leur degré de sensibilité aux substances toxiques, le groupe le plus sensible posséderait une composition allélique de ce gène qui augmenterait le risque de subir un stress oxydant, ce qui laisse croire qu'un stress oxydant plus important serait associé au syndrome SCM. Il faut souligner que, dans cette étude, aucun marqueur métabolique d'un stress oxydant n'a été analysé, ce qui ne permet pas d'affirmer ou d'infirmer l'effet du gène étudié. À titre de rappel, les auteurs de l'étude (Cui *et al.*, 2013) ont insisté sur la nécessité de valider leur hypothèse avant de conclure à une telle association. Cette hypothèse a déjà été avancée par Pall et Satterlee (2001), Pall (2001, 2002; 2003, 2005, 2007, 2009), Pall et Anderson (2004) et De Luca *et al.* (2010, 2014, 2015). Une équipe de chercheurs (Luca *et al.*, 2014, 2015) a cherché à vérifier cette hypothèse en mesurant des paramètres biologiques associés à un tel stress oxydant, tels des enzymes antioxydants et des métabolites de l'oxydation de lipides. L'hypothèse en question sera analysée plus en détail dans le chapitre 7 du présent rapport. Cette tiendra compte, entre autres, de ces dernières études.

L'implication possible du polymorphisme de gènes impliqués dans d'autres processus que la biotransformation des substances exogènes a été étudiée avec les gènes CCK2, codant un récepteur qui régule l'activité dopaminergique (Binkley *et al.*, 2001) et avec le gène 5HTT, codant un transporteur de la sérotonine (Wiesmuller *et al.*, 2008). Binkley *et al.* (2001) avaient observé une différence entre les 22 sujets souffrant d'une intolérance environnementale idiopathique (IEI) et les 22 témoins. La prévalence de l'allèle *7 du récepteur CCK2 chez le groupe souffrant d'IEI était de 9/22 (40,9 %), alors qu'il était de 2/22 (9,1 %) chez le groupe témoin; cette différence était statistiquement significative ($p = 0,037$). En ce qui concerne les gènes du récepteur de la dopamine D4, Binkley *et al.* (2001) n'avaient pas noté de différences entre les groupes. Le nombre limité de participants à cette étude incite toutefois à la prudence. En ce qui concerne le gène 5-HTT,

aucune différence n'a été notée par Wiesmuller *et al.* (2008) entre des sujets souffrant de SCM et un groupe témoin.

Pour qu'une substance soit métabolisée dans l'organisme humain, elle doit d'abord être absorbée. Cependant, les sujets souffrant du syndrome SCM, autodéclarés ou diagnostiqués, indiquent que leurs symptômes apparaissent entre quelques minutes et quelques heures après qu'ils ont perçu la présence d'une substance chimique dans leur environnement, le plus souvent lorsqu'une odeur est également détectée. Par ailleurs, plusieurs auteurs mentionnent qu'une plainte fréquente, voire prédominante, rapportée par les personnes présentant des symptômes associés au syndrome SCM, est une sensibilité accrue ou exagérée aux odeurs (Doty *et al.*, 1988; Shusterman, 1992; Ross *et al.*, 1999; Winder, 2002). De manière caractéristique, les personnes qui en souffrent rapportent que leurs symptômes sont provoqués par des expositions à des substances chimiques présentes couramment dans l'environnement. Les concentrations de substances qui engendrent ces réactions chez les personnes SCM sont bien inférieures à celles causant des effets toxiques chez la grande majorité des individus et bien inférieures aux normes établies par les autorités qui ont le mandat de protéger la santé des populations contre les effets néfastes des substances chimiques lors d'expositions aiguës, subchroniques ou chroniques. Il devient donc important de vérifier si, à de faibles concentrations dans l'air, les substances volatiles odorantes sont absorbées par le nez et pénètrent dans le cerveau par la voie olfactive. Cet aspect sera étudié dans le chapitre 9 du présent document.

Plusieurs chercheurs (Bell *et al.*, 1992, 1999; Korkina *et al.*, 2009; De Luca *et al.*, 2010; De Luca, 2011) ont formulé l'hypothèse selon laquelle le syndrome SCM serait le résultat de l'interaction de plusieurs traits génétiques spécifiques, combinés à des facteurs internes ou externes (personnels ou environnementaux) qui modèleraient l'expression de ces gènes, et qui pourraient prédisposer (ou accentuer) l'apparition de ce syndrome. Une telle hypothèse est également mise de l'avant pour d'autres pathologies dont les mécanismes physiopathologiques sont encore mal connus comme le syndrome de stress post-traumatique, la fibromyalgie et le syndrome de fatigue chronique. Enfin, cette hypothèse ne peut être écartée, puisqu'elle a été confirmée pour plusieurs maladies humaines connues telles que l'hypertension, les maladies cardiovasculaires et certains cancers. Elle mérite donc d'être explorée davantage pour ces divers syndromes associés à l'environnement. Dans les autres chapitres, ces différents aspects seront abordés.

4.6 Bibliographie

- Baldwin, G. S., & Shulkes, A. (2007). CCK receptors and cancer. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 7(12), 1232-1238.
- Ben-Arie, N., Khen, M., & Lancet, D. (1993). Glutathione S-transferases in rat olfactory epithelium : purification, molecular properties and odorant biotransformation. *The Biochemical Journal*, 292 (Pt 2), 379-384.
- Bell, I. R., Patarca, R., Baldwin, C. M., Klimas, N. G., Schwartz, G. E. R., & 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>
- 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>

- Binkley, K., King, N., Poonai, N., Seeman, P., Ulpian, C., & 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, W., Chen, Y., Matsumoto, A., Thompson, D. C., Lassen, N., Pappa, A., & Vasiliou, V. (2012). Molecular Mechanisms of ALDH3A1-mediated Cellular Protection Against 4-hydroxy-2-nonenal. *Free radical biology & medicine*, 52(9), 1937-1944. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.050>
- Canli, T., & Lesch, K.-P. (2007). Long story short : the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nature Neuroscience*, 10(9), 1103-1109. <https://doi.org/10.1038/nn1964>
- Costa, L. G., Cole, T. B., Vitalone, A., & Furlong, C. E. (2005a). Measurement of paraoxonase (PON1) status as a potential biomarker of susceptibility to organophosphate toxicity. *Clinica Chimica Acta*, 352(1-2), 37-47. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.09.019>
- Costa, L. G., Vitalone, A., Cole, T. B., & Furlong, C. E. (2005b). Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochemical Pharmacology*, 69(4), 541-550. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.08.027>
- Csef, H. (1999). [Similarities of chronic fatigue syndrome, fibromyalgia and multiple chemical sensitivity]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* (1946), 124(6), 163-169. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1225879>
- Cui, X., Lu, X., Hiura, M., Oda, M., Miyazaki, W., & Katoh, T. (2013). Evaluation of Genetic Polymorphisms in Patients with Multiple Chemical Sensitivity. *PLoS ONE*, 8(8), e73708. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073708>
- Doty, R. L., Deems, D. A., Frye, R. E., Pelberg, R., & Shapiro, A. (1988). Olfactory sensitivity, nasal resistance, and autonomic function in patients with multiple chemical sensitivities. *Archives of Otolaryngology-head & neck surgery*, 114(12), 1422-1427.
- Eis, D., Beckel, T., Birkner, N., Renner, B., (2003a). Multicentre Study on MCS : Examinations for thecauses of the MCS-syndrome (Multiple Chemical Sensitivity) or IEI (Idiopathic Environmental Intolerances) under special consideration of the contribution of environmental chemicals. [German, with English abstract, pp. 31-43]. *WaBoLu-Hefte 02/03*, 343 pages, Umweltbundesamt, Berlin.
- Eis, D., Mühlinghaus, T., Birkner, N., Bullinger, M., Ebel, H., Eikmann, T., et al., (2003b). Multicentre Study on MCS. Study Design and first results. [German, with English abstract]. *Umweltmed. Forsch. Prax.* 8, 133-145.
- 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>
- Eis, D., Dietel, A., Mühlinghaus, T., Birkner, N., Jordan, L., Meineke, C., & Renner, B. (2005). Studie zum Verloft und zur Prognose des MCS Syndroms, 230. (Allemand)
- Fujimori, S., Hiura, M., Yi, C. X., Xi, L., & 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>

- Guéguen, Y., Mouzat, K., Ferrari, L., Tissandie, E., & Lobaccaro, J. M. A. (2006). Les cytochromes P450 : métabolisme des xénobiotiques, régulation et rôle en clinique. *Ann Biol Clin*, 64, 14.
- Hayes, J. D., Flanagan, J. U., & Jowsey, I. R. (2005). Glutathione Transferases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 45(1), 51-88.
<https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857>
- Hill, A. B. (1965). The environment and disease: association or causation? *Journal of the Royal Society of Medicine*, 108(1), 32-37. <https://doi.org/10.1177/0141076814562718>
- Hojo, S., Sakabe, K., Ishikawa, S., Miyata, M., & Kumano, H. (2009). Evaluation of subjective symptoms of Japanese patients with multiple chemical sensitivity using QEESI©. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 14(5), 267-275. <https://doi.org/10.1007/s12199-009-0095-8>
- Hüppe, M., Ohnsorge, P., Krauß, B., Schmucker, P., 2000. The MCS-Questionnaire : First results of a new measurement for describing environmental agents and MCS symptoms [German, with English abstract]. *Umwelt Med. Forsch. Prax.* 5, 143–153.
- Kazui, M., Nishiya, Y., Ishizuka, T., Hagihara, K., Farid, N. A., Okazaki, O., ... Kurihara, A. (2010). Identification of the Human Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Two Oxidative Steps in the Bioactivation of Clopidogrel to Its Pharmacologically Active Metabolite. *Drug Metabolism and Disposition*, 38(1), 92-99. <https://doi.org/10.1124/dmd.109.029132>
- Kennedy, J. L., Bradwejn, J., Koszycki, D., King, N., Crowe, R., Vincent, J., & Fourie, O. (1999). Investigation of cholecystokinin system genes in panic disorder. *Molecular Psychiatry*, 4(3), 284-285. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000507>
- Köks, S., Volke, V., Veraksits, A., Rünkorg, K., Sillat, T., Abramov, U., ... Vasar, E. (2001). Cholecystokinin2 receptor-deficient mice display altered function of brain dopaminergic system. *Psychopharmacology*, 158(2), 198-204. <https://doi.org/10.1007/s002130100855>
- Korkina, L., Scordo, M., Deeva, I., Cesareo, E., & De Luca, C. (2009). The Chemical Defensive System in the Pathobiology of Idiopathic Environment- Associated Diseases. *Current Drug Metabolism*, 10(8), 914-931. <https://doi.org/10.2174/138920009790274568>
- Massaad, C. A., & Klann, E. (2010). Reactive Oxygen Species in the Regulation of Synaptic Plasticity and Memory. *Antioxidants & Redox Signaling*, 14(10), 2013-2054.
<https://doi.org/10.1089/ars.2010.3208>
- McKeown-Eyssen, G. (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>
- Li, H., Horke, S., & Förstermann, U. (2013). Oxidative stress in vascular disease and its pharmacological prevention. *Trends in Pharmacological Sciences*, 34(6), 313-319.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.03.007>
- Munafò, M. R., Clark, T. G., Moore, L. R., Payne, E., Walton, R., & Flint, J. (2003). Genetic Polymorphisms and Personality in Healthy Adults : A systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 8(5), 471-484. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001326>
- Miners, J. (2002). CYP2C9 polymorphism : impact on tolbutamide pharmacokinetics and response. *Pharmacogenetics*, 12(2), 91-92.

- Noble, F., Wank, S. A., Crawley, J. N., Bradwejn, J., Seroogy, K. B., Hamon, M., & Roques, B. P. (1999). International Union of Pharmacology. XXI. Structure, distribution, and functions of cholecystokinin receptors. *Pharmacological Reviews*, 51(4), 745-781.
- Omaye, S. T. (2004). *Food and Nutritional Toxicology*. CRC Press. p121-150
- Pall, Martin L. (2009). Multiple Chemical Sensitivity : Toxicological Questions and Mechanisms. In B. Ballantyne, T. C. Marrs, & T. Syversen (Éd.), *General and Applied Toxicology*. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470744307.gat091>
- Pall, M.L. (2001). Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrite. *Medical Hypotheses*, 57(2), 139-145. <https://doi.org/10.1054/mehy.2001.1325>
- Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E. M., Verchinski, B. A., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., ... Weinberger, D. R. (2005). 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions : a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neuroscience*, 8(6), 828-834. <https://doi.org/10.1038/nn1463>
- Povey, A. C., Jury, F., Dipplall, 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>
- Précourt, L.-P., Amre, D., Denis, M.-C., Lavoie, J.-C., Delvin, E., Seidman, E., & Levy, E. (2011). The three-gene paraoxonase family : physiologic roles, actions and regulation. *Atherosclerosis*, 214(1), 20-36. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.08.076>
- Ross, P. M., Whysner, J., Covello, V. T., Kuschner, M., Rifkind, A. B., Sedler, M. J., ... Williams, G. M. (1999). Olfaction and Symptoms in the Multiple Chemical Sensitivities Syndrome : From the Environmental Health and Safety Council of the American Health Foundation. *Preventive medicine*, 28(5), 467-480.
- Rotzinger, S., & Vaccarino, F. J. (2003). Cholecystokinin receptor subtypes : role in the modulation of anxiety-related and reward-related behaviours in animal models. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 28(3), 171-181.
- Samer, C. F., Desmeules, J. A., Rossier, M. F., Hochstrasser, D., & Dayer, P. (s. d.). Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6 : le Bon, l'Ultrapide, l'Intermédiaire et le Lent, 8.
- Sanguhl, K., Klein, T. E., & Altman, R. B. (2010). Clopidogrel pathway : Pharmacogenetics and Genomics, 1. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283385420>
- Schnakenberg, E., Fabig, K.-R., Stanulla, M., Strobl, N., Lustig, M., Fabig, N., & 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>
- Scordo, M. (2004). Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population. *Pharmacological Research*, 50(2), 195-200. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2004.01.004>

- Scott, S. A., Sangkuhl, K., Gardner, E. E., Stein, C. M., Hulot, J.-S., Johnson, J. A., ... Shuldiner, A. R. (2011). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) Genotype and Clopidogrel Therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 90(2), 328-332. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.132>
- Shusterman, D. (1992). Critical review : the health significance of environmental odor pollution. *Archives of Environmental Health : An International Journal*, 47(1), 76–87.
- Singh, S., Kumar, V., Singh, P., Banerjee, B. D., Rautela, R. S., Grover, S. S., ... Rai, A. (2012). Influence of CYP2C9, GSTM1, GSTT1 and NAT2 genetic polymorphisms on DNA damage in workers occupationally exposed to organophosphate pesticides. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 741(1-2), 101-108. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2011.11.001>
- Tallur, K. K., Johnson, D. A., Kirk, J. M., Sandercock, P. A., & Minns, R. A. (2007). Folate-induced reversal of leukoencephalopathy and intellectual decline in methylene-tetrahydrofolate reductase deficiency : variable response in siblings. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 47(1), 53-56. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2005.tb01040.x>
- The human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature Database : <https://www.pharmvar.org/>
- van der Linden, I. J. M., Afman, L. A., Heil, S. G., & Blom, H. J. (2006). Genetic variation in genes of folate metabolism and neural-tube defect risk. *Proceedings of the Nutrition Society*, 65(02), 204-215. <https://doi.org/10.1079/PNS2006495>
- Wells, P. G., Mackenzie, P. I., Chowdhury, J. R., Guillemette, C., Gregory, P. A., Ishii, Y., ... Ritter, J. K. (2004). Glucuronidation and the UDP-glucuronosyltransferases in health and disease. *Drug Metabolism and Disposition : The Biological Fate of Chemicals*, 32(3), 281-290. <https://doi.org/10.1124/dmd.32.3.281>
- 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>
- Winder, C. (2002). Mechanisms of multiple chemical sensitivity. *Toxicology Letters*, 128(1-3), 85-97. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(01\)00536-7](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(01)00536-7)
- Zhou, S.-F. (2009). Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance : Part I. *Clinical Pharmacokinetics*, 48(11), 689-723. <https://doi.org/10.2165/11318030-000000000-00000>

Chapitre 5

Hypothèse neurobiologique

Table des matières

5	Hypothèse neurobiologique.....	199
5.1	Mise en contexte de l'origine de cette hypothèse	199
5.2	Définition, description du système limbique et des modèles physiopathologiques proposés	202
5.2.1	Système limbique.....	202
5.2.2	Plasticité neuronale.....	203
5.2.3	Embrasement limbique	208
5.3	Analyse des recherches portant sur les mécanismes neurobiologiques à la base du syndrome SCM	211
5.3.1	Proposition du modèle d'embrasement olfacto-limbique pour expliquer la SCM par Bell, Miller et Schwartz (1992).....	211
5.3.2	Modèle de sensibilisation dépendante du temps (SDT) pour expliquer la SCM.....	214
5.3.3	Évolution des recherches reliées à l'hypothèse neurobiologique suivant les travaux de Sorg <i>et al.</i> (1994) sur la SDT	217
5.4	Colloque organisé par l'Académie des sciences de New York en 2001 : un tournant majeur.....	218
5.5	Hypothèse d'une modification de la plasticité neuronale et diverses pathologies du système nerveux.....	219
5.5.1	Commentaires	220
5.5.2	Mécanismes pouvant conduire à des dérèglements qui affectent l'état des individus et être la cause de désordres de l'humeur	220
5.6	Discussion sur les hypothèses d'une origine neurobiologique.....	223
5.6.1	Questions soulevées par les diverses hypothèses d'origine neurobiologique proposées	223
5.7	Bibliographie.....	226

5 Hypothèse neurobiologique

L'hypothèse que la SCM résulterait d'un effet neurotoxique des produits chimiques venant affecter directement le fonctionnement normal du cerveau a été évoquée par plusieurs chercheurs au cours de la décennie de 1990 (Bell *et al.*, 1992, 1994, 1997, 1999; Bell, 1992; Miller, 1992; Levin et Byers, 1992; Sorg *et al.*, 1994; Meggs, 1995; Miller et Ashford, 1997). Ces chercheurs ont proposé divers mécanismes physiopathologiques pour soutenir cette hypothèse selon laquelle la SCM aurait une origine neurobiologique. Recevant une attention considérable de la communauté scientifique, les mécanismes proposés par ces chercheurs permettraient d'expliquer une multitude de symptômes rapportés par les personnes atteintes de SCM.

Ainsi, non pas une, mais plusieurs hypothèses mécanistiques ont été proposées. En voici une description sommaire :

- Hypothèse d'un dysfonctionnement du système limbique³⁸ provoqué par la stimulation des voies olfactives qui pourrait expliquer, du moins en partie, la grande variété de symptômes rapportés par ces patients.
- Hypothèse d'une sensibilisation neuronale qualifiée de « sensibilisation dépendante du temps » (SDT³⁹).
- Hypothèse d'une inflammation neuronale causée par l'activation des récepteurs⁴⁰ vanilloïdes en périphérie du système nerveux.
- Hypothèse d'une modification de la plasticité neuronale impliquée dans l'adaptation à l'environnement extérieur et pouvant modifier le comportement.

5.1 Mise en contexte de l'origine de cette hypothèse

Avant 1992, plusieurs cliniciens et chercheurs avaient publié sur ce problème de santé de cause indéterminée. Sur la base de leurs observations cliniques, ils définissaient la SCM par la présence, chez certaines personnes, de multiples symptômes somatiques, cognitifs et affectifs se trouvant généralement initiés lors d'une exposition aiguë à une dose élevée d'une substance chimique, puis étant perpétués ou s'accroissant suite à une exposition à une dose très faible de cette même substance chimique, ou d'une substance différente, incluant les parfums et les aliments couramment rencontrés dans l'environnement (Randolf, 1974; Rea, 1978; Bell, 1982, 1987a, 1987b; Cullen, 1987; Ashford et Miller, 1991). Il y avait consensus chez ces auteurs voulant que les tests cliniques de routine (tests biologiques, tests de fonctions des systèmes, tests d'imagerie et tests d'exploration endoscopique) réalisés chez ces patients ne présentaient aucune anomalie permettant d'expliquer les divers symptômes rapportés par les patients souffrant de cette affection, que Randolph avait baptisée en 1956 « Multiple Chemical Sensitivity Syndrome (MCS) » expression qui est traduite par *sensibilité chimique multiple* (SCM) dans ce rapport.

L'absence de résultats cliniques anormaux chez ces patients et la forte présence de symptômes liés aux troubles de l'humeur et aux troubles émotionnels ont subséquemment amené plusieurs chercheurs et cliniciens à remettre en question le postulat selon lequel ces symptômes seraient causés par des expositions à des doses très faibles de substances chimiques (Stewart et Raskin, 1985; Terr, 1986; Staudenmayer et Camazine, 1989; Black *et al.*, 1990; Simon *et al.*, 1990; Rosenberg

³⁸ Les structures et le rôle du système limbique seront décrits plus loin dans ce chapitre.

³⁹ En anglais : TDS : Time dependant sensitivity.

⁴⁰ Cette hypothèse sera traitée ailleurs dans ce rapport (chapitre 8, section 8.5.2).

et al., 1990; Staudenmayer et Selner, 1990). Ils arguaient que les symptômes somatiques et ceux apparentés aux troubles de l'humeur (appelés également troubles affectifs) associés à ce syndrome seraient attribuables à bien d'autres causes. En particulier, ils ont suggéré que ce syndrome pourrait être une manifestation de désordres psychiques, particulièrement de troubles de somatisation, d'anxiété et de dépression, combinée avec une mauvaise attribution des symptômes à une cause chimique. Plusieurs cliniciens ont ainsi rapporté un taux de dépression plus important chez les sujets SCM par rapport à des groupes témoins, suggérant que la SCM pourrait constituer une variante des syndromes psychiatriques communs.

L'analyse des publications antérieures à 1992 réalisée par Bell, Miller et Schwartz a permis de constater que les symptômes reliés à une dysfonction du système nerveux occupaient une place importante dans l'ensemble des plaintes des sujets SCM (Bell, Miller et Schwartz, 1992; Miller, 1992). En effet, l'anxiété, les atteintes cognitives et émotionnelles, l'irritabilité, les céphalées, la fatigue, les étourdissements, la perte de mémoire ou de concentration faisaient généralement partie du tableau clinique décrit par les patients et les médecins traitants.

Sur le plan médical, le syndrome SCM était classé parmi les pathologies inexplicables, attestant ainsi que ni les partisans de l'hypothèse d'une origine biologique ni les partisans de l'hypothèse psychogénique n'avaient produit de rapprochements suffisamment consistants pour soutenir de manière « indiscutable » l'une ou l'autre de ces hypothèses. L'enjeu central était de définir un nouveau type de maladie et de rendre tangible le « syndrome de sensibilité chimique multiple ». L'étiologie⁴¹ était certainement le point de discordance le plus marquant du conflit épistémologique⁴² entre les tenants des deux écoles de pensée. Plusieurs auteurs se sont alors orientés vers la recherche en neurobiologie, s'inspirant de ses fondements théoriques et de ses principes méthodologiques pour formuler de nouvelles hypothèses.

Ces auteurs ont proposé différents mécanismes pour expliquer l'origine de la SCM, faisant principalement intervenir l'embrasement limbique partiel (Bell *et al.*, 1992), la sensibilité neuronale dépendante du temps (SDT) (Sorg *et al.*, 1994; Bell, 1994; Bell *et al.*, 1999), l'inflammation neurogénique (Meggs, 1993, 1995; Miller *et al.*, 1997), le conditionnement classique (Siegel et Kreutzer, 1997; Van den Bergh *et al.*, 2001) et la plasticité du système nerveux (McEwen, 2001; Ursin et Eriksen, 2001; Bornschein *et al.*, 2007; Palmquist *et al.*, 2014). Les concepts et diverses théories sur lesquels reposent ces mécanismes font appel à des notions complexes dans les domaines de la neuroscience et de la psychiatrie neurobiologique.

Les mécanismes proposés reposent sur les connaissances anatomiques et physiologiques du système nerveux, notamment au niveau cellulaire et moléculaire, faisant particulièrement intervenir l'activité et la plasticité de la circuiterie neuronale. Cette circuiterie comprend 100 milliards de neurones (chez l'humain) qui communiquent entre eux au niveau des « synapses », par l'entremise de neurotransmetteurs libérés par les compartiments présynaptiques (terminaisons axonales) qui se lient à des récepteurs spécifiques exprimés au niveau des structures postsynaptiques (épines dendritiques, dendrites ou corps cellulaires) afin de propager l'information.

⁴¹ En médecine, l'étiologie désigne la recherche des causes d'une maladie.

⁴² Épistémologique est un adjectif qui se rapporte à l'épistémologie, qui selon la tradition philosophique francophone, est une branche de la philosophie des sciences qui étudie de manière critique la méthode scientifique, les formes logiques et les modes d'inférence utilisés en science, de même que les principes, les concepts fondamentaux, les théories et les résultats des diverses sciences, afin de déterminer leur origine logique, leur valeur et leur portée objective.

Globalement, ces mécanismes ont tous en commun l'implication du système limbique, une région du système nerveux localisée de part et d'autre du thalamus, qui comprend différentes structures telles que l'hippocampe, l'amygdale, l'accumbens et le cortex cingulaire participant, comme nous le verrons plus loin, aux fonctions émotionnelles, motivationnelles, ainsi que cognitives complexes de l'organisme, incluant le comportement social. Le système limbique exerce aussi une influence importante sur le système endocrinien et nerveux autonome.

Ces hypothèses mécanistiques sont également basées sur les résultats d'études expérimentales réalisées chez différents modèles animaux. La plupart de ces modèles avaient initialement été développés pour l'étude des mécanismes physiopathologiques impliqués dans d'autres problèmes de santé tels l'épilepsie, la dépression, les troubles de la mémoire, de panique, la phobie et l'évitement social (Racine, 1972; Angrist, 1983; Post *et al.*, 1984; Antelman, 1988; Adamec, 1990; Massicotte et Beaudry, 1991). Les protocoles expérimentaux utilisés dans ces études permettent d'altérer de façon ciblée les diverses structures du système limbique en lien avec les problèmes de santé étudiés.

Dans les publications portant sur une hypothèse neurobiologique de la SCM, les auteurs fournissent habituellement des définitions générales des mécanismes proposés et des modèles animaux utilisés pour étayer leur hypothèse. Pour porter un jugement critique éclairé sur la plausibilité biologique de ces modèles et leur capacité à expliquer la présentation clinique de la SCM, il fallait entre autres, connaître les protocoles expérimentaux employés dans ces recherches et en tenir compte dans l'interprétation des résultats obtenus. Les publications en lien avec les modèles animaux utilisés en neurobiologie dans les recherches sur la SCM ont donc été ajoutées à la recherche bibliographique pour le présent rapport même si, à l'origine, ces modèles animaux avaient été développés pour l'étude de problèmes de santé autres que la SCM comme énumérés précédemment.

La section suivante présentera ainsi quelques notions de base sur la structure et la fonction du système limbique, la plasticité du cerveau, ainsi que les principaux modèles expérimentaux qui sont utilisés par les chercheurs pour étayer leur hypothèse sur la SCM. Au fil des ans, l'hypothèse d'une perturbation du fonctionnement du système limbique a gagné de plus en plus d'adeptes dans la communauté scientifique et elle a fait l'objet de plusieurs publications et colloques, d'où l'importance de mieux connaître les concepts qui sous-tendent les mécanismes physiopathologiques proposés. Ces connaissances permettront au lecteur de mieux comprendre le fondement des hypothèses proposées, lesquelles seront ensuite décrites, ainsi que les critiques formulées par divers chercheurs quant à la pertinence de l'utilisation de ces modèles animaux (plausibilité) pour expliquer la phénoménologie des personnes souffrant de SCM (Gilbert, 1994; Weiss et Post, 1994; Adamec, 1994; Rossi, 1996).

La description de ces modèles permettra également de mieux suivre l'évolution des travaux et de la pensée (en lien avec cette hypothèse) des scientifiques qui ont suivi la proposition à l'origine d'un mécanisme physiopathologique du syndrome SCM impliquant le système limbique par Bell, Miller et Schwartz dans un article publié en 1992. Cet article (Bell *et al.*, 1992) sera analysé dans la section 5.3.1 « analyse des recherches portant sur les mécanismes neurobiologiques à la base du syndrome SCM » qui suit la description du système limbique, de la plasticité du cerveau et des modèles d'embrasement limbique total, partiel et chimique. Puisque les modèles de SDT, d'inflammation neuronale et de conditionnement classique furent proposés comme mécanismes étiologiques du syndrome SCM après la publication de Bell *et al.* (1992), ils seront présentés et analysés par la suite.

5.2 Définition, description du système limbique et des modèles physiopathologiques proposés

5.2.1 SYSTÈME LIMBIQUE

Le système limbique regroupe un ensemble de structures cérébrales situées dans la partie médiane du cerveau entre l'hypothalamus et le néocortex, lesquelles sont présentées graphiquement à la figure 1. Il se compose entre autres du corps calleux, du bulbe et de la voie olfactive, des corps mammillaires, du fornix, des noyaux antérieurs du thalamus, de l'amygdale, de l'hippocampe, du gyrus parahippocampique, de la circonvolution cingulaire et des noyaux hypothalamiques.

Figure 1 Le système limbique

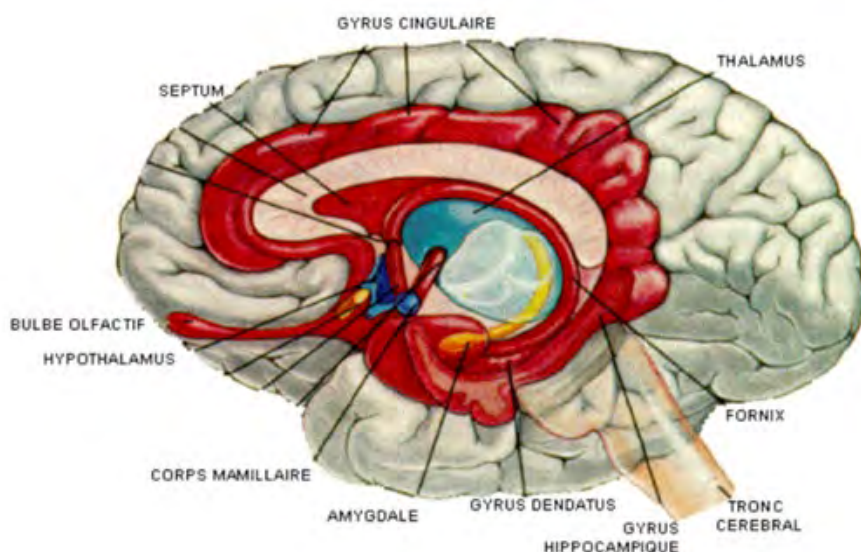


Figure tirée de : <http://lecerveau.mcgill.ca/>

Ce système traite les informations relatives aux perceptions de l'organisme, qu'elles soient olfactives, visuelles, tactiles ou auditives. Il est notamment impliqué dans l'odorat, les émotions, l'apprentissage et la mémoire, la concentration, l'attention et la motivation. Les structures neuroanatomiques impliquées dans ces fonctions exercent une influence cruciale sur différentes réponses du système nerveux autonome telles que la fréquence cardiaque, la pression artérielle, les sécrétions et le péristaltisme de l'intestin ainsi que les contractions de la vessie. Certaines structures appartenant aux noyaux gris centraux exercent elles aussi une influence importante sur la tension musculaire ainsi que sur l'activation ou l'inhibition des mouvements volontaires. Les données mémorisées ainsi que leurs composantes affectives y sont stockées. En fait, ce système est relié à toutes les voies d'entrées possibles de l'organisme, qu'elles soient sensorielles ou imaginaires. De plus, le système limbique échange constamment avec les autres régions du cerveau incluant, notamment, le cortex préfrontal qui est considéré comme le siège du jugement et le cortex moteur. Cela explique que les odeurs, les mouvements, les images, les sons, les idées, séparément ou combinés, peuvent rapidement modifier le comportement (<http://lecerveau.mcgill.ca/>).

Puisque la description anatomique et le rôle de chacune des structures du système limbique dépassent le cadre du présent rapport, le lecteur intéressé à approfondir ses connaissances peut se référer à de nombreux ouvrages en neurologie, neurobiologie et neuropsychologie sur le sujet.

5.2.2 PLASTICITÉ NEURONALE

La plasticité cérébrale peut se définir comme le mécanisme par lequel une expérience vécue est capable de modifier la circuiterie neuronale pour permettre l'adaptation d'un organisme à son environnement. Elle permet l'évolution d'un comportement ou apprentissage et maximise les chances de survie et de reproduction. Chez l'humain, lorsque le comportement est altéré, les sentiments et la pensée s'en trouvent aussi modifiés. Cette plasticité est certainement la propriété la plus fascinante du système nerveux central des mammifères.

Chez l'adulte, le remodelage de la circuiterie neuronale est de nature structurelle et fonctionnelle. Dans l'hippocampe, de nouveaux neurones sont intégrés dans la circuiterie neuronale tout au long de la vie. Partout dans le cerveau, ce remodelage s'exerce principalement par la modification des connexions, appelées synapses, entre les neurones au moyen des mécanismes suivants :

- Formation de nouvelles connexions synaptiques ou élimination des connexions synaptiques existantes, par la formation ou l'élimination de structures pré- et/ou post-synaptiques;
- Modification de la force ou de l'efficacité préexistantes de la transmission synaptique qui est accompagnée de changements structurels au niveau des structures présynaptiques et postsynaptiques.

Ces mécanismes qui visent à modifier la structure, et conséquemment l'activité, de la circuiterie neuronale sont constamment sollicités afin de permettre à l'organisme de s'adapter aux sollicitations environnementales et de maintenir l'équilibre. C'est le cas des circuits neuronaux qui sous-tendent la motricité, la vision, l'audition, l'olfaction ou la rétention mnésique des informations, lesquels sont distribués de manière différentielle dans le cerveau, notamment au niveau du système limbique (Shen *et al.*, 1994; Donoghue, 1995).

Plusieurs données de la littérature scientifique indiquent que la formation et l'élimination des synapses jouent un rôle important dans l'apprentissage et la mémorisation qui sont des fonctions cognitives complexes provenant des propriétés adaptatives de nos réseaux neuronaux (Holtmaat et Svoboda, 2009; Yang *et al.*, 2009). Par exemple, des études fondamentales récentes chez des modèles animaux, dont les structures synaptiques marquées à la fluorescence sont visualisées au travers le crâne, ont montré que l'apprentissage moteur induit la formation d'épines dendritiques nouvelles et que la survie de ces épines dendritiques corrèle étroitement avec les capacités d'apprentissage et de mémorisation.

Cette plasticité qualifiée de « structurelle » se trouve constamment modulée par de nombreux neuromodulateurs et hormones, parmi lesquels les glucocorticoïdes qui modifient rapidement la structure des connexions synaptiques afin d'adapter le comportement de l'organisme aux différentes contraintes de l'environnement. En particulier, une exposition prolongée à des concentrations élevées en glucocorticoïdes, comme celles trouvées lors d'un stress psychologique chronique, produit une condition bien connue pour induire un remodelage structurel prononcé de la circuiterie neuronale, principalement exercé par la formation d'épines dendritiques nouvelles dans l'amygdale ainsi que par l'élimination des épines dendritiques existantes dans l'hippocampe et le cortex préfrontal (McEwen, 2007; Liston et Gan, 2011; Gourley *et al.*, 2013).

Dans le cerveau des mammifères, la plasticité synaptique « fonctionnelle » peut être étudiée expérimentalement par l'utilisation de modèles appropriés de stimulation électrique. Ceci a permis de montrer que l'efficacité synaptique est modulable selon des échelles de temps allant de la milliseconde jusqu'aux heures (Racine, 1983). L'un des exemples les plus frappants de la plasticité synaptique fonctionnelle est la potentialisation à long terme (PLT) qui se produit suivant différents

mécanismes biochimiques dans plusieurs régions du cerveau : hippocampe, amygdale, gyrus dentelé, noyau accumbens, thalamus, striatum, cervelet, aire tegmentale ventrale et cortex cérébral (préfrontal, visuel, moteur et sensoriel), etc. (Bliss et Lømo, 1973; Massicotte et Beaudry, 1991; Geinisman *et al.*, 1998; McEwen, 2001; Malenka, 2002; Calabrese, 2009; Zito, 2009). La PLT est un processus de renforcement synaptique qui correspond à une augmentation d'amplitude de la réponse postsynaptique à la suite d'une intense activation présynaptique. Une appellation plus explicite de ce phénomène serait la « *potentialisation à long terme de la transmission synaptique entre neurones* ». Tout comme la plasticité structurelle, la PLT est également modulée par une variété de neuromodulateurs et d'hormones comprenant les glucocorticoïdes. Un grand nombre d'études fondamentales ont montré que l'élévation des niveaux de ces glucocorticoïdes est généralement accompagnée par une réduction de la PLT dans l'hippocampe, mais, plus récemment, des études ont indiqué que le stress ne conduit pas nécessairement à une suppression de la PLT. En fait, de nombreux facteurs tels que la nature du stressor, le décours temporel de l'exposition, la région du cerveau examinée, etc. contribuent à orienter les changements de la PLT vers une augmentation ou une diminution de son expression (Joëls et Krugers, 2007).

La PLT est l'un des principaux mécanismes ayant été proposés par divers chercheurs pour soutenir l'hypothèse d'une origine neurobiologique de la SCM, d'où l'importance d'expliquer, du moins sommairement, le modèle expérimental qui a été développé pour étudier cette forme de plasticité neuronale. Les mécanismes qui sous-tendent la PLT ont surtout été étudiés dans l'hippocampe, une région du système limbique impliquée dans certaines formes de stockage de la mémoire et d'apprentissage (Massicotte et Beaudry, 1991; Racine, 1983; Zito, 2009; McEwen *et al.*, 2012), et dans d'autres structures du système limbique comme l'amygdale (considérée comme le siège des émotions) (Geinisman *et al.*, 1998) et l'hypothalamus qui joue un rôle crucial dans la réponse neuroendocrine au stress (expliquée dans l'encadré qui suit) et qui permet de réguler la sécrétion de glucocorticoïdes par la glande surrénale (Inoue *et al.*, 2013) en plus de contrôler la croissance, la reproduction, le métabolisme, et d'autres fonctions physiologiques essentielles à la vie.

RÉPONSE NEUROENDOCRINE AU STRESS

Lorsqu'un organisme est exposé à un stressor, celui-ci est d'abord perçu par le système limbique et par différentes régions du système nerveux central impliquées dans le traitement sensoriel, pour culminer au noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, lequel permet d'activer les deux principaux systèmes hormonaux de réponse au stress : le système sympatho-adréno-médullaire et le système hypothalamo-hypophysé-surrénalien. L'activation de ces deux systèmes complémentaires mène respectivement à la libération, par le cortex des glandes surrénales, d'adrénaline et d'hormones glucocorticoïdes (cortisol chez l'humain, corticostérone chez les rongeurs).

RÉPONSE NEUROENDOCRINE AU STRESS (SUITE)

Ces hormones affectent non seulement les organes périphériques, mais elles exercent également leur influence au niveau du cerveau. L'adrénaline peut entraîner la libération de neuromodulateurs comme la noradrénaline à partir de projections centrales, notamment dans les zones du système limbique initialement impliquées dans le traitement de la situation stressante. La corticostérone agit au niveau de l'hypophyse et de l'hypothalamus, pour normaliser la libération d'hormones de stress, en plus d'agir sur de nombreuses régions extrahypothalamiques incluant l'ensemble du système limbique et le cortex préfrontal, particulièrement sur les cellules (neurones, microglies, astrocytes, etc.) qui expriment les récepteurs appropriés, soit les récepteurs aux glucocorticoïdes. Il existe deux types de récepteurs dans l'organisme auxquels les corticoïdes peuvent se lier, les récepteurs minéralocorticoïdes (RM) et les récepteurs glucocorticoïdes (RG). L'équilibre des actions médiées par les récepteurs est crucial pour l'homéostasie (De Kloet, 2013). Dans le stress chronique, il y a un déséquilibre du nombre de récepteurs RM et RG sur les neurones des structures du système limbique, du cortex préfrontal et de l'hypothalamus.

5.2.2.1 Modélisation de la potentialisation à long terme (PLT)

Dans leur revue sur la plasticité synaptique hippocampique, Massicotte et Beaudry (1991) expliquent que la PLT a fait l'objet d'études expérimentales en laboratoire dès les années 1970. Ces études ont démontré que la PLT résulte d'une activation de récepteurs post-synaptiques particuliers par un neurotransmetteur excitateur qui est abondant dans plusieurs régions du système nerveux central et périphérique, soit le *glutamate* (Lücher et Malenka, 2015). Après de multiples essais, les chercheurs ont développé des protocoles expérimentaux pour induire et étudier les mécanismes sous-jacents à la PLT. L'essence même de ce modèle expérimental de plasticité est une augmentation de l'efficacité de la transmission dans la fente synaptique, résultant de l'application brève et répétée d'un train d'impulsions électriques à haute fréquence au niveau de l'axone présynaptique. Cette stimulation électrique induit la libération vésiculaire du neurotransmetteur glutamate dans la fente synaptique, lequel se lie aux récepteurs glutamatergiques ionotropes, c'est-à-dire perméables aux ions, de type AMPA et NMDA,⁴³ insérés dans la membrane plasmique du neurone post-synaptique. De très nombreuses études ont analysé les mécanismes moléculaires et cellulaires responsables de la PLT, en prenant comme modèle les synapses excitatrices des collatérales de Schaffer de l'hippocampe, soit les connexions entre les neurones de la région CA3 qui projettent à ceux de la région CA1 (Massicotte et Beaudry, 1991; Chen *et al.*, 1994; Donoghue, 1995; Zito et Scheuss, 2009). Le lecteur intéressé à approfondir sa compréhension du phénomène pourra se référer à la description d'une expérience classique de PLT dans l'encadré qui suit.

⁴³ Les noms des récepteurs au glutamate sont des abréviations de leur agoniste principal, soit l'acide propionique alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole pour le récepteur AMPA et le N-méthyl-D-aspartate pour le NMDA.

EXEMPLE D'EXPÉRIENCE CLASSIQUE POUR ÉTUDIER LA PLT (Geinisman *et al.*, 1998)

Une électrode est appliquée sur un axone présynaptique pour délivrer des ondes électriques de 400 cycles/s d'une durée de 20 ms avec une répétition de 5 fois par seconde. Ces signaux électriques, qui miment l'onde thêta mesurée dans l'hippocampe avec un électroencéphalogramme (EEG), sont administrés sur quatre jours consécutifs⁴⁴. Une électrode placée sur les neurones postsynaptiques permet l'enregistrement de la réponse. La potentialisation des synapses des neurones ainsi stimulés est évaluée par des tests répétés, consistant à mesurer les potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE) induits par des stimulations afférentes à la fin des quatre jours et les jours suivants.

Au cours de cette expérience, il est possible d'observer une augmentation de la réponse post-synaptique (potentialisation) suivie d'une diminution progressive vers le niveau de base, soit le niveau observé avant la stimulation présynaptique. Selon la zone stimulée, la durée de la potentialisation acquise par la stimulation présynaptique varie de quelques heures à quelques jours (Racine, 1983). Ainsi, la persistance de la PLT est beaucoup plus longue que la durée de la présence de glutamate dans la fente synaptique.

5.2.2.2 Mécanismes moléculaires de la PLT associés aux récepteurs AMPA et NMDA

La PLT est typiquement induite par des patrons spécifiques d'activité neuronale (Malenka, 1994). Parmi les différents types de PLT, celle qui dépend des récepteurs NMDA est une forme de plasticité synaptique associative qui répond aux critères postulés par Donald Hebb il y a plus de 60 ans, voulant que lorsque deux neurones sont excités conjointement, il se crée ou se renforce un lien entre eux (« neurons that fire together wire together »). Cette implication du récepteur NMDA dans la PLT serait à la base d'un mécanisme pathophysiologique proposé par Pall (2003) pour expliquer l'origine du syndrome SCM. Selon la théorie avancée par Pall (2002, 2003, 2009), l'activation du récepteur NMDA associée à l'augmentation du stress oxydatif induite par l'exposition aux produits chimiques, serait à l'origine des symptômes communs rencontrés chez les personnes souffrant de fatigue chronique, d'HCM et d'hypersensibilité aux champs électromagnétiques (Pall, 2001, 2002; 2003; 2005, 2007, 2009). Le mécanisme proposé par Pall sera discuté dans le chapitre 7 (sous-section 7.7.1) portant sur l'hypothèse d'un lien entre le syndrome SCM et la perturbation de l'homéostasie oxydative de l'organisme.

IMPLICATION DU RÉCEPTEUR NMDA DANS L'INDUCTION DE LA PLT

Les neurones pré- et post-synaptiques doivent être simultanément actifs pour qu'il y ait potentialisation. En effet, le neurone post-synaptique doit être suffisamment dépolarisé pour que les ions magnésium bloquant le récepteur NMDA soient évacués, permettant ainsi l'entrée massive d'ions calciques (Ca^{2+}) du milieu extracellulaire vers le compartiment post-synaptique. Cela déclenche alors une cascade d'événements moléculaires entraînant une augmentation persistante de l'efficacité synaptique.

⁴⁴ Selon la zone étudiée, pour atteindre une réponse optimale, le chercheur fait varier la fréquence du signal (100 à 400 cycles/s), sa durée et son décours temporel d'administration.

IMPLICATION DU RÉCEPTEUR NMDA DANS L'INDUCTION DE LA PLT (SUITE)

À noter qu'à l'exception des récepteurs NMDA, la plupart des récepteurs sélectifs aux cations glutamate sont généralement peu perméables aux ions Ca^{2+} . Plus concrètement, les stimulations électriques à hautes fréquences, qui sont expérimentalement appliquées sur l'axone présynaptique, entraînent une forte libération de glutamate dans la fente synaptique. En postsynaptique, les récepteurs AMPA, sélectivement perméables aux cations monovalents (Na^+ , K^+), sont alors rapidement recrutés, résultant en l'induction d'un potentiel post-synaptique excitateur (PPSE). Lorsque la dépolarisation post-synaptique et la liaison des récepteurs NMDA par le glutamate coïncident dans le temps, l'activation des récepteurs NMDA est maximale. Cette activation conduit à l'ouverture d'un canal ionique sélectif pour les cations, provoquant ainsi un influx d'ions Na^+ , Ca^{2+} et un afflux d'ions K^+ dans le compartiment post-synaptique (Lüscher et Malenka, 2012). L'entrée de Ca^{2+} permet d'activer des enzymes dont l'activité en dépend (comme la Ca^{2+} -calmoduline qui est le « second messenger » principal de la PLT) et capables d'activer à leur tour d'autres enzymes comme l'adénylate cyclase et plusieurs enzymes de type protéines-kinases (ex. : la famille des sérine/thyronine-kinases multifonctionnelles appelées CaMK⁴⁵). Ces enzymes permettent de coupler l'activité électrique neuronale à l'activation des voies signalétiques biochimiques induisant *des modifications cellulaires à long terme, incluant des altérations de la structure de la synapse et de sa connectivité* (Zito et Scheuss, 2009). Ces voies signalétiques augmentent l'expression de plusieurs gènes activant la synthèse de régulateurs transcriptionnels (CREB, ATF1) qui induisent à leur tour l'expression de plusieurs médiateurs (notamment le facteur trophique BDNF⁴⁶) impliqués dans le contrôle de la plasticité synaptique.

Les connaissances acquises ces dernières années permettent de mieux expliquer les mécanismes impliqués dans l'induction, l'expression et le maintien à plus long terme de cette PLT. Selon Geinisman *et al.* (1998) et Zito et Scheuss (2009), l'activation synaptique induirait la synthèse et l'insertion membranaire de nouveaux récepteurs AMPA dans le compartiment post-synaptique. Elle impliquerait aussi des rétroactions moléculaires affectant le neurone présynaptique, conduisant à une augmentation du nombre de terminaisons axonales ainsi que du nombre de vésicules synaptiques contenant les neurotransmetteurs (incluant le glutamate). Tous ces mécanismes favoriseraient le maintien à plus long terme de la PLT. Toutefois, Zito et Scheuss (2009) expliquent aussi que dans le cadre de son fonctionnement normal, les propriétés biophysiques et les fonctions physiologiques du récepteur NMDA sont modulées (soit activées ou inhibées) par divers signaux moléculaires comme ceux produits par du zinc, des protons, le pH, des polyamides, des protéines phosphatases, des agents réducteurs et oxydants, retrouvés dans l'environnement immédiat de la synapse. La contribution particulière de ces nombreux mécanismes reste toutefois indéterminée (Zito et Scheuss, 2009).

De plus, Zito et Scheuss (2009) indiquent que dans le cerveau, la stimulation des récepteurs couplés aux protéines G (aussi nommés « récepteurs à sept domaines transmembranaires »), comprenant les récepteurs PKA et RACK1, ainsi que les récepteurs cholinergiques muscariniques et opiacés, vient aussi moduler l'activité des récepteurs NMDA. Certains de ces facteurs *augmentent* l'activité du récepteur NMDA alors que d'autres la diminuent. Zito et Scheuss (2009) indiquent que la capacité de ces modulateurs à influencer la perméabilité des récepteurs NMDA est dépendante de leur abondance et de leur proximité aux récepteurs NMDA. Ces facteurs agissent principalement en modulant l'expression de nombreux gènes dans les neurones pré- et post-synaptiques. Certaines de ces modifications comme l'augmentation du glutamate relâché en présynaptique impliqueraient la

⁴⁵ CaMK : calcium/calmodulin-dependent protein kinases.

⁴⁶ CREB : cyclic adenosine monophosphate (cAMP) response element binding protein; ATF1: Activating transcription factor 1; BDNF : brain derived neurotrophic factor.

présence d'un messenger agissant de manière rétrograde permettant d'aller modifier l'activité du neurone présynaptique. Sa nature gazeuse lui permettant de diffuser au travers des membranes cellulaires, l'oxyde nitrique (NO) serait un candidat de choix, mais son implication est controversée (Bon et Garthwaite, 2003). Par ailleurs, la libération de glutamate et l'activation des récepteurs NMDA sont exacerbées par différentes hormones incluant les glucocorticoïdes, et ce mécanisme a récemment été impliqué dans l'élimination des structures postsynaptiques qui se produit dans le cortex préfrontal en réponse au stress chronique (Martin et Wellman, 2011).

5.2.3 EMBRASEMENT LIMBIQUE

5.2.3.1 Embrasement d'origine électrique

L'embrasement (ou « limbic kindling ») qui sera expliqué dans la section 5.3.1 est un modèle expérimental de plasticité synaptique dans lequel une altération transsynaptique progressive et permanente est induite par l'administration d'une stimulation électrique de brève intensité qui est répétée dans le temps. Cela conduit au développement d'une activité neuronale épileptiforme persistant dans le temps et se trouvant amplifiée lorsque le stimulus est présenté à nouveau. Tel que mentionné précédemment, ce paradigme a principalement été employé pour modéliser l'épilepsie des lobes temporaux chez les animaux, soit la forme la plus prévalente d'épilepsie localisée, menant à différents troubles émotionnels et mnésiques chez l'humain. Il est connu depuis longtemps que le système limbique est particulièrement sensible à l'embrasement. En fait, les deux régions les plus fréquemment ciblées chez les animaux pour modéliser l'épilepsie sont l'amygdale et l'hippocampe en raison de la facilité avec laquelle elles peuvent être embrasées (Racine, 1972; Goddard, 1967; Gilbert, 1994; Geinisman *et al.*, 1998). Le lecteur intéressé à approfondir sa compréhension du phénomène pourra se référer à la description d'une expérience classique d'embrasement limbique dans l'encadré qui suit.

EXEMPLE D'EXPÉRIENCE CLASSIQUE ET MODÈLE ANIMAL D'EMBRASEMENT LIMBIQUE

Les chercheurs ont développé un protocole méthodologique pour induire l'embrasement dans le cerveau d'animaux. Une électrode est installée dans certaines parties de l'amygdale ou de l'hippocampe, qui doivent être excitées ou stimulées, et d'autres électrodes sont placées dans différentes régions du cerveau – plus ou moins distantes, incluant le cortex piriforme qui traite des informations olfactives – (Loscher et Ebert, 1996) pour mesurer la réponse aux stimulations provoquées. Goddard *et al.* (1969) ont été les premiers à étudier systématiquement les effets de l'application d'un train d'impulsions électriques dans le cerveau d'animaux. Ils appliquaient ces impulsions quotidiennement et observaient des changements progressifs allant jusqu'à provoquer des convulsions chez l'animal. Cette sensibilisation aux convulsions fut baptisée « *limbic kindling* » par Goddard *et al.* (1969). Cette expression est généralement traduite par « embrasement limbique » en français.

EXEMPLE D'EXPÉRIENCE CLASSIQUE ET MODÈLE ANIMAL D'EMBRASEMENT LIMBIQUE (SUITE)

Exemple de design expérimental d'embrasement limbique présenté par Genisman *et al.* (1998)

L'animal est stimulé deux fois par jour avec des impulsions d'une durée de 1 ms à la fréquence de 60 impulsions/s pendant 2 secondes. L'intensité de courant est ajustée pour initialement induire une post-décharge électrique⁴⁷ dans la zone stimulée du cerveau, localisée (mesurée avec des électrodes), d'une durée de dix secondes ou moins (stimulation inférieure à celle qui provoque un changement dans le comportement de l'animal). Ces stimulations sont répétées quotidiennement jusqu'à ce que l'expérimentateur observe cinq crises tonico-cloniques généralisées, c'est-à-dire des convulsions.

Au cours de l'expérience, il se produit une intensification progressive de l'activité neuronale (apparition de post-décharges électriques plus fréquentes et plus intenses) qui conduit d'abord à des modifications dans le comportement de l'animal (ex. : augmentation de l'activité motrice) et finalement à des crises tonico-cloniques généralisées. Après la cessation de la stimulation, l'animal demeure sensible à ce type de crise épileptique durant des mois, voire des années. En effet, ultérieurement, la réintroduction du stimulus électrique original provoque à nouveau une crise tonico-clonique généralisée chez l'animal, ce qui suggère que l'embrasement limbique pourrait engendrer une sensibilisation neuronale permanente chez l'animal par opposition à la sensibilisation plus transitoire de la PLT.

Précisons qu'expérimentalement, la PLT et l'embrasement limbique peuvent être produits par des stimulations électriques à haute fréquence assez similaires. Toutefois, avec le modèle PLT, le protocole est établi à des intensités de courant sous les niveaux pouvant induire une post-décharge électrique dans la zone stimulée, alors que pour embraser le tissu nerveux, l'intensité du courant doit nécessairement être suffisante pour induire des post-décharges, une condition essentielle à l'embrasement selon Racine (1972). D'ailleurs, dans leurs expériences, Sutula et Steward (1986) indiquent que la répétition de stimulations de PLT insuffisantes pour déclencher des postdécharges ne parvenait pas à induire de crises tonico-cloniques. Genisman *et al.* (1998) ont d'ailleurs observé que l'embrasement limbique implique une augmentation virtuellement permanente de la réponse synaptique dans le circuit stimulé.

Il semble y avoir un consensus voulant que les mécanismes biologiques à la base de la PLT soient impliqués dans l'embrasement limbique; cependant, ils ne permettraient pas d'en expliquer la persistance dans le temps (Rossi, 1996). En particulier, des antagonistes sélectifs des récepteurs NMDA ne parviennent pas à bloquer complètement l'embrasement limbique qui fait suite à une stimulation de l'amygdale, contrairement à leurs effets sur la PLT, suggérant ainsi que différents neurotransmetteurs proépileptiques, tels que cholinergiques muscariniques, noradrénergiques, ou sérotoninergiques, soient requis en plus pour qu'il y ait embrasement limbique (Cain *et al.* 1989).

5.2.3.2 Embrasement après induction chimique

Des chercheurs ont montré que plusieurs substances toxiques peuvent induire de l'embrasement limbique et des crises convulsives en réponse à des expositions systémiques répétées et à des doses élevées (par inhalation, administration intraveineuse, intrapéritonéale ou sous-cutanée) (Hayes et Laws, 1991; Gilbert, 1992). D'autres ont provoqué un embrasement en injectant le produit directement dans le cerveau des animaux ou dans leurs ventricules cérébraux, à l'aide d'une canule

⁴⁷ Racine (1972) fut le premier à étudier les événements électrographiques qui surviennent durant le processus d'embrasement. Il nota que lors d'une crise épileptique généralisée, une décharge électrique se produit dans le tissu stimulé puis se propage dans les tissus voisins et éventuellement dans les tissus éloignés.

implantée dans ces régions du cerveau (Rossi, 1996). Les injections sont répétées quotidiennement. Comme pour l'embrasement limbique électrique, les stimuli administrés doivent produire des postdécharges épileptiformes localisées. Les infusions subséquentes accroissent la durée des post-décharges et celles-ci s'étendent vers d'autres tissus. Une progression graduelle des crises motrices généralisées est alors observée. Des embrasements chimiques ont été produits avec diverses substances, par exemple la codéine, la morphine, la dopamine, le carbachol (un agent mimétique cholinergique, le méthionine-enképhaline (un agoniste opiacé), la picrotoxine et la biculline méthionine (deux antagonistes de l'acide gamma-amino butyrique : GABA), le cAMP, la morphine, le pentylènetétrazole (un convulsivant) et certains pesticides organochlorés (endosulfan et loindale) (Gilbert, 1992).

Rossi (1996) mentionne que, contrairement à l'embrasement électrique où un protocole déterminé est suivi précisément pour obtenir l'objectif, c'est-à-dire, une crise épileptiforme ou une modification du comportement de l'animal, l'embrasement chimique réfère à un ensemble de paradigmes beaucoup plus large. Selon lui, contrairement à l'embrasement électrique, les mécanismes induisant des convulsions avec différentes substances chimiques n'ont pas de points communs parce que la distribution diffuse des substances dans le cerveau permet difficilement d'associer les convulsions à un mécanisme biologique spécifique. Selon Snead (1983), les propriétés de dispersion des produits chimiques dans le cerveau sont davantage reliées à un embrasement chimique systémique qu'à un embrasement électrique.

Expérimentalement, les doses répétées de produits chimiques nécessaires pour induire l'embrasement devaient être suffisamment élevées pour causer des post-décharges de type épileptiforme. Par ailleurs, un chercheur (Gilbert, 2002, 2004) a étudié l'effet combiné, sur l'hippocampe et l'amygdale, d'une administration répétée de substances chimiques et de stimulations électriques. Dans ce type d'études, la substance d'intérêt était administrée à des doses sous convulsivantes (absence d'induction de post-décharges) avant l'introduction de stimuli électriques répétés. Les animaux préalablement exposés à des substances chimiques étaient comparés à ceux exclusivement exposés à des stimuli électriques. Lors d'une exposition combinée, certaines substances chimiques augmentaient la production postdécharges (PD) provoquée par des signaux électriques dans la zone stimulée et facilitaient ainsi le développement de crises tonico-cloniques, alors que d'autres supprimaient le processus en élevant le seuil de réponse électrique ou en limitant l'étendue de la propagation des crises (Gilbert, 2004).

5.2.3.3 Modèle d'embrasement limbique partiel

Une variante du paradigme d'embrasement électrique a été désignée « embrasement partiel » (Adamec et Stark-Adamec, 1983a, 1983b; Post *et al.*, 1984; Post et Weiss, 1989). Ce sont les travaux de ces auteurs qui avaient inspiré Bell, Miller et Schwartz (1992) à proposer le modèle d'embrasement olfacto-limbique comme mécanisme physiopathologique du syndrome SCM. Cet article est analysé ci-dessous à la section 5.3.1. Comme pour l'embrasement électrique, l'induction de l'embrasement partiel entraîne des post-décharges épileptiformes, bien que l'électrode de stimulation soit généralement située dans une région du cerveau participant à la réponse comportementale spécifique étudiée, par exemple l'amygdale et sa voie efférente amygdalofugale⁴⁸ projetant au cortex préfrontal pour le comportement social.

⁴⁸ Voie de sortie qui joue un rôle important dans l'apprentissage associatif d'une peur conditionnée par exemple.

Comme pour l'embrasement électrique complet, la durée des post-décharges augmente avec l'administration de stimulations successives. Avec le temps, des zones plus éloignées de l'électrode sont progressivement recrutées pour produire également des postdécharges électriques. Cependant, contrairement au paradigme d'embrasement électrique classique décrit plus tôt, l'embrasement partiel est interrompu avant le déclenchement des crises motrices généralisées. Les variables dépendantes dans les expériences d'embrasement partiel sont un changement dans certains critères du comportement animal et de la persistance du changement. Adamec (1983a, 1983b, 1990, 1991) a utilisé un paradigme d'embrasement partiel pour étudier l'agressivité chez les chats, ce qui a permis de montrer que l'embrasement partiel de la voie amygdalofugale modifie en permanence le comportement social de ces animaux.

5.3 Analyse des recherches portant sur les mécanismes neurobiologiques à la base du syndrome SCM

5.3.1 PROPOSITION DU MODÈLE D'EMBRASEMENT OLFAC TO-LIMBIQUE POUR EXPLIQUER LA SCM PAR BELL, MILLER ET SCHWARTZ (1992)

Plusieurs travaux réalisés antérieurement dans le domaine de la psychiatrie neurobiologique et de la toxicologie, portant sur les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent différents problèmes psychiatriques, ont amené certains cliniciens et chercheurs à penser que la SCM pourrait avoir une origine neurobiologique (Ashford et Miller, 1991; Bell, 1992; Bell, Miller et Schwartz, 1992; Miller, 1992).

Pour vérifier cette hypothèse, Bell, Miller et Schwartz (1992) ont réalisé une revue critique de la littérature existante, couvrant les études cliniques et les recherches expérimentales impliquant des sujets autodéclarés ou diagnostiqués hypersensibles aux substances chimiques par un médecin, ainsi que les études expérimentales animales sur le sujet. Cette revue critique comprenait un nombre important de travaux de recherche en neurotoxicologie, en médecine du travail et en psychiatrie neurobiologique. Leur analyse les amenait à proposer l'hypothèse mécanistique suivante :

De nombreux produits chimiques présents dans l'environnement peuvent, par la voie de mécanismes d'embrasements limbiques partiels, déclencher ou perpétuer chez des personnes vulnérables des troubles affectifs et cognitifs ainsi que des dysfonctionnements somatiques associés.

Cette hypothèse, qu'ils qualifient d'hypothèse intégrative, se fonde principalement sur la synthèse des données des études expérimentales en neurotoxicologie et en psychiatrie neurobiologique. Selon eux, les travaux de nombreux chercheurs indiquent que plusieurs substances chimiques peuvent accéder au système nerveux par les voies olfactives (Cain, 1974; Cheng *et al.*, 1988; Ryan *et al.*, 1988; Ghantous *et al.*, 1990) et limbiques (Gilbert et Mark, 1989) et sont capables d'induire des changements durables de l'activité des neurones du système limbique et d'autres régions du cerveau, notamment corticales (Lorig et Schwartz, 1988; Lorig *et al.*, 1988). Ces changements altèreraient aussi les fonctions comportementales et physiologiques chez l'animal.

Sur la base de ces données, ils suggèrent que les individus qui développent le syndrome SCM sont ceux dont le système limbique est plus sensible à l'embrasement lors de l'exposition à de faibles niveaux de produits chimiques. Ils soutiennent que le système limbique pourrait jouer un rôle dominant dans la genèse de ce syndrome parce qu'il agit sur le système immunitaire, le système nerveux central et le système endocrinien. Le système limbique est en quelque sorte le point de jonction entre ces trois systèmes qui interagissent tous avec l'ensemble des parties de l'organisme. Selon les auteurs, cela expliquerait la symptomatologie rapportée par ces patients.

Ainsi, toujours selon eux, le dysfonctionnement du système limbique serait le point commun pouvant être à l'origine de la variété des présentations cliniques observées chez les personnes souffrant de SCM, y compris les troubles ou symptômes de type cognitif et affectif. Le syndrome SCM serait la résultante d'une augmentation permanente de l'excitabilité neuronale du système limbique et des comportements secondaires à une stimulation subliminale répétée du bulbe olfactif, de l'amygdale, du cortex piriforme et de l'hippocampe, tous des composants du système limbique, et dont l'ensemble est nommé système olfacto-limbique⁴⁹. L'augmentation permanente de l'excitabilité neuronale de ce système olfacto-limbique amplifierait la réactivité des personnes touchées à de faibles niveaux d'exposition à des produits chimiques. Les auteurs suggèrent la séquence suivante d'installation et du maintien du syndrome SCM :

Les produits chimiques liposolubles ayant des propriétés convulsives comme certains pesticides (Gilbert, 1992) pourraient être les candidats les plus puissants pour induire les symptômes d'embrasement olfacto-limbique et ceux du système nerveux central (SNC) des sujets vulnérables à l'embrasement. Par la suite, d'autres agents ayant des propriétés non convulsives pourraient induire une amplification par sensibilité neuronale dépendante du temps (SDT) par d'autres voies (Antelman et al., 1987; Antelman 1988, 1991) et ainsi perpétuer le syndrome en affectant divers organes cibles par l'implication des systèmes nerveux central, endocrinien et immunitaire, par exemple.

Bell, Miller et Schwartz (1992) arguent que le modèle expérimental animal « d'embrasement olfacto-limbique » fournit une explication plausible de l'origine biologique de la SCM ainsi qu'une justification de la validité de ce syndrome. Ils spécifient que le concept de ce modèle est basé sur le dysfonctionnement du système olfacto-limbique qui chevauche en partie le modèle animal d'embrasement limbique développé par Post *et al.* (1984) et Post et Weiss (1989) pour l'étude des problèmes affectifs (troubles de l'humeur comme l'anxiété, la dépression et la psychose maniaco-dépressive (PMD)). Tel que mentionné précédemment, le modèle d'embrasement limbique animal a originellement été développé pour l'étude de l'épilepsie du lobe temporal (ELT) chez l'humain (Goddard *et al.*, 1969; Racine, 1972). Il a été démontré que l'amygdale et l'hippocampe, deux composantes du système limbique, sont particulièrement sensibles à l'embrasement (Racine, 1972). Dans le modèle proposé par Bell, Miller et Schwartz (1992) et Miller (1992), l'embrasement serait partiel, c'est-à-dire, à un niveau sous le seuil d'induction de crises épileptiformes. Ils font état d'un modèle d'embrasement olfacto-limbique partiel, une forme de sensibilisation neuronale décrite plus haut.

Ils concluent en indiquant que leur analyse critique de la littérature ne permet pas d'exclure la possibilité que l'origine des symptômes de la SCM soit multifactorielle, c'est-à-dire que les symptômes sont précipités par un effet combiné d'une exposition aux produits chimiques, d'une vulnérabilité individuelle, d'un stress psychologique ou de problèmes neurologiques préexistants. Ils ont ajouté que des facteurs de conditionnement proposés par certains auteurs (Russell *et al.*, 1984; Bolla-Wilson *et al.*, 1988) à titre de mécanisme physiopathologique de la SCM, ne peuvent pas être éliminés.

Ils ajoutent qu'aucune étude publiée avant leur revue de la littérature (1992) ne présente de données objectives permettant d'éliminer un lien entre les symptômes rapportés et les effets des substances chimiques sur le système nerveux. En revanche, leur analyse suggère que la phénoménologie⁵⁰ des

⁴⁹ Ce système sera étudié en détail dans le chapitre traitant de l'hypothèse olfactive.

⁵⁰ Phénoménologie : terme utilisé par Bell *et al.* (1992) pour décrire la présentation clinique de ces patients. La définition étymologique de la phénoménologie est : – étude des phénomènes, c'est-à-dire des choses telles qu'elles apparaissent.

patients atteints de SCM puisse chevaucher celle des troubles affectifs, et que dans les deux cas, les mécanismes recrutés pourraient similairement impliquer un dysfonctionnement des voies limbiques du système nerveux.

5.3.1.1 Commentaires et critiques d'autres chercheurs, relatives à l'utilisation des modèles d'embrasement pour les troubles de l'humeur associés à la SCM

Plusieurs chercheurs ont cependant émis des mises en garde quant à l'utilisation des modèles d'embrasement pour l'étude des mécanismes pathogéniques qui sous-tendent les problèmes de santé chez l'humain.

a) Racine (1972)

Selon Racine (1972), même si des stimulations sous le seuil d'induction de post-décharges provoquées par des substances chimiques abaissent le seuil de post-décharges induit par des stimulations électriques comparativement à l'application de stimulations électriques seules, il précise qu'en l'absence de post-décharge, l'embrasement ne peut avoir lieu.

b) Adamec (1994)

Adamec (1994) souligne que les études animales d'embrasement chimiques sont menées avec des agents ayant une toxicité spécifique dont les effets sont reconnus pour être limités à certains organes et/ou systèmes. Il suggère que la preuve d'effets neurotoxiques à des expositions à certains produits chimiques spécifiques ne peut expliquer le large éventail de symptômes rapportés par les personnes ayant reçu un diagnostic de SCM en réponse à de très faibles doses de différents produits chimiques normalement rencontrés dans l'environnement.

c) Sparks *et al.* (1994a)

Dans leur revue des théories de la pathogenèse de la SCM, Sparks *et al.* (1994a) soulignent que dans les études animales, l'embrasement se produit généralement en réponse à des doses de produits chimiques pharmacologiquement efficaces plutôt qu'à des expositions à l'état de trace. Par conséquent, selon eux, chez les personnes ayant été exposées à des niveaux élevés de produits chimiques, si l'embrasement limbique faisait partie de l'étiologie de la SCM, nous pourrions nous attendre à une prévalence plus élevée de cas de SCM que celle qui existe actuellement.

d) Gilbert (1994)

Gilbert (1994) précise aussi que le modèle d'embrasement limbique est un modèle d'épilepsie temporale et que selon lui, aucune étude ne permettait de démontrer que le taux de crises d'épilepsie temporale est plus élevé chez les sujets souffrant de SCM que dans le reste de la population.

e) Weiss et Post (1994)

Weiss et Post (1994) considèrent que l'embrasement n'est pas un bon modèle pour expliquer les désordres de l'humeur, puisque les convulsions ne font pas partie de sa symptomatologie. Ils ajoutent que les stimulations électriques du cerveau ne sont pas des inducteurs primaires de problèmes de l'humeur, même si l'épilepsie du lobe temporal et du système limbique est souvent associée secondairement à des désordres de l'humeur. Pour ces raisons, ils concluent qu'il y a peu de raisons de suspecter que les mécanismes physiopathologiques impliquant une évolution de l'embrasement limbique sont similaires à ceux impliqués dans les problèmes de l'humeur.

f) Sorg et Prasad (1997)

Quant à Sorg et Prasad (1997), ils considèrent que l'utilité conceptuelle et expérimentale des modèles d'embrasement dans l'étude de la SCM devrait être abordée avec prudence.

g) Bell (1994) et Bell et al. (1997b)

Finalement, sensibles à ces critiques, Bell (1994) et Bell *et al.* (1997b) remettent en question le modèle d'embrasement limbique comme mécanisme neurobiologique de la SCM. Ce questionnement est exprimé essentiellement comme suit : *parce que chez la plupart des personnes ayant un diagnostic de SCM, il y a absence de troubles épileptiques, l'embrasement limbique n'est pas en soi le modèle le plus apte à expliquer leur état* (traduction libre). En revanche, à partir de 1994, ces auteurs ont davantage adopté le modèle de sensibilité neuronale dépendante du temps (traduit de l'anglais *Time Dependent Sensitization* : TDS) proposé par Sorg *et al.* (1994) pour appuyer l'hypothèse d'une origine neurobiologique de la SCM. Ce modèle est décrit à la section suivante (5.3.2).

5.3.2 MODÈLE DE SENSIBILISATION DÉPENDANTE DU TEMPS (SDT) POUR EXPLIQUER LA SCM

L'expression « sensibilisation dépendante du temps⁵¹ » a été proposée par Seymour M. Antelman, un chercheur au Département de psychiatrie de l'université de Pittsburgh qui, avec ses collaborateurs, a largement contribué à l'avancement des recherches sur la sensibilisation dépendante du temps. En 1988, Antelman publiait une revue détaillée de la littérature sur la sensibilisation induite par divers agents agresseurs, concernant plus particulièrement l'implication du stress dans le développement de diverses pathologies chez l'humain : les troubles de panique, le stress post-traumatique (TSPT⁵²) et la boulimie. Il cherchait également à montrer la pertinence de ce phénomène pour le traitement de ces maladies. Observée chez l'animal, la SDT est un phénomène qui a d'abord été utilisé comme modèle pour l'étude des mécanismes physiopathologiques de l'anxiété chronique, des psychoses humaines associées à l'abus d'amphétamines ou de cocaïne, et des épisodes de manie (Antelman, 1988). En 1994, Antelman proposait également la SDT comme modèle possible de la sensibilité chimique multiple chez l'humain (SCM).

Antelman (1988) définit la SDT comme suit : l'habileté d'un stimulus potentiellement menaçant à augmenter, progressivement et de façon durable, une variété de réponses comportementales (ex. : mesure de l'hyperactivité ou de stéréotypie) et physiologiques (ex. : augmentation des concentrations sanguines en glucocorticoïdes et de la fréquence cardiaque) suivant l'exposition ultérieure, sporadique et répétitive, à ce même stimulus, ou à un agent agresseur de toute nature. Il ajoute que des chercheurs avaient montré que chez un animal sensibilisé par un traitement initial, en substituant ultérieurement l'agresseur original par un autre agent agresseur, le même phénomène de sensibilisation en fonction du temps était observé. En effet, l'exposition répétée et intermittente à ce nouveau stresser provoquait une augmentation de la réponse étudiée par rapport à celle qui était observée avant le traitement initial ayant induit la sensibilisation neuronale, phénomène qu'il nommait « sensibilisation croisée » (Antelman, 1980, 1988).

Plusieurs chercheurs ont observé dans les études animales qu'une SDT pouvait être induite par plusieurs stressers différents (chimiques, physiques et psychologiques), notamment des psychostimulants (cocaïnes, opioïdes, amphétamines) (Antelman, 1988; Sorg *et al.*, 1994; Sorg *et al.*, 2001; Antelman *et al.*, 1995; Pollock, 1987), des glucocorticoïdes, des antidépresseurs (revue Antelman, 1994), des antipsychotiques (Antelman, 1998), des immunosuppresseurs (Antelman, 1988),

⁵¹ En anglais : TDS : Time dependant sensitivity.

⁵² PTSD (Post-Traumatic Stress Disorder) en anglais. Aussi connu sous les termes de syndrome de stress post-traumatique (SSPT) ou état de stress post-traumatique (ESPT).

des toxines du choléra (Cunningham et Kelley, 1993), des neuromodulateurs, des électrochocs au cerveau, des stress environnementaux (choc électriques aux pieds, piqûres d'aiguilles) ou émotionnels (immobilisation pendant plusieurs jours, privation de nourriture ou d'eau, séparation de la mère de son rejeton) (revue Antelman, 1988, 1994) et des agents organiques volatils tels le formaldéhyde (Sorg *et al.*, 2001), la formaline (Sorg *et al.*, 1996) et le toluène (von Euler *et al.*, 1994).

Selon Antelman, la SDT constitue un mécanisme de défense des organismes contre des événements stressants. Il indique qu'il s'agit d'un phénomène ubiquitaire et vieux phylogénétiquement, observé chez toutes les espèces animales, des invertébrés à l'humain. Il ajoute que la sensibilisation n'est pas limitée au système nerveux, mais qu'elle est également observée dans la réponse des systèmes endocrinien et immunitaire.

Antelman (1988) indiquait que deux éléments clés permettent de mieux décrire la SDT :

1. Cette sensibilisation représente une réaction basée sur un mécanisme d'anticipation qui participe à l'augmentation de l'efficacité et de la rapidité de la réaction d'un organisme à des situations qui peuvent lui être préjudiciables. Il fait un rapprochement entre la SDT et la mémoire immunologique en indiquant que cette dernière se développe en réponse à des stimuli potentiellement menaçants pour la vie telle la présence d'un organisme étranger ou d'une substance chimique. Il considère que cette similarité sert à souligner l'importance de la composante nocive lors de l'induction de la sensibilisation.
2. L'intermittence de l'exposition au stimulus est un facteur important pour le développement de la sensibilisation. Lorsque les stimuli sont répétés de façon périodique (intermittente) à des intervalles trop courts, l'animal développerait une tolérance (habituation) plutôt qu'une sensibilisation, attribuable selon lui à un effet de familiarité. Chez l'animal sensibilisé, l'efficacité d'un stimulus à induire une réponse varie de quelques jours à au moins quelques mois. Chez l'humain, cela peut aller de quelques années à plusieurs décennies. Par exemple, chez la souris, en réponse à l'administration de morphine à des doses séparées de quelques heures, une tolérance à l'hyperactivité a été observée alors qu'une sensibilisation se développe lorsque les doses sont administrées à des intervalles de plusieurs jours ou encore, suite à des expositions intermittentes espacées dans le temps.

La procédure générale utilisée en laboratoire pour étudier le phénomène de sensibilisation chez l'animal peut se résumer comme suit :

- Une mesure du niveau de base du comportement ou du paramètre biologique à l'étude est d'abord effectuée, avant l'exposition à un stimulus donné.
- Un ou plusieurs traitements avec l'élément potentiellement sensibilisant (stimulus) sont appliqués à l'animal avec une intensité qui induit une augmentation de la réponse comportementale ou physiologique à l'étude par rapport au niveau de base; c'est la période de sensibilisation.
- L'expérimentateur laisse passer quelques jours ou semaines sans traitement jusqu'à ce qu'il note que la réponse qu'il avait observée lors de la période de sensibilisation n'est plus reproduite. Le même traitement à l'étude (même dose ou même intensité) est ensuite appliqué et répété subséquentement de façon aléatoire. Si la réponse augmente progressivement par rapport au traitement initial, l'animal est dit sensibilisé et cette sensibilité est dépendante du temps. La sensibilisation peut durer plusieurs semaines jusqu'à plusieurs mois chez l'animal. En revanche, si la réponse diminue, l'animal est considéré comme ayant développé une tolérance.

Dans une étude animale sur l'induction croisée de la SDT par la cocaïne et des chocs électriques aux pieds, Sorg *et al.* (1994) faisaient la remarque suivante : « La similarité des effets de la cocaïne et des facteurs de stress sur le comportement de l'animal et les modifications biologiques observées dans son cerveau supportent l'hypothèse de Antelman *et al.* (1980) selon laquelle les drogues pourraient agir comme stresseur sur l'organisme ». Ils mentionnaient que les mécanismes biologiques communs à la médiation de la SDT par la cocaïne et un stress physique étaient inconnus. Ils ajoutaient aussi qu'une littérature de plus en plus abondante suggérait que les glucocorticoïdes puissent jouer un rôle dans la sensibilisation puisque le stress et les drogues ont la même capacité d'activer l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien. En outre, De Kloet *et al.* (1991) avaient identifié la présence de récepteurs aux glucocorticoïdes dans plusieurs régions du cerveau, incluant l'hippocampe, l'amygdale, le bulbe olfactif, le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (qui régule la sécrétion des glucocorticoïdes par une boucle de rétroaction), en plus de différentes régions du cortex cérébral, du striatum et du thalamus.

Dans sa revue, Antelman (1988) avait indiqué que plusieurs études suggéraient que les circuits dopaminergiques du système limbique puissent jouer un rôle fondamental dans la sensibilisation neuronale. Sorg *et al.* (1994) ont cherché à mieux identifier les structures neuroanatomiques et les mécanismes neurochimiques impliqués dans la SDT pour vérifier cette hypothèse. Selon eux, les mécanismes impliqués seraient différents de ceux qui sous-tendent l'embrasement où les projections neuronales de l'hippocampe et de l'amygdale étaient directement concernées. Selon 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 (mPFC) joueraient un rôle primordial dans la STD (Sorg *et al.*, 1994). Précisons que toutes ces régions du cerveau font également partie du système limbique et qu'elles sont interconnectées avec l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal médian. Selon Sorg *et al.* (1994), ce circuit dopaminergique mésolimbique, qualifié « de récompense », fournirait la motivation nécessaire à la réalisation de comportements adaptés afin de préserver l'individu et l'espèce. Il modulerait la réponse aux signaux provenant de structures limbiques telles que l'hippocampe et l'amygdale et serait essentiel pour qu'un stimulus environnemental puisse entraîner une réponse comportementale adaptée, impliquant notamment la locomotion par l'intermédiaire du recrutement du cortex moteur dans ce type d'études chez l'animal. Les structures du système limbique et leur rôle seront étudiés en détail dans le chapitre 9 sur l'hypothèse olfactive.

5.3.2.1 Lien proposé par Sorg *et al.* (1994) entre les observations chez l'animal et la SCM

Sorg *et al.* (1994) établirent de la façon suivante un parallèle entre la réponse comportementale de l'animal à un stimulus (augmentation de l'activité motrice à la suite d'un stimulus) et la SCM chez l'humain.

« Le lien qui unit la STD et la SCM est que tous les deux résultent d'altérations des circuits du système limbique. Chez l'animal, ces altérations causeraient des changements neurobiologiques et comportementaux (principalement locomoteurs) alors que chez l'humain, ils précipiteraient des symptômes⁵³ psychiatriques tels des attaques de panique décrites par (Post et Weiss, 1988) ou une psychose paranoïde (Roberson et Becker, 1986) et un syndrome de stress post-traumatique (SSPT) ». (Traduction libre des auteurs du rapport).

⁵³ Sorg *et al.* (1994) ont utilisé l'expression « symptômes psychiatriques », mais à notre avis « problèmes ou maladies psychiatriques » seraient plus appropriés. (Nous croyons que Sorg faisait référence aux symptômes plutôt qu'aux maladies, A.N.)

Sorg *et al.* (1994) précisent que les symptômes psychiatriques rapportés par les individus qui souffrent de SCM incluent la dépression, l'anxiété et l'irritabilité en ajoutant que ces symptômes sont associés aux problèmes psychiatriques rapportés précédemment (attaques de panique, psychose paranoïde et troubles du syndrome post-traumatique TSPT). Ces auteurs mentionnent toutefois qu'il n'y a pas d'évidence directe que, dans le cerveau des animaux et des humains, la SDT et la SCM sont médiées par des mécanismes similaires. En revanche, ils soutiennent que la nature même du déclenchement des symptômes et leur amplification après un retrait et une réexposition au stimulus fournissent suffisamment d'éléments pour chercher à mieux comprendre les éléments des circuits limbiques impliqués dans la modulation de l'activité locomotrice et des symptômes psychiatriques.

Dans cet article, Sorg et collègues ont également montré qu'il y avait des différences dans le degré de vulnérabilité des animaux à la sensibilisation. En effet, en réponse à un stimulus, la concentration de dopamine mesurée dans le noyau accumbens augmentait davantage chez les plus vulnérables à la SDT que chez les moins vulnérables, alors que dans l'aire tegmentale ventrale (VTA), ils observaient le phénomène contraire. Pour étudier ce phénomène de variation interindividuelle de la vulnérabilité à la SDT, ils ont séparé les animaux à l'étude en deux groupes : un en dessous et l'autre au-dessus de la médiane de la distribution de la concentration de dopamine mesurée. Ils ont ensuite comparé la proportion de sujets qui développaient une sensibilité avec le temps.

5.3.3 ÉVOLUTION DES RECHERCHES RELIÉES À L'HYPOTHÈSE NEUROBIOLOGIQUE SUIVANT LES TRAVAUX DE SORG *ET AL.* (1994) SUR LA SDT

Les travaux sur la SDT de Sorg *et al.* (1994) représentaient un tournant dans les recherches d'un mécanisme neurobiologique à l'origine de la SCM. Ils mettaient en lumière plusieurs observations qui devaient orienter les recherches futures chez l'humain en lien avec l'hypothèse neurologique, soit :

1. L'existence de différences interindividuelles dans le degré de vulnérabilité à la sensibilisation par un stressor chez des animaux.
2. La SDT pouvait être causée, non seulement par des substances chimiques, mais également par des stressors⁵⁴ physiques (chocs électriques aux pieds, piqûres) ou émotionnels (immobilisation, privation de contact des nouveau-nés avec la mère, privation de nourriture, etc.).
3. Une fois l'animal sensibilisé à un stimulus quelconque, les manifestations comportementales de ce dernier pouvaient être reproduites, même amplifiées, lors d'expositions subséquentes, répétées et intermittentes à un stimulus d'un type différent. Il s'agissait d'une sensibilisation croisée.
4. La réponse semblait impliquer le système limbique, sans toutefois provoquer d'embrassement neuronal, ni de postdécharges ou de convulsions comme c'était le cas dans les modèles d'embrassement limbique partiel et total.
5. Les circuits impliqués seraient les projections dopaminergiques mésolimbiques et mésocorticales provenant de l'aire tegmentale ventrale (VTA) et se projetant vers le noyau accumbens et le cortex préfrontal médian (mPFC) (Antelman, 1988; Sorg *et al.*, 1994), structures impliquées dans la réponse au stress par l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien.

⁵⁴ Aux fins de cette discussion, le terme « stress » se réfère à un facteur environnemental de toute catégorie (chimique, physique ou psychologique) très significatif auquel l'individu est exposé et qui impose donc l'adaptation de l'organisme en entier (Selye, 1975; Antelman, 1994).

5.3.3.1 Vulnérabilité à développer une SCM

Comme expliqué précédemment, cette sensibilisation dépendante du temps implique à la fois des produits chimiques présents dans l'environnement et des facteurs de stress physiques ou psychologiques. Il a également été mentionné qu'il y avait des différences dans le degré de vulnérabilité des animaux à devenir sensibilisés à un agent agresseur. Selon Bell *et al.* (1997, 1999, 2001), ce modèle de sensibilisation fournit une explication du phénomène d'initiation et de maintien de la réponse polysymptomatique observée chez les humains. Toujours selon cette auteure, cette sensibilisation impliquerait à la fois des produits chimiques présents dans l'environnement et des facteurs de stress physique ou psychologique.

Bell et ses équipes de recherche ont cherché à identifier des caractéristiques pouvant expliquer pourquoi certaines personnes seraient plus vulnérables que d'autres à développer une SCM. Pour ce faire, ils ont réalisé une enquête qui a montré que les personnes, ayant une intolérance aux substances chimiques (IC)⁵⁵ ou présentant une vulnérabilité à la sensibilisation, partagent des caractéristiques spécifiques. Ils observent une nette surreprésentation de personnes de sexe féminin, d'enfants de parents alcooliques ou qui ont été abusés physiquement ou sexuellement. Globalement, leurs données suggèrent que 15 à 30 % des personnes qui se disent hautement intolérantes aux produits chimiques sont hautement à risque de développer une SCM (Bell *et al.*, 1996). Bell *et al.* (2001) ont montré que l'activité électroencéphalographique (EEG) et la pression artérielle diastolique étaient plus élevées chez les personnes atteintes d'intolérance chimique que chez des sujets sains. Ils suggèrent que ces résultats démontrent une sensibilisation neuronale des personnes intolérantes aux substances chimiques (IC).

Black *et al.* (2001) ont réalisé une étude longitudinale auprès de 26 personnes diagnostiquées SCM par des médecins écologistes dans l'état de l'IOWA, aux États-Unis. Ils ont suivi ces personnes pendant 9 ans, entre 1988 et 1998. Cette étude a montré que les sujets souffrant de SCM présentaient un taux élevé de problèmes de somatisation et de l'humeur (anxiété et dépression). Une partie de l'étude porta également sur la santé mentale de la parenté des sujets. Chez les parents et la fratrie des personnes atteintes de SCM, le taux de dépression, d'alcoolisme, de désordre de panique et de personnalité antisociale était significativement plus élevé que dans la population en général. Ils concluent que ces observations sont compatibles avec celles de Bell *et al.* (1996). Sur la base de leur enquête, 10 % des parents croyaient souffrir de SCM.

5.4 Colloque organisé par l'Académie des sciences de New York en 2001 : un tournant majeur

Depuis le début des années 1990, les chercheurs se sont efforcés de trouver une théorie unifiée de l'état de la SCM. Plusieurs chercheurs avaient observé que le terme SCM faisait référence à une polysymptomatologie trouvée chez des individus qui souffraient d'autres syndromes médicalement inexpliqués, notamment le syndrome de la guerre du Golfe (syndrome de stress post-traumatique), le syndrome de fatigue chronique, la fibromyalgie et les travailleurs exposés aux solvants. Plusieurs études montraient que les symptômes neurologiques étaient la principale plainte des personnes ayant signalé une intolérance aux substances chimiques (IC) dans différentes populations, et ce, dans toutes les populations étudiées, indépendamment de leur pays d'origine. Un fort pourcentage

⁵⁵ L'intolérance chimique (IC) est l'expérience subjective causant, chez certaines personnes, des malaises polysymptomatiques lorsqu'elles sont exposées à de faibles niveaux de substances chimiques dans l'environnement (Miller, 1999). Bell (1999; 2001) indique que l'IC est également une caractéristique importante des sujets souffrant du syndrome SCM, de fibromyalgie, de fatigue chronique et du syndrome du golfe persique. D'ailleurs, dans la littérature, l'IC est souvent confondu avec la SCM.

de sujets avec une IC développait un syndrome SCM. Dans les études analysées à la section 7.3, l'hypothèse d'un dysfonctionnement du système limbique a été largement soulevée.

En se basant sur ces données, les organisateurs du colloque ont estimé que les efforts de recherche devraient donc viser à mieux comprendre les mécanismes fondamentaux sous-jacents aux changements neurobiologiques que l'on pense se produire dans le cadre de l'IC. Les travaux de ce colloque ont alors porté sur le développement d'une série d'hypothèses vérifiables basées sur le postulat selon lequel un changement de la fonction du système nerveux, ou plasticité neuronale, joue un rôle dans le développement ou le maintien de l'IC (Sorg et Bell, 2006 – Préface du colloque).

Devant cet état de fait, l'Académie des sciences de New York, appuyée par divers organismes⁵⁶, a décidé de soumettre cette hypothèse à une analyse précise par divers scientifiques chevronnés dans le domaine des sciences neurologiques, afin de vérifier sa pertinence (Ann. N.Y. Acad. of Sci., 2001). Ces organismes considéraient important d'orienter les recherches pour avoir une meilleure chance de réussite dans l'identification de la cause de ces problèmes de santé qui présentent tous des comorbidités similaires associées au système nerveux. Ils désiraient obtenir un portrait d'ensemble pour pouvoir orienter les recherches futures.

Pour formuler ces hypothèses, les organisateurs ont réuni les meilleurs scientifiques des sous-disciplines de base en neurosciences qui pouvaient aider à expliquer les symptômes débilissants. Les principaux domaines d'intervention étaient 1) IC chez les humains, 2) des modèles animaux de IC et le rôle de la plasticité neuronale, 3) la plasticité neuronale dans la douleur neuropathique; 4) les cytokines inflammatoires, la fatigue chronique et le comportement de maladie (traduit de « sickness behavior »), 5) le stress physiologique et l'axe neuroendocrinien, ainsi que 6) le conditionnement neuronal.

Lors du colloque, certains chercheurs ont proposé un lien entre la symptomatologie des patients atteints d'IC ou de SCM et des modifications de la plasticité neuronale dans certaines structures du système nerveux, particulièrement celles du système limbique (McEwen, 2001; Ursin et Eriksen, 2001). Cela a conduit à l'élaboration d'un plan d'études systématiques pour améliorer les connaissances dans ce domaine. Depuis ce temps, de nombreux laboratoires dans le monde poursuivent des recherches sur la plasticité neuronale, en neurobiologie animale et humaine, en imagerie clinique et en études du conditionnement.

5.5 Hypothèse d'une modification de la plasticité neuronale et diverses pathologies du système nerveux

Un lien direct entre la plasticité neuronale, le stress et les désordres de l'humeur : troubles d'anxiété, dépression, phobie, maladie bipolaire et irritabilité avaient été établi par de nombreux chercheurs (Ursin et Eriksen, 2001; McEwen, 2001, 2004; Matys *et al.*, 2004; Wang *et al.*, 2005; McEwen, 2001, 2008, Bornschein *et al.*, 2007; Landgrebe *et al.*, 2008; Calabrese *et al.*, 2009; Orriols *et al.*, 2009; Ursin, 2009; Juster *et al.*, 2010; McEwen *et al.*, 2012; Palmquist *et al.*, 2014). Parmi ceux-ci, plusieurs font un lien entre la symptomatologie des patients atteints de SCM (IC - IEI), le syndrome de fatigue chronique, la fibromyalgie, la sensibilité aux champs électromagnétiques et l'anxiété chronique : la caractéristique distinctive de ces syndromes étant seulement l'exposition environnementale à laquelle les symptômes sont attribués.

⁵⁶ Le financement de cette conférence a été soutenu par Henry Wallace et la Wallace Research Foundation, le United States Department of the Army, la Eastern Paralyzed Veterans Association, le National Institute of Environmental Health Sciences – National Institutes of Health (organismes américains).

Des observations tendent à démontrer que certaines molécules impliquées dans les processus de plasticité neuronale, par exemple dans la PLT, pourraient servir de marqueurs du dérèglement du fonctionnement normal du système limbique, dérèglement qui serait associé à une plus grande susceptibilité à développer des problèmes chroniques de l'humeur (Matys *et al.*, 2004; McEwen, 2008; Calabrese *et al.*, 2009; McEwen *et al.*, 2008). Ces études suggèrent également que plusieurs éléments puissent être en cause dans ces susceptibilités, en particulier des facteurs génétiques impliquant les neurotransmetteurs ou leurs récepteurs et des facteurs individuels acquis et interpersonnels (éducations, épreuves de la vie, etc.).

Selon McEwen (2001) et Juster *et al.* (2010), en réponse à une « charge allostatique »⁵⁷ croissante, la sensibilisation neuronale induira progressivement une réponse des systèmes physiologiques hors de l'étendue normale, ce processus pouvant contribuer au développement de maladies chroniques polysymptomatiques telles que la sensibilité chimique multiple (SCM) ou la fibromyalgie. McEwen. (2001) définit la charge allostatique comme étant l'usure de l'organisme produite par l'activation répétée des mécanismes d'adaptation au stress.

Il a été vu précédemment qu'il existe un consensus voulant que les problèmes de l'humeur représentent une proportion importante du tableau clinique décrit par les personnes souffrant de SCM. De plus, les hypothèses d'une perturbation du fonctionnement du système limbique (section 5.3 du présent chapitre) et de la production d'un stress oxydatif dues à l'exposition à des produits chimiques (Pall et Satterlee, 2001; Levine et Reinhart, 2003) – études analysées au chapitre 7) – étaient les plus favorisées au sein de la communauté scientifique comme cause de la SCM.

5.5.1 COMMENTAIRES

Considérant les positions de McEwen (2001) et Juster *et al.* (2010) décrites ci-dessus, il apparaît important de pousser plus loin l'analyse de la littérature portant sur les liens entre le stress chronique, les problèmes de l'humeur et la plasticité neuronale, et les perturbations des systèmes physiologiques de l'organisme soupçonnés être altérés dans la SCM.

5.5.2 MÉCANISMES POUVANT CONDUIRE À DES DÉRÈGLEMENTS QUI AFFECTENT L'ÉTAT DES INDIVIDUS ET ÊTRE LA CAUSE DE DÉSORDRES DE L'HUMEUR

Comme précisé précédemment, le cerveau est l'organe central du stress et de l'adaptation au stress puisqu'il perçoit et détermine ce qui est menaçant et ensuite provoque les réponses comportementales et physiologiques liées au stress. La plasticité joue un rôle clé dans cette capacité d'adaptation et sous certaines conditions celle-ci peut être altérée au point d'en affecter le fonctionnement.

5.5.2.1 Résumé des connaissances actuelles sur le lien entre le stress et la plasticité du cerveau

McEwen *et al.* (2012) expliquent la façon dont le cerveau réagit aux expériences de la vie avec des plasticités fonctionnelles et structurelles. Ils décrivent diverses structures du cerveau impliquées et discutent des mécanismes de plasticité associés à ces structures, du rôle important joué par diverses hormones, divers neurotransmetteurs et d'autres médiateurs au moyen d'un réseau complexe en interaction entre les structures du cerveau central et les différents systèmes de l'organisme : endocrinien, immunitaire et nerveux autonomes. Les auteurs expliquent aussi comment ces mécanismes peuvent conduire à des dérèglements qui affectent l'état des individus.

⁵⁷ La charge allostatique est l'usure produite par l'activation répétée des mécanismes d'adaptation au stress (McEwen, 2001).

Les structures impliquées dans la plasticité

Ces structures sont principalement l'amygdale, l'hippocampe, le cortex préfrontal médian et le noyau accumbens et d'autres parties telles que la matière grise périaqueducule et l'aire tegmentale ventrale (VTA). Celles-ci sont reliées aux cortex cingulaire, insulaire, orbitofrontal et préfrontal médian, structures en interaction avec les autres systèmes de l'organisme (Northoff et Panksepp, 2008; McEwen *et al.*, 2012).

Les hormones de stress, stéroïdes surrénaliens et adrénaline, modulent la fonction du cerveau en modifiant la structure des neurones (McEwen, 2008). La genèse de nouveaux neurones (dans l'hippocampe), le remodelage dendritique et le renouvellement des synapses chez l'adulte sont autant de modifications plastiques qui se produisent dans le cerveau en réponse à l'environnement (McEwen *et al.*, 2012).

Les médiateurs des changements

Comme mentionné brièvement plus haut, les médiateurs de ces changements plastiques dans le cerveau comprennent les glucocorticoïdes, les neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs, des cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, des facteurs neurotrophiques (BDNF; CaMK) et des molécules de signalisation intercellulaires, y compris les endocannabinoïdes. Ces médiateurs fonctionnent dans un réseau non linéaire, dans lequel il y a des actions biphasiques de chaque système de médiateurs et des interactions réciproques qui présentent des caractéristiques autolimitantes (homéostatiques), mais qui sont parfois l'objet de perturbations qui peuvent conduire à des physiopathologies (McEwen, 2001, 2008; McEwen *et al.*, 2012).

Selon McEwen *et al.* (2012), l'hippocampe (associée à la mémoire) est la structure la plus étudiée du système limbique et l'une des régions les plus sensibles et malléables du cerveau. Ces auteurs considèrent que cette structure est plus vulnérable aux dommages, puisqu'elle possède une plasticité structurale adaptative qui se produit tout au long de la vie adulte. Quelle que soit la signification de l'état physiologique de ces changements, soit un effet protecteur (McEwen, 2007) ou l'augmentation de la vulnérabilité aux dommages (Conrad, 2008), ces recherches démontrent que l'hippocampe subit un certain nombre de changements adaptatifs dans la réponse au stress aigu et chronique.

L'hippocampe

En quelques jours ou quelques semaines, une exposition répétée à des facteurs de stress exogènes ou endogènes peut altérer les comportements hippocampo-dépendants de manière réversible produisant un retrait dendritique dans la région CA3. La région CA3 de l'hippocampe est impliquée dans des processus cognitifs, tels que la mémoire épisodique, ainsi que la mémoire spatiale. Les altérations produites persistent même lorsque le facteur de stress n'est plus rencontré. Selon McEwen *et al.* (2012), cela soutient l'idée que le remodelage ne constitue pas un dommage au cerveau, mais une forme de plasticité adaptative qui peut également protéger l'hippocampe de dommages excitotoxiques permanents. Pourtant, ils notent qu'un stress prolongé peut provoquer une potentialisation à long terme (PLT) et un remodelage dendritique du gyrus dentelé (structure appartenant à l'hippocampe), pouvant aller jusqu'à diminuer sa taille.

Selon Roozendaal *et al.* (2009) et McEwen *et al.* (2012), dans un environnement menaçant et anxiogène, ces changements dans la plasticité neuronale peuvent à court terme être salutaires en favorisant un état de vigilance accrue. Mais, ces auteurs considèrent qu'une situation de stress et d'activation émotionnelle élevée peut, de façon permanente, induire dans la mémoire une forte imprégnation qui peut entraîner des changements persistants dans les circuits neuronaux et devenir la cause de troubles anxieux et de l'humeur chroniques.

Des études en neuroimagerie réalisées chez des sujets ayant des problèmes de santé reliés au stress tel le syndrome de stress post-traumatique (Bremner, 2002; Pitman, 2001; Driessen *et al.*, 2000)⁵⁸ ont mis en évidence une atrophie de l'hippocampe. Pour McEwen (2008), ces observations laissent croire à un processus commun qui est le reflet d'un déséquilibre chronique de l'activité des systèmes d'adaptation au stress via l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien, faisant intervenir des neurotransmetteurs comme le glutamate. Une atrophie de l'hippocampe est également observée dans la dépression sévère (Sheline, Gado et Kraemer, 2003; Maletic *et al.*, 2007; Conrad, 2008; Palazidou, 2012).

Les effets des traumatismes dans l'enfance

Les études animales démontrent que les expériences stressantes survenues tôt dans la vie peuvent avoir des effets à long terme sur le développement du cerveau et sur sa capacité à répondre plus tard à des défis stressants. En raison du rôle central du cerveau dans la physiologie systémique à travers la régulation des fonctions des systèmes neuroendocrinien, nerveux autonome et immunitaire ainsi que des activités métaboliques, des expériences traumatisantes en début de vie peuvent avoir des effets considérables sur la physiopathologie systémique et comportementale des adultes (Anda *et al.*, 2010; McEwen, 2008, 2012).

Pour plusieurs chercheurs impliqués dans la recherche sur le stress et des problèmes de l'humeur, ces différences interindividuelles, évidentes chez les êtres humains ainsi que dans les populations relativement homogènes de rongeurs en laboratoire (Cavigelli et McClintock, 2003; Cavigelli *et al.*, 2006), seraient attribuables à des facteurs génétiques et épigénétiques et des expériences de vie (Calabrese, 2009; McEwen, 2012). Ces différences, ainsi que la capacité du cerveau à la plasticité structurelle et fonctionnelle, plaident en faveur d'une autre façon de comprendre et d'utiliser les agents pharmacologiques dans le traitement des troubles neuropsychologiques aussi divers que la dépression, l'anxiété et les phobies, troubles dominants chez les sujets avec SCM (Calabrese, 2009; Juster *et al.*, 2010; McEwen, 2012).

Il est pertinent de mentionner ici que des études récentes ont identifié de nombreuses adaptations moléculaires différentes entre les individus vulnérables et ceux qui sont résilients au stress chronique. Ces nouvelles données sont fondamentales pour l'élaboration de traitements visant à promouvoir la résilience afin de traiter un grand nombre de conditions pathologiques, incluant les maladies neuropsychiatriques et neurodégénératives, et également promouvoir un vieillissement en santé. En particulier, chez un modèle animal de défaite sociale répétée, le circuit dopaminergique mésolimbique qui a été précédemment décrit a été impliqué dans la variation interindividuelle de la vulnérabilité et la résilience au stress psychologique.

En psychologie, la résilience désigne le phénomène d'adaptation adéquate à différentes situations aversives, incluant les traumatismes, les tragédies, les menaces, ou les sources potentielles de menace à l'intégrité⁵⁹. En particulier, des analyses du génome entier comparant les animaux résilients versus ceux vulnérables à la dépression (mesurée par une altération du comportement social) à la suite d'un paradigme de défaite sociale répétée ont montré que les animaux vulnérables présentaient entre autres une augmentation marquée de l'expression du facteur trophique BDNF dans le noyau accumbens⁶⁰ (Krishnan *et al.*, 2007). Considérant que BDNF module de façon importante la plasticité neuronale incluant le phénomène de PLT comme discuté précédemment, ces observations expérimentales récentes confirment que la plasticité du cerveau et ses propriétés particulières seraient

⁵⁸ *Borderline Personality Disorder*.

⁵⁹ Définition de la American Psychological Association.

⁶⁰ Le noyau accumbens est une région du cerveau impliquée dans le circuit de la récompense et la dépendance aux drogues.

déterminantes dans l'adaptation au stress comportemental. En addition, les enképhalines, qui constituent le système antidouleur endogène, sont davantage libérées dans l'amygdale des animaux résilients à la défaite sociale, comparativement aux vulnérables, dans un même paradigme de défaite sociale répétée. Elles modulent en outre l'anxiété et le comportement social (Bérubé *et al.*, 2014).

5.6 Discussion sur les hypothèses d'une origine neurobiologique

Il est intéressant de constater que l'évaluation des recherches sur la SCM est en bonne partie le résultat de la persévérance de chercheurs tels qu'Antelman, Sorg, Bell, Miller, Schwartz, qui à l'origine et sans en connaître la cause, soulevèrent l'hypothèse d'un dysfonctionnement du système limbique. Déjà en 1992, Bell, Miller et Schwartz n'excluaient pas la possibilité que l'origine des symptômes des sujets avec SCM soit multifactorielle, c'est-à-dire que l'apparition des symptômes est précipitée par l'effet combiné d'une exposition aux produits chimiques, d'une vulnérabilité individuelle, d'un stress psychologique ou de problèmes neurologiques préexistants. Ils ajoutaient également que des facteurs de conditionnement proposés par certains auteurs (Russell *et al.*, 1984; Bolla-Wilson *et al.*, 1988) comme mécanisme physiopathologique du syndrome SCM ne pouvaient être éliminés. Ces énoncés mettaient la table pour les recherches qui furent réalisées par la suite et se sont poursuivies jusqu'à aujourd'hui (recherches résumées aux chapitres 6, 7, 8 et 9).

5.6.1 QUESTIONS SOULEVÉES PAR LES DIVERSES HYPOTHÈSES D'ORIGINE NEUROBIOLOGIQUE PROPOSÉES

En se basant sur l'ensemble des observations des études analysées dans ce chapitre, il y a un consensus parmi l'ensemble des chercheurs concernant l'implication des systèmes d'adaptation de certaines zones du système limbique chez les sujets souffrant du syndrome SCM. Il y a toutefois des divergences d'opinions entre les auteurs de plusieurs études concernant :

- Les facteurs qui induiraient des perturbations sur ces systèmes d'adaptation et les maintiendraient chroniquement. Deux thèses s'opposent :
 1. Un effet toxique induit par des substances chimiques, même à de très faibles doses.
 2. Un processus neurobiologique relié au stress ou à l'anxiété chronique causée par l'appréhension d'une menace induite par la détection d'une odeur dans son environnement.
- Le type de perturbations qui seraient à l'origine de la polysymptomatologie rapportée par les sujets qui souffrent de ce syndrome. Ici encore, deux thèses s'opposent :
 1. Une altération des structures du système limbique.
 2. Une altération fonctionnelle de ce système.

5.6.1.1 Analyse et commentaires en lien avec ces divergences

En 1992, Bell, Miller et Schwartz proposaient qu'un embrasement olfacto-limbique partiel provoqué par la pénétration de plusieurs substances chimiques dans le cerveau par les voies olfactives soit la cause de la SCM. Ils précisaient que leur hypothèse découlait principalement de la synthèse des données d'études expérimentales en neurotoxicologie et en psychiatrie neurobiologique. Selon eux, des données observées par certains chercheurs chez les animaux et les humains indiquaient que plusieurs substances chimiques pouvaient accéder au système nerveux par les voies olfactives (Cain, 1974; Cheng *et al.*, 1988; Ryan *et al.*, 1988; Ghantous *et al.*, 1990) et limbiques (Gilbert et Mark, 1989) et qu'elles étaient capables d'induire des changements durables de l'activité des neurones du système limbique et d'autres régions du cerveau, notamment corticales (Lorig et Schwartz, 1988; Lorig *et al.*, 1988).

Il est primordial de vérifier si ces études démontrent réellement qu'à faibles doses, les substances odorantes pénètrent au cerveau par les voies olfactives lorsqu'inhalées et qu'elles peuvent altérer les structures du système limbique et provoquer les symptômes rapportés par les sujets qui souffrent de SCM (autodéclaré ou diagnostiqué). Pour cette raison, à la lumière des récentes découvertes sur la compréhension du fonctionnement du système olfactif et de ses interactions avec le système limbique, toutes ces études seront analysées à la section 9.6.1 du chapitre 9 traitant de l'hypothèse olfactive.

Sorg *et al.* (1994) et Antelman (1994) proposaient quant à eux la sensibilisation dépendante du temps (SDT) comme mécanisme à l'origine de la SCM. Ils indiquaient que plusieurs chercheurs avaient observé dans les études animales qu'une SDT pouvait être induite par plusieurs stressors différents (chimiques, physiques et psychologiques). Selon Sorg *et al.* (1994), la STD résulte d'altérations des circuits du système limbique, cependant les mécanismes impliqués seraient différents de ceux qui sous-tendent l'embrassement proposé par Bell, Miller et Schwartz (1992), où les projections neuronales de l'hippocampe et de l'amygdale étaient directement concernées. Selon leurs observations, dans la SDT, ce sont les neurones dopaminergiques mésolimbiques et mésocorticaux provenant de l'aire tegmentale ventrale (VTA) et projetant au noyau accumbens et au cortex préfrontal médian (mPFC), qui joueraient un rôle primordial dans la STD. Ils ne mentionnent pas toutefois de lien entre la toxicité des substances chimiques à faibles doses et ces modifications. Ils suggéraient que chez l'animal, ces altérations causeraient des changements neurobiologiques et comportementaux (principalement locomoteurs) alors que chez l'humain, ils précipiteraient des symptômes psychiatriques tels des attaques de paniques décrites par Post et Weiss (1988) ou une psychose paranoïde (Roberson et Becker, 1986) et des troubles de stress post-traumatique (TSPT) ».

D'autres chercheurs ont proposé comme mécanisme, l'activation des récepteurs NMDA lors de l'exposition aux produits chimiques. Cette activation induirait une potentialisation à long terme (PLT) qui serait la cause d'une sensibilisation neuronale modulant la plasticité neuronale (Pall, 2009; McEwen, 2001, 2008; Ursin et Eriksen, 2001; Bornschein *et al.*, 2007; Palmquist *et al.*, 2014). Toutefois, les auteurs ne s'entendent pas sur l'origine de cette activation. Deux thèses s'affrontent quant aux facteurs qui induiraient l'excitation des récepteurs NMDA. Celle de Pall (2009) et celle des autres.

Pall (2009) mentionne que des études effectuées sur les animaux ont montré que les éléments de chacune de sept classes d'agents chimiques qu'il considère impliqués dans l'induction de la SCM, peuvent voir leurs réponses toxiques abaissées par l'utilisation d'un agent antagoniste du NMDA. Selon lui, cela démontre clairement que non seulement les substances chimiques induisent une augmentation de l'activité des récepteurs NMDA, mais que ces augmentations jouent un rôle important dans la production de réponses toxiques à ces agents chimiques. Selon lui, l'augmentation de l'activité des récepteurs NMDA serait le résultat de stress oxydants causés par les substances chimiques absorbées. Ces substances altéreraient plusieurs métabolismes biochimiques qui s'emballeraient mutuellement par des boucles de rétroaction positive et qui contribueraient à maintenir chroniquement ce syndrome.

En revanche, McEwen (2001, 2008) et McEwen *et al.* (2012) indiquent qu'il est démontré expérimentalement, chez le rat placé en situation de stress chronique, physique ou psychologique, que la concentration en glutamate (le neurotransmetteur qui induit l'activation des récepteurs NMDA qui conduit à une PLT), est accrue dans ces structures. Ceci provoquerait le remodelage dendritique des neurones de l'hippocampe et du cortex préfrontal médian (Martin et Wellman, 2011). Ce processus est bloqué par l'administration d'un antagoniste du glutamate. De plus, l'administration de

corticostérone chez les rongeurs (hormone glucocorticoïde sécrétée par les glandes surrénales), sans l'imposition de stress de contrainte, mime les effets du stress et cause également une augmentation du glutamate intracellulaire accompagné de l'exacerbation d'un remodelage dendritique des neurones de l'hippocampe. Ce remodelage est également inhibé par le blocage des récepteurs NMDA avec un agent antagoniste. L'ablation des surrénales chez le rat inhibe également l'augmentation de la concentration en glutamate intracellulaire dans l'hippocampe. Selon McEwen *et al.* (2012), ceci montre le rôle important que jouent les hormones stéroïdiennes de stress dans la plasticité neuronale. Ces auteurs concluent que ces observations démontrent que le stress chronique, quelle que soit son origine, joue clairement un rôle dans l'augmentation de l'activité des récepteurs NMDA. À la lumière de ces travaux, plusieurs questions restent sans réponse. En effet, pour mieux comprendre l'origine de ce syndrome, il est essentiel de répondre à certaines questions fondamentales soulevées dans notre analyse, soit :

- Est-ce que les faibles doses de substances chimiques auxquelles l'humain est exposé quotidiennement pénètrent dans le cerveau par la voie olfactive et peuvent induire un embrasement olfacto-limbique partiel qui altérerait le système limbique, comme le suggère Bell, Miller et Schwartz (1992)? ou entraînent-elles un déséquilibre de l'homéostasie oxydative au point de causer un stress oxydant qui active anormalement et de façon constante les récepteurs NMDA, comme le suggère Martin Pall?
- Est-ce que la SCM résulte réellement d'un dysfonctionnement du système limbique? Si oui, par quel mécanisme? Un embrasement limbique? Une sensibilisation dépendante du temps? Une anxiété chronique induite par la peur constante d'une menace provoquée par des substances chimiques odorantes présentes dans l'environnement? Est-ce le résultat d'une atteinte structurelle ou fonctionnelle de zones particulières du système limbique?

Il a également été montré que les recherches récentes sur les troubles de l'humeur s'orientent de plus en plus vers l'étude du mécanisme de plasticité neuronale à travers lequel les expériences de la vie modifient le développement des réactions sélectives dans diverses zones du système limbique (modifications de la concentration de neurotransmetteurs, récepteurs, médiateurs chimiques de diverses réactions cellulaires) qui agissent sur le reste de l'organisme par des interactions avec les systèmes endocrinien, immunitaire et nerveux. De plus, des études qui combinent des techniques comportementales, moléculaires et électrophysiologiques révèlent que certains aspects de problèmes de l'humeur (anxiété chronique, dépression) résultent de changements neuroplastiques induits par le stress psychologique dans les circuits neuronaux spécifiques.

Les prochains chapitres du rapport

Depuis le colloque de 2001 de l'Académie des sciences de New York, les recherches se sont accélérées ces dernières années, particulièrement grâce aux immenses progrès réalisés dans les disciplines de la génétique et des neurosciences. Ces nouvelles connaissances seront d'une aide précieuse en vue de répondre à plusieurs des questions soulevées dans le présent chapitre.

Dans les chapitres suivants, en se basant sur ces nouvelles connaissances, les autres hypothèses proposées comme mécanismes possibles à l'origine de la SCM seront analysées avec l'objectif de vérifier si elles peuvent être validées. Ces hypothèses sont : 1) altération du système immunitaire – chapitre 6); 2) dysfonctionnement de l'homéostasie oxydative – chapitre 7 (induction d'un stress oxydant); 3) induction d'un effet neuroinflammatoire provoqué par l'absorption chronique à faibles doses de substances chimiques présentes dans l'environnement– chapitre 8–; ou 4) hypothèse d'une sensibilité olfactive accrue aux substances chimiques – chapitre 9.

5.7 Bibliographie

- aan het Rot, M., Mathew, S. J., & Charney, D. S. (2009). Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *Canadian Medical Association Journal*, 180(3), 305-313. <https://doi.org/10.1503/cmaj.080697>
- Adamec, R. E. (1990a). Amygdala kindling and anxiety in the rat. *Neuroreport*, 1(3-4), 255-258.
- Adamec, R. E. (1990b). Does kindling model anything clinically relevant? *Biological Psychiatry*, 27(3), 249-279.
- Adamec, R. E. (1991). Individual differences in temporal lobe sensory processing of threatening stimuli in the cat. *Physiology & Behavior*, 49(3), 455-464.
- Adamec, R. E., & Stark-Adamec, C. (1983a). Partial kindling and emotional bias in the cat: lasting aftereffects of partial kindling of the ventral hippocampus. I. Behavioral changes. *Behavioral and Neural Biology*, 38(2), 205-222.
- Adamec, R. E., & Stark-Adamec, C. (1983b). Partial kindling and emotional bias in the cat: lasting aftereffects of partial kindling of the ventral hippocampus. II. Physiological changes. *Behavioral and Neural Biology*, 38(2), 223-239.
- Anda, R., Tietjen, G., Schulman, E., Felitti, V., & Croft, J. (2010). Adverse childhood experiences and frequent headaches in adults. *Headache*, 50(9), 1473-1481. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01756.x>
- Angrist, B. (1983). Psychoses induced by central nervous system stimulants and related drugs. *Stimulants : Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives*, Raven Press, New York, 1-30.
- 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., Caggiula, A. R., Kiss, S., Edwards, D. J., Kocan, D., & Stiller, R. (1995). Neurochemical and physiological effects of cocaine oscillate with sequential drug treatment: possibly a major factor in drug variability. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 12(4), 297-306. [https://doi.org/10.1016/0893-133X\(94\)00094-G](https://doi.org/10.1016/0893-133X(94)00094-G)
- Antelman, S. M., Caggiula, A. R., Kucinski, B. J., Fowler, H., Gershon, S., Edwards, D. J., ... Kocan, D. (1998). The effects of lithium on a potential cycling model of bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 22(3), 495-510.
- Antelman, S. M., Eichler, A. J., Black, C. A., & Kocan, D. (1980). Interchangeability of stress and amphetamine in sensitization. *Science (New York, N.Y.)*, 207(4428), 329-331.
- Antelman, Seymour 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.
- Ashford, N. A., & Miller, C. S. (1991). *Chemical Exposures: Low Levels and High Stakes*. NY. Van Nostrand Reinhold.
- Bell, I. R. (1982). Psychological & Physiological research relevant to clinical ecology : Overview of current literature. *Clinical Ecology*, 1, 15-25.

- Bell, I. R. (1987a). Effects of food allergy on the central nervous system. *Food Allergy and Intolerance* / [Edited by] Jonathan Brostoff, Stephen J. Challacombe. Consulté à l'adresse <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201301435375>
- Bell, I. R. (1987b). Environmental illness and health: the controversy and challenge of clinical ecology for mind-body health. *Advances*, 4(3), 45-55.
- Bell, I. R., Hardin, E. E., Baldwin, C. M., & Schwartz, G. E. (1995). Increased limbic system symptomatology and sensitizability of young adults with chemical and noise sensitivities. *Environmental Research*, 70(2), 84-97. <https://doi.org/10.1006/enrs.1995.1052>
- Bell, I. R., Rossi, J., Gilbert, M. E., Kobal, G., Morrow, L. A., Newlin, D. B., ... Wood, R. W. (1997b). Testing the Neural Sensitization and Kindling Hypothesis for Illness from Low Levels of Environmental Chemicals. *Environmental Health Perspectives*, 105, 9.
- Bell, Iris R, Miller, C. S., & Schwartz, G. E. (1992). An Olfactory-Limbic Model of Multiple Chemical Sensitivity Syndrome: Possible Relationships to Kindling and Affective Spectrum Disorders, 25.
- Bell, Iris R, Rossi, J., Gilbert, M. E., Kobal, G., Morrow, L. A., Newlin, D. B., Wood, R. W. (1997). Testing the Neural Sensitization and Kindling Hypothesis for Illness from Low Levels of Environmental Chemicals. *Environmental Health Perspectives*, 105, 9.
- Bell, Iris R, Schwartz, G. E., Baldwin, C. M., Hardin, E. E., Patarca, R., & Song, Z.-Y. (1997a). Individual Differences in Neural Sensitization and the Role of Context in Illness from Low-level Environmental Chemical Exposures. *Environmental Health Perspectives*, 105, 10.
- Bell, Iris 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, Iris R. (1996). Clinically relevant EEG studies and psychophysiological findings: possible neural mechanisms for multiple chemical sensitivity. *Toxicology*, 111(1-3), 101-117. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(96\)03395-1](https://doi.org/10.1016/0300-483X(96)03395-1)
- Bell, Iris R., Baldwin, C. M., & Schwartz, G. E. R. (2001). Sensitization Studies in Chemically Intolerant Individuals: Implications for Individual Difference Research. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933(1), 38-47. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05812.x>
- Bell, Iris R., Baldwin, C. M., Fernandez, M., & Schwartz, G. E. R. (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, Iris R., Schwartz, G. E., Amend, D., Peterson, J. M., & Stini, W. A. (1994). Sensitization to early life stress and response to chemical odors in older adults. *Biological Psychiatry*, 35(11), 857-863. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)90021-3](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)90021-3)
- Bell, Iris R., Schwartz, G. E., Baldwin, C. M., & Hardin, E. E. (1996). Neural Sensitization and Physiological Markers in Multiple Chemical Sensitivity. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 24(1), S39-S47. <https://doi.org/10.1006/rtph.1996.0075>
- Bérubé, P., Poulin, J.-F., Laforest, S., & Drolet, G. (2014). Enkephalin Knockdown in the Basolateral Amygdala Reproduces Vulnerable Anxiety-Like Responses to Chronic Unpredictable Stress. *Neuropsychopharmacology*, 39(5), 1159-1168. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.316>
- Black, D. W., Okiishi, C., & Schlosser, S. (2001). The Iowa follow-up of chemically sensitive persons. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933, 48-56.

- Black, D. W., Rathe, A., & Goldstein, R. B. (1990). Environmental illness. A controlled study of 26 subjects with « 20th century disease ». *JAMA*, 264(24), 3166-3170.
- Bliss, T. V., & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*, 232(2), 331-356.
- Bolla-Wilson, K., Wilson, R. J., & Bleecker, M. L. (1988). Conditioning of physical symptoms after neurotoxic exposure. *Journal of Occupational Medicine. Official Publication of the Industrial Medical Association*, 30(9), 684-686.
- Bornschein, S., Hausteiner, C., Drzezga, A., Theml, T., Heldmann, B., Grimmer, T., ... Förstl, H. (2007). Neuropsychological and positron emission tomography correlates in idiopathic environmental intolerances. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 33(6), 447-453. <https://doi.org/10.5271/sjweh.1164>
- Bremner, J. D. (2002). Neuroimaging studies in post-traumatic stress disorder. *Current Psychiatry Reports*, 4(4), 254-263.
- Cain, D. P. (1974). The role of the olfactory bulb in limbic mechanisms. *Psychological Bulletin*, 81(10), 654-671. <https://doi.org/10.1037/h0036954>
- Cain, D. P. (1989). Long-term potentiation and kindling: how similar are the mechanisms? *Trends in Neurosciences*, 12(1), 6-10.
- Calabrese, F., Molteni, R., Racagni, G., & Riva, M. A. (2009). Neuronal plasticity: A link between stress and mood disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 34, S208-S216. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.05.014>
- Cavigelli, S. A., & McClintock, M. K. (2003). Fear of novelty in infant rats predicts adult corticosterone dynamics and an early death. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(26), 16131-16136. <https://doi.org/10.1073/pnas.2535721100>
- Cavigelli, Sonia A., Yee, J. R., & McClintock, M. K. (2006). Infant temperament predicts life span in female rats that develop spontaneous tumors. *Hormones and Behavior*, 50(3), 454-462. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2006.06.001>
- Chen, Q. X., & Wong, R. K. (1994). Intracellular control of GABAA-receptor responses in hippocampal neurons: role of phosphorylation. *The Japanese Journal of Physiology*, 44 Suppl 2, S101-104.
- Cheng, Y.-S., Yamada, Y., Yeh, H.-C., & Swift, D. L. (1988). Diffusional deposition of ultrafine aerosols in a human nasal cast. *Journal of Aerosol Science*, 19(6), 741-751.
- Cheng, Y.-S., Yamada, Y., Yeh, H.-C., & Swift, D. L. (1988). Diffusional deposition of ultrafine aerosols in a human nasal cast. *Journal of Aerosol Science*, 19(6), 741-751.
- Conrad, C. D. (2008). Chronic stress-induced hippocampal vulnerability: the glucocorticoid vulnerability hypothesis. *Reviews in the Neurosciences*, 19(6), 395-411.
- Cunningham, S. T., & Kelley, A. E. (1993). Hyperactivity and sensitization to psychostimulants following cholera toxin infusion into the nucleus accumbens. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 13(6), 2342-2350.

- de Kloet, E. R., Joëls, M., Oitzl, M., & Sutanto, W. (1991). Implication of brain corticosteroid receptor diversity for the adaptation syndrome concept. *Methods and Achievements in Experimental Pathology*, 14, 104-132.
- Donoghue, J. P. (1995). Plasticity of adult sensorimotor representations. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(6), 749-754.
- Driessen, M., Beblo, T., Mertens, M., Piefke, M., Rullkoetter, N., Silva-Saavedra, A., ... Woermann, F. G. (2004). Posttraumatic stress disorder and fMRI activation patterns of traumatic memory in patients with borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 55(6), 603-611. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.08.018>
- Geinisman, Y., Morrell, F., deToledo-Morrell, L., Persina, I. S., & Van der Zee, E. A. (1998). Comparison of Synapse Remodeling Following Hippocampal Kindling and Long-Term Potentiation. In M. E. Corcoran & S. L. Moshé (Éd.), *Kindling 5* (Vol. 48, p. 179-191). Boston, MA: Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5375-5_14
- Ghantous, H., Dencker, L., Gabrielsson, J., Danielsson, B. R. G., & Bergman, K. (1990). Accumulation and Turnover of Metabolites of Toluene and Xylene in Nasal Mucosa and Olfactory Bulb in the Mouse. *Pharmacology & Toxicology*, 66(2), 87-92. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1990.tb00711.x>
- Gilbert, M. E. (1992). Neurotoxicants and limbic kindling. *The vulnerable brain and environmental risks*, 1, 173-192.
- Gilbert, M. E. (1994). The phenomenology of limbic kindling. *Toxicology and industrial health*, 10(4-5), 343-358.
- Gilbert, M. E. (2004). Alterations in synaptic transmission and plasticity in area CA1 of adult hippocampus following developmental hypothyroidism. *Developmental Brain Research*, 148(1), 11-18. <https://doi.org/10.1016/j.devbrainres.2003.09.018>
- Gilbert, M. E., & Lasley, S. M. (2002). Long-term consequences of developmental exposure to lead or polychlorinated biphenyls: Synaptic transmission and plasticity in the rodent CNS. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 13.
- Gilbert, M. E., & Mack, C. M. (1989). Enhanced susceptibility to kindling by chlordimeform may be mediated by a local anesthetic action. *Psychopharmacology*, 99(2), 163-167. <https://doi.org/10.1007/BF00442802>
- Goddard, G. V. (1967). Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature*, 214(5092), 1020-1021.
- Goddard, G. V., McIntyre, D. C., & Leech, C. K. (1969). A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Experimental Neurology*, 25(3), 295-330.
- Gourley, S. L., Swanson, A. M., & Koleske, A. J. (2013). Corticosteroid-induced neural remodeling predicts behavioral vulnerability and resilience. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(7), 3107-3112. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2138-12.2013>
- Hayes Jr, W. J., & Laws Jr, E. R. (1991). *Handbook of pesticide toxicity*. San Diego: Academic Press, Inc.

- Holtmaat, A., & Svoboda, K. (2009). Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, 10(9), 647-658. <https://doi.org/10.1038/nrn2699>
- Inoue, W., Baimoukhametova, D. V., Füzesi, T., Cusulin, J. I. W., Koblinger, K., Whelan, P. J., ... Bains, J. S. (2013). Noradrenaline is a stress-associated metaplastic signal at GABA synapses. *Nature Neuroscience*, 16(5), 605-612. <https://doi.org/10.1038/nn.3373>
- Joëls, M., & Krugers, H. J. (2007). LTP after Stress: Up or Down? *Neural Plasticity*, 2007, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2007/93202>
- Juster, R.-P., McEwen, B. S., & Lupien, S. J. (2010). Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(1), 2–16.
- Krishnan, V., Han, M.-H., Graham, D. L., Berton, O., Renthal, W., Russo, S. J., ... Nestler, E. J. (2007). Molecular Adaptations Underlying Susceptibility and Resistance to Social Defeat in Brain Reward Regions. *Cell*, 131(2), 391-404. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.09.018>
- Landgrebe, M., Barta, W., Rosengarth, K., Frick, U., Hauser, S., Langguth, B., ... Eichhammer, P. (2008). Neuronal correlates of symptom formation in functional somatic syndromes: A fMRI study. *NeuroImage*, 41(4), 1336-1344. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.171>
- Levin, A. S., & Byers, V. S. (1992). Multiple Chemical Sensitivities: A Practicing Clinician's Point of View Clinical and Immunologic Research Findings. *Toxicology and Industrial Health*, 8(4), 95-109. <https://doi.org/10.1177/074823379200800411>
- Liston, C., & Gan, W.-B. (2011). Glucocorticoids are critical regulators of dendritic spine development and plasticity in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(38), 16074-16079. <https://doi.org/10.1073/pnas.1110444108>
- Lorig, T. S., & Schwartz, G. E. (1988). Brain and odor: I. Alteration of human EEG by odor administration. *Psychobiology*, 16(3), 281-284. <https://doi.org/10.3758/BF03327318>
- Lorig, T. S., & Schwartz, G. E. (1988). Brain and odor: I. Alteration of human EEG by odor administration. *Psychobiology*, 16(3), 281-284. <https://doi.org/10.3758/BF03327318>
- Lorig, T. S., Schwartz, G. E., Herman, K. B., & Lane, R. D. (1988). Brain and odor: II EEG activity during nose and mouth breathing. *Psychobiology*, 16(3), 285-287. <https://doi.org/10.3758/BF03327319>
- Lorig, T. S., Schwartz, G. E., Herman, K. B., & Lane, R. D. (1988). Brain and odor: II EEG activity during nose and mouth breathing. *Psychobiology*, 16(3), 285-287. <https://doi.org/10.3758/BF03327319>
- Löscher, W., & Ebert, U. (1996). The Role of The Piriform Cortex in Kindling. *Progress in Neurobiology*, 50(5), 427-481. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(96\)00036-6](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(96)00036-6)
- Luscher, C., & Malenka, R. C. (2012). NMDA Receptor-Dependent Long-Term Potentiation and Long-Term Depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(6), a005710-a005710. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005710>
- Malenka Robert C. Synaptic plasticity. *Neuropsychopharmacology - 5th Generation of Progress*. (2002). The American College of Neuropsychopharmacology (ACNP). Chapitre 11. pp 147-157. <http://www.acnp.org/publications/neuro5thgeneration.aspx>

- Malenka, R. C. (1994). Synaptic plasticity in the hippocampus: LTP and LTD. *Cell*, 78(4), 535–538.
- Maletic, V., Robinson, M., Oakes, T., Iyengar, S., Ball, S. G., & Russell, J. (2007). Neurobiology of depression : An integrated view of key findings: Neurobiology of depression. *International Journal of Clinical Practice*, 61(12), 2030-2040. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01602.x>
- Martin, K. P., & Wellman, C. L. (2011). NMDA Receptor Blockade Alters Stress-Induced Dendritic Remodeling in Medial Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, 21(10), 2366-2373. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr021>
- Martin, K. P., & Wellman, C. L. (2011). NMDA Receptor Blockade Alters Stress-Induced Dendritic Remodeling in Medial Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, 21(10), 2366-2373. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr021>
- Massicotte, G., & Baudry, M. (1991). Triggers and substrates of hippocampal synaptic plasticity. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 15(3), 415-423.
- Matys, T., Pawlak, R., Matys, E., Pavlides, C., McEwen, B. S., & Strickland, S. (2004). Tissue plasminogen activator promotes the effects of corticotropin-releasing factor on the amygdala and anxiety-like behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(46), 16345–16350.
- McEwen, B. S. (2001). Plasticity of the Hippocampus: Adaptation to Chronic Stress and Allostatic Load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933(1), 265-277. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05830.x>
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873-904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>
- McEwen, B. S. (2008a). Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *European Journal of Pharmacology*, 583(2-3), 174-185. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.071>
- McEwen, B. S. (2008b). Understanding the potency of stressful early life experiences on brain and body function. *Metabolism*, 57, S11-S15. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.07.006>
- McEwen, B. S., Eiland, L., Hunter, R. G., & Miller, M. M. (2012). Stress and anxiety: Structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology*, 62(1), 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.014>
- Meggs, W. J. (1993). Neurogenic inflammation and sensitivity to environmental chemicals. *Environmental health perspectives*, 101(3), 234.
- 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.
- Miller, C. S. (1992). Possible Models for Multiple Chemical Sensitivity: Conceptual Issues and Role of the Limbic System. *Toxicology and Industrial Health*, 8(4), 181-202. <https://doi.org/10.1177/074823379200800418>
- Miller, C., Ashford, N., Doty, R., Lamielle, M., Otto, D., Rahill, A., & Wallace, L. (1997). Empirical approaches for the investigation of toxicant-induced loss of tolerance. *Environmental Health Perspectives*, 105 Suppl 2, 515-519. <https://doi.org/10.1289/ehp.97105s2515>

- Northoff, G., & Panksepp, J. (2008). The trans-species concept of self and the subcortical–cortical midline system. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(7), 259-264. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.04.007>
- Orriols, R., Costa, R., Cuberas, G., Jacas, C., Castell, J., & Sunyer, J. (2009). Brain dysfunction in multiple chemical sensitivity. *Journal of the Neurological Sciences*, 287(1-2), 72-78. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.09.003>
- Palazidou, E. (2012). The neurobiology of depression. *British Medical Bulletin*, 101(1), 127-145. <https://doi.org/10.1093/bmb/lds004>
- Pall, M. L. (2009). Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological Questions and Mechanisms. In B. Ballantyne, T. C. Marrs, & T. Syversen (Éd.), *General and Applied Toxicology*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470744307.gat091>
- Pall, M.L. (2001). Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrite. *Medical Hypotheses*, 57(2), 139-145. <https://doi.org/10.1054/mehy.2001.1325>
- Pall, Martin L. (2002). NMDA sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide, and organic solvents as the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 16(11), 1407-1417. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0861hyp>
- Pall, Martin L. (2003). Elevated Nitric Oxide/Peroxynitrite Theory of Multiple Chemical Sensitivity: Central Role of N-Methyl-d-Aspartate Receptors in the Sensitivity Mechanism. *Environmental Health Perspectives*, 111(12), 1461-1464. <https://doi.org/10.1289/ehp.5935>
- Pall, Martin L. (2005). Nitric oxide and the etiology of chronic fatigue syndrome: Giving credit where credit is due. *Medical Hypotheses*, 65(3), 631-633. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.03.026>
- 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., & 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>
- Pitman, R. K., Shin, L. M., & Rauch, S. L. (2001). Investigating the pathogenesis of posttraumatic stress disorder with neuroimaging. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62(Suppl17), 47-54.
- Pollock, D. C. (1987). Models for understanding the antagonism between seizures and psychosis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 11(4), 483-504. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(87\)90017-0](https://doi.org/10.1016/0278-5846(87)90017-0)
- Post, R. M., & Weiss, S. R. (1988). Sensitization and kindling: implications for the evolution of psychiatric symptomatology. In *Sensitization in the nervous system* (Vol. 1, p. 257–291). Telford Press Caldwell, NJ.
- Post, R. M., Rubinow, D. R., & Ballenger, J. C. (1986). Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 149, 191-201.

- Racine, R. J. (1972). Modification of seizure activity by electrical stimulation. I. After-discharge threshold. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 32(3), 269-279.
- Racine, R. J., Milgram, N. W., & Hafner, S. (1983). Long-term potentiation phenomena in the rat limbic forebrain. *Brain Research*, 260(2), 217-231.
- Randolph, T. G. (1973). The history of ecologic mental illness. *Annual review of allergy*, 425-441.
- Rea, W. J. (1978). Environmentally triggered cardiac disease. *Annals of Allergy*, 40(4), 243-251.
- Roosendaal, B., McEwen, B. S., & Chattarji, S. (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 423-433. <https://doi.org/10.1038/nrn2651>
- Rosenberg, S. J., Freedman, M. R., Schmalings, K. B., & Rose, C. (1990). Personality styles of patients asserting environmental illness. *Journal of Occupational Medicine.: Official Publication of the Industrial Medical Association*, 32(8), 678-681.
- Rosenberg, S. J., Freedman, M. R., Schmalings, K. B., & Rose, C. (1990). Personality styles of patients asserting environmental illness. *Journal of Occupational Medicine.: Official Publication of the Industrial Medical Association*, 32(8), 678-681.
- Rossi, J. (1996). Sensitization induced by kindling and kindling-related phenomena as a model for multiple chemical sensitivity. *Toxicology*, 111(1-3), 87-100.
- Russell, M., Dark, K., Cummins, R., Ellman, G., Callaway, E., & Peeke, H. (1984). Learned histamine release. *Science*, 225(4663), 733. <https://doi.org/10.1126/science.6205449>
- Ryan, C. M., Morrow, L. A., & Hodgson, M. (1988). Cacosmia and neurobehavioral dysfunction associated with occupational exposure to mixtures of organic solvents. *The American Journal of Psychiatry*, 145(11), 1442-1445. <https://doi.org/10.1176/ajp.145.11.1442>
- Selye, H., & Verdun, P. (1975). *Le Stress de la vie: le problème de l'adaptation*. Paris: Gallimard.
- Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiat* 2003;160:1516–1518. [PubMed: 12900317]
- Shen, Y., Specht, S. M., De Saint Ghislain, I., & Li, R. (1994). The hippocampus: a biological model for studying learning and memory. *Progress in Neurobiology*, 44(5), 485-496.
- Siegel, S., & Kreutzer, R. (1997). Pavlovian conditioning and multiple chemical sensitivity. *Environmental Health Perspectives*, 105 Suppl 2, 521-526. <https://doi.org/10.1289/ehp.97105s2521>
- Simon, G. E., Katon, W. J., & Sparks, P. J. (1990). Allergic to life: psychological factors in environmental illness. *The American Journal of Psychiatry*, 147(7), 901-906. <https://doi.org/10.1176/ajp.147.7.901>
- Snead III, O. C. (1983). Seizures induced by carbachol, morphine, and leucine-enkephalin: A comparison. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 13(4), 445-451.
- Sorg, B. A., & Bell, I. R. (2006). Preface. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933(1), ix-xi. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05809.x>

- Sorg, B A, & Prasad, B. M. (1997). Potential role of stress and sensitization in the development and expression of multiple chemical sensitivity. *Environmental Health Perspectives*, 105(Suppl 2), 467-471.
- Sorg, Barbara A., Bailie, T. M., Tschirgi, M. L., Li, N., & Wu, W.-R. (2001). Exposure to repeated low-level formaldehyde in rats increases basal corticosterone levels and enhances the corticosterone response to subsequent formaldehyde. *Brain research*, 898(2), 314–320.
- Sorg, Barbara A., Hooks, M. S., & Kalivas, P. W. (1994). Neuroanatomy and neurochemical mechanisms of time-dependent sensitization. *Toxicology and industrial health*, 10(4-5), 369–386.
- Sorg, Barbara A., Willis, J. R., Nowatka, T. C., Ulibarri, C., See, R. E., & Westberg, H. H. (1996). Proposed animal neurosensitization model for multiple chemical sensitivity in studies with formalin. *Toxicology-Limerick*, 111(1), 135–148.
- Sparks, P. J., Daniell, W., Black, D. W., Kipen, H. M., Altman, L. C., Simon, G. E., & Terr, A. I. (1994). Multiple chemical sensitivity syndrome: a clinical perspective. I. Case definition, theories of pathogenesis, and research needs. *Journal of Occupational Medicine.: Official Publication of the Industrial Medical Association*, 36(7), 718-730.
- Staudenmayer, H., & Camazine, M. (1989). Sensing type personality, projection and universal “allergic” reactivity. *J Psychol Type*, 18, 59-62.
- Staudenmayer, H., & Selner, J. C. (1990). Neuropsychophysiology during relaxation in generalized, universal « allergic » reactivity to the environment: a comparison study. *Journal of Psychosomatic Research*, 34(3), 259-270.
- Stewart, D. E., & Raskin, J. (1985). Psychiatric assessment of patients with « 20th-century disease » (« total allergy syndrome »). *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 133(10), 1001-1006.
- Sutula, T., & Steward, O. (1986). Quantitative analysis of synaptic potentiation during kindling of the perforant path. *Journal of neurophysiology*, 56(3), 732–746.
- Terr, A. I. (1986). Environmental illness. A clinical review of 50 cases. *Archives of Internal Medicine*, 146(1), 145-149.
- Ursin, H. (2009). The development of a Cognitive Activation Theory of Stress: from limbic structures to behavioral medicine. *Scandinavian Journal of Psychology*, 50(6), 639-644.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2009.00790.x>
- Ursin, H., & Eriksen, H. R. (2001). Sensitization, Subjective Health Complaints, and Sustained Arousal. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933(1), 119-129.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05819.x>
- Ursin, H., & Eriksen, H. R. (2004). The cognitive activation theory of stress. *Psychoneuroendocrinology*, 29(5), 567-592. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(03\)00091-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(03)00091-X)
- von Euler, G., Ogren, S. O., Eneroth, P., Fuxe, K., & Gustafsson, J. A. (1994). Persistent effects of 80 ppm toluene on dopamine-regulated locomotor activity and prolactin secretion in the male rat. *Neurotoxicology*, 15(3), 621-624.

- Wang, J., Rao, H., Wetmore, G. S., Furlan, P. M., Korczykowski, M., Dinges, D. F., & Detre, J. A. (2005). Perfusion functional MRI reveals cerebral blood flow pattern under psychological stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(49), 17804-17809. <https://doi.org/10.1073/pnas.0503082102>
- Weiss, S. R., & Post, R. M. (1994). Caveats in the use of the kindling model of affective disorders. *Toxicology and Industrial Health*, 10(4-5), 421-447.
- Wirth, D., Gustin, P., Drion, P. V., DESSY-DOIZE, C., & Christians, E. S. (2002). Les protéines de choc thermique (heat shock proteins). I : Classification, structure, fonctions et implications dans les processus pathologiques. Consulté 8 août 2018, à l'adresse <http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/resume.php?type=fr&id=74>
- Yang, T. T., Simmons, A. N., Matthews, S. C., Tapert, S. F., Frank, G. K., Bischoff-Grethe, A., ... Paulus, M. P. (2009). Adolescent subgenual anterior cingulate activity is related to harm avoidance: *NeuroReport*, 20(1), 19-23. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328317f3cb>
- Zheng, Z., Kim, J. Y., Ma, H., Lee, J. E., & Yenari, M. A. (2008). Anti-Inflammatory Effects of the 70 kDa Heat Shock Protein in Experimental Stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 28(1), 53-63. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600502>
- Zimmer, D. B., & Van Eldik, L. J. (1989). Analysis of the calcium-modulated proteins, S100 and calmodulin, and their target proteins during C6 glioma cell differentiation. *The Journal of Cell Biology*, 108(1), 141-151. <https://doi.org/10.1083/jcb.108.1.141>
- Zito, K., & Scheuss, V. (2009). NMDA Receptor Function and Physiological Modulation. In *Encyclopedia of Neuroscience* (p. 1157-1164). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.01225-0>

Chapitre 6

Hypothèse immunologique

Table des matières du chapitre 6

6	Hypothèse immunologique.....	241
6.1	Introduction.....	241
6.2	Principales retombées de la découverte des cytokines.....	243
6.3	Vue d'ensemble du fonctionnement du système immunitaire.....	245
6.3.1	Réponse innée ou non spécifique.....	245
6.3.2	Réponse adaptative ou spécifique.....	245
6.3.3	Reconnaissance de la menace par les cellules du système immunitaire et initiation de la réponse.....	245
6.4	Utilisation de la mesure des cytokines en sciences de la santé.....	248
6.5	Analyse des études originales publiées en lien avec l'hypothèse d'un lien entre la SCM et un dysfonctionnement du SI.....	250
6.5.1	Période de 1954 à 2000.....	250
6.5.2	Période de 2010 à 2014.....	257
6.5.3	Analyse des études de De Luca <i>et al.</i> (2010) et Dantoft <i>et al.</i> (2014).....	262
6.6	Discussion.....	266
6.7	Conclusion.....	268
6.8	Bibliographie.....	269
Annexe 1	Types de réactions immunopathologiques.....	279

6 Hypothèse immunologique

6.1 Introduction

L'hypothèse qu'une altération permanente du fonctionnement normal du système immunitaire puisse être à l'origine du syndrome d'HCM ou serait en cause dans ce celui-ci a été soulevée par de nombreux auteurs (Randolph, 1954, 1962, 1964; Rea *et al.*, 1978; McGovern *et al.*, 1983; Levin et Bayers, 1987; Terr, 1986, 1988; Fiedler *et al.*, 1992; Heuser *et al.*, 1992; Meggs, 1992a, 1992b, 1993, 1999; De Luca *et al.*, 2010; Dantoft *et al.*, 2014).

Plusieurs travaux de recherche ont été réalisés pour tenter de vérifier la validité de cette hypothèse. Deux périodes de publications des travaux originaux en lien avec cette hypothèse peuvent être clairement distinguées, soit celle entre le début des années 1950 jusqu'à l'an 2000 et celle après 2010. L'objectif visé dans l'ensemble de ces recherches était d'identifier des anomalies immunologiques spécifiques de la SCM qui pourraient servir de marqueurs biologiques de ce syndrome et ainsi aider à poser ce diagnostic. Au cours des années 2001 à 2009 inclusivement, aucune étude humaine originale visant à vérifier cette hypothèse n'a été publiée. Plusieurs avancées ont été cependant réalisées durant cette période dans le domaine des méthodes d'analyse en laboratoire de divers paramètres immunologiques. Ces améliorations techniques fournissent de nouveaux outils aidant les chercheurs et les cliniciens en immunologie à mieux comprendre le fonctionnement du système immunitaire.

Ces avancées ont été rendues possibles grâce à l'identification des cytokines qui sont des médiateurs chimiques produits et sécrétés par les cellules du système immunitaire lorsqu'elles sont activées en présence d'une menace imminente pour un tissu ou l'organisme entier ainsi qu'aux connaissances acquises concernant le rôle joué par ces cytokines. Les cytokines sont donc des signaux de communication intercellulaires utilisés par les cellules du système immunitaire afin de se défendre contre une menace ou un stress physiologique pouvant provenir tant de l'extérieur que de l'intérieur de l'organisme. Elles régulent de différentes manières la réponse des cellules immunitaires et leurs activités, incluant leur migration, prolifération, différenciation et phagocytose (c'est-à-dire l'élimination des pathogènes et des cellules endommagées par digestion intracellulaire), ainsi que la fonction d'autres systèmes de l'organisme, par exemple en modulant la plasticité synaptique ainsi que l'apprentissage et la mémoire au niveau du système nerveux central.

Les cytokines sont parfois décrites, par analogie avec le système endocrinien, comme étant les hormones du système immunitaire. Une centaine sont dénombrées et elles sont classées suivant l'homologie de leurs structures. Parmi elles se trouvent des lymphokines, des monokines, des chémokines, des interleukines, des interférons et des facteurs de croissance. Par exemple, il y a actuellement 37 cytokines identifiées à ce jour qui portent le nom d'interleukine (IL). D'autres cytokines ont conservé dans leur nomenclature leur description biologique d'origine, comme le facteur de nécrose tumorale (TNF), l'interféron (INF) et le facteur de croissance de transformation (TGF- β) impliqué dans la cicatrisation et le contrôle négatif de l'inflammation, laquelle peut se définir comme la réponse biologique du système immunitaire. Les chémokines se définissent comme l'ensemble des cytokines de faible poids moléculaire ayant toutes en commun un pouvoir chimiotactique. Plus de 40 sont connues aujourd'hui. Leur nomenclature est basée sur des points précis de leur structure (CCL1 à CCL28, CXCL1 à CXCL16, XCL1 & 2, CX3CL1).

Chaque cytokine peut être synthétisée par plusieurs types de cellules, mais ce sont principalement les cellules immunitaires qui sont impliquées. Chacune peut agir sur un grand nombre de cellules cibles sur lesquelles elle peut exercer des actions variées selon le contexte (type de menace affectant l'organisme, stade de la vie, organe en question, etc.). Parmi les cellules productrices de cytokines mentionnons aussi les macrophages, les lymphocytes ou cellules B et T, les mastocytes, ainsi que les cellules endothéliales, les fibroblastes et d'autres cellules spécifiques aux différents systèmes de l'organisme, telles que les cellules microgliales du cerveau. Les cytokines ne peuvent agir que par l'intermédiaire de récepteurs qui doivent être présents à la surface de leurs cellules cibles. Certaines cytokines sont liées à la membrane plasmique, mais la plupart sont clivées par des protéases et sécrétées. Elles agissent selon différents modes d'action : autocrine (sur la cellule même qui les a synthétisées), juxtacrine (sur les cellules immédiatement en contact avec la cellule productrice), paracrine (sur les cellules dans le voisinage de la cellule qui les a synthétisées) et endocrine (à distance par l'intermédiaire de la circulation sanguine). Plusieurs types cellulaires de l'organisme possèdent des récepteurs membranaires propres à une ou à plusieurs cytokines qui leur transmettent des messages. Leur expression est étroitement régulée en fonction du contexte. Les cytokines sont évidemment présentes sur les cellules du système immunitaire : cellules endothéliales, cellules dendritiques, lymphocytes, neutrophiles, monocytes qui circulent dans le sang ou qui se trouvent à l'intérieur des ganglions lymphatiques, et macrophages spécialisés⁶¹ qui résident dans divers organes tels les macrophages alvéolaires des poumons, les cellules de Kupffer du foie, les cellules adventitielles de la moelle osseuse, les ostéoclastes du tissu osseux, les histiocytes du tissu conjonctif et les cellules microgliales du cerveau. Il y en a également sur les cellules non immunitaires, par exemple les neurones et les cellules des tissus épithéliaux, adipeux et osseux (Milligan et Watkins, 2009; Kettenmann *et al.*, 2011). Les cellules cibles réagissent aux cytokines par l'intermédiaire de réactions biochimiques qui produisent une réponse spécifique.

Concernant spécifiquement la SCM avant les années 2000, des cytokines avaient été mesurées dans une seule étude, soit celle de Simon *et al.* (1993). Ces derniers avaient mesuré les concentrations sanguines de l'IL-1 et de l'IL-2. Celles-ci faisaient partie des rares cytokines pour lesquelles des techniques de mesure en laboratoire étaient disponibles à cette époque. L'IL-2 avait été identifiée *in vitro* en 1976 par Morgan *et al.*, sous le nom de TCGF (*T-cell growth factor* – TCGF). Quelques années plus tard, le nom d'IL-2 (Robb et Green, 1983) lui fut attribué. L'IL-1 avait quant à elle été isolée par Dinarello en 1977 et reproduite génétiquement en 1984, alors que Kishimoto et Hirano avaient isolé l'IL-6 en 1985.⁶² À la fin des années 1990 et au début des années 2000, les cytokines étaient uniquement utilisées dans le monde de la recherche. Les études sur les cytokines portaient généralement sur l'analyse de leurs mécanismes d'action et leurs effets chez l'animal et l'humain, n'impliquant qu'une ou deux cytokines à la fois.

Plus récemment, l'industrie pharmaceutique a commercialisé des outils qui permettent de mesurer avec grande sensibilité dans un même milieu biologique (sérum, plasma, liquide céphalorachidien, synovie) plusieurs cytokines à la fois, particulièrement les essais immunologiques par multiplex. Ceci explique l'explosion des recherches sur les cytokines depuis le début des années 2000 dans divers domaines de la santé. Les recherches récentes réalisées et publiées par De Luca *et al.* (2010) et Dantoft *et al.* (2014), en lien avec le syndrome de SCM, s'inscrivent dans cette vague. Ces équipes de chercheurs ont mesuré respectivement 27 et 14 cytokines dans le plasma des participants à leur étude. Depuis quelques années, des laboratoires spécialisés en milieu hospitalier mesurent de façon routinière la concentration de certaines cytokines. Par exemple, au Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM), au Canada, les niveaux sanguins d'IL-6 et de TNF- α peuvent être mesurés.

⁶¹ Ces macrophages ou phagocytes spécialisés résidant dans divers tissus sont issus du sac vitellin embryonnaire comme les cellules microgliales (Perdigero et Geissmann, 2016).

⁶² Information tirée de Kishimoto (2005).

6.2 Principales retombées de la découverte des cytokines

Le rôle traditionnellement reconnu du système immunitaire est celui de la défense de l'hôte en réponse à une infection par des pathogènes (bactéries, virus, parasites), diverses maladies (rhume, grippe, rougeole, rubéole, allergies, infarctus, cancers, Alzheimer ainsi que des maladies auto-immunes comme la maladie de Graves, l'arthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux, le diabète de type 1) ou un traumatisme (blessure, brûlure, etc.). Toutefois, la connaissance du rôle des cytokines a contribué à une meilleure compréhension de la réaction globale de notre organisme à des agressions en période de sollicitation inhabituelle provenant de facteurs externes ou internes, puis de l'implication d'un dysfonctionnement du système immunitaire dans diverses maladies. Leur découverte a provoqué une multiplication des recherches dans pratiquement tous les domaines des sciences de la santé : immunologie, cardiologie, neurologie, psychiatrie, endocrinologie et, plus récemment en lien avec le stress post-traumatique, la fibromyalgie, la fatigue chronique et le syndrome SCM.

Une des avancées marquantes des recherches effectuées au cours des deux dernières décennies sur les cytokines a été la démonstration que le système immunitaire joue un rôle majeur dans le maintien actif de l'homéostasie⁶³ de l'organisme conjointement avec les systèmes nerveux et endocrinien, deux systèmes qui entretiennent des relations bidirectionnelles avec l'ensemble des tissus et organes de l'organisme et dont le rôle dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme était connu depuis longtemps. En effet, depuis cette découverte, des connaissances sur le rôle des cytokines dans le développement et le fonctionnement normal du cerveau, dans son adaptation aux modifications constantes de notre environnement extérieur (incluant l'adaptation aux situations induisant un stress chronique), ainsi que dans la pathogenèse d'un grand nombre de maladies associées au cerveau ont été acquises à un rythme accéléré.

Une description des mécanismes qui permettent l'interaction des trois systèmes impliqués dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme est présentée ci-après en 6.3.

À l'instar des neurotransmetteurs émis par les neurones du système nerveux pour communiquer entre eux, et des hormones produites par les organes et les glandes du système endocrinien, les cytokines agissent sur les cellules qui leur sont destinées par l'intermédiaire de récepteurs membranaires spécifiques. Ainsi, lorsqu'une cytokine se lie à un récepteur cellulaire spécifique, la cellule impliquée est activée, provoquant différentes réponses selon le type de cellule concerné : migration, sécrétion d'enzymes, prolifération ou différenciation cellulaire, phagocytose, libération de cytokines ou de neurotransmetteurs, etc. (Elenkov *et al.*, 2000; Haroon *et al.*, 2012). À l'intérieur du cerveau, les récepteurs de cytokines pro- et anti-inflammatoires se retrouvent en grande concentration sur les neurones, les cellules microgliales, ainsi que les astrocytes et les oligodendrocytes (les cellules gliales du cerveau, qui exercent des rôles dans la régulation du métabolisme, de la fonction synaptique, et de la myélinisation des neurones) dans différentes régions, incluant l'hippocampe, l'amygdale, le thalamus, l'hypothalamus et le cortex frontal. Il s'agit de régions qui sont impliquées dans la mémoire, l'apprentissage, les émotions et la prise de décision. En plus d'être munies de récepteurs spécifiques aux cytokines, les cellules microgliales (les macrophages du système immunitaire du système nerveux central) sont les plus grands producteurs de cytokines du cerveau. Elles ont la capacité de produire de façon autonome un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires, notamment IL-1, TNF- α , IL-6 et IL-12, dépendamment de leur état d'activation (Vitkovic *et al.*, 2000; Pocock et Kettenmann, 2007; Milligan et Watkins, 2009; Goshen et

⁶³ Capacité d'un système à maintenir l'équilibre de son milieu intérieur, quelles que soient les contraintes externes. À l'échelle d'un organisme, il s'agit de l'ensemble des paramètres devant rester constants ou devant s'adapter à des besoins spécifiques comme la température corporelle, la glycémie, la pression sanguine ou le rythme cardiaque.

Yirmiya, 2009; Yirmiya et Goshen 2011; Domercq *et al.*, 2013). La réaction des cellules stimulées sera plus ou moins intense selon la constellation et la concentration de cytokines présentes dans le système nerveux, une stimulation importante pouvant affecter profondément le comportement humain (Dinarello, 2000; Ader, 2000; Rothwell et Luheshi, 2000; Kim et Maes, 2003; Dunn, 2006; Sternberg, 2006; Dantzer, 2001, 2009; Gosselin et Rivest, 2007; Carpenter *et al.*, 2010; Haroon *et al.*, 2012; Goshen et Yirmiya, 2009, 2011; Jones et Thomsen, 2013). Cette modification du comportement par les cytokines, couramment nommée « comportement de maladie » (*sickness behaviour*) que nous verrons plus loin, est caractérisée par un ensemble de symptômes incluant léthargie, dépression, anxiété, perte d'appétit, somnolence, hyperalgésie, difficulté à se concentrer, isolement social, etc.

Comme mentionné précédemment, l'interrelation entre les systèmes nerveux et immunitaire est bidirectionnelle. En effet, des fibres du système nerveux autonome sympathique projettent directement du cerveau vers les tissus lymphoïdes primaires (moelle osseuse et thymus) et secondaires - rate et ganglions lymphatiques (Segerstrom et Miller, 2004). Ces fibres peuvent libérer des neurotransmetteurs et agir sur la réponse immunitaire en se liant à des récepteurs des globules blancs, soit les lymphocytes (cellules « *natural killer* » ou NK, T et B), qui possèdent des récepteurs spécifiques pour l'adrénaline et la noradrénaline. D'autre part, les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien et sympathico-surrénalien-médullaire impliqués dans la réponse au stress sont stimulés par plusieurs cytokines. Par le biais de ce mécanisme, les cytokines modulent la sécrétion de cortisone, d'adrénaline et de noradrénaline, qui constituent les hormones de stress principales, exerçant leurs actions par l'entremise du système endocrinien. Ces hormones se lient à des récepteurs spécifiques présents sur les cellules immunitaires et non immunitaires, incluant les neurones du cerveau, et peuvent avoir des effets divers sur leur régulation et leur fonction, permettant ainsi à l'organisme de s'adapter aux différentes perturbations de son environnement. Ainsi, par ces mécanismes, les cytokines jouent un rôle dans l'orchestration de la réponse de l'organisme aux agresseurs, que le stress soit psychologique ou physiologique. À son tour, le stress module la production de cytokines à l'échelle de l'organisme (Ader, 2000; Kim et Maes, 2003; Segerstrom et Miller, 2004; Calcagni et Elenkov, 2006; Sugama et Conti, 2008; Goshen et Yirmiya, 2009; Carpenter *et al.*, 2010; Cruces *et al.*, 2014; Gadek-Michalska *et al.*, 2013).

Ainsi, nous pouvons déduire que l'homéostasie de l'organisme est largement dépendante de ces trois systèmes (immunitaire, nerveux et endocrinien) et que les cytokines y jouent un rôle majeur. Face à un danger qui menace le fonctionnement normal d'un tissu, d'un organe ou de l'organisme tout entier, la finalité recherchée est d'assurer le retour à l'homéostasie par une réponse adaptée à la menace, c'est-à-dire en évitant une activation inappropriée, trop importante ou encore insuffisante des systèmes impliqués. Dans ces deux derniers cas, le risque de développer un problème de santé est imminent. D'ailleurs, une altération du niveau de cytokines a été observée dans plusieurs pathologies du système nerveux : Alzheimer (Shaftel *et al.*, 2008), dépression (Rief *et al.*, 2009, 2010; Blume *et al.*, 2011; Raison et Miller, 2011; Maes *et al.*, 2012; Jones et Thomsen, 2013; Gadek-Michalska *et al.*, 2013), troubles bipolaires (Goldstein *et al.*, 2009; Söderlund *et al.*, 2011, Jones et Thomsen, 2013), désordre d'anxiété chronique et état de panique (Sugama et Conti, 2008), syndrome de stress post-traumatique (Whistler *et al.*, 2009; Skowera *et al.*, 2004; Rohleder *et al.*, 2010), douleur chronique (Milligan et Watkins, 2009).

6.3 Vue d'ensemble du fonctionnement du système immunitaire

Avant d'analyser les études réalisées en lien avec le syndrome SCM, il est apparu souhaitable de présenter une vue d'ensemble du fonctionnement du système immunitaire afin de mieux interpréter les résultats des recherches récentes sur les cytokines, particulièrement celles en lien avec l'HCM.

Le système immunitaire est habituellement classé en deux sous-systèmes, inné et adaptatif. La réponse immunitaire est le résultat de la coopération entre ces deux sous-systèmes immunitaires face à une menace et de la coordination de cette réponse par l'entremise des cytokines (Elenkov, 2008; Elenkov *et al.*, 2000, 2005).

6.3.1 RÉPONSE INNÉE OU NON SPÉCIFIQUE

L'immunité innée agit sans égard au type de maladie qu'elle combat. Elle constitue la défense de première ligne lorsque soumise à une agression. Plusieurs mécanismes interviennent au cours de cette réponse :

- Les barrières physiques telles que la peau et les muqueuses.
- Les cellules de l'immunité innée : ces cellules réalisent la phagocytose, c'est-à-dire qu'elles détruisent les corps étrangers et les cellules endommagées (en les internalisant et les digérant par l'entremise d'enzymes) de manière non spécifique. Les cellules de l'immunité innée comprennent entre autres les macrophages, les cellules dendritiques, les neutrophiles et les cellules NK.
- Le complément : il s'agit d'un groupe de protéines qui jouent un rôle important dans l'immunité, notamment en modulant la phagocytose.

6.3.2 RÉPONSE ADAPTATIVE OU SPÉCIFIQUE

Cette réponse comprend l'immunité cellulaire et l'immunité humorale. Elle fait intervenir des cellules spécialisées appelées lymphocytes. Il en existe deux classes :

- Les lymphocytes T naïfs et T cytotoxiques
- Les lymphocytes B, responsables de la production d'anticorps. Lorsqu'ils rencontrent un agent infectieux, ils produisent des anticorps spécifiques dirigés contre celui-ci. Ces anticorps sont des protéines capables de se fixer sur les protéines étrangères pour former un complexe immunitaire qui sera ensuite détruit par phagocytose macrophagique/microgliale. Elles sont également appelées immunoglobulines.

Il existe des lymphocytes T et B dits à mémoire, qui conservent le souvenir d'un agent pathogène. Si cet agent infecte à nouveau l'organisme, la réponse engendrée sera beaucoup plus rapide. C'est sur cette propriété, cette extrême spécificité du système immunitaire, que sont basés les vaccins.

6.3.3 RECONNAISSANCE DE LA MENACE PAR LES CELLULES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE ET INITIATION DE LA RÉPONSE

L'humain, comme tous les animaux multicellulaires, dispose d'éléments caractéristiques qui lui permettent de distinguer une cellule vivante saine, d'une cellule endommagée ou morte et de détecter la présence d'une menace pour l'organisme. À cette fin, il possède des mécanismes de surveillance, de défense et de réparation cellulaire et tissulaire : une réponse physiologique visant à faire face à cette menace se déclenche lorsque le système immunitaire détecte des signaux de danger pour un tissu ou l'organisme tout entier. En effet, les tissus et fluides contiennent des cellules

sentinelles appartenant au système immunitaire qui surveillent continuellement l'organisme pour détecter la présence d'une menace éventuelle au bon fonctionnement des cellules qui le composent. Ces cellules sentinelles sont les phagocytes mononucléés résidant dans les tissus (macrophages, cellules dendritiques, cellules microgliales, etc.), ainsi que les monocytes et les mastocytes circulant dans le sang, lesquels sont aussi recrutés dans les tissus lorsque leur intervention est requise. Elles sont donc les premières cellules activées par des signaux de dangers (réponse du système inné). Comme la majorité des cellules qui composent l'organisme, ces cellules portent à leur surface des motifs moléculaires spécifiques à chacun, appelés récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires ou PRR⁶⁴ (pour « Pattern Recognition Receptors ») ou récepteurs de reconnaissance de pathogènes. Ces récepteurs font partie du système immunitaire inné. C'est l'interaction spécifique entre ces PRR et des motifs moléculaires permettant d'identifier une menace qui amorce la réponse immunitaire. Grâce aux PRR, ces cellules sentinelles peuvent reconnaître comme étant étrangers à l'organisme des antigènes de surface présents sur l'ensemble des pathogènes infectieux (bactéries, virus, champignons, parasites) que l'on nomme PAMP pour « Pathogen Associated Molecular Patterns ». Lorsqu'un motif PAMP est identifié, il est alors considéré comme une menace à éliminer (Elenkov *et al.*, 2000; Dinarello, 2000; McCuscur et Kelley, 2013).

Classiquement, ces motifs moléculaires de reconnaissance ont été découverts par l'identification de molécules appartenant à des pathogènes infectieux ou à leurs métabolites (PAMP) (Janeway et Medzhitov, 2002). Cependant, les pathogènes infectieux ne sont pas les seuls capables de causer des dommages aux cellules et tissus. En effet des recherches plus récentes ont permis de découvrir que des cellules du système immunitaire inné peuvent également reconnaître des signaux ou motifs moléculaires associés aux dommages résultant d'une lésion tissulaire induite par un traumatisme, une ischémie, une brûlure, une engelure, une substance chimique (acide, base), l'infiltration d'un corps étranger (amiante, silice, etc.), etc. Ces motifs ont été nommés DAMP pour « Damage-Associated Molecular Patterns » (Bianchi, 2007). Ils ont comme particularité d'être activés par des molécules endogènes résultant principalement de la nécrose et/ou de la phagocytose des cellules lysées provenant d'un tissu endommagé (ex. : ATP, acide nucléique, protéines, médiateurs lipidiques et acide urique) (McDonald *et al.*, 2010; Kawai et Akira, 2010; Domercq *et al.*, 2013; Jones et Thompson, 2013; McCuscur et Kelley, 2013). En fait, plusieurs cellules incluant les macrophages, les cellules endothéliales, les cellules microgliales, les neurones et une variété de cellules tumorales expriment à leur surface des récepteurs qui reconnaissent des motifs DAMP.

En se liant aux cellules qui les reconnaissent, les motifs moléculaires PAMP et DAMP initient ou amplifient une réponse inflammatoire en induisant l'activation de protéines signalétiques ou facteurs de transcription intracellulaires tels NF- κ B, MAPKs, Erk1/2 et p38. Ces facteurs de transcription contrôlent à leur tour l'expression d'un grand nombre de médiateurs pour orchestrer ainsi la réponse inflammatoire du tissu, de l'organe ou de l'organisme (Dinarello, 2000⁶⁵; van Beijnum *et al.*, 2008). Lorsque l'activation du système inné est initiée par des motifs DAMP, le phénomène qui en résulte est nommé *inflammation stérile* parce qu'il se produit en l'absence de pathogènes, par opposition à l'inflammation qui est initiée par les motifs PAMP en présence de pathogènes.

⁶⁴ Les PRR sont de 3 types suivant leur localisation : 1) les PRR solubles, ou PRR sécrétés, présents dans les fluides corporels, 2) les PRR membranaires ou PRR endocytiques, présents à la surface des cellules et 3) les PRR cytoplasmiques ou PRR de signalisation, qui se situent dans le cytoplasme.

⁶⁵ Dinarello (2000) considère que le déclenchement de l'expression génétique des cytokines est pratiquement identique à un agent stresseur cellulaire. Le rayonnement ultraviolet, un choc thermique ou un corps étranger activent les protéines kinases d'activités mitogènes (MARK). Une infection ou une réponse inflammatoire utilise la voie des MARK pour entamer la synthèse ou l'expression des cytokines. Il conclut que les cytokines sont produites en réponse au stress.

Dans la présente décennie, la découverte d'une réponse immunitaire et d'une réaction inflammatoire stérile associées aux maladies cardiovasculaires, à la présence d'un stress psychologique et à des problèmes neuropsychologiques ou psychiatriques comme la dépression, les troubles psychosomatiques et l'anxiété chronique ont ravivé les recherches sur les motifs de détection des dangers de type DAMP. Selon ces recherches, des complexes multiprotéiques nommés *inflammasomes*, qui sont exprimés par différentes cellules immunitaires incluant les microglies dans le cerveau, fonctionneraient comme des détecteurs de DAMP. Lorsqu'elles sont activées, ces inflammasomes conduiraient à la production de nombreuses cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-1. Conséquemment, ces inflammasomes joueraient un rôle clé dans la production d'une réponse immuno-inflammatoire dans différentes pathologies altérant l'humeur et les fonctions cognitives du cerveau (Iwata *et al.*, 2013; Chiu *et al.*, 2012; Fleshner, 2013; Santoni *et al.*, 2015; Weber *et al.*, 2011; Fleshner *et al.*, 2017; Wohleb *et al.*, 2015, 2016). Nous reviendrons sur cet aspect à la fin du chapitre « SCM et neuroinflammation ».

Dans les réponses inflammatoires stériles et non stériles, qu'elles soient induites par les PAMP ou les DAMP, des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF- α , IL-6, IL-12, IL-18 et INF- γ) sont produites et sécrétées. Des cytokines anti-inflammatoires, telles que l'IL-10 et le TGF- β , peuvent également être sécrétées, pour jouer un rôle de régulation de la réaction inflammatoire, prévenant ainsi qu'elle soit exacerbée au point de devenir pathologique. Les cytokines activées peuvent transmettre un message aux cellules voisines (ex. : cellules dendritiques et autres macrophages, dépendamment du tissu ou de l'organe) et à celles situées à distance qui sont porteuses de récepteurs membranaires, soient les lymphocytes NK et naïfs (Th0)⁶⁶. Cette réaction de défense en cascade se traduit par des réponses visant à éliminer la menace (ex. : phagocytose du pathogène) et/ou à réparer le tissu lésé (par libération de facteurs trophiques, remodelage de la matrice extracellulaire, phagocytose des cellules endommagées, etc.) (Elenkov, 2009; Linker *et al.*, 2009). Ainsi certaines cytokines ont le pouvoir de produire une réaction inflammatoire, alors que d'autres ont un pouvoir d'inhibition de la réaction inflammatoire et d'initiation de la réparation d'un tissu lésé.

En réponse aux divers médiateurs produits par le système inné, des cellules du système immunitaire, les lymphocytes naïfs (Th0), sont stimulées au contact de PAMP ou de DAMP. Selon le type de cytokines qui se lie à leurs récepteurs membranaires, ils modulent la réponse immunitaire, soit de type cellulaire (lymphocytes T auxiliaires de type I ou « T-helper » (Th1), humorale (Th2), Th9 ou Th17). Dans certains cas, le système immunitaire adaptatif accentue la réaction défensive induite par la réponse de type inné alors que dans d'autres cas, il l'atténue jusqu'à ce que l'effet de l'agent agresseur soit neutralisé (Elenkov, 2009). Il arrive parfois que les réactions immunologiques ne parviennent pas à assurer une stabilité de l'organisme et deviennent dommageables. À titre d'exemple, elles peuvent induire une allergie ou le rejet d'organes greffés, ou bien provoquer une réponse auto-immune non contrôlée, engendrant une maladie auto-immune. En clinique, des agents anti-inflammatoires sont généralement administrés à la suite d'une blessure pour éviter de suractiver les cellules du système immunitaire, ce qui pourrait nuire à leur bon fonctionnement. La réponse immunitaire ou « inflammatoire » est généralement perçue comme bénéfique à court terme. C'est surtout lorsque le stress imposé sur le système immunitaire perdure dans le temps et devient chronique, qu'il peut mener au développement de maladies.

⁶⁶ Les lymphocytes Th0 sont les précurseurs des lymphocytes impliqués dans la réponse immunitaire adaptative.

6.4 Utilisation de la mesure des cytokines en sciences de la santé

On vient de voir que la réponse immunitaire est le résultat d'une certaine forme de coopération entre les systèmes immunitaires inné et adaptatif devant une menace détectée par l'entremise des PAMP et des DAMP, et que les cytokines permettent de coordonner cette réponse. Les cytokines agissent dans un réseau complexe, soit en synergie ou en antagonisme. Leurs activités biologiques permettent de les regrouper en diverses classes. Plusieurs façons de classifier ont été proposées, notamment selon leur rôle dans l'infection et/ou l'inflammation. Les cytokines sont alors réparties en deux groupes. Le premier regroupe les cytokines qui favorisent principalement l'inflammation; elles sont nommées cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-12, IL-17, IL-18 ou TNF- α); le second comprend les cytokines qui inhibent principalement l'activité des cytokines pro-inflammatoires. Elles sont appelées cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13, IL-1-RA (qui antagonise IL-1 en se liant aux mêmes récepteurs que cette dernière) et TGF- β). Toutefois, cette classification ne permet pas de distinguer les réponses innée et adaptative.

Voici une classification qui peut s'avérer plus commode en pratique clinique parce qu'elle permet de mieux différencier leurs activités en lien avec les systèmes immunitaires inné et adaptatif et entre l'immunité cellulaire (Th1) et humorale (Th2) du système adaptatif. Une telle classification fournit une aide précieuse au clinicien dans l'établissement d'un diagnostic de la maladie. Cette classification est une synthèse des données provenant de plusieurs articles où les cytokines sont utilisées comme aide au diagnostic de maladies (Romagnani, 1996a, 1996b; Wills-Karp, 2004; Dinarello, 2000; Elenkov, 2008; Veldhoen *et al.*, 2008).

CLASSIFICATION DES CYTOKINES UTILISÉES EN CLINIQUE MÉDICALE

1. Les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-12, IL-18 ou TNF- α) synthétisées par des cellules provenant de la lignée des macrophages / monocytes et cellules dendritiques, soit les cellules qui jouent un rôle central dans l'immunité innée et la réponse inflammatoire.
2. Les cytokines sécrétées par des lymphocytes T auxiliaires de type Th1 (IL-2, IFN- γ et TNF- β). Ces Th1 sont les cellules qui induisent l'immunité cellulaire cytotoxique et phagocytaire du système immunitaire adaptatif. Elles activent donc les lymphocytes T cytotoxiques et la phagocytose par des macrophages.
3. Les cytokines sécrétées par des lymphocytes T auxiliaires de type Th2 (IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13) qui stimulent la prolifération des lymphocytes B produisant les immunoglobulines (IgE, IgA, IgM et IgG) et des lymphocytes B-mémoire. Elles induisent donc l'immunité humorale du système immunitaire adaptatif.
4. Des cytokines récemment ajoutées à de nouvelles classes de cytokines sécrétées par des lymphocytes T auxiliaires, soit Th9 (produisant IL-9) et Th17 (IL-17).
5. Des cytokines appartenant aux classes qui comprennent les membres de la famille des facteurs de transformation de croissance (TGF- β). Ces derniers sont fortement immunosuppresseurs.

Bien qu'intéressante, cette classification ne reflète cependant pas l'ensemble des rôles qui sont exercés par les cytokines. Une de leurs particularités est de posséder une nature pléiotropique, c'est-à-dire que plusieurs d'entre elles produisent des effets variés selon le processus biologique en cours dans la réponse immunitaire. Par exemple, les IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13 sont de puissants activateurs des lymphocytes B et sont également de puissants agents anti-inflammatoires en raison de leur capacité à supprimer l'expression des cytokines pro-inflammatoires telles l'IL-1, la TNF- α et la chémokine IL-8. À l'inverse, lorsque ces dernières cytokines sont stimulées, elles inhibent l'activité

anti-inflammatoire des IL-4, IL-10 et IL-13, en plus d'induire une réponse inflammatoire durant une menace pour l'organisme. L'interféron gamma (IFN- γ) est un autre exemple permettant d'illustrer la nature pléiotropique des cytokines. Comme l'IFN- α et l'IFN- β , IFN- γ possède une activité antivirale, mais il est également un activateur de la production des lymphocytes Th1. Cependant, l'IFN- γ est considéré comme une cytokine pro-inflammatoire, car il augmente l'activité de la TNF- α et induit la production du radical libre oxyde nitrique (NO). Par conséquent, selon le processus biologique impliqué, une même cytokine peut fonctionner différemment. Il est donc important de tenir compte du contexte particulier dans la recherche d'un diagnostic.

Lorsqu'un médecin, sur la base de l'anamnèse et de l'examen physique, soupçonne chez un patient un problème en lien avec un dysfonctionnement du système immunitaire, la mesure de cytokines peut lui être d'une aide précieuse. En effet, une augmentation ou une diminution anormale des cytokines appartenant à un des groupes de la classification décrite plus haut peut l'orienter dans son diagnostic, permettant ainsi un traitement mieux adapté. Par exemple, une augmentation significative de cytokines pro-inflammatoires, par rapport à l'écart considéré normal dans une population en santé, pourra indiquer une stimulation excessive des cellules de la réponse innée, donc une réaction inflammatoire. En revanche, une augmentation excessive des taux de cytokines qui stimulent l'immunité cellulaire ou de celles qui induisent une réponse humorale (lymphocytes B et anticorps) pourra l'orienter vers un autre diagnostic, telle une allergie, par exemple (Romagnani, 1996; Elenkov, 2008).

La réponse immunitaire à une menace est dynamique et implique une collaboration constante des systèmes inné et adaptatif. Lors de cette réponse, les cellules immunitaires stimulées ainsi que l'intensité de leur stimulation dépendent de plusieurs facteurs : le moment de la menace, son intensité, sa durée, le décours temporel d'élimination du facteur causal entraînant la menace et la réparation des tissus lésés. À certains moments, chez un même individu, une augmentation de certaines cytokines produites tant par la réponse innée (cytokines pro-inflammatoires) que par la réponse adaptative (Th1 et/ou Th2) peut être mesurée simultanément. Pour une même menace, des variations interindividuelles dans cette réponse immunitaire détectable au niveau de l'expression des cytokines sont également observées en fonction du temps.

De plus, il a été démontré que différents facteurs du mode de vie, incluant l'alimentation, l'obésité, l'exercice et le tabagisme jouent un rôle tant dans la régulation de la production de cytokines que de leurs récepteurs (O'Connor *et al.*, 2009). Des travaux de recherche récents ont notamment montré que le microbiome intestinal, dont la composition est directement influencée par notre alimentation, module constamment la concentration sanguine en TNF α , ainsi que la maturation et l'activité des cellules microgliales au niveau du cerveau, en plus des interactions sociales (D'Mello *et al.*, 2015; Erny *et al.*, 2015; Hsiao *et al.*, 2013). Ces effets peuvent être améliorés (voire même renversés) par la prise de probiotiques (Hsiao *et al.*, 2013). En outre, la supplémentation en zinc permettrait de renverser le comportement de maladie déclenché par le stress psychologique chez un modèle animal, agissant au niveau de la concentration sanguine en TNF α (Kirsten *et al.*, 2015). Chez l'humain, des différences basales en cytokines sont observées en fonction de l'âge et de l'ethnicité (Stowe *et al.*, 2010), ainsi que du sexe (Engler *et al.*, 2015). Elles fluctuent également avec le rythme circadien et les états de conscience (Wagner *et al.*, 2004; Lange *et al.*, 2010; Fonken *et al.*, 2015; Dimitrov *et al.*, 2015). Il est intéressant de mentionner que des différences au niveau de la composition et de la diversité du microbiome sont également mesurées selon la géographie, l'ethnicité et le milieu de vie urbain ou rural (Gupta *et al.*, 2017). Ainsi, au niveau populationnel, des concentrations de cytokines mesurées dans divers groupes d'individus sont comparées, ces éléments peuvent conduire à des difficultés d'interprétation. L'absence de contrôle de ces différents

facteurs dans une étude épidémiologique peut entraîner de la confusion pouvant conduire à des conclusions erronées.

En outre, le maintien de l'homéostasie est assuré par un équilibre constant entre la production de cytokines inflammatoires et anti-inflammatoires dans l'organisme et conséquemment, dans le rapport Th1 et Th2 (Elenkov *et al.*, 2005, 2008; McCusker et Kelley, 2013). Une altération de cet équilibre est observée dans plusieurs maladies. Par exemple, plusieurs maladies auto-immunes (arthrite rhumatoïde, sclérose multiple, diabète de type I et maladie de Basedow ou Graves (maladie auto-immune de la thyroïde) sont caractérisées cliniquement par un débalancement de cet équilibre en faveur d'une augmentation de l'activité Th1 et d'une production en excès des cytokines pro-inflammatoires IL-12 et TNF- α , alors que l'activité de Th2 et la production de l'IL-10 sont déficientes (Elenkov *et al.*, 2005; Elenkov, 2008). Dans l'allergie, l'activité de Th2 et la production des cytokines anti-inflammatoires IL-4, IL-10 et IL-13 sont accrues (Elenkov, 2008).

6.5 Analyse des études originales publiées en lien avec l'hypothèse d'un lien entre la SCM et un dysfonctionnement du SI

Même si l'objectif recherché dans l'ensemble de ces études était d'identifier des anomalies immunologiques propres à la SCM, qui pourraient servir de marqueurs biologiques de ce syndrome et ainsi aider à poser le diagnostic, pour les raisons décrites précédemment, les travaux des deux périodes de publication en lien avec cette hypothèse seront analysés de façon distincte : celle entre le début des années 1954 jusqu'à l'an 2000 et celle après 2010.

La plupart des études publiées en lien avec cette hypothèse présentent les résultats d'une batterie de tests immunologiques, incluant : 1) le nombre de globules blancs et plus particulièrement de sous-ensembles particuliers de lymphocytes T et B; 2) l'évaluation phénotypique de ces lymphocytes (marqueurs de membrane : CD3, CD4, CD8, CD19, CD26, etc.); 3) la détermination du rapport entre lymphocytes auxiliaires et suppresseurs (T CD4+ / T CD8+); 4) la concentration en complément (C1, C2, C3, C4) et en immunoglobulines (IgG, IgE, IgA, IgM) sériques de même que 5) la concentration en certaines cytokines dont les plus fréquemment étudiées sont les cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-6, IL-12, IL-18 et le facteur de nécrose tumorale TNF- α , la chémokine IL-8, les interleukines anti-inflammatoires IL-1Ra et IL-10, les cytokines impliquées dans la réponse cellulaire du système adaptatif (Th1), soit la stimulation des lymphocytes T cytotoxiques (INF- γ et IL-2), ainsi que les cytokines impliquées dans la réponse humorale du système adaptatif (Th2), soient les cytokines IL-4, IL-5, IL-13 stimulatrices des lymphocytes B.

6.5.1 PÉRIODE DE 1954 À 2000

6.5.1.1 Hypothèses avancées durant la période de 1954 à 2000

Dès 1954, Randolph publia sous forme de résumé une série de cas cliniques de patients présentant un tableau clinique inusité. L'histoire de la maladie, les symptômes rapportés par ces patients, leurs antécédents médicaux, l'examen physique et les résultats des tests cliniques effectués ne faisant référence à aucun diagnostic connu, cela l'amena à introduire un nouveau concept qu'il nomma initialement « allergie cérébrale », puis « syndrome d'adaptation » et finalement « MCS : multiple chemical sensitivity » (Randolph, 1956), terme que nous avons renommé SCM en français comme expliqué dans l'avant-propos. Selon son analyse de ces cas cliniques, l'exposition à divers agents environnementaux serait à l'origine du tableau clinique présenté par ces patients. Il énuméra les éléments suivants : solvants, vapeurs d'huile et de mazout, pesticides, gaz d'échappement, médicaments, produits cosmétiques, produits de combustion, aliments et additifs alimentaires. En

1962, il publia un livre sur le sujet et en 1964, il annonça la création du champ de l'écologie clinique aux États-Unis et d'une association regroupant des médecins qui se consacrèrent à une approche médicale dite « écologique ». Par la suite, d'autres analyses de séries de cas par différents chercheurs (Rea *et al.*, 1978; Rea *et al.*, 1986; McGovern *et al.*, 1983; Terr, 1986, 1988; Kipen *et al.*, 1992; Fiedler *et al.*, 1992; Ziem et McTamney, 1997) et une étude de type cas-témoins (Simon *et al.*, 1993) ont été réalisées pour vérifier l'hypothèse d'un lien possible entre la SCM et des altérations de paramètres immunologiques.

Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été proposés pour soutenir cette hypothèse. Les premières théories avancées suggéraient que les personnes affectées par le syndrome de SCM souffraient d'allergies ou d'hypersensibilité immunologique (réponse allergique immédiate ou retardée), impliquant des réactions médiées par les lymphocytes T et B et les anticorps IgE, IgG ou IgM et les compléments C1 et C2 (Randolph, 1954, 1962, 1964; Rea *et al.*, 1978; McGovern *et al.*, 1983; Terr, 1986, 1988; Kipen *et al.*, 1992). Quoique, occasionnellement et de façon marginale, la valeur de certains paramètres ou de certaines variables immunologiques (ex. : augmentation de compléments, diminution du pourcentage de lymphocyte TCD8, accroissement du rapport CD4/CD8 dû à une baisse de TCD8⁶⁷) se situait en marge des écarts de variations considérées normales par les laboratoires impliqués dans les mesures des tests, les résultats des tests immunologiques réalisés chez les sujets avec un diagnostic de SCM ne supportaient pas l'hypothèse d'une allergie. En effet, la production d'IgE, caractéristique d'une allergie classique et immédiate, était rarement observée chez les sujets ayant reçu un diagnostic de SCM. De plus, aucun test n'avait permis d'identifier des sensibilités immunologiques spécifiques et communes aux sujets diagnostiqués SCM. Par ailleurs, l'allergie étant caractérisée par une inflammation et une altération du fonctionnement normal d'un organe affectant habituellement un tissu particulier comme la muqueuse nasale, la muqueuse bronchique ou la peau, cette hypothèse ne permettait pas d'expliquer les symptômes associés à des systèmes autres que le système respiratoire et la peau.

Ce concept d'allergie a graduellement été remplacé par des théories immunologiques dans lesquelles les substances chimiques environnementales induiraient une immunodéficience (McGovern *et al.*, 1983; Rea *et al.*, 1986; Levin et Bayers, 1987) ou une auto-immunité (Levin et Bayers, 1987; Ziem et McTamney, 1997). Divers mécanismes ont alors été proposés pour soutenir ces nouvelles théories :

- Des dommages aux lymphocytes T, causés par des substances chimiques présentes dans l'environnement, induiraient chez des personnes vulnérables une inversion du rapport normal des cellules T auxiliaires (CD4+) sur les cellules suppressives (CD8+), ce qui pourrait affecter la production d'anticorps par les lymphocytes B (Rea *et al.*, 1986; Kipen *et al.*, 1992; Heuser *et al.*, 1992).
- Dans une revue de littérature portant sur les effets des substances chimiques toxiques sur la santé humaine, Levin et Bayers (1987) proposèrent trois mécanismes qui, selon eux, induiraient des dommages sur le système immunitaire similaires aux effets des radiations ionisantes, mais plus sévères que ces derniers. Ils décrivent ces mécanismes comme suit :
 1. La génération de radicaux libres et alkylation. Les substances chimiques causeraient la perte d'élections dans les cellules ou les protéines et les rendraient ainsi très réactives, ce qui altérerait leur fonctionnement normal. Il en résulterait une immunodéficience sévère.

⁶⁷ Les lymphocytes de type CD4+ sont des lymphocytes B, soit les lymphocytes à l'origine de la production d'immunoglobulines, impliqués dans les allergies, alors que les lymphocytes de type CD8+ sont des lymphocytes cytotoxiques impliqués dans l'immunité cellulaire. Ainsi, un accroissement du rapport CD4+/CD8+ suggère une réponse de type humorale exagérée.

2. Altération de la structure des antigènes : L'altération de la structure tertiaire des cellules ou protéines endommagées en ferait des auto-antigènes qui, suivant la réponse de notre système immunitaire, induiraient le développement d'une maladie auto-immune.
3. Réaction haptène⁶⁸ /molécule porteuse. Les substances toxiques de faible poids moléculaire se lieraient à une molécule porteuse et induiraient une réponse immunitaire. Une exposition subséquente à la même molécule ou à des molécules similaires de faible poids moléculaire causerait une forte réaction immunitaire.

Sur la base de ces mécanismes, Levin et Bayers (1987) considéraient que les agents environnementaux tels des produits chimiques toxiques sont capables d'endommager le système immunitaire. Ces dommages peuvent être aigus ou cumulatifs. Ils ajoutent que plusieurs substances chimiques sont lipophiles et qu'elles peuvent demeurer dans l'organisme pendant des décennies, leurs effets délétères affectant la santé des individus sur de longues périodes. Ces auteurs mentionnent que les substances chimiques seraient plus dommageables pour la santé que les rayonnements ionisants. Selon eux, les trois mécanismes proposés dans leur article supporteraient cette affirmation, soit *la génération de radicaux libres et alkylation, l'altération de la structure des antigènes et la réaction haptène*. Précisons que cette hypothèse n'a jamais été validée et n'a pas été reprise par d'autres auteurs par la suite.

6.5.1.2 Description sommaire des études réalisées durant cette période (1954 à 2000)

a) Rea et al. (1978)

Dans une étude portant sur 12 cas d'HCM, Rea et al. (1978) avaient observé une diminution du pourcentage de lymphocytes T par rapport à la plage considérée normale par le laboratoire où les tests immunologiques avaient été effectués sur les échantillons de sang des patients.

b) McGovern et al. (1983)

McGovern et al. (1983), ont réalisé une étude qui portait sur la comparaison de mesures sérologiques de divers paramètres immunologiques (IgA, IgG, IgM, IgE, IgD, C3, C4, prostaglandines, histamines, sérotonine, adrénaline) chez six patients allergiques atteints de syndromes cliniques multisystémiques, et six témoins normaux appariés pour le sexe et l'âge (cinq femmes et un homme, âgés de 25 à 75 ans). Les mesures des paramètres immunologiques ont été effectuées avant et après une provocation avec des substances allergènes connues pour provoquer des symptômes chez les sujets allergiques. Cette étude avait comme objectif de déterminer s'il existait une relation significative entre l'apparition de signes physiques anormaux et l'apparition d'anomalies biochimiques dans le plasma de patients susceptibles, après une épreuve alimentaire ou une épreuve par inhalation de substances chimiques.

Les six patients atteints de syndromes cliniques multisystémiques ont été sélectionnés sur la base des caractéristiques cliniques suivantes :

1. Des antécédents positifs de réactions d'hypersensibilité extrême à de nombreux allergènes alimentaires et inhalés, caractérisés par diverses manifestations anatomiques ressemblant à des spasmes musculaires lisses ou vasospasmes et qui se rapportaient à au moins deux des systèmes organiques suivants : oreille, nez et gorge; voies respiratoires inférieures, gastro-intestinales, musculo-squelettiques, vasculaires et système nerveux central.

⁶⁸ Un *haptène* est une molécule antigénique de faible poids moléculaire, c'est-à-dire capable d'être reconnue par le système immunitaire (notamment à travers les **anticorps Ac**), mais elle *non immunogène*. Cela veut dire que l'haptène est incapable d'induire une réponse, sauf s'il est couplé à une molécule porteuse (*carrier*) qui lui confère son immunogénicité.

2. Des réponses positives de blanchiment de la peau intradermique à la majorité des 40 extraits d'allergènes courants testés.
3. Des réactions cliniques objectives démontrables à la suite d'essais de provocation intradermiques avec des extraits sans substance conservatrice dans des conditions à simple insu.
4. Des antécédents d'exposition professionnelle prolongée au phénol ou à des vapeurs pétrochimiques avant l'apparition du présent syndrome multisystémique.
5. Des réactions objectives défavorables apparaissant lors d'une exposition par inhalation à double insu à des solvants phénoliques ou pétrochimiques, comme l'éthanol dérivé du pétrole, à des concentrations ambiantes aussi faibles que 1 ppm ou après une injection intradermique de ces substances en microgrammes.
6. Des réactions indésirables à presque tous les médicaments prescrits et aggravation apparente des symptômes lors de tentatives d'hyposensibilisation à l'aide d'extraits allergènes contenant du phénol en tant qu'agent de conservation.
7. Des tests sérologiques négatifs pour la polyarthrite rhumatoïde (PR), le lupus érythémateux disséminé (SLE), les anticorps antinucléaires (ANA), l'antigène de surface de l'hépatite et les anticorps antimicrosomaux et antithyroglobuline.

Les six sujets témoins ont été sélectionnés sur la base d'un historique négatif pour tout trouble allergique.

Dans les études de provocation alimentaire, quatre patients ont été nourris à 168 g d'un aliment spécifique précédemment identifié par un test de provocation intradermique provocateur comme responsable de l'induction de signes objectifs compatibles avec leur syndrome clinique majeur. Les témoins en santé ont reçu des aliments identiques. L'aliment testé et tous ses sous-produits ont été spécifiquement éliminés du régime alimentaire des patients et des témoins pendant quatre jours complets avant la provocation.

Dans les études de provocation chimique, deux patients ont été exposés à une substance pétrochimique spécifique dont il avait été démontré qu'ils produisaient leurs principaux signes et symptômes après une exposition sur le lieu de travail. Un patient a été exposé à 1 ppm de phénol pendant cinq minutes; un autre patient a été exposé aux émanations de distillat de pétrole qui sont produites pendant le fonctionnement d'une photocopieuse pendant cinq minutes. Les contrôles en santé ont été exposés aux mêmes composés chimiques que les patients.

Résultats

Avant la provocation, les patients présentaient une modulation altérée du système immunitaire. Les contrôles en santé n'ont montré aucun changement anormal cliniquement ni pour les tests de laboratoire. Les auteurs indiquent qu'après la provocation, des résultats physiques cliniquement anormaux se développaient chez les patients en corrélation à des modifications concomitantes et consécutives des concentrations de médiateurs, de complément et de complexes immuns (IgE, IgG), compatibles avec une réponse immunitaire de type 1 et/ou de type 3 (voir annexe à la fin du chapitre). Lors de tests de provocation en laboratoire, les auteurs avaient noté un taux de base anormal du rapport entre lymphocytes B (LB) et T (LT), ainsi qu'une différence significative des concentrations d'immunoglobulines IgE et IgG entre les deux groupes. En général, chez les patients, les concentrations d'IgE étaient augmentées et celles d'IgG diminuées.

Les auteurs concluent que les données soutiennent l'hypothèse qu'une réaction immunitaire anormale se développe chez les patients allergiques qui subissent une réponse clinique défavorable à l'ingestion d'aliments ou à l'inhalation de produits chimiques auxquels ils sont sensibles.

c) Terr (1986)

Terr (1986) a réalisé une revue clinique de 50 patients diagnostiqués par d'autres médecins comme ayant une maladie d'origine environnementale et référés pour une évaluation médicale indépendante. Ces patients attribuaient leur maladie à des expositions à des substances chimiques en milieu de travail. Parmi ces 50 patients, 43 réclamaient une indemnisation pour maladie professionnelle causée par leur exposition. Selon ce même auteur, l'historique médical des patients était extrêmement hétérogène. Ils indiquent que huit d'entre eux ne présentaient aucun symptôme ou maladie détectables par des tests biologiques de laboratoire conventionnels. Chez ces 50 patients, 11 avaient des symptômes attribuables à une maladie non environnementale préexistante et 31 rapportaient éprouver de multiples symptômes que l'auteur qualifiait de subjectifs. Les examens cliniques et les tests n'ont pas permis de déceler d'anomalies spécifiques à un problème commun en lien avec des facteurs environnementaux. Les taux de compléments sériques, d'anticorps antinucléaires et de lymphocytes circulants (LB et LT) ainsi que le nombre de sous-ensembles de LT n'était pas significativement anormal. Parmi les 50 sujets, quatre présentaient un taux sérique d'immunoglobulines d'IgA élevé, mais trois d'entre eux montraient aussi une histoire d'infections respiratoires bactériennes récurrentes ou une infection cutanée secondaire à un eczéma sévère, lesquels pourraient en être la cause.

d) Kipen *et al.* (1992)

Dans un article, Kipen *et al.* (1992) ont présenté des données préliminaires provenant de 11 patients avec un diagnostic médical de SCM comparés à 11 fermiers apparemment en bonne santé ainsi que 7 sujets dont le diagnostic était le syndrome de fatigue chronique (2 hommes et 5 femmes). Chez les 11 patients souffrant du syndrome SCM, il y avait 9 femmes et 2 hommes. Parmi les 9 femmes se trouvaient 2 femmes au foyer, 3 secrétaires, 2 analystes, 1 enseignante et 1 vendeuse. Les analyses portaient sur le nombre et le pourcentage de LT et de LB dans le sang ainsi que la concentration de compléments sériques, d'immunoglobulines et de marqueurs de la membrane de surface des LT. Chez les patients avec un diagnostic de SCM, les auteurs ont observé une élévation du rapport CD4+/CD8+, due à un faible pourcentage de CD8, mais les autres paramètres étaient dans la limite de la normale.

e) Fiedler *et al.* (1992)

Fiedler *et al.* (1992) ont examiné 11 individus sélectionnés parmi les cas référés à leur institut clinique de santé environnementale et professionnelle (UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School, Environmental and Health Sciences Institute, NJ) qui rencontraient la définition du syndrome SCM proposée par Cullen (1987) et qui ne présentaient aucun trouble physique ou psychiatrique passé ou présent pouvant expliquer leurs symptômes rapportés lors de l'examen. L'absence de trouble physique ou psychiatrique a été déterminée à l'aide d'un questionnaire médical d'auto-évaluation. Les résultats d'une analyse sanguine complète, de l'évaluation de l'immunité humorale, de l'hypersensibilité immédiate de type I et de l'immunité à médiation cellulaire n'ont pas révélé d'anomalies significatives par rapport à la plage de valeurs considérée normale par le laboratoire.

f) Simon *et al.* (1993)

Enfin, Simon *et al.* (1993) ont réalisé une étude de type cas-témoins pour évaluer les facteurs immunologiques de la population à l'étude. Le groupe de cas comptait 41 personnes ayant des sensibilités chimiques alors que 32 patients souffrant de problèmes musculosquelettiques chroniques ont servi de groupe témoin. Les évaluations immunologiques ont été réalisées par un laboratoire commercial, et toutes les analyses ont été réalisées à l'aveugle quant au statut des sujets « cas-témoins ». Simon *et al.* (1993) ont rapporté que les tests immunologiques ne permettaient pas de différencier les patients ayant une sensibilité chimique des témoins : le nombre total de lymphocytes et le pourcentage de LT et de LB, de LT supprimeurs (CD8+), ainsi que les niveaux d'IL-2 étaient similaires entre les deux groupes. Le pourcentage de CD4+ était légèrement plus élevé parmi les cas, mais la valeur absolue était comparable.

Deux différences significatives ont été toutefois observées : 1) le pourcentage de la glycoprotéine TA1⁶⁹ était plus élevé dans le groupe témoin que chez les cas. À noter que ce résultat est à l'opposé de celui observé par Thrasher *et al.* (1990) chez des personnes exposées chroniquement au formaldéhyde et également de celui observé par Ziem et McTamney (1997) chez des cas de SCM. Dans ces deux études, la proportion de TA1 était élevée par rapport au standard des laboratoires impliqués, mais dans ces deux études, il y avait absence de groupes témoin, ce qui crée de l'incertitude sur l'interprétation des résultats. 2) L'autre différence observée par Simon *et al.* (1993) entre les groupes à l'étude était une plus faible concentration IL-1 mesurée en moyenne chez les cas par rapport au groupe témoin. Après l'analyse statistique des données de laboratoire, les auteurs concluent que la variation des niveaux d'interleukines serait attribuable à la date où les mesures en laboratoire ont été effectuées (qui différait pour les témoins par rapport aux cas atteints de SCM) et non pas à la présence d'une sensibilité chimique chez les sujets à l'étude. Cette analyse statistique n'est cependant pas présentée dans l'article.

g) Ziem et McTamney (1997)

Ziem et McTamney (1997) ont mesuré une variété d'immunoglobulines et de compléments sériques chez 68 patients avec un diagnostic de SCM (diagnostic médical ou autodéclaré ou patients référés par des collègues) mais sans aucun sujet témoin. Par rapport aux plages de valeurs normales fournies par le laboratoire [Antibody Assay Laboratory (AAL) Santa Ana], 76 % des sujets SCM avaient des concentrations élevées de TA1 totaux (CD26), 25 % présentaient des taux de lymphocytes T auxiliaires (CD4+) élevés et 12 % avaient des taux élevés de lymphocytes T supprimeurs (CD8+). Les auteurs mentionnent qu'en avril 1994, lors d'une conférence portant sur l'exposition à de faibles niveaux de produits chimiques et la sensibilité neurobiologique, à laquelle Simon assistait, la reproductibilité des tests immunologiques réalisés par le laboratoire AAL avait été remise en question. Il alléguait que dans l'étude réalisée par Liu *et al.* en 1993, plusieurs échantillons fractionnés en deux avaient été soumis secrètement pour analyse à ce même laboratoire et que les résultats de la majorité des analyses réalisées n'étaient pas plus fiables que ceux pouvant être obtenus par le simple fait du hasard. Compte tenu de ce doute sur la fiabilité du laboratoire en question, Ziem et McTamney (1997) ont soumis pour analyse à un autre laboratoire des échantillons de duplicata de sang de 23 des 68 individus testés. Parmi ces 23 sujets, 4 % avaient des niveaux élevés de TA1 totaux (CD26+), mais aucun sujet ne présentait un taux élevé de lymphocytes T auxiliaires (CD4+) ou supprimeurs (CD8+). La comparaison des résultats interlaboratoires pour ces 23 patients ne semble pas avoir été réalisée; du moins elle n'est pas présentée dans l'étude.

⁶⁹ Ta1 (CDw26) est une glycoprotéine de membrane de poids 105-kDa située sur un lymphocyte T dont le rôle demeure inconnu. Toutefois, son expression sur les lymphocytes T humains est fortement corrélée avec l'activation et la prolifération des lymphocytes T (Dang *et al.*, 1990).

La lecture de l'article laisse penser que, dans leur analyse statistique, les auteurs ont comparé les proportions de concentrations élevées de TA1 totaux (CD26+), de taux de lymphocytes T auxiliaires (CD4+) élevées et de taux élevés de lymphocytes T suppresseurs (CD8+) obtenues lors de la première analyse des échantillons sanguins provenant de 68 patients, avec les proportions obtenues par le deuxième laboratoire chez 23 des 68 patients initiaux. Les auteurs indiquent que les différences observées entre les deux laboratoires pourraient être attribuables à des intervalles différents de normalité entre les laboratoires, ou au fait que les 23 patients testés par le deuxième laboratoire ne sont pas représentatifs des 68 patients testés à l'origine par le premier laboratoire, ou encore elles pourraient être reliées à des différences de techniques d'analyse entre laboratoires. Les auteurs ajoutent que ces travaux méritent d'être complétés par de nouvelles études. Par ailleurs, ils remettent en question le choix de Simon *et al.* (1993) d'avoir sélectionné des patients souffrant de douleurs musculo-squelettiques chroniques pour former le groupe témoin de leur étude cas-témoins.

h) Bascom (1992), Bascom *et al.* (1997) et Meggs (1992, 1993, 1999)

Bascom (1992), Bascom *et al.* (1997) ainsi que Meggs (1992, 1993, 1999) ont proposé un processus à multiples étapes faisant intervenir le système nerveux par lequel des anomalies immunologiques seraient impliquées dans le syndrome de SCM. Ils émettent l'hypothèse que des substances chimiques odorantes de faibles poids moléculaires pouvaient se lier à des fibres nerveuses sensibles de type C, excitant et irritant les nerfs olfactifs des voies respiratoires, ce qui provoquerait le relâchement de médiateurs de l'inflammation (substance P⁷⁰ et autres médiateurs) aux extrémités causant une inflammation neurogène et induisant alors une réponse immunitaire. Afin d'expliquer la présence de multiples symptômes rapportés par les personnes atteintes du syndrome de SCM, Meggs (1992, 1995, 1997) ajoute que la réponse immunitaire produirait des médiateurs ayant la capacité d'affecter le système nerveux et ainsi provoquer des symptômes. Meggs (1995, 1997) a également proposé l'hypothèse selon laquelle un processus de transfert neurogène (neurogenic switching) pourrait induire une inflammation à des sites distants de ceux directement touchés par la substance, expliquant ainsi les symptômes autres que respiratoires chez ces sujets hypersensibles à de multiples substances chimiques. Bascom (1992), Bascom *et al.* (1997) et Meggs (1992, 1993, 1999) ont reconnu toutefois la nature spéculative de leurs hypothèses et ont indiqué que des recherches étaient nécessaires pour les valider ou les infirmer⁷¹.

6.5.1.3 Synthèse des revues de la littérature couvrant la période de 1954 à 2000

Durant cette période, plusieurs spécialistes en immunologie réalisèrent une analyse de la littérature existante dans le but de vérifier la validité de l'hypothèse d'une origine immunologique du syndrome SCM (Terr, 1993, 1998; Wolf, 1994; Bernstein, 1996; Salvaggio, 1996; Ziem et McTamney, 1997; Graveling *et al.*, 1999; Mitchel *et al.*, 2000).

Globalement, les auteurs de ces revues considéraient que les résultats des études publiées ne permettaient pas de démontrer des anomalies compatibles avec le syndrome SCM, même si quelques-unes d'entre elles rapportaient, chez certains patients pris individuellement, des variations de certaines variables en marge de valeurs considérées normales par les laboratoires d'analyse. Ainsi, en l'absence d'observations d'anomalies immunologiques en lien avec une allergie, communes aux personnes avec un diagnostic de SCM (diagnostic médical ou autodéclaré), les auteurs de ces revues rejetaient l'hypothèse d'une réponse allergique aux produits chimiques dans le syndrome d'HCM.

⁷⁰ La substance P est aussi considérée comme un neurotransmetteur impliqué dans la perception de la douleur et dans la dépression.

⁷¹ L'hypothèse de l'inflammation neurogénique est analysée en détail dans le chapitre *SCM et neuroinflammation*.

En 1999, l'American Academy of Allergy, Asthma et Immunologie (AAAAI) déclarait qu'aucun test unique ou combinaison de tests ne permettait de valider le diagnostic d'intolérance environnementale idiopathique (IEI).

Comme précisé précédemment, la publication d'études humaines visant à évaluer le lien entre une altération du système immunologique et le syndrome SCM a alors cessé pendant près d'une décennie.

Ci-après un résumé des principaux arguments soutenus par les différents auteurs ci-haut mentionnés :

- Les anomalies rapportées dans la littérature étaient minimales et non consistantes d'une étude à une autre. De plus, aucune étude n'a montré un patron d'anomalies indiquant un déficit immunologique spécifique.
- Dans les maladies auto-immunes, l'inflammation est chronique et provoque des déficits fonctionnels des organes touchés détectables cliniquement à l'examen (gonflement des tissus, rougeur, chaleur) et par des tests de laboratoire perturbés. Ces phénomènes ne sont pas observés, ce qui amène à rejeter l'hypothèse que le syndrome de SCM soit une maladie auto-immune.
- 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 effectués chez des cas individuels ou des séries de cas considérés hypersensibles aux substances chimiques dans l'environnement, sans groupe témoin, ou encore par des études transversales sans contrôle de l'exposition et de facteurs confondants chez les témoins (ex. fermiers, troubles musculosquelettiques) et sans la réalisation de tests à l'aveugle.
- L'absence de contrôle de facteurs confondants (âge, tabagisme, alcool, infection ou autres problèmes de santé), à l'exception de l'étude de Simon *et al.* (1993), et l'absence de cohérence entre les laboratoires d'analyse entraînent des difficultés au niveau de l'interprétation des résultats.

6.5.2 PÉRIODE DE 2010 À 2014

a) Étude de De Luca *et al.* (2010)

De Luca *et al.* (2010) ont réalisé une étude visant à identifier des marqueurs biologiques du syndrome de SCM. Pour ce faire, ils ont effectué des mesures de plusieurs paramètres génétiques (enzymes du métabolisme de phases I et II), métaboliques (paramètres redox du métabolisme des lipides) et immunologiques chez 444 personnes de nationalité italienne, soit 226 ayant un attribut associé à la SCM et 218 témoins. Les 226 personnes ayant un attribut associé à la SCM ont été sélectionnées après avoir été soumises à une analyse des critères de Cullen (1987) et à celle de la grille QEESI⁷² (Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (Miller et Prihoda, 1999) modifiée. La modification apportée au QEESI à des fins de classification des sujets SCM et sSCM « soupçonnés souffrir de ce syndrome » est décrite par les auteurs comme suit : un pointage total de 30 a été attribué à 10 types d'expositions environnementales et à 10 symptômes majeurs. Le diagnostic de SCM était attribué à ceux dont le pointage total se situait entre 20 et 30 alors que l'attribut sSCM

⁷² Questionnaire développé par Miller et Prihoda (1999) pour aider les chercheurs, les médecins et leurs patients à identifier des individus présentant des intolérances chimiques multiples. Pour plus de précisions, voir l'annexe portant sur les questionnaires au chapitre 10. Le QEESI comporte quatre rubriques concernant respectivement la sévérité des symptômes, l'intolérance aux produits chimiques, d'autres intolérances et l'impact sur la vie quotidienne. Un index de masquage évalue les expositions en cours pouvant affecter la perception individuelle de l'intolérance ou l'intensité de la réponse aux expositions environnementales.

allait à ceux dont le pointage se situait entre 10 et 19. Parmi les 226 sujets ayant un attribut associé à la SCM, 133 ont été classés comme ayant un diagnostic de SCM et 93 sujets avec l'attribut sSCM (soupçonnés de SCM) parce qu'ils ne satisfaisaient que partiellement les critères diagnostiques précédemment énoncés.

Parmi les paramètres génétiques étudiés, aucune différence n'a été observée entre les sujets diagnostiqués ou soupçonnés souffrir du syndrome SCM (total 226 sujets) et le groupe témoin (218 sujets). En lien avec les paramètres métaboliques, des niveaux sériques anormaux de plusieurs biomarqueurs reliés à l'homéostasie oxydative (système redox) et au fonctionnement métabolique ont été mesurés chez les sujets du groupe SCM.

Les auteurs du présent rapport ont choisi de traiter les diverses hypothèses physiopathologiques du syndrome de SMC de façon indépendante. Conscients que les systèmes immunitaire, endocrinien, nerveux et les réactions cellulaires d'oxydoréduction sont interreliés au point d'être difficilement dissociables, cet aspect sera évidemment pris en considération dans l'analyse globale des études traitant des hypothèses en lien avec ces systèmes. Ainsi, dans la présente section, même si l'étude de De Luca (2010) traite d'éléments associés à plus d'une hypothèse, nous traitons exclusivement des analyses de laboratoire portant sur l'hypothèse d'une origine immunologique du syndrome SCM. L'analyse des données portant sur les paramètres oxydatifs et métaboliques est réalisée au chapitre 7 qui traite de l'hypothèse d'une perturbation de l'homéostasie oxydative.

De Luca *et al.* (2010) ont mesuré 27 cytokines chez 77 sujets SCM et sSCM ainsi que chez 52 témoins : IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, eotaxin, β FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , CCL5 (RANTES), PDGF-BB, TNF α et VEGF. L'ensemble de ces cytokines a été mesuré simultanément en appliquant la technique d'essai immunologique par multiplex (Deeva *et al.*, 2009). De Luca *et al.* (2010) rapportent ainsi une augmentation statistiquement significative des concentrations sanguines de 6 cytokines sur les 27 analysées, soit IL-8 et IL-10, l'IFN- γ , la chémokine MCP-1 et les facteurs de croissance PDGF-BB et VEGF chez les sujets du groupe SCM par rapport au groupe témoin.

Parmi ces six cytokines, la cytokine INF- γ est une cytokine ayant une activité pro-inflammatoire. Elle est notamment sécrétée par des lymphocytes T auxiliaires de type I (Th1) qui induisent l'immunité cellulaire cytotoxique et phagocytaire du système immunitaire adaptatif. IL-10 est une cytokine anti-inflammatoire associée à l'immunité adaptative humorale. IL-8, aussi nommée CXCL8, est une chémokine qui agit comme médiateur de la réponse de la phase aiguë d'une menace en association avec l'augmentation des cytokines IL-1 β , IL-6 et TNF- α . MCP-1 est une chémokine qui a été associée à l'athérosclérose⁷³.

b) 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) du Danemark souffrant du syndrome SCM avec ceux d'un groupe témoin composé de 148 personnes en bonne santé (77,7 % de femmes), appariées selon l'âge et le sexe. Les participants atteints de SCM ont été recrutés parmi des individus enregistrés dans une base de données au Centre de recherche danois sur les sensibilités chimiques. Pour être éligible, ils devaient satisfaire les critères définis ci-dessous ayant fait l'objet d'un consensus en 1999 aux États-Unis – *Consensus on Multiple Chemical Sensitivity*

⁷³ MCP-1 est une chémokine aussi nommée CCL2. Son polymorphisme génétique a été associé à l'infarctus du myocarde dans l'étude de Framingham – *Framingham Heart Study*. (Mc Dermott *et al.*, 2005)

(Bartha *et al.*, 1999) en tenant compte des modifications proposées par Lacour *et al.* (2005). Ainsi pour appartenir au groupe SCM, les sujets devaient satisfaire les critères suivants :

1. La présence de symptômes de SCM depuis au moins 6 mois;
2. Les symptômes surviennent en réponse à une exposition à un minimum de 2 substances chimiques volatiles parmi les 11 considérées les plus communes;
3. La présence d'au moins un symptôme relié au système nerveux central et un symptôme relié à un autre organe;
4. Les symptômes causent des changements significatifs du mode de vie des sujets affectés;
5. Les symptômes apparaissent lors de l'exposition et diminuent ou disparaissent à la cessation de l'exposition à l'agent déclenchant;
6. Les symptômes sont ressentis à des niveaux d'exposition qui n'induisent pas de symptômes chez d'autres personnes exposées.

Les membres du groupe témoin ont été recrutés parmi le personnel de divers centres hospitaliers universitaires du Danemark. Les auteurs justifient l'analyse de plusieurs cytokines pro- et anti-inflammatoires chez ces sujets sur la base d'observations de variations anormales signalées antérieurement dans diverses études pouvant avoir un lien avec le syndrome SCM. Ils citent l'étude de De Luca *et al.* (2010) portant spécifiquement sur le syndrome SCM et sept autres études en lien avec des problèmes de santé pour lesquels la comorbidité avec le syndrome SCM était clairement démontrée et pour lesquels les mécanismes physiopathologiques sont encore mal connus. Deux de ces études portaient sur la fibromyalgie (Bazzichi *et al.*, 2007; Kadetoff *et al.*, 2012), trois sur le syndrome de fatigue chronique (Fletcher *et al.*, 2009; Broderick *et al.*, 2010; Maes *et al.*, 2012) et deux sur le syndrome de la guerre du Golfe (Whistler *et al.*, 2009; Skowera *et al.*, 2004). Ils ont notamment noté que plusieurs de ces études rapportaient des niveaux anormaux de cytokines pro-inflammatoires.

Dans l'étude de Dantoft *et al.* (2014), la concentration plasmatique de 14 cytokines a été analysée dans des échantillons de sang prélevés chez les 150 personnes sélectionnées souffrant du syndrome de SCM, non exposées professionnellement à des produits toxiques, ainsi que 148 témoins en santé appariés pour le sexe et l'âge. Ces 14 cytokines étaient les IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12p70, IL-13, TNF- α , l'IFN- γ , l'IL-8/chémokine (C-X-C motif) ligand 8 (IL-8/CXCL8), le monocyte chimiotactique protéin-1/chémokine (C-C motif) ligand 2 (MCP-1/CCL2), le facteur de croissance dérivé de plaquettes-BB (PDGF-BB) et le facteur de croissance endothéliale (VEGF). Afin de tenir compte des différences possibles dans la fréquence des allergies respiratoires entre les deux groupes à l'étude, ils ont également analysé la concentration plasmatique d'IgE propres à divers allergènes communs inhalés. Tous les participants ont rempli un questionnaire comprenant des questions sur la SCM, leur niveau de détresse psychologique, la présence d'autres maladies et l'utilisation des médicaments au moment de l'étude. D'un point de vue statistique, la comparaison de la concentration des cytokines mesurées chez le groupe témoin et les sujets souffrant du syndrome de SCM a été réalisée à l'aide d'une analyse de régression linéaire multiple pour chaque cytokine analysée (variable dépendante). Dans ces régressions, l'effet des variables indépendantes⁷⁴ suivantes a été pris en compte, le groupe (SCM et témoin), le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle, le tabagisme, les scores dichotomisés de dépression et d'anxiété SCL-92 et la concentration d'IgE plasmatique. Outre la variable groupe (SCM et témoin), les autres variables ont été contrôlées

⁷⁴ Une variable indépendante est une variable qui peut avoir une influence sur la variable analysée, ici la concentration des cytokines.

comme facteurs confondants : le fait d'en tenir compte permet d'évaluer leur effet potentiel sur la variation des concentrations plasmatiques des cytokines étudiées.

Les auteurs ont observé des variations statistiquement significatives entre les groupes SCM et les témoins pour les IL-1 β , IL-2, IL -4, IL-6 et IL-13. Les résultats de leurs analyses sont présentés dans un tableau (tableau 1) que nous reproduisons ci-dessous afin d'en faire une analyse approfondie. Les auteurs ont noté l'absence de différence entre les deux groupes SCM et témoin pour les concentrations plasmatiques d'IL-5, IL-8/CXCL8, IL-12p70, IL-10, IFN-g, MCP-1/CCL2, PDGF-BB et VEGF. Toutefois, les résultats de l'analyse de régression multiple de ces cytokines ne sont pas présentés dans l'article. Les données brutes des mesures se retrouvent dans un tableau que nous reproduisons plus loin dans le tableau 2.

Tableau 1 Résultats des analyses de régression multiple. Dans cette analyse, les variables indépendantes utilisées sont les interleukines-1^A, -2, -4, -6, -13 et le TNF α . Les variables dépendantes sont le groupe, le sexe, l'âge, l'index de masse corporelle (BMI), l'asthme, les IgE spécifiques, le tabagisme, le test biométrique dichotomisé SCL-92A, et le niveau de sévérité de dépression et d'anxiété

Interleukine		BETA (SE ^B)	PR > F ^C
Interleukine-1 ^A	Groupe ^D	0,15 (0,03)	< 0,0001
	Sexe	0,08 (0,04)	0,06
Interleukine-2	Groupe	0,07 (0,03)	< 0,009
	Sexe	0,06 (0,03)	0,11
Interleukine-4	Groupe	0,29 (0,03)	< 0,0001
	Sexe	0,07 (0,04)	0,08
Interleukine-6	Groupe	0,17(0,04)	< 0,0001
	Sexe	0,11(0,05)	0,02
Interleukine-13	Groupe	0,2 (0,03)	< 0,0007
	Sexe	0,09 (0,04)	0,01
Facteur de nécrose tumoral- α .	Groupe	0,08	0,05
	Sexe	0,14	0,01

Tiré et traduit de Dantoft *et al.* (2014).

^A Symptom Checklist-92. (Pour des informations sur ce questionnaire, consulter le tableau en annexe de la section sur l'étiologie psychogénique).

^B Écart-type (*Standard Error*).

^C Niveau de signification à 0,05.

^D Groupe SCM comparé au groupe témoin.

Conscients que pour la majorité des gens, la régression linéaire multiple est un concept plutôt abstrait, il apparaît justifié d'apporter quelques explications qui aideront le lecteur à mieux comprendre et interpréter les données de ce tableau. Le paramètre BETA (2^e colonne) représente la pente entre les concentrations moyennes mesurées chez le groupe SCM et le groupe témoin. C'est en quelque sorte une estimation du pourcentage d'augmentation ou de diminution de la concentration moyenne de chaque cytokine chez le groupe SCM par rapport au groupe témoin, après ajustement pour les variables pouvant avoir une influence sur la concentration des cytokines. Par exemple, pour la concentration plasmatique moyenne d'IL-1, la valeur de « beta » est 0,15. Cela signifie que la concentration moyenne d'IL-1 est 15 % plus élevée chez le groupe SCM par rapport au groupe témoin avec une signification statistique de < 0,001. Pour cette même interleukine, entre les sexes, cette différence est de 8 % (0,08), mais elle n'est pas statistiquement significative avec un seuil de signification de 5 %, puisqu'elle est de 6 % (0,06).

En résumé, les données de ce tableau font ressortir l'augmentation statistiquement significative des concentrations plasmatiques moyennes des IL-1 β (15 %), IL-2 (7 %), IL-4 (29 % et IL-6 (17 %) ($P < 0,001$) chez le groupe de personnes identifiées SCM, par rapport aux personnes du groupe témoin. TNF- α présente aussi une augmentation de 8 % à la limite de la signification statistique ($P = 0,05$) et l'interleukine IL-13 une diminution de 20 % ($P < 0,001$).

Les auteurs précisent que la régulation de Th2 associée à l'IL-4 et l'IL-13 était à l'inverse de celle normalement attendue. Ici, IL-4 augmente et IL-13 diminue alors que les auteurs s'attendaient à une variation de ces interleukines de type Th2 dans la même direction. Cependant, le rapport de l'IL-4 sur l'IL-13 était significativement plus élevé ($P < 0,0001$) chez le groupe SCM (IL-4/IL-13 = $0,378 \pm 0,0366$) par rapport au groupe témoin ($0,233 \pm 0,0337$).

À l'analyse de ce tableau, nous remarquons également que le sexe semble influencer les concentrations en IL-6, IL-13 et TNF- α , indépendamment de l'appartenance à un groupe donné (SCM ou témoin) : les niveaux moyens étant plus élevés chez les femmes que chez les hommes ($p < 0,05$). Les auteurs notent que dans la régression, l'âge n'avait aucune influence sur les concentrations des cytokines analysées (données non montrées dans le tableau). Ils indiquent également que les tests d'allergie en réponse à des IgE spécifiques n'ont pas montré de différences entre les groupes SCM et témoin.

Dans cette étude (Dantoft *et al.*, 2014), en réponse au questionnaire portant sur la détresse psychologique et la morbidité, les sujets du groupe SCM ont rapporté plus de symptômes que ceux du groupe témoin en lien avec la dépression (54 % contre 12 %) et l'anxiété (50 % contre 10 %). De plus l'auto-évaluation de l'état de santé général des sujets SCM est plutôt négative par rapport à celle des témoins [Excellent à très bon (16,0 % versus 77 %); Moyen (40,0 % versus 16,2 %) et Pas très bon à Mauvais (38,0 % versus 2,7 %)].

Dans leur discussion sur ce point, les auteurs mentionnent que ces observations sont cohérentes avec l'augmentation de comorbidités rapportées par des personnes diagnostiquées SCM, démontrant la nature invalidante et complexe de ce syndrome multisystémique. Ils ajoutent que plusieurs des symptômes rapportés par les sujets souffrant du syndrome SCM ressemblent au syndrome nommé « comportement de maladie ». Ce syndrome brièvement abordé plus haut a été décrit à la fin des années 1980 (Hart, 1988; Dantzer et Kelley, 1989). Le comportement de maladie est causé par une inflammation systémique. Il représente une réponse concertée de l'organisme entier pour lutter contre les nombreux types d'infections et de maladies systémiques affectant l'animal et l'humain. Chez l'humain, les symptômes typiques comprennent des malaises mal définis, de l'anorexie, des douleurs musculaires et articulaires, de la fatigue générale, des troubles cognitifs, l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien ainsi qu'une diminution de l'appétit et le retrait d'activités physiques et d'interactions sociales (Hart, 1988; Dantzer, 2008). Chez l'animal, ce syndrome se manifeste principalement par une diminution de l'activité physique, l'isolement social et la diminution d'ingestion de nourriture.

Dantoft *et al.* (2014) rappellent qu'il a été démontré que le comportement de maladie était déclenché par la libération de cytokines pro-inflammatoires produites par les cellules immunitaires innées, surtout IL-1 α , ainsi que les trois cytokines IL-1 β , IL-6 et TNF- α pour lesquelles dans leur étude une augmentation chez les personnes du groupe SCM par rapport aux témoins a été observée. Ils rappellent aussi que des études ont démontré qu'une brusque élévation des niveaux de ces cytokines exerce un effet important sur la fonction cellulaire dans tout l'organisme. De plus, des changements induits par ces cytokines dans le système nerveux central affectent à la fois le comportement et l'humeur des personnes malades, en altérant leur fonctionnement normal (Hart, 1988; Dantzer *et al.*,

2008, 2009). Ils ajoutent, bien que le comportement de maladie médié par des cytokines pro-inflammatoires soit un phénomène naturel et généralement temporaire (Dantzer, 2009; Dantzer *et al.*, 2008), il peut devenir pathologique lorsqu'il persiste dans le temps (Dantzer, 2009). Ils précisent que Dantzer (2009) indique qu'il y a de plus en plus de données scientifiques montrant une association entre la production soutenue à long terme de cytokines pro-inflammatoires en circulation et des symptômes caractéristiques de la dépression et de l'anxiété, ce qui sera discuté à la fin du chapitre.

Le taux élevé de symptômes associés à la dépression et à l'anxiété chez les sujets du groupe SCM rapporté antérieurement par plusieurs auteurs et confirmé dans leur propre étude les amenèrent à soulever l'hypothèse suivante : quoique cela soit spéculatif, il est plausible que l'accroissement en fréquence des désordres de l'humeur observés chez les personnes atteintes du syndrome SCM peut être induit ou exagéré par l'altération du profil identifié de cytokines.

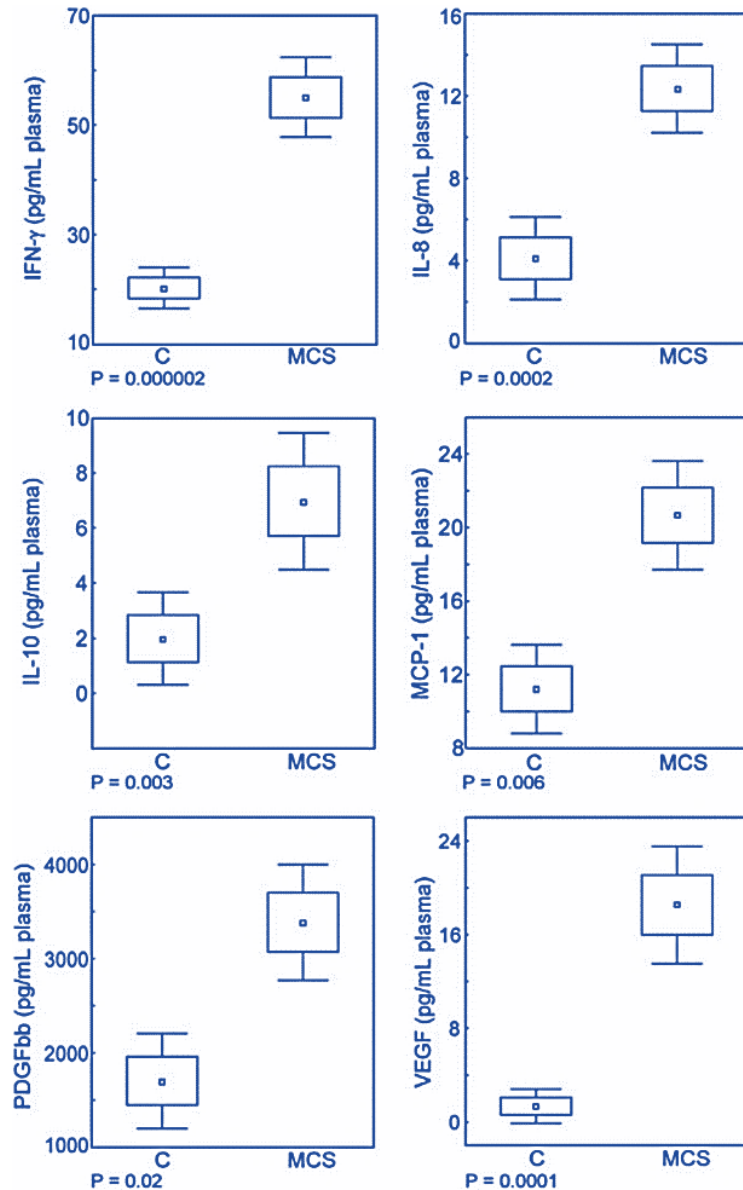
Dantoft *et al.* (2014) concluent leur étude comme suit : « *Ces observations suggèrent que la variation des niveaux de cytokines mesurés chez des personnes souffrant du syndrome SCM pourrait être une indication d'une élévation de l'activation immunitaire ou d'un état d'inflammation chronique de faible intensité⁷⁵, médiés par l'accroissement des cytokines IL-1 β , IL-6 et TNF- α , toutes reconnues comme étant des biomarqueurs d'une inflammation chronique de faible intensité en l'absence d'infection concurrente. L'absence de réponse d'IgE spécifique à une batterie d'allergènes suggère que l'allergie ne serait pas en cause dans ce syndrome* » (traduction libre de Dantoft *et al.*, 2014, effectuée par les auteurs de ce document).

6.5.3 ANALYSE DES ÉTUDES DE DE LUCA ET AL. (2010) ET DANTOFT ET AL. (2014)

À des fins d'analyse, la figure 4 de l'étude de De Luca *et al.* (2010) est reproduite à la figure 1 du présent chapitre, et la figure 2 de l'étude de Dantoft *et al.* (2014), représentant graphiquement les résultats des niveaux sanguins de cytokines pour lesquels ces chercheurs ont observé des variations intergroupes statistiquement significatives, est reproduite à la figure 2 du présent chapitre. Le tableau 2 du présent chapitre présente quant à lui le tableau 1 tiré de l'étude de Dantoft *et al.* (2014) qui montre les résultats des niveaux des 14 cytokines mesurées. Une analyse comparée de ces données sera ensuite réalisée afin de vérifier s'il existe une certaine cohérence entre les observations de ces deux groupes de chercheurs lorsque les mêmes cytokines sont mesurées dans les deux études chez les groupes SCM et témoin. Cette analyse a pour objectif de nous aider à porter un jugement sur la pertinence de l'utilisation de cytokines comme biomarqueurs de ce syndrome.

⁷⁵ Inflammation chronique qualifiée de « *low grade* » par Dantoft *et al.* (2014).

Figure 1 Niveaux de cytokines dans le plasma sanguin des sujets témoins et des patients atteints de SCM diagnostiqués



Reproduction de la figure 4 de l'étude de De Luca *et al.* (2010).

Note : Les valeurs (pg/ml de plasma) sont présentées sous forme de moyenne \pm 2 erreurs-types de la moyenne (limites supérieure et inférieure de la boîte), $1,96 \times$ erreur-type (moustaches supérieure et inférieure). Les différences significatives entre les groupes ($P < 0,05$ ou $0,01$) sont rapportées sous chaque panneau.

Abréviations : C : témoins-contrôles; IFN-gamma : interféron gamma; IL-8 : interleukine 8; IL-10 : interleukine 10, MCP-1 : protéine chimiotactique des macrophages 1; MCS ou SCM : sensibilité chimique multiple; PDGF : facteur de croissance dérivé des plaquettes, VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

Témoins-contrôles (C : n = 52), SCM (n = 77).

Le tableau 2 et la figure 2 ont été tirés et adaptés de Dantoft *et al.* (2014). Le tableau 2 présente la concentration plasmatique des 14 cytokines analysées. La figure 2 présente quant à elle les niveaux plasmatiques des six cytokines pour lesquelles la régression linéaire démontrait une différence significative entre le groupe SCM et le groupe témoin.

Tableau 2 Niveaux plasmatiques observés et intervalles de référence du dosage de chaque analyse incluse dans l'étude

	Groupe SCM (n = 150) Médiane (P25/P75)	Contrôles (n = 148) Médiane (P25/P75)	Étendue de fonctionnement de l'appareil L. inf – L.sup ^A
Interleukine-1β	43,1 (38,4/48,4)	37,4 (31,7/43,3)	0,2 – 556,0
Interleukine-2	247,3 (223,1/273,1)	230,6 (203,6/260,6)	4,5 – 4 570
Interleukine-4	22,9 (16,6/24,8)	16,9 (14,3/18,8)	0,2 – 2 611
Interleukine-5	301,0 (271,9/337,9)	306,15 (268,2/353,0)	5,0–4 355
Interleukine-6	396,6 (350,3/457,8)	352,2 (288,0/404,6)	5,2 – 18,618
Interleukine-8/CXCL8 ^B	12,7 (7,4/22,4)	12,5 (7,7/19,1)	1,9 – 26,403
Interleukine-10	220,8 (198,7/255,2)	222,3 (182,9/253,9)	1,1 – 11,850
Interleukine-12p70	40,98 (34,0/46,6)	40,1 (31,5/48,3)	1,7 – 3 994
Interleukine-13	58,5 (53,0/66,2)	72,7 (60,9/81,3)	0,3 – 2 406
TNF-α^C	18,3 (15,1/21,7)	16,8 (14,0/20,6)	0,7 – 1 814
Interféron-γ	108,9 (96,3/125,3)	107,6 (92,3/127,7)	0,2 – 2 059
MCP-1/CCL2 ^D	40,7 (31,7/50,1)	43,8 (35,8/52,6)	2,1 – 1 820
PDGF-BB ^E	518,9 (244,4/1 139,7)	402,5 (200,7/785,3)	7,0 – 51,933
VEGF ^F	49,4 (28,1/80,2)	42,4 (25,8/65,8)	5,5 – 56,237

Tiré et traduit de Dantoff *et al.* (2014).

Note : Les résultats sont exprimés en pg/ml, et les données sont présentées sous forme de valeurs médianes avec les quartiles inférieur et supérieur (P25/P75).

^A Limite inférieure (L.inf.) et limite supérieure (L. sup.) de fonctionnement de l'appareil.

^B Chémokines (motif C-X-C) ligand 8.

^C Facteur de nécrose tumorale-α.

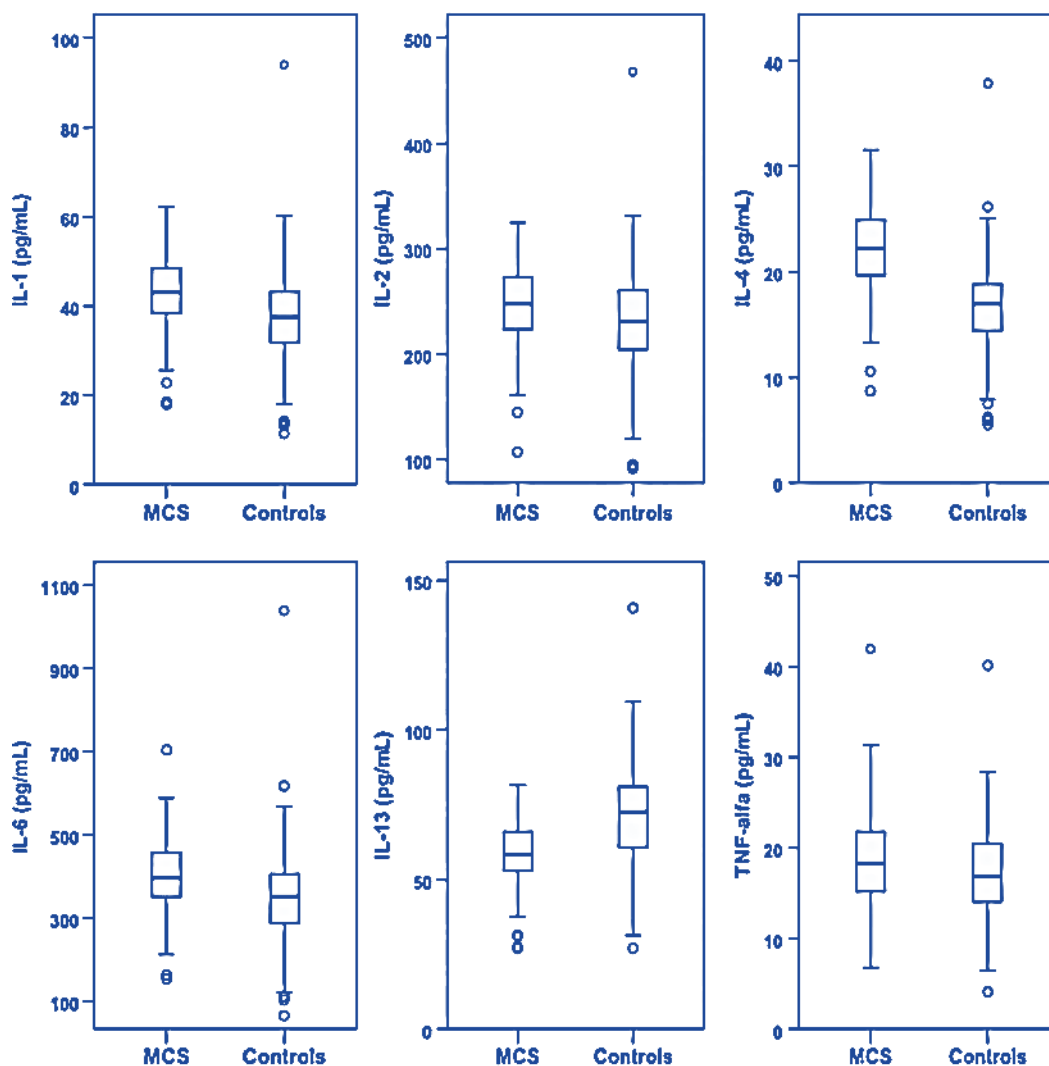
^D Protéine chimiotactique monocyttaire-1/chémokines (motif C-C) ligand 2.

^E Facteur de croissance dérivé des plaquettes-BB.

^F Facteur de croissance endothéliale vasculaire.

Éléments en gras : Les cytokines présentées dans la figure 2

Figure 2 Concentrations plasmatiques des six analyses identifiées comme étant soit significativement augmentées, soit significativement diminuées dans le groupe SCM comparativement au groupe témoin



Tiré de Dantoft *et al.* (2014).

Note : Les valeurs sont présentées sous forme de médiane, les quartiles inférieur et supérieur (limite supérieure et inférieure de la boîte) et les moustaches représentent les valeurs maximale et minimale qui ne sont pas des valeurs aberrantes. Les valeurs aberrantes sont définies comme étant plus de 1,5 fois la plage interquartile et sont indiquées par des cercles individuels.

* Les interleukines IL-1 β , IL-2, IL-4, et IL-6 ainsi que le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) sont significativement augmentés, et l'interleukine IL-13, le groupe SCM (n = 150) et le groupe témoin (*controls* - n = 148) sont significativement diminués.

1. Une analyse visuelle des données du tableau 2 et de la figure 2 permet de comprendre ce que les auteurs veulent signifier par état d'inflammation chronique « de bas grade ». En effet, peu de différences entre les valeurs moyennes inter-groupes sont constatées. Il existe également un chevauchement important dans la variation des concentrations mesurées pour l'ensemble des cytokines.

2. Dans l'étude de De Luca *et al.* (2010), parmi les 6 cytokines sur 27 pour lesquelles une différence significative est notée, une seule cytokine appartient à la classification des cytokines pro-inflammatoires (IFN- γ) et une seule à celle des anti-inflammatoires (IL-10). Les cytokines IL-8 et MCP-1 sont des chémokines : les deux autres sont PDGF (*platelet-derived growth factor*) et VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Il est à noter l'absence de chevauchement des concentrations entre les groupes SCM et témoin. Nous noterons aussi que pour les 6 cytokines pour lesquelles il y a une différence significative entre les groupes, il n'y a aucun chevauchement dans la distribution des concentrations.
3. Dans l'étude de Dantoft *et al.* (2014), parmi les 6 cytokines pour lesquelles une différence significative est notée, 4 appartiennent à la catégorie des pro-inflammatoires (IL-1 et IL-2 et IL-6 et TNF- α) et 2 à celle des anti-inflammatoires (IL-4, IL-13).
4. Il y a une incohérence évidente entre les observations de ces deux études. Aucune des cytokines pour lesquelles une différence significative est observée entre les groupes SCM et témoin dans une des études n'est observée dans l'autre.
5. Une analyse comparative des données des concentrations des cytokines de ces deux études soulève des questions. En effet, les concentrations de IFN- γ et IL-8 mesurées chez le groupe témoin et ceux atteints de SCM dans l'étude de De Luca *et al.* (2010) se situent dans l'étendue des concentrations observées entre les 25 et 75^e centiles chez les témoins de l'étude de Dantoft *et al.* (2014). Pour l'IL-10, les concentrations en pg/ml observées dans l'étude de De Luca *et al.* (2010) sont au moins 20 fois moins élevées que celles mesurées par Dantoft *et al.* (2014) dans les 2 groupes témoins et SCM. Y aurait-il des différences dans la méthode de mesure utilisée dans ces deux études qui expliquerait ces résultats? Malheureusement, toute interprétation devient quasi impossible.

6.6 Discussion

Le comportement de maladie que nous avons abordé précédemment comprend un ensemble de symptômes (léthargie, altération de l'humeur, anxiété, perte d'appétit, somnolence, hyperalgésie, difficulté à se concentrer, perte de motivation, repliement sur soi, isolement social, etc.) visant à préserver l'énergie de l'organisme afin de faciliter sa défense contre les différentes menaces auxquelles il est confronté. Ces symptômes sont communs à plusieurs symptômes rapportés par les individus souffrant de SCM.

Suffisamment de données de la littérature sont maintenant disponibles pour affirmer que le comportement de maladie est médié par les cytokines pro-inflammatoires (Dantzer, 2009) dont la libération est notamment déclenchée par la reconnaissance de PAMP et DAMP par l'entremise des inflammasomes au niveau des cellules immunitaires. Les mécanismes cellulaires et moléculaires par lesquels ces cytokines pro-inflammatoires, qui sont principalement sécrétées par les cellules du système immunitaire inné, mais aussi modulées par le système immunitaire adaptatif (Clark *et al.*, 2016), parviennent à modifier le comportement en modulant la connectivité et l'activité des neurones, faisant notamment intervenir la plasticité des synapses, dans des circuits neuronaux spécifiques, sont aussi relativement bien connus. En particulier, des découvertes récentes ont montré que ces mécanismes recrutent la participation des astrocytes et des cellules microgliales (Tay *et al.*, 2007; Wohleb *et al.*, 2015, 2016). Ces cellules sont des effecteurs de plasticité, qui jouent aussi un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité neuronale. Elles sont généralement considérées comme bénéfiques au fonctionnement normal du cerveau, par leur surveillance du parenchyme et leur maintien de l'intégrité neuronale, mais lorsqu'elles sont altérées (ou « activées ») par les cytokines pro-inflammatoires (surtout lorsque la situation devient chronique), elles sont capables de produire des médiateurs de stress cellulaire et de mort neuronale, incluant l'enzyme « synthèse de l'oxyde

nitrique inductible (iNOS) » et les espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Kugelberg, 2014; Tian, 2017; Stellwagen et Malenka, 2006; Tong *et al.*, 2012; Tian *et al.*, 2017; Habbas *et al.*, 2015). En plus de ce gain de fonctions « toxiques » par les cellules microgliales activées, une perte de fonctions physiologiques serait aussi impliquée dans la pathogenèse de diverses maladies (Tay *et al.*, 2017), pouvant mener à l'élimination pathologique ou traumatique des synapses, ainsi qu'à la neurodégénérescence.

Sur le plan clinique, de nombreuses études ont montré qu'un grand nombre de problèmes de santé associés à des élévations significatives des concentrations sanguines en cytokines pro-inflammatoires (Dantzer, 2009), incluant l'anxiété, l'anorexie, le stress chronique, le syndrome post-traumatique, la dépression, les phobies, la maladie bipolaire, le syndrome de fatigue chronique, la fibromyalgie, etc., partagent plusieurs symptômes rapportés par les sujets souffrant de SCM. En d'autres termes, l'élévation de cytokines pro-inflammatoires n'est pas propre au syndrome de SCM. Ainsi, un lien de causalité liant l'exposition à de faibles doses de produits chimiques et une altération des niveaux de cytokines pro-inflammatoires au syndrome en question ne peut pas être établi. Toutefois, l'élévation des cytokines pro-inflammatoires serait susceptible de contribuer à sa pathophysiologie de différentes manières, en modifiant la plasticité des circuits neuronaux qui déterminent le comportement de maladie, et même en potentialisant le stress cellulaire et l'anxiété comme cela sera considéré au chapitre 8

Chez les modèles animaux utilisés pour étudier les effets de l'anxiété, d'un état dépressif et le vieillissement cognitif, des résultats similaires sont également observés au niveau du cerveau, soit une concentration élevée en cytokines pro-inflammatoires et une altération de la fonction microgliale, accompagnées d'une perte des synapses. En outre, la production exacerbée de cytokines pro-inflammatoires a récemment été mise en cause dans la maladie d'Alzheimer, et d'autres maladies neurodégénératives (Ma *et al.*, 2008; Shaftel *et al.*, 2008). En effet, les protéines de la voie du complément et la microglie interviennent dans la perte synaptique au début de la maladie (Hong *et al.*, 2016), alors que les signes neuropathologiques classiques comme les plaques séniles et les enchevêtrements neurofibrillaires sont plutôt remis en question. Il est intéressant de mentionner ici que la prévalence des troubles de l'humeur ou affectifs, particulièrement accentuée chez les femmes, (comme c'est aussi le cas pour le syndrome SCM), pourrait s'expliquer par des différences entre les sexes au niveau du système immunitaire, affectant notamment la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. En particulier, Engler *et al.* (2015) ont récemment comparé les réponses physiologiques et psychologiques à l'administration de l'immunogène lipopolysaccharide (LPS; de la paroi externe des bactéries à Gram négatif) entre les hommes et les femmes. Vingt-huit volontaires sains (14 hommes, 14 femmes) ont été injectés par voie intraveineuse avec une faible dose (0,4ng/kg) de LPS et les concentrations plasmatiques en cytokines pro- et anti-inflammatoires ont été mesurées avant et six heures après l'administration de LPS. Les femmes présentaient une réponse pro-inflammatoire exacerbée par rapport aux hommes, associée à une augmentation statistiquement significative de TNF- α et d'IL-6. En revanche, les hommes présentaient une augmentation significative en cytokine anti-inflammatoire IL-10 par rapport aux femmes. Récemment, des différences marquées entre les sexes ont également été rapportées pour la microglie, les cellules immunitaires innées du cerveau, notamment en termes de réponse au stress psychologique et physiologique (incluant l'administration systémique de LPS), ainsi que d'implication dans la douleur chronique, la dépression et différentes maladies neurodégénératives (Nelson *et al.*, 2018).

Différents facteurs neuroendocriniens ont aussi été mesurés de la même manière, ce qui a révélé que l'augmentation des niveaux de l'hormone de stress cortisol était significativement plus élevée chez la femme comparativement à l'homme. L'administration de LPS a également augmenté la sécrétion de prolactine, une autre hormone dont la sécrétion est étroitement régulée par le stress psychologique

(Lennartsson et Jonsdottir, 2011), mais seulement chez les femmes. Malgré ces différences prononcées entre les sexes au niveau de la réponse inflammatoire et neuroendocrine, des examens psychologiques ont néanmoins montré que les hommes et les femmes ne diffèrent pas dans les altérations induites par le LPS au niveau de l'humeur et de l'état d'anxiété, ou d'autres symptômes de maladie non spécifiques, en fonction des tests réalisés dans cette étude.

Les auteurs ont suggéré que des mécanismes compensatoires pourraient contrecarrer la réponse inflammatoire plus prononcée chez les femmes, empêchant ainsi une réponse exagérée de comportement de maladie. Ils ont aussi soulevé l'hypothèse que la perturbation de ces mécanismes compensatoires par des facteurs environnementaux tels que le stress psychologique puisse favoriser le développement des troubles affectifs particulièrement chez la femme. Ces résultats soutiennent l'idée selon laquelle l'interaction entre le bagage génétique d'un individu et son exposition unique à différents facteurs environnementaux tout au long de la vie le prédisposerait (ou non) au développement de pathologies particulières.

6.7 Conclusion

Considérées ensemble, les données présentées et discutées dans ce chapitre indiquent que la production excessive de cytokines pro-inflammatoires n'est pas exclusive au syndrome de SCM et que les données de la littérature ne sont pas suffisamment concluantes à ce jour pour identifier des biomarqueurs inflammatoires spécifiques de cette condition. La mesure des niveaux de cytokines en clinique est en outre compliquée par leurs variations importantes, individuelles (alimentation, obésité, rythme circadien, état de conscience, stress, anxiété, maladie, etc.) aussi bien qu'interindividuelles (géographie, ethnicité, âge, sexe). Elle est également limitée par l'emploi de différentes techniques par différents laboratoires d'analyse qui rendent encore davantage la comparaison entre études difficile.

De toutes les études analysées dans ce chapitre, aucune ne permet de soutenir l'hypothèse d'un lien causal entre les perturbations biologiques observées et un effet toxique attribuable à une exposition à de faibles doses de substances chimiques couramment rencontrées dans l'environnement. D'ailleurs, aucune étude n'a cherché à vérifier la présence d'un tel lien. En effet, les protocoles établis dans ces études visaient à vérifier si des perturbations de paramètres biologiques spécifiques étaient observées chez des groupes de sujets autodéclarés ou diagnostiqués SCM en comparaison avec les valeurs de ces paramètres mesurés chez des groupes témoins constitués de sujets en santé. Il est à noter que l'exposition aux substances chimiques n'a pas été mesurée dans aucune étude. D'ailleurs, en excluant les milieux professionnels, il est vraisemblable que l'exposition des sujets SCM ne soit pas très différente de celle des témoins habitant une même région et partageant le même environnement. Ainsi, pour pouvoir inférer un lien de causalité induit par cette exposition, il faudrait démontrer que les sujets SCM ont une sensibilité tissulaire accrue à ces doses, et qui serait suffisante pour provoquer des changements biologiques significatifs chez eux.

6.8 Bibliographie

- AAAA. (1999). Idiopathic environmental intolerances. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) Board of Directors. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 103(1 Pt 1), 36-40.
- Ader, Robert. (2000). On the development of psychoneuroimmunology. *European Journal of Pharmacology*, 405(1-3), 167-176. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(00\)00550-1](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(00)00550-1)
- Bascom, R., Meggs, W. J., Frampton, M., Hudnell, K., Killburn, K., Kobal, G., & Rea, W. (1997). Neurogenic Inflammation: With Additional Discussion of Central and Perceptual Integration of Nonneurogenic Inflammation. *Environmental Health Perspectives*, 105, 7.
- Bascom, R. (1992a). Differential responsiveness to irritant mixtures: Possible mechanisms. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 641(1), 225-247.
- Bascom, R. (1992b). Multiple chemical sensitivity: a respiratory disorder? *Toxicology and Industrial Health*, 8(4), 221-228.
- Bartha L., Baumzweiger W., Buscher D.S., Callender T., Dahl K.A., Davidoff A., ... Ziem G. (1999). Multiple chemical sensitivity: A 1999 consensus. *Archives of Environmental Health*, 54(3), 147-149.
- Bazzichi, L., Rossi, A., Massimetti, G., Giannaccini, G., Giuliano, T., Ciapparelli, A., Bombardieri, S. (2007). Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations, 6.
- Bernstein, D. I. (1996). Multiple Chemical Sensitivity: State of the Art Symposium: The Role of Chemical Allergens. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 24(1), S28-S31. <https://doi.org/10.1006/rtph.1996.0073>
- Bianchi, M. E. (2007). DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *Journal of Leukocyte Biology*, 81(1), 1-5. <https://doi.org/10.1189/jlb.0306164>
- Blume, J., Douglas, S. D., & Evans, D. L. (2011). Immune suppression and immune activation in depression. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(2), 221-229. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.008>
- Broderick, G., Fuite, J., Kreitz, A., Vernon, S. D., Klimas, N., & Fletcher, M. A. (2010). A formal analysis of cytokine networks in Chronic Fatigue Syndrome. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24(7), 1209-1217. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.04.012>
- Calcagni, E., & Elenkov, I. J. (2006). Stress System Activity, Innate and T Helper Cytokines, and Susceptibility to Immune-Related Diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1069(1), 62-76. <https://doi.org/10.1196/annals.1351.006>
- Carpenter, L. L., Gawuga, C. E., Tyrka, A. R., Lee, J. K., Anderson, G. M., & Price, L. H. (2010). Association between Plasma IL-6 Response to Acute Stress and Early-Life Adversity in Healthy Adults. *Neuropsychopharmacology*, 35(13), 2617-2623. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.159>
- Chiu, I. M., von Hehn, C. A., & 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>

- Clark, S. M., Pocivavsek, A., Nicholson, J. D., Notarangelo, F. M., Langenberg, P., McMahon, R. P., ... Tonelli, L. H. (2016). Reduced kynurenine pathway metabolism and cytokine expression in the prefrontal cortex of depressed individuals. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 41(6), 386-394. <https://doi.org/10.1503/jpn.150226>
- Cotterill, J. A., Kinnell, H. G., Rippere, V., & Walt, H. S. V. (1982). Total Allergy Syndrome. *The Lancet*, 319(8272), 628-629. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)91791-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)91791-3)
- Cruces, J., Venero, C., Pereda-Pérez, I., & Fuente, M. (2014). The Effect of Psychological Stress and Social Isolation on Neuroimmunoendocrine Communication. *Current Pharmaceutical Design*, 20(29), 4608-4628. <https://doi.org/10.2174/1381612820666140130205822>
- Cullen, M. R. (1987). The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occupational Medicine (Philadelphia, Pa.)*, 2(4), 655-661.
- D'Mello, C., Ronaghan, N., Zaheer, R., Dickey, M., Le, T., MacNaughton, W. K., ... Swain, M. G. (2015). Probiotics Improve Inflammation-Associated Sickness Behavior by Altering Communication between the Peripheral Immune System and the Brain. *Journal of Neuroscience*, 35(30), 10821-10830. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0575-15.2015>
- Dantoft, T. M., Elberling, J., Brix, S., Szecsi, P. B., Vesterhauge, S., & 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>
- Dantzer, R. (2001). Cytokine-Induced Sickness Behavior: Mechanisms and Implications. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933(1), 222-234. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05827.x>
- Dantzer, R. (2009). Cytokine, Sickness Behavior, and Depression. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 29(2), 247-264. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2009.02.002>
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 46-56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
- Dantoft, T. M., Elberling, J., Brix, S., Szecsi, P. B., Vesterhauge, S., & 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>
- Dantzer, R., & Kelley, K. W. (1989). Stress and immunity: An integrated view of relationships between the brain and the immune system. *Life Sciences*, 44(26), 1995-2008. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(89\)90345-7](https://doi.org/10.1016/0024-3205(89)90345-7)
- 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>
- Dimitrov, S., Besedovsky, L., Born, J., & Lange, T. (2015). Differential acute effects of sleep on spontaneous and stimulated production of tumor necrosis factor in men. *Brain, Behavior, and Immunity*, 47, 201-210. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.11.017>
- Dinareello, C. A., Renfer, L., & Wolff, S. M. (1977). Human leukocytic pyrogen: purification and development of a radioimmunoassay. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 74(10), 4624-4627.

- Dinarelo, C. A. (2000). Interleukin-18, a proinflammatory cytokine. *European Cytokine Network*, 11(3), 483-486.
- Domercq, M., Vazquez, N., & Matute, C. (2013). Neurotransmitter signaling in the pathophysiology of microglia. *Frontiers in cellular neuroscience*, 7, 49.
- Dunn, A. J., Wang, J., & Ando, T. (1999). Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 461, 117-127. https://doi.org/10.1007/978-0-585-37970-8_8
- Dunn, Adrian J. (2006). Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry. *Clinical Neuroscience Research*, 6(1-2), 52-68. <https://doi.org/10.1016/j.cnr.2006.04.002>
- Elenkov, I. J., Wilder, R. L., Chrousos, G. P., & Vizi, E. S. (2000). The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacological Reviews*, 52(4), 595-638.
- Elenkov, Iliia J., Iezzoni, D. G., Daly, A., Harris, A. G., & Chrousos, G. P. (2005). Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. *Neuroimmunomodulation*, 12(5), 255-269. <https://doi.org/10.1159/000087104>
- Engler, H., Benson, S., Wegner, A., Spreitzer, I., Schedlowski, M., & Elsenbruch, S. (2016). Men and women differ in inflammatory and neuroendocrine responses to endotoxin but not in the severity of sickness symptoms. *Brain, Behavior, and Immunity*, 52, 18-26. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.08.013>
- Erny, D., Hrabě de Angelis, A. L., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., ... Prinz, M. (2015). Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neuroscience*, 18(7), 965-977. <https://doi.org/10.1038/nn.4030>
- Fiedler, N., Maccia, C., & Kipen, H. (1992). Evaluation of chemically sensitive patients. *Journal of Occupational Medicine.: Official Publication of the Industrial Medical Association*, 34(5), 529-538.
- 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., & 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>
- Fletcher, M., Zeng, X., Barnes, Z., Levis, S., & Klimas, N. G. (2009). Plasma cytokines in women with chronic fatigue syndrome. *Journal of Translational Medicine*, 7(1), 96. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-7-96>
- Fonken, L. K., Frank, M. G., Kitt, M. M., Barrientos, R. M., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2015). Microglia inflammatory responses are controlled by an intrinsic circadian clock. *Brain, Behavior, and Immunity*, 45, 171-179. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.11.009>
- Gądek-Michalska, A., Spyrka, J., Rachwalska, P., Tadeusz, J., & Bugajski, J. (2013). Influence of chronic stress on brain corticosteroid receptors and HPA axis activity. *Pharmacological Reports*, 65(5), 1163-1175.

- Goldstein, B. I., Kemp, D. E., Soczynska, J. K., & McIntyre, R. S. (2009). Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(8), 1078.
- Goshen, I., & Yirmiya, R. (2009). Interleukin-1 (IL-1): A central regulator of stress responses. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 30(1), 30-45. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2008.10.001>
- Gosselin, D., & Rivest, S. (2007). Role of IL-1 and TNF in the brain: Twenty years of progress on a Dr. Jekyll/Mr. Hyde duality of the innate immune system. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(3), 281-289. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.12.004>
- Graveling, R. A., Pilkington, A., George, J. P., Butler, M. P., & 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>
- Green, M. A. (1985). Allergic to Everything-20th-Century Syndrome. *JAMA-Journal Of The American Medical Association*, 253(6), 842-842.
- Gupta, V. K., Paul, S., & Dutta, C. (2017). Geography, Ethnicity or Subsistence-Specific Variations in Human Microbiome Composition and Diversity. *Frontiers in Microbiology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01162>
- Habbas, S., Santello, M., Becker, D., Stubbe, H., Zappia, G., Liaudet, N., ... Pryce, C. R. (2015). Neuroinflammatory TNF α impairs memory via astrocyte signaling. *Cell*, 163(7), 1730-1741.
- Haroon, E., Raison, C. L., & Miller, A. H. (2012). Psychoneuroimmunology Meets Neuropsychopharmacology: Translational Implications of the Impact of Inflammation on Behavior. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 137-162. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.205>
- Heuser, G., Wodjani, A., & Heuser, S. (1992). Diagnostic markers in chemical sensitivity. In *Multiple chemical sensitivities: addendum to biologic markers in immunotoxicology* (p. 117-138). Washington DC.: National Academies Press.
- Hong, S., Beja-Glasser, V. F., Nfonoyim, B. M., Frouin, A., Li, S., Ramakrishnan, S., ... Stevens, B. (2016). Complement and Microglia Mediate Early Synapse Loss in Alzheimer Mouse Models. *Science (New York, N.Y.)*, 352(6286), 712-716. <https://doi.org/10.1126/science.aad8373>
- Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E. R., McCue, T., ... Mazmanian, S. K. (2013). The microbiota modulates gut physiology and behavioral abnormalities associated with autism. *Cell*, 155(7), 1451-1463. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.024>
- Iwata, M., Ota, K. T., & 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>
- Janeway Jr, C. A., & Medzhitov, R. (2002). Innate immune recognition. *Annual review of immunology*, 20(1), 197-216.
- Jones, K. A., & 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>
- Kadetoff, D., Lampa, J., Westman, M., Andersson, M., & Kosek, E. (2012). Evidence of central inflammation in fibromyalgia — Increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels. *Journal of Neuroimmunology*, 242(1-2), 33-38. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2011.10.013>

- Kawai, T., & Akira, S. (2010). The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature Immunology*, 11(5), 373-384. <https://doi.org/10.1038/ni.1863>
- Kettenmann, H., Hanisch, U.-K., Noda, M., & Verkhratsky, A. (2011). Physiology of microglia. *Physiological Reviews*, 91(2), 461-553. <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2010>
- Kim, Y.-K., & Maes, M. (2003). The role of the cytokine network in psychological stress. *Acta Neuropsychiatrica*, 15(03), 148-155. <https://doi.org/10.1034/j.1601-5215.2003.00026.x>
- Kipen, H., Fiedler, N., Maccia, C., Yurkow, E., Todaro, J., & Laskin, D. (1992). Immunologic evaluation of chemically sensitive patients. *Toxicology and Industrial Health*, 8(4), 125-135.
- Kirsten, T. B., Galvão, M. C., Reis-Silva, T. M., Queiroz-Hazarbassanov, N., & Bernardi, M. M. (2015). Zinc prevents sickness behavior induced by lipopolysaccharides after a stress challenge in rats. *PLoS One*, 10(3), e0120263. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120263>
- Kishimoto, T. (2005). INTERLEUKIN-6: From Basic Science to Medicine—40 Years in Immunology. *Annual Review of Immunology*, 23(1), 1-21. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115806>
- Kugelberg, E. (2014). Innate immunity: A wee protection. *Nature Reviews. Immunology*, 14(6), 359. <https://doi.org/10.1038/nri3688>
- Lacour, M., Zunder, T., Schmidtke, K., Vaith, P., & Scheidt, C. (2005). Multiple chemical sensitivity syndrome (MCS)--suggestions for an extension of the U.S. MCS-case definition. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 208(3), 141-151. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2005.01.017>
- Lange, T., Dimitrov, S., & Born, J. (2010). Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system: Sleep, rhythms, and immune functions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1193(1), 48-59. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05300.x>
- Lennartsson, A.-K., & Jonsdottir, I. H. (2011). Prolactin in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 36(10), 1530-1539. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.04.007>
- Levin, A. S., & Byers, V. S. (1987). Environmental illness: a disorder of immune regulation. *Occupational Medicine (Philadelphia, Pa.)*, 2(4), 669-681.
- Levine, Stephen A., & Reinhardt, J. H. (1983). Biochemical-pathology initiated by free radicals, oxidant chemicals, and therapeutic drugs in the etiology of chemical hypersensitivity disease. *Journal of Orthomolecular Psychiatry*, 12(3), 166-183.
- Linker, R., Gold, R., & Luhder, F. (2009). Function of neurotrophic factors beyond the nervous system: inflammation and autoimmune demyelination. *Critical Reviews in Immunology*, 29(1), 43-68.
- Ma, T., Hoeffler, C. A., Wong, H., Massaad, C. A., Zhou, P., Iadecola, C., ... Klann, E. (2011). Amyloid -Induced Impairments in Hippocampal Synaptic Plasticity Are Rescued by Decreasing Mitochondrial Superoxide. *Journal of Neuroscience*, 31(15), 5589-5595. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6566-10.2011>
- Maes, M., Berk, M., Goehler, L., Song, C., Anderson, G., Galecki, P., & Leonard, B. (2012). Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC Medicine*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-66>

- McCusker, R. H., & Kelley, K. W. (2013). Immune-neural connections: how the immune system's response to infectious agents influences behavior. *Journal of Experimental Biology*, 216(1), 84-98. <https://doi.org/10.1242/jeb.073411>
- McDermott, D. H., Yang, Q., Kathiresan, S., Cupples, L. A., Massaro, J. M., Keaney, J. F., Larson, M. G., Vasan, R. S., Hirschhorn, J. N., O'Donnell, C. J., Murphy, P. M., & Benjamin, E. J. (2005). CCL2 polymorphisms are associated with serum monocyte chemoattractant protein-1 levels and myocardial infarction in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 112(8), 1113-1120. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.543579>
- McDonald, B., Pittman, K., Menezes, G. B., Hirota, S. A., Slaba, I., Waterhouse, C. C. M., ... Kubes, P. (2010). Intravascular Danger Signals Guide Neutrophils to Sites of Sterile Inflammation. *Science*, 330(6002), 362-366. <https://doi.org/10.1126/science.1195491>
- McGovern, J. J., Lazaroni, J. A., Hicks, M. F., Adler, J. C., & Cleary, P. (1983). Food and Chemical Sensitivity: Clinical and Immunologic Correlates. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 109(5), 292-297. <https://doi.org/10.1001/archotol.1983.00800190014004>
- Meggs, W. J. (1992a). Immunological Mechanisms of Disease and the Multiple Chemical Sensitivity Syndrome. In *Multiple chemical sensitivities: addendum to biologic markers in immunotoxicology* (p. 155-169). National Academies Press.
- Meggs, W. J. (1992b). Multiple chemical sensitivities and the immune system (review). *Toxicology and Industrial Health*, 8(4), 203-214.
- Meggs, William J. (1993). Neurogenic inflammation and sensitivity to environmental chemicals. *Environmental health perspectives*, 101(3), 234.
- Meggs, William 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. <https://doi.org/10.1289/ehp.9510354>
- Meggs, William J. (1997). Hypothesis for induction and propagation of chemical sensitivity based on biopsy studies. *Environmental Health Perspectives*, 105(Suppl 2), 473.
- Meggs, William J. (1999). Mechanisms of allergy and chemical sensitivity. *Toxicology and Industrial Health*, 15(3-4), 331-338. <https://doi.org/10.1177/074823379901500307>
- Miller, C. S., & Prihoda, T. J. (1999). The Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicology and Industrial Health*, 15(3-4), 370-385.
- Milligan, E. D., & Watkins, L. R. (2009). Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(1), 23-36. <https://doi.org/10.1038/nrn2533>
- Mitchell, C. S., Donnay, A., Hoover, D. R., & Margolick, J. B. (2000). Immunologic parameters of multiple chemical sensitivity. *Occupational Medicine (Philadelphia, Pa.)*, 15(3), 647-665.
- Morgan, D. A., Ruscetti, F. W., & Gallo, R. (1976). Selective in vitro Growth of T Lymphocytes from Normal Human Bone Marrows. *Science, New Series*, 193(4257), 1007-1008.

- Nelson, L. H., Saulsbery, A. I., & Lenz, K. M. (2018). Small cells with big implications: Microglia and sex differences in brain development, plasticity and behavioral health. *Progress in Neurobiology*. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.09.002>
- O'Connor, J. C., McCusker, R. H., Strle, K., Johnson, R. W., Dantzer, R., & Kelley, K. W. (2008). Regulation of IGF-I function by proinflammatory cytokines: at the interface of immunology and endocrinology. *Cellular immunology*, 252(1-2), 91-110.
- Perdiguerro, E. G., & Geissmann, F. (2016). The development and maintenance of resident macrophages. *Nature Immunology*, 17(1), 2-8. <https://doi.org/10.1038/ni.3341>
- Pocock, J. M., & Kettenmann, H. (2007). Neurotransmitter receptors on microglia. *Trends in Neurosciences*, 30(10), 527-535. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.07.007>
- Raison, C. L., & Miller, A. H. (2011). Is Depression an Inflammatory Disorder? *Current Psychiatry Reports*, 13(6), 467-475. <https://doi.org/10.1007/s11920-011-0232-0>
- Randolph, T. G. (1954). Piromen in allergy. *The Medical Clinics of North America*, 11, 561-568.
- Randolph, T. G. (1956). The descriptive features of food addiction; addictive eating and drinking. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*, 17(2), 198-224.
- Randolph, T. G. (1962). Human ecology and susceptibility to the chemical environment. *Human Ecology and Susceptibility to the Chemical Environment*. Consulté à l'adresse <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19631401879>
- Randolph, T. G. (1964a). THE ECOLOGIC UNIT. I. *Hospital Management*, 97, 45-47.
- Randolph, T. G. (1964b). THE ECOLOGIC UNIT. II. *Hospital Management*, 97, 46-48.
- Rea, W. J., Bell, I. R., Suits, C. W., & Smiley, R. E. (1978). Food and chemical susceptibility after environmental chemical overexposure: case histories. *Annals of Allergy*, 41(2), 101-109.
- Rea, W. J., Johnson, A. R., Youdim, S., Fenyves, E. J., & Samadi, N. (1986). T- and B-lymphocyte parameters measured in chemically sensitive patients and controls. *Archives of Clinical Ecology*, Vol. IV, No. 1, 11-14.
- Rief, W., Hennings, A., Riemer, S., & Euteneuer, F. (2010). Psychobiological differences between depression and somatization. *Journal of Psychosomatic Research*, 68(5), 495-502. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.02.001>
- Rief, W., Nestoriuc, Y., von Lilienfeld-Toal, A., Dogan, I., Schreiber, F., Hofmann, S. G., ... Avorn, J. (2009). Differences in adverse effect reporting in placebo groups in SSRI and tricyclic antidepressant trials: a systematic review and meta-analysis. *Drug Safety*, 32(11), 1041-1056. <https://doi.org/10.2165/11316580-000000000-00000>
- Robb, R. J., & Greene, W. C. (1983). Direct demonstration of the identity of T cell growth factor binding protein and the Tac antigen. *The Journal of Experimental Medicine*, 158(4), 1332-1337.
- Rohleder, N., Wolf, J. M., & Wolf, O. T. (2010). Glucocorticoid sensitivity of cognitive and inflammatory processes in depression and posttraumatic stress disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(1), 104-114.
- Romagnani, S. (1996a). Th1 and Th2 in human diseases. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 80(3 Pt 1), 225-235.

- Romagnani, S. (1996b). Understanding the role of Th1/Th2 cells in infection. *Trends in Microbiology*, 4(12), 470-473.
- Rothwell, N. J., & Luheshi, G. N. (2000). Interleukin 1 in the brain: biology, pathology and therapeutic target. *Trends in Neurosciences*, 23(12), 618-625. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(00\)01661-1](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)01661-1)
- 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/rtp.1996.0072>
- Santoni, G., Cardinali, C., Morelli, M., Santoni, M., Nabissi, M., & 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>
- Segerstrom, S. C., & Miller, G. E. (2004). Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry. *Psychological Bulletin*, 130(4), 601-630. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.4.601>
- Shaftel, S. S., Griffin, W. S. T., & O'Banion, M. K. (2008). The role of interleukin-1 in neuroinflammation and Alzheimer disease: an evolving perspective. *Journal of Neuroinflammation*, 5(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-5-7>
- Simon, G. E., Daniell, W., Stockbridge, H., Claypoole, K., & Rosenstock, L. (1993). Immunologic, psychological, and neuropsychological factors in multiple chemical sensitivity. A controlled study. *Annals of internal medicine*, 119(2), 97-103.
- Skowera, A., Hotopf, M., Sawicka, E., Varela-Calvino, R., Unwin, C., Nikolaou, V., ... Peakman, M. (2004). Cellular Immune Activation in Gulf War Veterans. *Journal of Clinical Immunology*, 24(1), 66-73. <https://doi.org/10.1023/B:JOCI.0000018065.64685.82>
- Söderlund, J., Olsson, S. K., Samuelsson, M., Walther-Jallow, L., Johansson, C., Erhardt, S., ... Engberg, G. (2011). Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-1 β in bipolar disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 36(2), 114-118. <https://doi.org/10.1503/jpn.100080>
- Stellwagen, D., & Malenka, R. C. (2006). Synaptic scaling mediated by glial TNF- α . *Nature*, 440(7087), 1054-1059. <https://doi.org/10.1038/nature04671>
- Sternberg, E. M. (2006). Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nature Reviews Immunology*, 6(4), 318-328. <https://doi.org/10.1038/nri1810>
- Stowe, R. P., Peek, M. K., Cutchin, M. P., & Goodwin, J. S. (2010). Plasma Cytokine Levels in a Population-Based Study: Relation to Age and Ethnicity. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 65A(4), 429-433. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp198>
- Sugama, S., & Conti, B. (2008). Interleukin-18 and stress. *Brain Research Reviews*, 58(1), 85-95. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.11.003>
- Tay, T. L., Savage, J. C., Hui, C. W., Bisht, K., & Tremblay, M.-È. (2017). Microglia across the lifespan: from origin to function in brain development, plasticity and cognition: Microglia across the lifespan. *The Journal of Physiology*, 595(6), 1929-1945. <https://doi.org/10.1113/JP272134>

- Terr, A. I. (1986). Environmental illness. A clinical review of 50 cases. *Archives of Internal Medicine*, 146(1), 145-149.
- Terr, A. I. (1987). « Multiple chemical sensitivities: » immunologic critique of clinical ecology theories and practice. *Occupational Medicine (Philadelphia, Pa.)*, 2(4), 683-694.
- Terr, A. I. (1988). In vitro tests for immediate hypersensitivity. *Annual Review of Medicine*, 39, 135-145. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.39.020188.001031>
- Terr, A. I. (1993). Immunological issues in « multiple chemical sensitivities ». *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, 18(1), 54-60. <https://doi.org/10.1006/rtp.1993.1044>
- Terr, A. I. (1998). Multiple chemical sensitivities. In *Functional Somatic Syndromes: Etiology, Diagnosis and Treatment* (p. 202).
- Thrasher, J. D., Broughton, A., & Madison, R. (1990). Immune activation and autoantibodies in humans with long-term inhalation exposure to formaldehyde. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 45(4), 217-223. <https://doi.org/10.1080/00039896.1990.9940805>
- Tian, L., Hui, C. W., Bisht, K., Tan, Y., Sharma, K., Chen, S., ... Tremblay, M.-E. (2017). Microglia under psychosocial stressors along the aging trajectory: Consequences on neuronal circuits, behavior, and brain diseases. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 79, 27-39. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.01.007>
- Tong, L., Prieto, G. A., Kramar, E. A., Smith, E. D., Cribbs, D. H., Lynch, G., & Cotman, C. W. (2012). Brain-Derived Neurotrophic Factor-Dependent Synaptic Plasticity Is Suppressed by Interleukin-1 via p38 Mitogen-Activated Protein Kinase. *Journal of Neuroscience*, 32(49), 17714-17724. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1253-12.2012>
- van Beijnum, J. R., Buurman, W. A., & Griffioen, A. W. (2008). Convergence and amplification of toll-like receptor (TLR) and receptor for advanced glycation end products (RAGE) signaling pathways via high mobility group B1 (HMGB1). *Angiogenesis*, 11(1), 91-99. <https://doi.org/10.1007/s10456-008-9093-5>
- Veldhoen, M., Uyttenhove, C., Van Snick, J., Helmby, H., Westendorf, A., Buer, J., ... Stockinger, B. (2008). Transforming growth factor- β 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nature immunology*, 9(12), 1341.
- Vitkovic, L., Konsman, J. P., Bockaert, J., Dantzer, R., Homburger, V., & Jacque, C. (2000). Cytokine signals propagate through the brain. *Molecular Psychiatry*, 5(6), 604-615. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000813>
- Wagner, U., Gais, S., Haider, H., Verleger, R., & Born, J. (2004). Sleep inspires insight. *Nature*, 427(6972), 352-355. <https://doi.org/10.1038/nature02223>
- Weber, M. S., Hemmer, B., & Cepok, S. (2011). The role of antibodies in multiple sclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1812(2), 239-245. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.06.009>
- Whistler, T., Fletcher, M. A., Lonergan, W., Zeng, X.-R., Lin, J.-M., LaPerriere, A., ... Klimas, N. G. (2009). Impaired immune function in Gulf War Illness. *BMC Medical Genomics*, 2(1). <https://doi.org/10.1186/1755-8794-2-12>
- Wills-Karp, M. (2004). Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Immunological Reviews*, 202(1), 175-190. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2004.00215.x>

Wohleb, E. S., Franklin, T., Iwata, M., & 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>

Wohleb, E. S., McKim, D. B., Sheridan, J. F., & Godbout, J. P. (2015). Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior. *Frontiers in Neuroscience*, 8.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00447>

Yirmiya, R., & Goshen, I. (2011). Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(2), 181-213.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.015>

Annexe 1

Types de réactions immunopathologiques

Les réactions immunologiques en cause ont été classées en quatre types schématiques principaux.

1. Type I (anaphylactique)

Une réaction anaphylactique fait intervenir des immunoglobulines de type E (IgE aussi appelées réagines). Ces IgE peuvent se fixer sur des récepteurs localisés sur la membrane des mastocytes et des basophiles, provoquant leur dégranulation. L'histamine et la sérotonine figurent parmi les médiateurs libérés. La réaction peut être localisée (rhume des foins, rhinite spasmodique, asthme) ou généralisée (choc anaphylactique).

2. Type II (cytotoxique)

La cytolyse observée dans ce type de réaction immunopathologique est expliquée par une activation du complément. Seules les IgG et les IgM fixant le complément peuvent provoquer, en présence d'antigène, son activation. Les anémies hémolytiques auto-immunes, par exemple, sont caractérisées par la lyse des hématies lorsqu'un antigène est reconnu à tort comme étranger par un « auto-anticorps ». Dans l'incompatibilité fœto-maternelle, ce sont les anticorps de la mère (« isoanticorps ») qui se fixent sur les hématies du fœtus portant un antigène rhésus afin de provoquer leur lyse.

3. Type III (à complexes immuns)

Les complexes antigènes-anticorps sont normalement éliminés de la circulation. Lorsqu'ils précipitent, ils provoquent localement un phénomène inflammatoire caractérisé, du point de vue anatomopathologique, par une nécrose fibrinoïde des parois vasculaires. La présence dans le courant circulatoire de nombreux complexes immuns provoque la « maladie sérique », observée chez des animaux de laboratoire chez qui des injections répétées d'antigènes sont réalisées. Chez l'homme, la précipitation de complexes immuns a été incriminée dans la physiopathologie de certaines glomérulonéphrites, du lupus érythémateux disséminé et de la panartérite noueuse. Un déficit héréditaire de l'un des facteurs précoces du complément peut être à l'origine d'un défaut de solubilisation des complexes immuns.

4. Type IV (cellulaire ou « retardée »)

L'immunité cellulaire intervient dans de nombreuses réactions de défense contre des organismes intracellulaires (par exemple les virus). Elle est aussi à l'œuvre dans la pathophysiologie de la toxoplasmose, de la tuberculose, de la lèpre et de la syphilis. C'est le phénomène qui est le plus souvent en cause lors d'un rejet de greffe. Les dermatites de contact sont généralement provoquées par ce type de réaction.

Chapitre 7

Hypothèse de la perturbation de l'homéostasie oxydative de l'organisme

Table des matières chapitre 7

Liste des figures.....	287
7 Hypothèse de la perturbation de l'homéostasie oxydative de l'organisme.....	289
7.1 Introduction.....	289
7.1.1 Théorie à la base de cette hypothèse.....	289
7.1.2 Stress oxydant et maladies.....	290
7.1.3 Méthodologie suivie pour l'analyse du lien entre SO et SCM.....	291
7.2 Stress oxydant : résumé des principaux concepts.....	292
7.2.1 ERO/ERN.....	293
7.2.2 Stress oxydant : définition.....	294
7.2.3 Mécanismes de production et d'inactivation des ERO/ERN.....	297
7.2.4 Quelques commentaires en lien avec la production de ERO et de ERN.....	303
7.3 Relation entre l'activité du système immunitaire et le SO ainsi que les impacts potentiels sur les divers systèmes de l'organisme.....	304
7.3.1 Analyse des éléments de la figure 3.....	307
7.4 Diverses approches utilisées en recherche et en clinique pour mesurer le stress oxydant et ses impacts potentiels sur la santé.....	310
7.4.1 Mesure indirecte des pro-oxydants.....	310
7.4.2 Mesure des antioxydants enzymatiques et non enzymatiques.....	310
7.4.3 Mesure des produits générés lors des dommages oxydatifs induits par les pro-oxydants.....	311
7.5 Analyse des études qui ont cherché à vérifier la validité de l'hypothèse d'un lien entre le syndrome SCM et une altération de l'homéostasie oxydative chez des humains affectés par ce syndrome.....	311
7.5.1 Résumé des théories élaborées par les auteurs à l'origine de cette hypothèse.....	312
7.6 Analyse des études épidémiologiques et expérimentales conçues pour tester l'hypothèse d'un lien causal entre le syndrome SCM et la perturbation de l'homéostasie oxydative de l'organisme.....	317
7.7 Bibliographie.....	327

Liste des figures

Figure 1	Classification du degré de stress oxydant chez l'humain en fonction de l'état de santé.....	295
Figure 2	Schéma résumant les principales espèces réactives dérivées de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERN) ainsi que les enzymes impliquées dans leur production et leur inactivation, qui sont recrutées dans des conditions physiologiques normales et en état de stress	298
Figure 3	Représentation schématique des relations entre l'activité du SI, le SO et les impacts sur diverses molécules jouant un rôle important dans le fonctionnement des divers systèmes de l'organisme	306
Figure 4	Mécanisme décrivant le cercle vicieux NO/ ONOO – impliquant 6 boucles de rétroaction positive (1-6)	315

7 Hypothèse de la perturbation de l'homéostasie oxydative de l'organisme

7.1 Introduction

7.1.1 THÉORIE À LA BASE DE CETTE HYPOTHÈSE

Selon les tenants de cette hypothèse, certaines personnes posséderaient, sur le plan métabolique/biochimique, des caractéristiques qui les rendent vulnérables à développer une sensibilité aux substances chimiques, qui provoquerait alors une réponse toxique à des doses tolérées par la majorité de la population (Levine et Reinhardt, 1983; Galland, 1987; Pall et Satterlee, 2001; Pall, 2001, 2002, 2003, 2005, 2007, 2009; Pall et Anderson, 2004; De Luca *et al.*, 2010, 2014, 2015; Belpomme *et al.*, 2015). Chez ces personnes, l'exposition chronique à de faibles doses de substances chimiques, ou à leurs métabolites, entraînerait une perturbation de l'homéostasie oxydative de l'organisme en causant un excès d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERN), et une réaction inflammatoire qui induirait un stress oxydant (SO) chronique dans 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 enzymes et molécules qui altéreraient le fonctionnement normal de divers cellules et tissus de l'organisme.

Pour ces auteurs, le syndrome SCM serait initié par une surexposition de courte durée à une substance chimique spécifique qui induirait un SO qui, par la suite, serait maintenu chroniquement par des expositions sporadiques à de très faibles doses de diverses substances chimiques similaires ou différentes. Les doses qui provoqueraient des symptômes chez les sujets souffrant de ce syndrome seraient généralement bien inférieures à celles pour lesquelles des effets toxiques ont été documentés chez l'humain. Avec le temps, la sensibilité s'amplifierait et s'étendrait graduellement à un nombre de plus en plus élevé de substances chimiques différentes. Toutefois, dans les études épidémiologiques de type descriptif, la proportion des sujets capables de précisément identifier un épisode d'exposition chimique comme facteur ayant déclenché leur SCM est rarement supérieure à 30 % (voir chapitre 3 « Épidémiologie de la SCM »).

Plusieurs auteurs suggèrent qu'une telle altération de l'homéostasie oxydative de l'organisme puisse être la cause de plusieurs affections chroniques qui ont en commun plusieurs symptômes avec la SCM (Pall et Satterlee, 2001; Pall, 2001, 2002, 2003, 2007, 2009; De Luca *et al.*, 2015; Saito *et al.*, 2005; Palmquist *et al.*, 2013). Ils font principalement référence aux syndromes de fatigue chronique (SFC), de stress post-traumatique (SSPT), à la fibromyalgie (FM) et au syndrome d'hypersensibilité aux champs électromagnétiques (HCEM), toutes des affections dont l'étiologie n'est pas clairement identifiée malgré les nombreuses hypothèses soulevées. De plus, plusieurs auteurs indiquent qu'il existe une comorbidité importante entre ces syndromes (Buchwald et Garrity, 1994; Ziem et McTamney, 1997; Bell *et al.*, 1998; Miller, 1996, 2001; Pall, 2001, 2007; Pall, 2009; Saito *et al.*, 2005; Palmquist *et al.*, 2013; Yunus, 2007; Korkina *et al.*, 2009; De Luca *et al.*, 2014; Dantoft *et al.*, 2014). Par exemple, une proportion importante de sujets souffrant du SSPT, du SFC, ou encore de FM disent avoir développé une hypersensibilité aux substances chimiques. Ainsi, chez un même individu, au cours de l'évolution temporelle de l'une ou l'autre de ces affections, des manifestations spécifiques d'une autre affection, et même à plusieurs autres, s'ajoutent à la première. De plus, parmi les symptômes et les problèmes de santé rapportés par les sujets atteints de ces affections, de nombreux symptômes sont reliés au système nerveux - ex. : anxiété chronique, dépression, état de panique, phobie, fatigue, troubles du sommeil, céphalées, difficulté de concentration et troubles de la mémoire (Buchwald et Garrity, 1994; Bell *et al.*, 1998; Csef, 1999; Pall, 2001, 2009). Ces observations

ont amené ces auteurs à suggérer la présence d'une cause biologique commune. Entre autres, Pall (2001, 2002, 2003, 2007, 2009) et Pall et Satterlee (2001) proposent l'occurrence d'un mécanisme biologique commun à ces affections, qui impliquerait l'induction et le maintien d'un SO. Il existe également une comorbidité élevée entre ces différentes affections et le syndrome d'HCEM.

7.1.2 STRESS OXYDANT ET MALADIES

Depuis le début des années 2000, le lien entre le SO et la maladie (faisant notamment intervenir l'inflammation qui est présente dans toutes les maladies par l'activation des cellules immunitaires qui produisent les cytokines) représente l'un des champs de recherches les plus actifs en médecine et en biologie. Voici une liste, probablement incomplète, des maladies et problèmes de santé associés au SO avec quelques références :

- **Maladies infectieuses** (Wrenger *et al.*, 2013).
- **Maladies cardiovasculaires** (Madamanchi et Runge, 2013; Li H. *et al.*, 2013; Pall, 2014; Patel, 2016); athérosclérose (Lee *et al.*, 2013), hypertension essentielle (Tandon *et al.*, 2005).
- **Maladies dégénératives** : Alzheimer (Cai *et al.*, 2011; Ma *et al.*, 2011), sclérose latérale amyotrophique, maladie de Creutzfeldt-Jakob, sclérose en plaques (Gilgun-Sherki *et al.*, 2004), Parkinson (Hwang, 2013), glaucome (McBean *et al.*, 2015) et dégénérescence maculaire liée à l'âge (Jia *et al.*, 2011).
- **Épilepsie** (Shin *et al.*, 2011; Hwang, 2013; McBean *et al.*, 2015).
- **Syndrome métabolique** : hyperglycémie, hypertension, obésité viscérale, hypertriglycéridémie et faible concentration en HDL (high-density lipoprotein cholesterol (Armutcu *et al.*, 2008).
- **Diabète** (Giacco et Brownlee, 2010).
- **Ostéoporose** postménopause (Ozgoçmen *et al.*, 2007).
- **Autisme** (Zoroglu *et al.*, 2004).
- **Arthrite rhumatoïde** (Chandankhede et Gupta_2013), **lupus érythémateux** (Ames *et al.*, 1999).
- **Cancers** (Bakan *et al.*, 2003; Kaynar *et al.*, 2005; Klaunig et al_2010);
- **Troubles de l'humeur** et problèmes neuropsychiques et psychiatriques :
 - trouble obsessionnel compulsif (Kuloglu *et al.*, 2002a; Ozcan *et al.*, 2004; Ozdemir *et al.*, 2009; Patel *et al.*, 2015; Siwek *et al.*, 2013).
 - trouble panique (Herken *et al.*, 2006; Kuloglu *et al.*, 2002b).
 - dépression (Bilici *et al.*, 2001; Khanzode *et al.*, 2003; Ozcan *et al.*, 2004; Sarandol *et al.*, 2007; Herken *et al.*, 2007; Szuster-Ciesielska *et al.*, 2008; Palta *et al.*, 2014; Seo *et al.*, 2012; Siwek *et al.*, revue 2013).
 - maladie bipolaire (Gergerlioglu *et al.*, 2007; Selek *et al.*, 2008).
 - schizophrénie (Akyol *et al.*, 2002; Patel *et al.*, 2017).
 - phobie sociale (Atmaca *et al.*, 2008).
 - stress chronique (Schiavone *et al.*, 2013; Vida *et al.*, 2014).
 - anxiété (Hovatta *et al.*, 2005; Bouayed *et al.*, 2009; Matsushita *et al.*, 2010; Vida *et al.*, 2014).
 - trouble de somatisation (Bell *et al.*, 1998; Euteneuer *et al.*, 2012).

- Trouble du sommeil (Badran et al., 2015; Kara et al., 2012).
- Syndrome du côlon irritable (Mete et al., 2013).
- **Syndrome de stress post-traumatique (SSPT)** (Alta'ee et al., 2012; Voicehovskis et al., 2012; Wilson et al., 2013; Wilson et al., 2014; Miller et Sadeh, 2014).
- **Migraine chez les jeunes** (Boćkowski et al., 2008).
- **Acné vulgaire** (Sarici et al., 2010).
- **Syndrome de fatigue chronique - SFC** (Manuel y Keenoy et al., 2000; Kennedy et al., 2005; Richards et al., 2007; Moolman, 2014).
- **Fibromyalgie - FM** (Ozgocmen et al., 2006).
- **Syndrome de sensibilité chimique multiple - SCM** (De Luca et al., 2010, 2014, 2015; Belpomme et al., 2015).
- Syndrome d'hypersensibilité aux champs électromagnétiques - HCEM (De Luca et al., 2014; Belpomme et al., 2015).

À cette liste vient s'ajouter l'observation d'un lien entre le **vieillessement** en tant que tel et le SO (Jones, 2006; Vida et al., 2014; Jones, 2015).

Cette liste contient les syndromes de SCM, SFC, FM SSPT et d'HCEM pour lesquels les auteurs cités plus haut suspectent une étiologie commune et où, selon eux, le SO serait directement impliqué et pourrait même en constituer la cause principale. Pour le syndrome d'HCEM, Pall (2013) suggère le recrutement d'un mécanisme différent de celui qu'il propose pour les affections énumérées précédemment, mais même dans le HCEM, le mécanisme proposé mettrait en cause la production d'un SO. De son côté, De Luca et al. (2014) n'éliminent pas cette possibilité d'un mécanisme commun entre le HCEM et ces autres affections. Similairement, Belpomme et al. (2015) proposent aussi un mécanisme commun pour les syndromes de SCM et d'HCEM. Il faut noter que l'étude de Belpomme et al. (2015) est analysée dans le chapitre « Hypothèse : SCM et neuroinflammation ».

7.1.3 MÉTHODOLOGIE SUIVIE POUR L'ANALYSE DU LIEN ENTRE SO ET SCM

Dans le présent chapitre, le contenu des articles où l'hypothèse d'un lien causal entre SO et SCM fut soulevée sera analysé (Levine et Reinhart., 1983; Galland, 1987; Pall et Satterlee, 2001; Pall, 2001, 2002; 2003, 2005, 2007, 2009; Pall et Anderson, 2004; De Luca et al., 2010, 2014, 2015).

De ces auteurs, seuls Galland (1987) et De Luca et al. (2010, 2014, 2015) ont effectué des mesures d'indicateurs biologiques visant à évaluer la présence d'un SO chez des groupes de sujets identifiés comme souffrant du syndrome SCM par rapport à des groupes témoins.

Il a été indiqué plus tôt qu'une association a été observée entre la présence d'un SO et divers troubles de l'humeur et problèmes neuropsychiques ou psychiatriques, tels l'anxiété, le stress chronique, la dépression, le troubles panique et la détresse psychologique (voir plus haut : section 7.1.2 SO et maladies). Compte tenu de la présence d'une importante comorbidité entre le SCM et les syndromes SFC, SSPT, HCEM et FM, ainsi qu'aux divers troubles de l'humeur et problèmes neuropsychiques ou psychiatriques énumérés ci-dessus, ces études seront analysées afin de vérifier si la cause de la présence d'un SO a été identifiée dans ces pathologies. Par la suite, nous vérifierons si les indicateurs biologiques mesurés dans ces études sont les mêmes que ceux mesurés par Galland (1987) et De Luca et al. (2010, 2014, 2015). Dans l'affirmative, les résultats de ces études

seront comparés pour vérifier s'il existe des similitudes ou des différences dans la variation des valeurs de ces indicateurs biologiques.

Finalement, une analyse globale de l'ensemble de ces études humaines sur le sujet sera réalisée. L'objectif d'une telle démarche est de chercher à obtenir des éléments qui pourraient nous aider à juger de la plausibilité d'un lien causal entre le développement et le maintien du syndrome SCM et une perturbation de l'homéostasie oxydative par des substances chimiques aux doses tolérées dans la population générale et considérées comme non dommageables pour l'humain selon la littérature scientifique en toxicologie et en épidémiologie. Mais, avant de présenter et d'analyser ces travaux, il apparaît essentiel d'introduire d'abord les concepts scientifiques à la base du SO, soit :

- Les principaux éléments des familles de molécules réactives (ERO/ERN) impliquées dans la production d'un SO, leur origine et leurs sources de production.
- Les principaux mécanismes de défense (antioxydants) et d'adaptation (signalisation) utilisés par notre organisme pour maintenir l'homéostasie oxydative de nos cellules, tissus et organes, ou la rétablir lorsqu'elle est perturbée.
- Les facteurs qui contribuent au développement d'un SO où l'interrelation entre le SO et l'inflammation sera abordée.
- Les principaux paramètres biologiques mesurés en recherche et en clinique pour évaluer la présence d'un SO ainsi que ses effets sur l'organisme humain et sur celui d'autres espèces de mammifères qui ont fait l'objet de recherches expérimentales en appui aux études chez l'humain.

La description commentée de ces concepts a pour but d'aider le lecteur à comprendre l'analyse des études, qui sera réalisée par la suite.

7.2 Stress oxydant : résumé des principaux concepts

L'oxygène (O₂) est au centre d'un paradoxe, car, d'une part, il est un élément essentiel à la vie, mais, d'autre part, il génère aussi des ERO/ERN, que l'on nomme molécules pro-oxydantes, ou *pro-oxydants*. Les ERO/ERN participent à des réactions d'oxydoréduction⁷⁶ physiologiquement indispensables, mais qui, dans certaines conditions, peuvent également devenir nuisibles. Elles peuvent causer des dommages aux cellules, en altérer le fonctionnement ou même causer leur mort et contribuer par le fait même au développement de nombreuses maladies (voir la liste au début de ce chapitre, section 7.1.2 – Stress oxydant et maladies). Pour prévenir les effets délétères que ces composés pourraient potentiellement exercer, les organismes vivants ont développé au cours de l'évolution un système de défense sophistiqué (faisant principalement intervenir les antioxydants) lequel, dans certaines conditions, peut se trouver surchargé temporairement ou chroniquement.

En outre, plusieurs ERO et ERN sont impliquées dans des processus physiologiques divers et complexes utiles à l'organisme. Par exemple, elles sont utilisées directement comme mécanisme de défense contre diverses agressions biologiques, physiques et psychologiques. Elles sont également

⁷⁶ Une *réaction d'oxydoréduction* est une réaction qui implique un échange d'électrons entre des molécules réactives. Elle met en jeu deux couples redox (réduction/oxydation). Elle consiste en un transfert d'un ou de plusieurs électron(s) du réducteur de l'un des couples à l'oxydant de l'autre couple. Un réducteur est une espèce susceptible de donner un ou plusieurs électron(s). Un oxydant est une espèce susceptible de capter un ou plusieurs électron(s). L'électron est donc l'élément réactif de la réaction. Tous les électrons cédés par le réducteur du premier couple sont captés par l'oxydant du deuxième couple. Au cours de l'échange d'électrons, la molécule donneuse d'électron(s) s'oxyde, tandis que l'autre se réduit ou encore que le niveau d'oxydation de la première s'élève en même temps que celui de la deuxième s'abaisse. De nombreuses réactions chimiques dans les cellules sont de type oxydoréduction et sous des conditions physiologiques, les cellules maintiennent un équilibre dynamique entre la production et l'élimination de ERO/ERN par l'intermédiaire de ce type de réactions.

impliquées dans le maintien de l'homéostasie cellulaire : signalisation pour réguler la transcription de l'ADN et l'expression génique/protéique, permettant ainsi divers processus vitaux tels que la division cellulaire, l'apoptose, la dilatation des vaisseaux sanguins ainsi que la modulation de la neuroplasticité incluant le phénomène de potentialisation à long terme qui dépend de l'activation des récepteurs NMDA (Kishida *et al.*, 2005; Nelson *et al.*, 2006a, 2006b; Pacher *et al.*, 2007; Bedard et Krause, 2007; Fialkow *et al.*, 2007; Huddleston *et al.*, 2008; Winterbourn, 2008; Girouard *et al.*, 2009; Sorce et Krause, 2009; Sorce *et al.*, 2010; Forman *et al.*, 2010; Massaad et Klann, 2011; Roe et Ren, 2012; Seo *et al.*, 2012; Li Nanxin *et al.*, 2011; Li H *et al.*, 2013; Li H. et Förstermann, 2013; Schiavone *et al.*, 2013; DePasquale, 2014).

7.2.1 ERO/ERN

Les pro-oxydants sont regroupés en deux grandes familles de molécules, soit la famille des ERO⁷⁷ et celle des ERN.

7.2.2 ERO

Les ERO (espèces réactives de l'oxygène, traduit de l'expression anglaise ROS pour « reactive oxygen species ») sont des petites molécules dérivées de l'oxygène (O₂), rendues chimiquement très réactives par la présence d'électrons de valence non appariés sur leur orbite externe, incluant les radicaux de l'oxygène tels que le superoxyde (O₂^{•-})⁷⁸, l'hydroxyle (•OH), le peroxyde (RO₂•) et l'alkoxyde (RO•) et certains agents oxydants non radicaux tels que le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), l'acide hypochloreux (HOCl), l'ozone (O₃), l'oxygène singulet (¹O₂). Ces agents non radicaux dérivés de l'O₂ possèdent un potentiel réactif important soit en agissant directement sur les constituants cellulaires ou soit en produisant des radicaux encore plus réactifs.

7.2.3 ERN

Les ERN (espèces réactives de l'azote, traduit de l'expression anglaise RNS pour « Reactive Nitrogen Species ») sont des oxydants réactifs qui contiennent de l'azote (N). Sur le plan biologique, les molécules d'intérêt qui appartiennent à cette classe de composés sont l'oxyde nitrique (NO•), le peroxyde d'azote (ONOO⁻) et le dioxyde d'azote (NO₂•). Ces ERN sont des oxydants qui, en plus de l'azote, requièrent la présence d'oxygène pour exercer leur action, l'oxygène servant d'élément oxydant (capteur d'électrons) dans ces molécules. En réalité, il serait plus adéquat de les nommer « espèces réactives oxygénées azotées (ERON) ». Mais, par convention, la distinction est la suivante : le symbole ERO désigne toutes les espèces oxygénées activées non azotées alors que le symbole ERN désigne les espèces oxygénées azotées.

⁷⁷ La notion de substances réactives est souvent associée à la notion de radicaux libres. Cependant, cette appellation entretient une confusion concernant les notions de réactivité et de radical. En effet, les ERO sont des molécules réactives comprenant des espèces radicalaires et non radicalaires. Un radical est un atome ou une molécule possédant un ou plusieurs électron(s) non apparié(s) sur une orbitale atomique ou moléculaire.

⁷⁸ Afin de démontrer le caractère radicalaire de certaines molécules réactives, les chimistes représentent l'électron célibataire d'une molécule en ajoutant un • à la formule représentant la molécule : par exemple, en écrivant O₂^{•-} pour l'anion superoxyde ou NO• pour l'oxyde d'azote (*nitric oxide* en anglais).

7.2.4 STRESS OXYDANT : DÉFINITION

7.2.4.1 Première définition du SO

a) Gutteridge (1995)

Gutteridge (1995) proposait la définition suivante : « *Le stress oxydant (SO) se définit comme étant une perturbation de l'état d'équilibre qui existe entre les niveaux de pro-oxydants et d'antioxydants en faveur des pro-oxydants* » (traduction libre par les auteurs de ce document).

Gutteridge (1995) indiquait qu'un état de SO pouvait être causé par un accroissement de la production de pro-oxydants ou par une détérioration de l'efficacité des systèmes de défense antioxydante (enzymatiques et non enzymatiques) à neutraliser ou à éliminer les pro-oxydants en excès, ou par une combinaison de ces deux processus.

b) Jones (2006)

Jones (2006), après avoir analysé divers mécanismes impliqués dans le contrôle des réactions d'oxydoréduction jouant un rôle clé dans le fonctionnement normal des cellules, et sur la base de l'observation d'une incohérence entre diverses études publiées sur le lien entre SO et maladies, concluait que le SO n'était pas adéquatement défini par un déséquilibre entre les niveaux de pro-oxydants et d'antioxydants. Il démontra l'importance de quantifier les paramètres biologiques impliqués dans les processus d'oxydoréduction avant de conclure en un état de SO. Il proposa donc de redéfinir le stress oxydant comme suit : « *D'un point de vue mécanistique, le SO est mieux défini par une perturbation de la signalisation et du contrôle du système d'oxydoréduction* ». (Jones, 2006) (traduction libre par les auteurs du document).

Afin de combler l'absence de méthode pour détecter un état de SO au niveau individuel, Jones (2006) proposa une approche qui (s'appuie sur l'analyse de la variation de l'état d'oxydation (potentiel d'oxydoréduction ou potentiel redox⁷⁹) des couples GSH/GSSG (glutathion/glutathion bisulfuré) et Cys/CySS (cystéine/cystine) dans le plasma sanguin d'un groupe de fumeurs et d'un groupe de non-fumeurs âgés de 44 à 85 ans. Dans le couple GSH/GSSG, GSH est la forme réduite du glutathion alors que GSSG est sa forme oxydée; tandis que dans le couple Cys/CySS, Cys est la forme réduite de la cystéine et CySS est sa forme oxydée. Lorsque les niveaux des formes oxydées de ces couples augmentent au détriment des niveaux des formes réduites, la valeur des rapports diminue. Ainsi, les valeurs de ces rapports peuvent servir d'indicateur de l'état d'oxydoréduction des cellules et des liquides extracellulaires.

Dans cet article, Jones (2006) proposa un critère pour établir un état de SO au niveau individuel en utilisant la variation du potentiel redox⁸⁰ de ces couples. Les critères obtenus sont un seuil de -119 mV pour GSH/GSSG redox et un seuil de -62 mV pour Cys/CySS redox, correspondant à 2 écarts-types (environ +18 mV pour les deux couples) au-dessus des valeurs moyennes observées chez de jeunes adultes non-fumeurs en santé qui étaient égales à -80 mV pour le couple GSH/GSSG et à -140 mV pour le couple Cys/CySS. Dans cette cohorte, tous les non-fumeurs et diabétiques âgés de plus de 45 ans, les sujets en chimiothérapie, les sujets présentant une diminution irréversible de la perfusion du myocarde (insuffisance cardiaque) et les sujets ayant un épaississement de la

⁷⁹ Le potentiel d'oxydoréduction – en abrégé potentiel redox – est une grandeur [thermodynamique](#) qui mesure le pouvoir oxydant ou réducteur d'un système redox. Plus un système est oxydant, c'est-à-dire plus il est apte à se réduire en captant des électrons, plus son potentiel d'oxydoréduction est élevé. Plus il est réducteur et a tendance à céder des électrons, et plus son potentiel redox est bas. C'est en quelque sorte une approximation de l'équilibre antioxydant/oxydant.

⁸⁰ Dans l'étude de Jones (2006), les valeurs de l'état d'oxydation sont définies par le potentiel redox des couples GSH/GSSG et Cys/CySS dans le plasma, exprimé en mV et établi en utilisant l'équation de Nernst.

paroi des carotides étaient exclus, puisqu'ils dépassaient ces valeurs pour l'un des 2 couples. Le résumé des résultats de cette analyse est présenté à la figure 1 ci-dessous.

Figure 1 Classification du degré de stress oxydant chez l'humain en fonction de l'état de santé

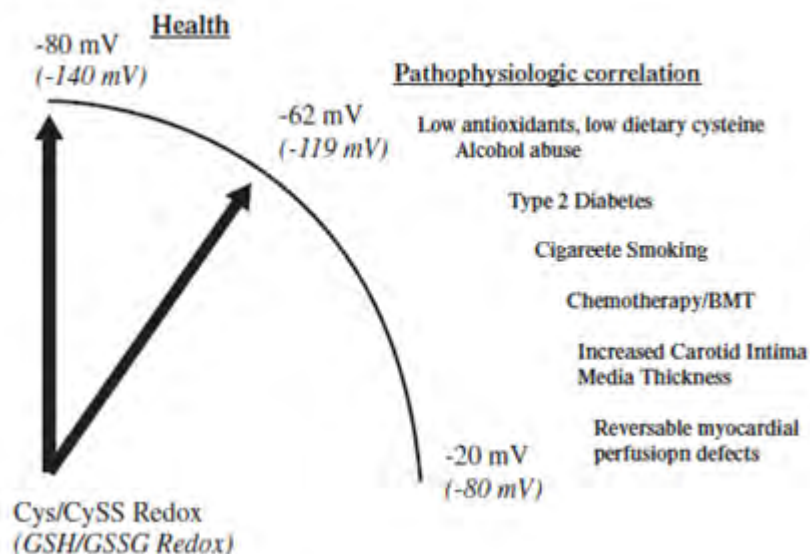


Figure tirée de Jones (2006), figure 3.

Note : À ce jour, il n'y a pas de méthode quantitative de disponible pour caractériser les individus souffrant de stress oxydant; des études systématiques permettant de le faire sont donc requises. Pour amorcer la discussion, il faut considérer comme souffrant de stress oxydant les individus présentant un état d'oxydation supérieur à celui de jeunes individus en santé par au moins 2 écarts-types. Cela correspondrait à 119 mV pour GSH/GSSG redox et un seuil de -62 mV pour Cys/CySS redox selon une petite étude réalisée chez des individus âgés de 25 à 35 ans. La chimiothérapie, le diabète de type II et le tabagisme ont été associés à une oxydation de GSH et de Cys. Des données récentes ont aussi montré que les signes précoces de maladies cardiovasculaires sont également associés à une oxydation de GSH ou de Cys.

Jones (2006) a également observé une corrélation entre l'augmentation de l'oxydation de ces paramètres et l'accroissement de l'âge. Compte tenu du nombre limité de sujets dans sa cohorte, il conclut son article en indiquant que l'approche qu'il propose devrait être validée avec un plus grand nombre de sujets avant d'être appliquée en clinique. Bien que cette approche ait apparu comme étant une voie prometteuse pour l'avenir, elle n'a pas été utilisée dans les autres études analysées pour le présent projet. En effet, De Luca *et al.* (2014) évaluèrent le rapport GSH/GSSG, sans calculer le potentiel redox comme l'a fait Jones (2006). Comme indiqué plus tôt, ce rapport sert d'indicateur de l'état d'oxydoréduction des cellules et des liquides extracellulaires au même titre que le calcul du potentiel redox.

c) Trachootham *et al.* (2007)

Trachootham *et al.* (2007) indiquent que notre organisme produit des EOR/ERN en permanence et que sous des conditions physiologiques normales, chez un sujet en santé, il existe un état d'équilibre dynamique entre la production de pro-oxydants et celle d'antioxydants. Selon eux, à des concentrations cellulaires modérées, les EOR/ERN s'incorporent dans la structure des macromolécules d'une manière réversible. De telles modifications réversibles jouent un rôle clé dans la régulation des mécanismes qui sous-tendent le fonctionnement normal de nos cellules. Mais lorsque les EOR/ERN sont produites en trop grande quantité, comme c'est le cas lors de désordres

inflammatoires, les mécanismes de régulation ne suffisent plus. Il y a alors un déséquilibre redox de la balance pro-oxydants/antioxydants qui peut conduire à un état de SO susceptible de causer des dommages oxydatifs irréversibles aux lipides, protéines et à l'ADN, et conséquemment d'altérer le fonctionnement normal de notre organisme (Trachootham *et al.*, 2007).

d) Cakmakoglu *et al.* (2011)

Cakmakoglu *et al.* (2011) expliquent que les cellules ont la capacité de réparer des altérations induites par des ERO/ERN. Par exemple, elles peuvent réparer les bases oxydées de l'ADN en faisant intervenir plusieurs enzymes en cascade. Ceci suggère que tant que ces mécanismes de réparation ne sont pas saturés, les molécules d'ADN altérées seront réparées. En réponse à des dommages cellulaires, les mécanismes de signalisation par diverses ERO/ERN peuvent en outre induire l'apoptose des cellules altérées, ainsi que la genèse de nouvelles cellules.

7.2.4.2 Seconde définition du SO

Sur le plan clinique et en accord avec les observations de Jones (2006), de Trachootham *et al.* (2007) et de Cakmakoglu *et al.* (2011), le SO se définirait comme suit :

Le SO est un processus par lequel la cellule ne peut plus contrôler la présence excessive de radicaux oxygénés toxiques. C'est dans cette condition que le déséquilibre entre niveaux de pro-oxydants et d'antioxydants contribuerait à de nombreuses pathologies humaines, aiguës ou chroniques.

Cette définition permet de faire la distinction entre un déséquilibre transitoire tel qu'observé lors d'états de stress psychologique aigu, physique, biologique ou chimique, auxquels nous sommes tous exposés au cours de notre vie sans nécessairement être considérés comme étant malades, et, un déséquilibre permanent qui serait associé au vieillissement, ou encore à un déséquilibre prolongé, voire chronique, qui serait associé à la maladie ou à un état d'anxiété chronique (voir les articles cités au début du présent chapitre : section 7.1.2 – Stress oxydant et maladies).

Ainsi, dans des conditions pathologiques, c'est l'intensité et la durée du déséquilibre redox qui semblent être associées à une perte de contrôle des niveaux de radicaux oxygénés toxiques, lesquels peuvent entraîner des défauts signalétiques altérant l'homéostasie cellulaire jusqu'à causer des dommages irréversibles. Ces altérations sont généralement reliées à une réaction inflammatoire localisée au niveau des tissus et des organes affectés.

À la lumière de ces observations, il est possible de constater que les mécanismes impliqués dans les processus d'oxydoréduction des cellules et l'impact de ces processus sur le fonctionnement normal des divers organes sont extrêmement complexes. Heureusement, l'évolution de la Science depuis les années 2000 permet de mieux comprendre les liens entre tous ces éléments.

a) Friedman (2011)

En raison des propriétés anatomiques, physiologiques et biochimiques qui le distinguent, le système nerveux est particulièrement vulnérable au SO (Friedman, 2011). Celui-ci propose 19 raisons pour expliquer cette vulnérabilité particulière, incluant brièvement :

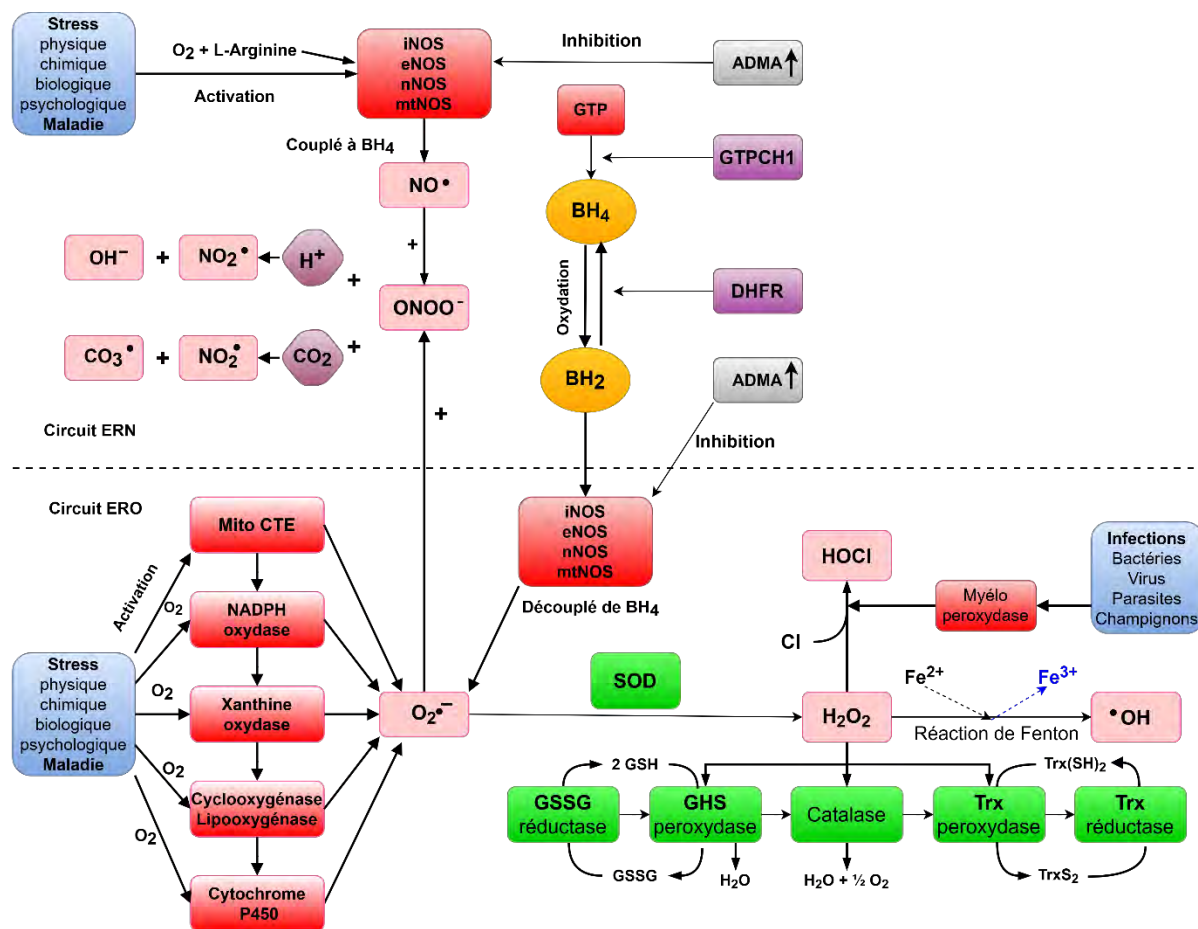
1. Sa consommation élevée en oxygène (O₂) qui mène à une production excessive de ROS.
2. Les mécanismes de défense antioxydants sont modestes, particulièrement en vertu de ses faibles niveaux de catalase, de glutathion peroxydase et de vitamine E.

3. La prévalence d'acides gras polyinsaturés dans ses membranes cellulaires, ce qui les rend sujettes à l'attaque par les radicaux libres, d'où l'importance de consommer dans notre alimentation des acides gras polyinsaturés (tels les omega-3) afin de les réparer. Mentionnons ici que les conditions associées à une déficience en oméga-3 comprennent les pertes de mémoire, la dépression, les troubles maniaco-dépressifs, de vision de nuit, l'anxiété, l'insomnie, etc., notamment reliés au stress chronique.
4. L'importance d'une activité membranaire intacte pour les processus de plasticité synaptique, d'apprentissage et de mémoire.
5. L'effet du neurotransmetteur glutamate sur la production de SO.
6. Ses faibles niveaux de défense antioxydante incluant les enzymes catalase, la glutathion peroxydase et la vitamine E.
7. La libération de ROS et cytokines par les cellules microgliales, qui constituent le système immunitaire résident du système nerveux central.
8. Le fait que les neurones sont post-mitotiques et que sauf exception (c'est notamment le cas dans le gyrus dentelé de l'hippocampe) ils sont donc incapables de se régénérer chez l'adulte.

7.2.5 MÉCANISMES DE PRODUCTION ET D'INACTIVATION DES ERO/ERN

Afin de faciliter la compréhension des principales réactions et mécanismes biologiques responsables du maintien d'un équilibre d'oxydoréduction au niveau cellulaire, en conditions physiologiques normales et en état de stress, celles-ci sont présentées sous forme de schéma à la figure 2. Le site et les complexes enzymatiques de production des principales ERO et ERN sont représentés dans cette figure, ainsi que les enzymes et molécules antioxydantes impliquées dans l'inactivation ou la neutralisation de ces espèces réactives. Ce schéma est le résultat d'une synthèse des mécanismes décrits dans les diverses études analysées concernant le lien entre SO et ses conséquences néfastes sur la santé (Gutteridge, 1995; Bedard et Krause, 2007; Trachootham *et al.*, 2007; Huddleston *et al.*, 2008; Winterbourn, 2008; Hoffman et Brookes, 2009; Forman *et al.*, 2010; Massaad et Klann, 2011; Li Z. *et al.*, 2011, Li H. *et al.*, 2013). Le lecteur intéressé pourra trouver de l'information additionnelle dans des manuels de biologie et des travaux publiés sur la Toile. Quoique déjà assez complexe, ce schéma est néanmoins incomplet. En effet, à des fins de simplification, le pyroxyde ($RO_2 \bullet$) et l'alkoxy radical ($RO\bullet$) ne sont pas représentés, étant des formes oxydées des chaînes de carbone (C), d'hydrogène (H) et d'autres atomes qui forment de multiples molécules de l'organisme (lipides, protéines, ARN, ADN, glucides). En réalité, presque toutes les molécules organiques peuvent être activées par l'action d'agents qui leur enlèvent un atome d'hydrogène (H) et son électron, ce qui les amène à l'état radicalaire. Elles sont normalement oxydées par des ERO ($\bullet OH$, H_2O_2) et des ERN ($ONOO^-$, $NO_2\bullet$) représentées dans le schéma.

Figure 2 Schéma résumant les principales espèces réactives dérivées de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERN) ainsi que les enzymes impliquées dans leur production et leur inactivation, qui sont recrutées dans des conditions physiologiques normales et en état de stress



Notes : Les molécules réactives (ERO/ERN) sont présentées dans des rectangles roses encadrés de rouge : ONOO⁻ : peroxy-nitrite; NO₂• : dioxyde d'azote; OH• : radical hydroxyle; H₂O₂ : peroxyde; HOCl : acide hypochloreux. Les enzymes productrices de ERO et de ERN sont représentées par un grand rectangle rouge : MitoCTE (chaîne mitochondriale de transfert d'électrons); la famille des NADPH oxydases regroupe 6 isoformes distinctes (Nox1, Nox2, Nox3, Nox4, Nox5, DUox1 et DUox2); celle des NO synthases regroupe 4 isoformes (iNOS, eNOS, nNOS et mtNOS). Les enzymes antioxydantes sont représentées par un rectangle vert : SOD, superoxyde dismutase; CAT : catalase; GPX : glutathion peroxydase; GR : glutathion réductase. Petites molécules impliquées dans la neutralisation de H₂O₂ avec les enzymes antioxydantes : GSH : glutathion réducté; GSSG : glutathion oxydé; Trxo : thioredoxine peroxydase; Trxr : thioredoxine réductase; Trx(SH)₂ : thioredoxine réduite; Trx(S₂) : thioredoxine oxydée. Molécules et enzymes impliquées dans la synthèse du BH₄, de la tétrahydrobioptérine, du BH₂ et de la 7,8-dihydrobioptérine : GTP : guanosine triphosphate; GTPCH : guanosine triphosphate cyclohydrolase; DHFR : dihydrofolate réductase; ADMA : asymétrique diméthylarginine.

7.2.5.1 Description commentée des éléments de ce schéma

Le schéma de la figure 2 comprend deux parties : la section inférieure concerne la production et la neutralisation d'ERO, tandis que la section supérieure concerne la production et la neutralisation d'ERN. Dans son ensemble, le schéma représente le fonctionnement cellulaire du système d'oxydoréduction, appelé système redox, qui est essentiel au maintien de l'homéostasie cellulaire

sous des conditions physiologiques normales et sous des conditions diverses de stress endogène et exogène auxquelles nous sommes exposés au cours de la vie : physique, chimique, biologique et psychologique. L'homéostasie est maintenue par un équilibre dynamique (variation limitée en intensité et en durée) entre le taux de production et celui d'élimination des ERO/ERN. Comme mentionné plus tôt, un SO s'installe lorsque cet équilibre est rompu au-delà d'une certaine limite mal définie.

Les causes de la production de ERO/ERN sont multiples, aussi bien exogènes (exposition à des pathogènes, radiations ionisantes, produits chimiques, traumatismes, etc.) qu'endogènes (métabolisme de molécules endogènes telles que les neurotransmetteurs, les protéines, les purines, qui sont utiles à diverses fonctions physiologiques de l'organisme comme l'adaptation et la défense, en plus d'être impliquées dans diverses maladies aiguës et chroniques, etc.).

7.2.5.2 Circuit des ERO

Comme indiqué plus tôt, les ERO sont des dérivés de l'O₂, élément essentiel à la vie des organismes eucaryotes. La réduction de l'oxygène (acquisition d'un ou de plusieurs électrons) est le principal mécanisme de formation des ERO. L'acquisition d'un électron par l'O₂ produit l'anion superoxyde (O₂^{•-}), l'acquisition d'un deuxième électron produit le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), d'un troisième électron, l'hydroxyle (•OH), et d'un quatrième, la molécule d'eau (H₂O).

Tel qu'illustré dans le schéma (figure 1), la genèse d'ERO est le résultat d'une cascade de réactions biologiques qui débute par la production de l'anion superoxyde (O₂^{•-}). Cette production implique les réactions enzymatiques de la chaîne de transport d'électrons des mitochondries (Mit CTE)⁸¹, des molécules de la famille des enzymes NADPH oxydases (Nox1, Nox2, Nox3, Nox4, Nox5, DUox1 et DUox2), les xanthines oxydase (XO), la cyclooxygénase (CycloOx), les lipooxygénases (LipOx), des cytochromes P450 (Cyt-P450) et des molécules de la famille des NO synthases lorsque découplées du BH₄ (c.-à-d. nNOS liés à BH₂). Ainsi, dans toutes ces réactions, la molécule d'O₂ acquiert un électron pour se transformer en O₂^{•-}.

En conditions physiologiques normales, le superoxyde (O₂^{•-}) ainsi formé est rapidement dégradé en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), catalysé par la famille des enzymes superoxyde dismutase (_{1,2,3}SOD)⁸². SOD est une enzyme antioxydante qui participe grandement à la prévention du SO dans les cellules. L'examen de la figure 2 permet de constater que SOD est la première ligne de défense contre les ERO et que la molécule de O₂^{•-} peut se lier à NO, une espèce réactive du circuit ERN, pour former une autre ERN, la peroxy-nitrite (ONOO⁻). Cette réaction survient principalement lors d'un excès de production de O₂^{•-} et que les SOD ne suffisent pas à les transformer en H₂O₂. Cette interaction NO - O₂^{•-} sera revue plus loin.

⁸¹ La chaîne de transport d'électrons des mitochondries est aussi appelée chaîne respiratoire, endroit où est produite sous forme d'ATP l'énergie nécessaire à la survie des cellules à partir des glucides, lipides et protéines que nous ingérons. Cette chaîne est localisée dans la membrane interne des mitochondries. « L'énergie nécessaire à la vie est fournie par un flux continu d'électrons entre des molécules oxydables, capables de perdre des électrons, et l'oxygène diatomique (O₂) capable d'en accepter ». Au cours des réactions impliquées dans cette chaîne respiratoire, des ions superoxydes sont formés par inadvertance. Plus la concentration d'oxygène est faible dans un tissu, plus le taux de formation de (O₂^{•-}) sera élevé. Une altération de la mitochondrie pourrait également augmenter la production de ERO si celle-ci demeurait fonctionnelle, c'est-à-dire en l'absence de dégradation autophagique (la mitophagie).

⁸² La dismutation est une réaction de parallélisme dans laquelle une [espèce chimique](#) joue à la fois un rôle d'[oxydant](#) et de [réducteur](#), ce qui signifie qu'un [atome](#) ou un [groupe fonctionnel](#), initialement présent à un seul [degré d'oxydation](#), se trouvera, après la réaction, sous forme de deux espèces : l'une oxydée et l'autre réduite. Par exemple, l'anion [superoxyde](#) (O₂⁻) se dismute en [peroxyde d'hydrogène](#) (H₂O₂) et en [dioxygène](#) (O₂) dans les milieux protiques selon la réaction : 2 O₂⁻ + 2 H₂O → H₂O₂ + O₂ + 2 HO⁻. Dans ce cas, O₂ est la forme oxydée de O₂⁻, alors que H₂O₂ est sa forme réduite. Nous distinguons les SOD à manganèse (Mn-SOD) qui protègent la mitochondrie des ERN et les SOD à cuivre zinc, qui protègent le cytosol (cCu-ZnSOD) ainsi que la face externe de la membrane des cellules endothéliales.

Dans ce circuit ERO, la présence de trois enzymes antioxydantes est également observée, celles-ci étant capables de dégrader et de neutraliser les molécules H_2O_2 résultant de la dismutation de O_2^- par les enzymes SOD, soit la catalase (CAT) qui dismute les molécules de H_2O_2 en O_2 et en H_2O , la glutathion peroxydase (GPx) et la thioredoxine peroxydase (Trxo). La GPx et la Trxo neutralisent H_2O_2 en formant une molécule d' H_2O , à l'aide respectivement des formes réduites du glutathion (GHS) et de la thyroxine ($Trx(SH)_2$), deux molécules donneuses d'électrons. En donnant des électrons, ces dernières molécules sont oxydées au cours de la réaction. La forme oxydée de GHS, le glutathion disulfite (GSSG) produit par la GPx, est à nouveau réduit en GHS par la glutathion réductase qui utilise le NADPH comme donneur d'électron. Le même processus se produit avec le couple $Trx(SH)_2/Trx(S_2)$. Rappelons que le rapport GSH/GSSG est l'un des index utilisés par Jones (2006) pour mesurer l'état d'oxydoréduction au niveau des cellules sanguines et leur liquide extracellulaire (ex. : plasma sanguin). Jones avait montré que les rapports des couples redox GSH/GSSG et Cys/CySS étaient des indicateurs du niveau de SO tissulaire. En théorie, le rapport $Trx(SH)_2/Trx(S_2)$ pourrait également servir d'index de l'état d'oxydation de nos tissus. Ces deux systèmes sont particulièrement importants dans le contrôle redox. Le glutathion est de cent à mille fois plus abondant que la $Trx(SH)_2$, ce qui explique l'utilisation privilégiée du couple redox GSH/GSSG comme index de mesure de l'état d'oxydoréduction des cellules et des liquides extracellulaires.

À noter que la glutathion peroxydase (GPx) est capable de dégrader non seulement le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), mais encore les peroxydes organiques tels que les peroxydes lipidiques résultant de l'effet du stress oxydant sur les acides gras polyinsaturés. La GPx a besoin du glutathion et du sélénium pour fonctionner correctement. Ainsi, une carence en glutathion (GHS) ou en sélénium (Se) réduira sa capacité à dégrader les molécules de H_2O_2 . En présence d'un SO avec une surproduction de H_2O_2 , l'activité des enzymes antioxydantes GPx est augmentée, ce qui implique une surconsommation de GHS et de Se, et conséquemment, une déplétion de ces éléments. D'ailleurs, la mesure de l'activité de la GPx et celle des concentrations du GHS, de Se et des métabolites des peroxydes lipidiques dans les cellules ou dans le plasma sont largement utilisées en clinique et en recherche pour estimer l'impact d'un SO chez les individus. Cette approche s'explique facilement par les énoncés ci-dessus. La mesure de ces paramètres (sauf le Se) est d'ailleurs effectuée dans les études de Luca *et al.* (2010 et 2014) en lien avec le syndrome SCM. Ces études seront analysées plus loin dans le présent chapitre. La myéloperoxydase (MOP) est une autre enzyme productrice de ERO. Elle catalyse la formation d'acide hypochloreux ($HClO^-$) (eau de Javel) à partir d'une molécule de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et d'un atome de chlore (Cl). Cette enzyme est notamment produite par les neutrophiles en réponse à une exposition à des pathogènes. Les neutrophiles sont des cellules immunitaires qui représentent 65 % des leucocytes du sang et 99 % des granulocytes. La molécule $HClO^-$ est considérée comme étant l'oxydant le plus énergétique produit par les neutrophiles activés (Hawkins et Davies, 1998). En présence de fer réduit, Fe^{2+} et une réaction de Fenton, le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) produit le radical hautement réactif ($\bullet OH$).

7.2.5.3 Circuit ERN

En analysant le circuit ERN, nous remarquons que la molécule de monoxyde d'azote ou d'oxyde nitrique (NO pour *nitric oxide*, sigle utilisé autant en anglais qu'en français) est formée par les enzymes oxyde nitrique synthase (NOS pour *nitric oxide synthase*) dans une réaction d'oxydoréduction complexe utilisant des molécules L-arginine et O_2 avec la participation du cofacteur BH_4 . Il existe 4 isoformes d'enzymes qui synthétisent du NO (NOS), regroupées sous 2 catégories, les NOS inductibles (iNOS) et les NOS constitutives (cNOS).

Les iNOS (ou NOS2) sont induites par des stimuli immunologiques, ce qui explique leur désignation originale de NO inductibles. Les iNOS sont exprimées par les cellules dendritiques, les neutrophiles, les macrophages tissulaires, la microglie, les hépatocytes (Bogdan, 2015). Une des caractéristiques des iNOS est qu'au repos, leur activité est nulle. L'expression des iNOS par ces cellules est induite par la présence de cytokines et d'autres stimuli inflammatoires tels que l'endotoxine lipopolysaccharide (LPS) qui est présente à la surface de la majorité des bactéries. Toutefois, des découvertes récentes ont aussi montré qu'un sous-ensemble de neurones de la circuiterie de réponse au stress incluant l'amygdale, l'hypothalamus, le thalamus, l'hippocampe, etc. exprime les iNOS dans le cerveau en santé (Béchade *et al.*, 2014). Contrairement au cNOS, l'activité des iNOS est indépendante des variations intracellulaires en Ca^{2+} (Pacher *et al.* 2007; Fialkow *et al.*, 2007; Bañuls *et al.*, 2014).

Les NO synthases constitutives (cNOS) regroupent la forme neuronale (nNOS ou NOS1), la forme endothéliale (eNOS ou NOS3) et la forme mitochondriale (mtNOS), originellement nommées sur la base de la prédominance de leur distribution tissulaire. Aujourd'hui, il est reconnu que les nNOS et eNOS ont une distribution cellulaire et tissulaire beaucoup plus étendue que précédemment soupçonnée (Bogdan, 2015). L'enzyme nNOS est constitutivement exprimée dans les neurones centraux et périphériques, mais elle se retrouve dans d'autres types de cellules (par exemple, au niveau des muscles et des reins). Ses fonctions comprennent la plasticité synaptique dans le système nerveux central, la régulation centrale de la pression sanguine, la relaxation des muscles lisses, ainsi qu'une vasodilatation via les nerfs nitrergiques⁸³ périphériques (Förstermann et Sessa, 2012). Les NOS endothéliales (eNOS, NOS3) sont principalement exprimés dans les cellules endothéliales. Elle maintient les vaisseaux sanguins dilatés, contrôle la pression artérielle et exerce de nombreux autres effets vasoprotecteurs et antiathérosclérotiques (Förstermann et Sessa, 2012). De plus, nNOS et eNOS régulent les réponses immunitaires et les processus inflammatoires in vivo, fonctions originellement assignées aux iNOS (Bogdan, 2015). L'activité des cNOS est modulée par les variations de la concentration intracellulaire en Ca^{2+} /calmoduline. Étant donnée la présence constante de Ca^{2+} dans les cellules où elles se trouvent, leur activité est constitutive. Le NO est un radical libre qui sert de médiateur dans plusieurs processus biologiques, incluant la neurotransmission et des activités antimicrobiennes et antitumorales (Bañuls *et al.*, 2014).

7.2.5.4 Interactions entre ERO et ERN

Ces deux circuits sont interreliés. En effet, comme mentionné auparavant, l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), premier élément de la cascade de la genèse des ROS, réagit avec NO pour former le peroxynitrite (ONOO⁻), molécule très réactive. En outre, le ONOO⁻, un oxydant puissant, peut secondairement se décomposer en d'autres oxydants (NO_2^{\bullet} , $\cdot OH$, etc.), mais il peut également oxyder la molécule BH_4 et ainsi former la molécule (BH_2). ONOO⁻ peut également oxyder des molécules impliquées dans le maintien de la structure et le fonctionnement des cellules.

La molécule BH_4 est un cofacteur nécessaire à la synthèse de NO par toutes les enzymes NOS. Sa biodisponibilité est un facteur critique dans la régulation de l'équilibre entre la production de NO et celle de l'anion $O_2^{\bullet-}$. Dans l'analyse du circuit ERO, l'anion ($O_2^{\bullet-}$) peut également être formé par les enzymes productrices de NO (nNOS, eNOS et iNOS⁸⁴) lorsqu'elles sont découplées du cofacteur BH_4 et plutôt couplées au BH_2 . En effet, des études récentes en lien avec l'enzyme eNOS révèlent que BH_4 et BH_2 lient eNOS avec la même affinité, cependant, la liaison de BH_4 à eNOS produit du NO alors que celle de BH_2 à eNOS produit du superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), (Crabtree *et al.*, 2009a et b; 2011). Étant donné que les enzymes nNOS, eNOS et iNOS possèdent des liaisons avec BH_4 et BH_2 identiques,

⁸³ Nerf dont le neurotransmetteur est le NO.

⁸⁴ À noter que les NOS sont les seules enzymes capables de produire directement deux substances réactives différentes.

l'affinité de eNOS pour ces dernières vaut aussi pour les iNOS et nNOS. En analysant le circuit ERN de la figure 2 nous voyons que la concentration de BH₄ peut être influencée par divers facteurs :

- Sa biosynthèse est déterminée par l'activité de la guanosine triphosphate cyclohydrolase (GTPCH1) sur la molécule guanosine triphosphate (GTP). L'enzyme GTPCH1 est produite par des cellules de défense du système immunitaire, soit les macrophages, les monocytes et la microglie, stimulées par des cytokines.
- Les molécules de BH₄ peuvent être oxydées par l'ion peroxydrite (ONOO⁻) pour former la molécule BH₂, ce qui favorise le découplage des enzymes iNOS, eNOS et nNOS d'avec le BH₄ et leur liaison avec le BH₂, produisant du superoxyde (O₂^{•-}) au détriment de NO.
- La dihydrofolate réductase (DHFR), molécule jouant un rôle clé dans le métabolisme des folates, peut réduire le BH₂ et ainsi régénérer du BH₄.

Ainsi, selon Nasser *et al.* (2014), la biodisponibilité cellulaire nette en BH₄ reflète l'équilibre entre la synthèse en BH₄ de novo, la perte par oxydation de BH₄ par la production de BH₂ et le recyclage de BH₄ par DHFR à partir de BH₂. En théorie, ceci s'applique à toutes les isoformes de NOS.

Crabtree *et al.* (2009a, 2009b) ont montré que le facteur déterminant du désaccouplement de eNOS ne serait pas la concentration absolue en BH₄, mais plutôt l'abondance relative de eNOS et BH₄ ainsi que le rapport intracellulaire BH₄/BH₂. Ainsi, pour une même concentration cellulaire d'enzymes eNOS, une réduction de ce rapport (moins de BH₄ et plus de BH₂) diminue la production de NO et augmente celle de l'anion O₂^{•-}.

En plus de la diminution de BH₄, un autre facteur jouerait un rôle dans la diminution de la production de NO dans les maladies où un SO chronique est observé. C'est l'augmentation de la molécule *asymétrique diéthylarginine (ADMA)*. L'ADMA est un inhibiteur endogène de l'oxyde nitrique synthase (NOS). Ainsi, en compétitionnant avec la L-arginine, la molécule nécessaire à la production de NO par les NOS, elle bloquerait la synthèse de NO. L'ADMA est générée à partir de la méthylation des résidus arginine par la protéine arginine méthyltransférases (PRMT) et une subséquente protéolyse, alors que son élimination est obtenue principalement de sa dégradation par l'enzyme diméthylarginine diméthylaminohydrolase (DDAH). Le SO jouerait un rôle central dans l'augmentation de la concentration de l'ADMA en augmentant, d'une part, l'expression de l'enzyme qui la produit (PMRT) et d'autre part, en réduisant l'enzyme qui la dégrade, soit l'enzyme DDAH (Colonna *et al.*, 2009; Sibal *et al.*, 2010; Förstermann et Sessa, 2012; Bouras *et al.*, 2013). Ainsi, l'augmentation de l'ADMA inhiberait la synthèse de NO. En plus de cette compétition avec l'arginine, l'ADMA aurait également un effet de découplage entre l'enzyme nNOS avec BH₄, ce qui aurait pour effet de produire du superoxyde (O₂^{•-}) à la place du NO, réduisant encore davantage la production de NO. L'augmentation de la molécule de l'ADMA a été observée dans les pathologies cardiovasculaires chroniques (Böger *et al.*, 2003; Sydow et Münzel, 2003; Zin, 2006; Jones, 2006; Massaad and Klann, 2011; Li H. *et al.*, 2013) et la dépression (Selley, 2004).

+ Dans l'hypothèse proposée par Martin Pall pour expliquer le syndrome SCM et d'autres syndromes apparentés, les interactions entre ERO et ERN sont soupçonnées être déterminantes dans le développement et le maintien d'un SO (Pall, 2000, 2001, 2002, 2003, 2007, 2009 et par Pall et Satterlee, 2001). Cette hypothèse sera présentée et analysée plus loin dans le présent chapitre (section 7.5.1).

7.2.5.5 BH₄ et neuromodulateurs du SN

En plus de jouer un rôle essentiel pour la synthèse de NO en agissant comme cofacteur aux enzymes iNOS, eNOS et nNOS, BH₄ joue également un rôle clé dans la biosynthèse de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine, principaux neurotransmetteurs du système nerveux, qui modulent différentes fonctions de notre organisme incluant la réponse au stress (Yang *et al.*, 2006; Werner *et al.*, 2011). Il agit comme cofacteur à leur production avec les enzymes phénylalanine hydroxylase (PAH), tyrosine hydroxylase (TH) et tryptophane hydroxylase (TPH) : voir figure 3 à la section 7.3 ci-dessous. Ainsi, une diminution de BH₄ réduit la synthèse de ces neurotransmetteurs, par exemple en présence d'un SO qui provoque l'oxydation de BH₄ en BH₂ par ONOO-

7.2.6 QUELQUES COMMENTAIRES EN LIEN AVEC LA PRODUCTION DE ERO ET DE ERN

- Parmi les enzymes productrices de ERO/ERN, seules les enzymes NADPH oxydases (Nox), la myéloperoxydase (MPO) et les NO synthases (NOS) ont comme fonction première de produire directement des ERO ou des ERN à des fins de défense ou encore de signalisations utiles au fonctionnement des cellules ou au maintien de l'homéostasie des tissus et des organes. Par exemple, lors d'une infection, NO est produit par les iNOS des cellules du système immunitaire afin de lutter contre les pathogènes détectés par ces cellules. Le NO produit par eNOS joue un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie endothéliale par un effet de régulation du tonus vasculaire et de la pression artérielle (induit une vasodilatation des vaisseaux sanguins). Il exerce aussi un effet antithrombotique (réduit l'agrégation des plaquettes et l'adhésion des monocytes aux parois des vaisseaux sanguins) et un effet antiprolifératif (diminue la prolifération des muscles lisses des vaisseaux sanguins), en plus de prévenir l'oxydation des LDL (Böger *et al.*, 2003). Le NO produit par les nNOS joue aussi un rôle dans la plasticité neuronale (Förstermann et Sessa, 2012).
- Les Nox sont les principales enzymes productrices d'anion superoxyde (O₂⁻). Elles sont produites, non seulement par les cellules de notre système de défense immunitaire contre les pathogènes, mais encore par quasiment toutes les cellules de notre organisme, y compris les neurones et les cellules du système immunitaire telles que les macrophages, les lymphocytes et la microglie. Les diverses isoformes de Nox varient selon les tissus et les types de cellules où elles se retrouvent (Bédard et Krause, 2007). La NADPH oxydase joue un rôle crucial dans la plasticité neuronale, notamment dans l'hippocampe et le cortex cérébral (De Pasquale *et al.*, 2014).
- La chaîne de transport d'électrons des mitochondries (mitCTE), appelée également chaîne respiratoire, est l'endroit où est produite, sous forme d'ATP, l'énergie nécessaire à la survie des cellules à partir des glucides, lipides et protéines que nous ingérons. Cette chaîne est localisée dans la membrane interne des mitochondries. « L'énergie nécessaire à la vie est fournie par un flux continu d'électrons entre molécules oxydables, capables de perdre des électrons, et l'oxygène diatomique (O₂) capable d'en accepter ». Au cours des réactions impliquées dans cette chaîne respiratoire, des anions superoxyde (O₂⁻) sont formés par inadvertance, généralement, un faible pourcentage (< 2 %). Hoffman et Brookes, (2009) ont montré que la genèse de ERO dans les mitochondries s'accroît à faible concentration cellulaire de O₂ (1-5 % O₂). Plus la concentration d'oxygène est faible dans un tissu, et plus le taux de formation de (O₂⁻) dans la mitochondrie sera élevé.
- Les anions O₂⁻ produits par les xanthines oxydases (XOs), les cyclooxygénases (CycloOx), les lipooxygénases (LipOx) et des cytochromes P450 (Cyt-P450) sont induits par ces enzymes lors de la biotransformation de diverses molécules endogènes (purines, protéines) ou exogènes (médicaments, substances chimiques). Des anions O₂⁻ sont également produits par les enzymes de la famille des NO synthases lorsque ces dernières sont découplées du BH₄.

- La molécule H_2O_2 est l'une des ROS les plus stables qui agit comme un messenger dans les voies de signalisation cellulaire (Khanna et Shiloh, 2009). Il y a des enzymes qui peuvent produire du H_2O_2 , directement ou indirectement, y compris la SOD, la monoamine oxydase (MAO), la diamine polyamine oxydase et la glycolate oxydase. Bien que le H_2O_2 lui-même soit un non-radical, il participe à la production de ROS en raison de la production du radical libre OH par réaction de Fenton, surtout lorsque le H_2O_2 est en excès et que les antioxydants qui le neutralisent ne suffisent pas à la tâche.
- En plus des antioxydants enzymatiques que l'on vient de décrire, nos cellules utilisent des antioxydants non enzymatiques qui sont endogènes ou exogènes. Parmi les antioxydants non enzymatiques endogènes, le glutathion ainsi que la thyroxine ont déjà été identifiés de même que l'acide urique, le coenzyme Q, l'acide lipoïque et les pigments biliaires. Mentionnons aussi la ferritine et la transferrine qui sont des protéines empêchant le fer de réagir avec son environnement immédiat. À l'état libre, le fer participe à des réactions redox qui, lorsqu'elles ne sont pas.
- Contrôlées, comme dans la réaction de Fenton, deviennent la cause de la production d'oxydants (voir la réaction de Fenton plus haut). Heureusement, dans les cellules saines, les ions de fer ne se trouvent que très rarement à l'état libre. Ils sont plutôt chélatés, c'est-à-dire transportés par des protéines de transport (transferrine) ou de stockage (ferritine). Plusieurs antioxydants non enzymatiques proviennent directement des aliments, soit la vitamine C (ascorbate), la vitamine E (tocophérols et tocotriénols), les polyphénols et les caroténoïdes ainsi que des centaines d'autres espèces chimiques.

7.3 Relation entre l'activité du système immunitaire et le SO ainsi que les impacts potentiels sur les divers systèmes de l'organisme

Il a été montré qu'il y avait un lien entre l'activité du système immunitaire et divers facteurs qui constituent une menace à l'équilibre de l'organisme : stress physiques, biologiques, chimiques et psychologiques. Tous ces facteurs peuvent induire une défense de type inflammatoire qui se manifeste par la production de cytokines et de pro-oxydants (ERO et ERN). Cette réponse s'observe dans pratiquement toutes les maladies (traumatismes physiques, cancers, infections, maladies cardiovasculaires, diabète, dépression, syndromes de SCM, FM, SSPT, etc.) et également en réaction à des stressseurs psychologiques sévères (voir liste au début du chapitre avec les références). Il est pertinent de mentionner ici les résultats d'une étude clinique selon laquelle le stress psychologique au travail et à la maison permettrait de prédire avec plus de fidélité l'occurrence d'un SO (mesuré par la réduction de l'activité antioxydante) que d'autres éléments du mode de vie, incluant le tabagisme, la consommation d'alcool, une mauvaise alimentation, et une exposition accrue aux rayons ultraviolets. Ces derniers sont des facteurs reconnus de prédisposition à plusieurs maladies par leur forte action pro-oxydante sur les cellules de notre organisme (Lesgards *et al.*, 2002). Il n'est pas surprenant que le stress psychologique et le SO soient associés au vieillissement et au développement de plusieurs maladies neuropsychiatriques et neurodégénératives (Miller et Sadeh, 2014). Par exemple, des études chez l'humain ont montré que les patients dépressifs présentent des dommages prononcés au niveau de leur ADN, et que leur niveau de SO (mesuré par la réduction de l'activité antioxydante) est étroitement corrélé avec la sévérité de leur dépression, même après avoir contrôlé pour différents facteurs liés au mode de vie (Miller et Raison, 2016). Ces changements se produisent dans l'organisme en entier, menant à différents désordres dépendamment des facteurs de vulnérabilité génétiques et du mode de vie de l'individu. Des études animales ont montré que des changements similaires se produisent au niveau des marqueurs d'inflammation (comme la cytokine pro-inflammatoire IL1 β) et au niveau de SO (tels les superoxydes, les ions peroxytrinites et les ROS)

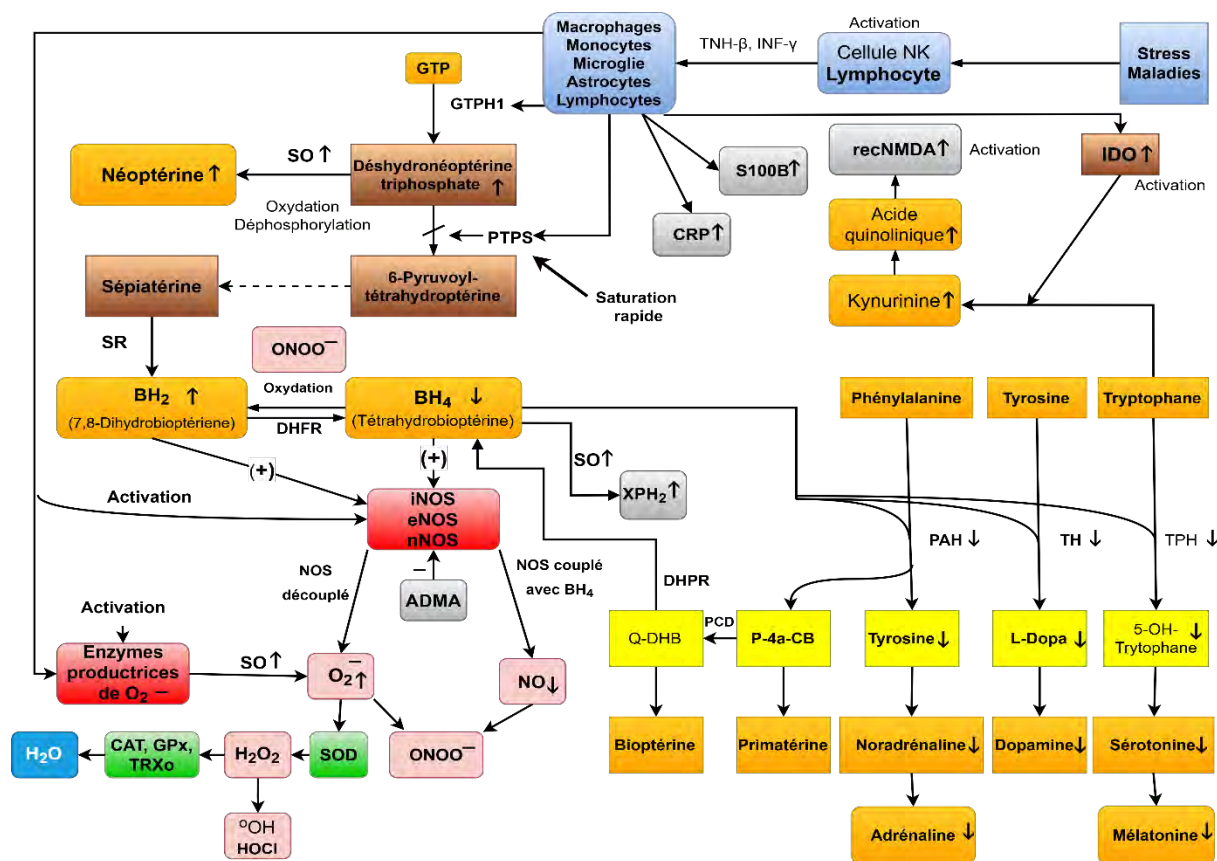
mesurés dans le sang, les glandes surrénales et le cerveau, en condition de stress psychologique associé à une élévation de l'anxiété (Wilson *et al.*, 2013).

Des études expérimentales chez l'animal ont également montré que les différences interindividuelles de vulnérabilité à l'anxiété seraient le résultat de variations interindividuelles dans l'expression du SO au niveau cellulaire. Ces résultats ont mené à un changement de paradigme important en neurobiologie, révélant que le SO serait le corrélât cellulaire du stress psychologique (sous l'appellation : « Oxidative stress is the new stress » Gingrich, 2005). En particulier, une étude publiée en 2005 dans la prestigieuse revue *Nature* a démontré que deux gènes impliqués dans le métabolisme du SO jouent un rôle causal dans la genèse de l'anxiété (Hovatta *et al.*, 2005). Cette étude a mis à contribution les différences de comportement d'anxiété qui sont normalement observées entre souches de souris consanguines pour identifier les différences d'expression génique qui sous-tendent la vulnérabilité à l'anxiété. Cette analyse a comparé les souris anxieuses et non anxieuses, permettant d'identifier deux gènes surexprimés chez les souches anxieuses versus non anxieuses, la glyoxalase 1 et la glutathion réductase 1. Par la suite, des manipulations géniques causant la surexpression locale de ces deux gènes dans le cerveau des souris non anxieuses a permis de démontrer une augmentation du comportement d'anxiété. Au contraire, l'inhibition locale de la glyoxalase 1 expression a permis de diminuer le comportement d'anxiété chez les souris précédemment anxieuses. Dans cette étude, l'anxiété était évaluée avec le paradigme d'arène ouverte (open-field) dans lequel le temps passé par la souris au centre par rapport à la périphérie d'une arène circulaire est calculé. Les souris évitent normalement le centre de l'arène, plus éclairé que son pourtour, afin de prévenir leur exposition aux prédateurs potentiels. Il s'agit d'un instinct de survie fortement exprimé chez la souris et qui est conservé entre souches consanguines. Corroborant ces résultats, d'autres études animales ont montré que le stress par contention induit la production de ROS dans les cellules sanguines et que cet effet peut être partiellement renversé par l'administration d'agents anxiolytiques. Inversement, en induisant une production de ROS par des méthodes pharmacologiques, il est possible d'induire un comportement d'anxiété, soutenant l'hypothèse que le stress psychologique soit médié au niveau cellulaire par le SO (Miller et Sadeh, 2014).

Par une approche méthodologique similaire à celle d'Hovatta *et al.*, 2005, une étude animale récente a en outre investigué les différences d'expression génique entre souches de souris consanguines variant non seulement au niveau de leur comportement d'anxiété, mais encore de leur sociabilité. En particulier, l'isolement social est l'un des principaux symptômes décelés dans plusieurs conditions neuropsychiatriques, incluant la dépression. Cette étude a permis d'identifier des gènes immunitaires associés à la sociabilité en plus de fournir des preuves supplémentaires d'une association étroite entre la fonction du système immunitaire menant à une inflammation chronique et le développement d'une carence sociale (Ma *et al.*, 2011). Comme nous l'avons vu dans le chapitre portant sur le système immunitaire, le comportement de maladie résultant d'une production exacerbée de cytokines pro-inflammatoires ainsi que d'une infiltration du cerveau par différents types de cellules immunitaires périphériques, lesquelles produisent aussi des cytokines pro-inflammatoires, est associé à l'isolement social. Ce comportement de maladie serait accompagné d'une sensation de fatigue exacerbée afin d'encourager le repos de l'organisme et de faciliter par le fait même le travail réparateur du système immunitaire qui est optimal pendant le sommeil lent profond (Besedovsky *et al.*, 2012).

Une revue exhaustive de la littérature de l'ensemble des problèmes de santé en lien avec le SO a été réalisée afin de chercher à mieux comprendre les mécanismes biologiques impliqués dans cette réponse. La figure 3 présente une synthèse des mécanismes identifiés chez l'humain et l'animal révélés dans cette littérature. L'information présentée sera utile pour l'analyse des études épidémiologiques réalisées chez les sujets affectés par le syndrome de la SCM ou d'autres syndromes apparentés qui seront vus par la suite.

Figure 3 Représentation schématique des relations entre l'activité du SI, le SO et les impacts sur diverses molécules jouant un rôle important dans le fonctionnement des divers systèmes de l'organisme



Note : Dans la figure 3, les éléments de la figure 2, soit les circuits ERO et ERN, sont représentés. Ils se trouvent à la gauche de la figure. Les enzymes productrices de ERO et ERN sont encadrées dans des rectangles de couleur rouge. Les enzymes productrices de O₂⁻ que l'on trouvait à la figure 2 sont montrées dans l'un de ces rectangles. Les pro-oxydants et les enzymes antioxydantes sont également présentés. Sont représentés les liens entre les systèmes ERO et ERN qui culminent en la production, soit de NO, soit de O₂⁻ selon que les enzymes iNOS, eNOS ou nNOS sont couplées ou non à BH₄. La relation entre NO et O₂⁻, qui conduit à la formation de ONOO⁻, sont également indiqués. Y sont également représentés les relations entre les facteurs (stress et maladies) qui activent le système immunitaire et provoquent la production de ERO et ERN, de BH₄, de néoptérine, des neurotransmetteurs sérotonine (SE), dopamine (DA), noradrénaline (NA) et adrénaline (A) et de la mélatonine par BH₄, de la protéine S100B et de l'enzyme indoleamine (2,3) dioxydase (IDO) ainsi que l'impact de l'IDO sur la dégradation du tryptophane (TP) en son métabolite kynurénine. Il rappelle que la SE est générée à partir du TP par l'action de l'enzyme tryptophane hydroxylase (TPH) et que la sérotonine est le précurseur immédiat de la N-acétylsérotonine (NAS), qui est ensuite catalysée par la N-acétylsérotonine O-méthyltransférase (ASMT) pour former la mélatonine. IDO : indoleamine (2,3)-dioxygénase; CTPCH1 : guanosine triphosphate cyclohydrol; PTPS : puruvoyl-tetrahydroptérine synthase; SR : sépiapterine réductase; DHFR : dihydrofolate réductase; DHPR : dihydroptérine réductase; P4a-CB : Pterin 4α-carbinolamine; PCD : pterin-4α-carbinolamine désydrogénase; Q-DHB : quinonoid-dihydrobioptérine, PAH : phénylalanine hydroxylase; TH : tyrosine hydroxylase; TPH : tryptophane hydroxylase; CRP : protéine C réactive, ADMA : diméthylarginine asymétrique, XPH₂ : dihydroxyanthoptérine.

7.3.1 ANALYSE DES ÉLÉMENTS DE LA FIGURE 3

Les éléments de la figure 3 seront analysés plus en détail en citant les principaux articles de référence où sont analysés ces mécanismes. Cette figure est une représentation simplifiée de la réponse complexe de l'organisme à un stress. Entre autres, il faut noter l'interaction entre la réponse inflammatoire et la production d'un SO et les modifications qu'ils induisent sur certains mécanismes à l'échelle moléculaire. Ces modifications peuvent produire des altérations biologiques susceptibles de perturber l'homéostasie de l'organisme pour éventuellement avoir un impact sur la santé des individus. Toutefois, cette figure ne permet pas de voir que l'interaction « réponse inflammatoire-production d'un SO » est bidirectionnelle. En effet, plusieurs ERO peuvent stimuler la libération des cytokines anti-inflammatoires telles qu'IL-4 et IL-10 et inhiber celle de certaines cytokines pro-inflammatoires.

Dans la partie supérieure de droite se trouvent les principales cellules qui activent la réponse immunitaire en réponse à un stress qui menace l'intégrité d'un tissu ou d'un organe. La sécrétion de cytokines pro-inflammatoires provoque la réponse immunitaire de défense en activant différentes cellules du système immunitaire (SI) telles que les macrophages, monocytes, microglies, astrocytes, etc. (Wirleitner *et al.*, 2003). Une cascade de réactions de défense s'en suit.

- Stimulation de diverses enzymes de production de ERO et de ERN ($O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 , NO, ONOO⁻) et réactions anti- oxydantes en réponse à cette production afin de réduire le risque d'un SO, selon le type de menace à l'intégrité. Ces mécanismes illustrés à la gauche de la figure ont déjà été analysés en détail plus haut (voir figure 1 et références déjà citées).
- Activation de l'enzyme guanosine triphosphate cyclohydrolase (GTPCH1) sur la molécule guanosine triphosphate (GTP) pour produire la BH_4 (Murr *et al.*, 2004; Wirleitner *et al.*, 2003; Fuchs *et al.*, 2009). Cependant, due à une déficience relative de l'enzyme 6-puruvoyl-tetrahydropéridine synthase (PTPS) bien documentée chez l'humain et les primates, l'activation de la GTPCH1 mène à une accumulation de la désydroneoptérine triphosphate (NH_2PPP) au détriment de la formation de BH_4 . La NH_2PPP est alors convertie en *néoptérine* par voie d'oxydation et de déphosphorylation (Murr *et al.*, 2004; Neville *et al.*, 2005; Fuchs *et al.*, 2009; Wirleitner *et al.*, 2003).

+ La *néoptérine* est synthétisée par les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et la microglie au cours de la production de BH_4 , cofacteur de la production de NO, et des neurotransmetteurs DA, SE, NA et A (voir circuit figure xx). La *néoptérine* est un marqueur précoce de l'activation du système immunitaire (Massaad, 2001; Murr *et al.*, 2002). Sa production corrèle avec la capacité de ces mêmes cellules immunitaires à produire des ERO et ERN. Cette molécule peut ainsi servir d'indicateur d'un SO et d'une réponse inflammatoire due à l'activation du système immunitaire (Massaad, 2001 ; Murr *et al.*, 2002). L'intérêt de cette molécule est qu'elle est stable, n'est pas métabolisée et que sa demi-vie est exclusivement affectée par son élimination par la voie rénale (Kuehne *et al.*, 2013). Elle est mesurée dans le liquide céphalo-rachidien, le sérum et l'urine. Elle est toujours présente chez les sujets normaux dans ses différentes matrices biologiques. Elle augmente avec l'âge et elle est plus élevée chez la femme que chez l'homme (Murr *et al.*, 2002).

On retrouve les valeurs de référence dans l'urine et le sérum chez l'enfant et l'adulte dans l'article de Murr *et al.* (2003) en fonction de l'âge et du sexe. Ces valeurs ont été utilisées comme biomarqueur de SO dans une large variété de maladies : infections, maladies inflammatoires et non inflammatoires, cancers, maladies cardiovasculaires, maladies auto-immunes (Murr *et al.*, (2002), maladies psychiatriques (Wirleitner *et al.*, 2003 ; Maes *et al.*, 2012), dans les problèmes somatoformes (Bell *et al.*, 1998 ; Eutenuer *et al.*, 2012) et le syndrome de fatigue chronique (Maes *et al.*, 2012). Bell *et al.*, (1998) les ont utilisées comme marqueur de problèmes somatiques dans une étude en lien avec la SCM.

- L'activation des cellules immunitaires provoque également la synthèse des enzymes indoleamine (2,3)-dioxygénase (IDO) et tryptophane 2,3-dioxygénase (TDO⁸⁵) qui catalysent la première étape du métabolisme (dégradation) du tryptophane (TP) en kynurenine; un composé qui peut être converti en acide quinolinique, un métabolite neurotoxique activé par la microglie, et par des monocytes et des macrophages infiltrant le cerveau. Rappelons que le tryptophane est le précurseur de la sérotonine (SE) (Lopresti *et al.*, 2014). L'enzyme TDO se retrouve dans le foie alors que la IDO est distribuée de façon ubiquitaire dans tous les autres organes de l'organisme, incluant le placenta et le cerveau (Wirleitner *et al.*, 2003). L'IDO est principalement stimulée par la cytokine INF- γ . L'acide quinolinique active directement les récepteurs de glutamate (incluant le récepteur N-méthyl-di-aspartate (NMDA)) tout en stimulant la libération du glutamate et le blocage de la recapture du glutamate par les astrocytes. Les effets de l'acide quinolinique sur le glutamate convergent avec les effets directs des cytokines pro-inflammatoires sur le métabolisme du glutamate qui comprend la diminution de l'expression de la pompe à recapture du glutamate par les astrocytes et la stimulation de la libération du glutamate astrocytaire, ultimement, contribuent à la présence excessive de glutamate à l'intérieur et l'extérieur de la synapse (Miller et Raison, 2016). Rappelons que les récepteurs NMDA sont impliqués dans la plasticité neuronale en induisant la potentialisation à long terme - PLT (voir la section 5.2.2° dans le chapitre 5 « Hypothèse neurobiologique de la SCM »). Les récepteurs NMDA se retrouvent au cœur d'un grand nombre de mécanismes ayant été proposés par divers chercheurs pour expliquer la SCM (McEwen *et al.*, 2008a; Pall et Anerson, 2007; Pall 2007, 2009). Les mécanismes qui sous-tendent la PLT ont surtout été étudiés dans l'hippocampe, une région du système limbique impliquée dans l'apprentissage et certaines formes de stockage de la mémoire (Massicotte et Beaudry, 1991; Racine *et al.*, 1983; Zito et Scheuss, 2009; McEwen *et al.*, 2012), ainsi que dans l'amygdale, considérée comme le siège des émotions (Geinisman *et al.*, 1998) et dans l'hypothalamus qui joue un rôle crucial dans la réponse neuroendocrine au stress permettant notamment de réguler les niveaux de glucocorticoïdes sécrétés par la glande surrénale (Inoue *et al.*, 2013), en plus de contrôler la croissance, la reproduction, le métabolisme et d'autres fonctions physiologiques majeures de l'organisme.

Il a été démontré qu'une stimulation chronique du SI et subséquentement l'activation de l'IDO conduisent à une diminution du TP. La diminution de la concentration de TP dans le liquide céphalo-rachidien est fortement corrélée avec l'augmentation de la concentration de néoptérine dans diverses maladies : dépression (Capuron et Miller, 2011; Kuehne *et al.*, 2013; Moylan *et al.*, 2013; Miller et Raison, 2016), maladies dégénératives (Alzheimer, Huntington), maladie de Lyme, syndrome Gilles de la Tourette (Wirleitner *et al.*, 2003), maladie cardiovasculaire (Mangge *et al.*, 2014). La liaison du glutamate aux récepteurs NMDA extrasynaptiques conduit à une augmentation de l'excitotoxicité et une diminution de la production du facteur neurotrophique (BDNF) dérivé du cerveau appelé aussi BDNF⁸⁶. Le BDNF favorise la neurogenèse, une condition importante pour une réponse antidépressive. L'expression du BDNF est réduite par l'IL-1 β et TNF et par leurs voies de signalisation en aval, y compris NF- κ B dans des modèles animaux de stress et de dépression. Des niveaux accrus du glutamate dans les noyaux dorsaux et sous-généraux du cortex cingulaire antérieur (CCA) - mesurés en spectroscopie de résonance magnétique (SRM) - ont été décrits chez des patients recevant de l'IFNy (cytokine utilisée pour traiter l'hépatite C ou le cancer) qui présentaient une augmentation des symptômes dépressifs (Capuron et Miller, 2011; Haroon *et al.*, 2016; Miller et Raison, 2016). Des données plus récentes indiquent que, chez les patients souffrant de dépression, l'inflammation est augmentée, comme en témoigne une concentration en protéine C réactive (CRP) > 3 mg/l dans le sérum (Haroon *et al.*, 2016), l'implication des mastocytes (the

⁸⁵ Molécule non représentée dans la figure 3.

⁸⁶ Brain-Derived Neurotrophic Factor : BDNF.

French Mast Cell Study Group, 2016), et celle des interleukines pro-inflammatoires (Miura *et al.*, 2016).

- Le BH₄ est un cofacteur dans la production des neurotransmetteurs SE, DA, NA et A, qui agit sur les enzymes qui les produisent. Cette relation est représentée dans la partie inférieure droite de la figure 3. Ainsi, une augmentation d'IDO et une diminution de BH₄ peuvent occasionner des problèmes neurologiques. Rappelons qu'une diminution de la concentration de SE et de NA est bien documentée dans la dépression. D'ailleurs, les médicaments utilisés en médecine pour le traitement de la dépression visent généralement à accroître la concentration de ces neurotransmetteurs dans l'organisme⁸⁷. Une diminution significative de la concentration du tryptophane sérique et d'autres acides aminés (valine, leucine, isoleucine tyrosine) est également documentée chez des patients se plaignant chroniquement de symptômes somatoformes (Rief et Barsky, 2005). En effet, Rief *et al.* (2004) avaient observé une diminution significative de la concentration de ces acides aminés chez un groupe de patients se plaignant chroniquement de symptômes somatoformes, même en l'absence de dépression. Les auteurs concluaient que la diminution d'acides aminés sérotonergiques corrélait biologiquement avec multiples symptômes inexplicables chez ces sujets. Ils démontraient que les mécanismes d'action associés à ces molécules affectent non seulement le cerveau, mais également le métabolisme énergétique des muscles périphériques. Rief et Barsky (2005) observèrent que, par rapport à un groupe témoin constitué de sujets en santé, la concentration d'acides aminés à chaîne ramifiée (BCA; pour « Branched Chain Amino acids ») comme la valine, la leucine et l'isoleucine diminuait significativement chez le groupe de sujets dépressifs et celui des sujets affectés par le syndrome de somatisation. Les concentrations étaient diminuées dans les deux groupes cliniques, mais cette diminution était plus importante dans le groupe de sujets souffrant du syndrome de somatisation que dans celui composé de sujets déprimés. Les auteurs ajoutent que ces acides aminés à chaîne ramifiée, non seulement compétitionnent avec le tryptophane à la barrière hématoencéphalique, mais jouent également un rôle important dans le métabolisme énergétique des muscles. Ce qui, selon eux, expliquerait le sentiment subjectif de faiblesse, un symptôme typique non seulement rencontré dans le syndrome de somatisation, mais également dans des désordres associés tel le syndrome de fatigue chronique (Rief et Barsky, 2005). Neville *et al.* (2005) de même que Miller et Raison (2016) ont observé la présence de désordres moteurs et cognitifs chez les sujets qui présentent une déficience congénitale de l'enzyme sépiapterine réductase (SR) nécessaire à la production de BH₄ (voir figure 2). Ils concluent que ces effets seraient expliqués par une diminution de la synthèse des neurotransmetteurs SE, A, NA résultant d'une déficience en BH₄.
- La sérotonine est le précurseur immédiat de la N-acétylsérotonine (NAS), qui est ensuite catalysée par la N-acétylsérotonine O-méthyltransférase (ASMT) pour former la mélatonine. À noter que les molécules NAS et ASMT ne sont pas représentées dans la figure 3.
- Lors d'une réaction inflammatoire, la protéine S100B est également stimulée par les cellules immunitaires en réponse aux cytokines inflammatoires. Cette molécule est analysée en détail dans le chapitre « Hypothèse neuroinflammatoire », section Belpomme *et al.* (2015).
- Protéine C réactive (CRP), protéine C-réactive à haute sensibilité (hs-CRP) : la CRP est une protéine non spécifique de la phase aiguë de l'inflammation, synthétisée dans le foie par les hépatocytes en réponse à l'activation par l'IL-6.

⁸⁷ La revue de ces médicaments dépasse le cadre du présent travail. Toutefois, la littérature scientifique est abondante sur le sujet. Il est possible d'en retrouver des synthèses sur la toile (Internet).

- Asymétrique diméthylarginine (ADMA) : En présence d'un SO, l'augmentation de ADMA inhibait la synthèse de NO. En plus de cette compétition avec l'arginine, l'ADMA aurait également un effet de découplage entre l'enzyme nNOS avec le BH₄, ce qui aurait pour effet de produire du superoxyde (O₂⁻) à la place du NO, réduisant encore davantage la production de NO.
- Dihydroxyanthoptérine – XPH₂ : Le BH₄ est très labile et très sensible au stress oxydant, ce qui conduit à une dégradation irréversible du BH₄ en dihydroxyanthoptérine - XPH₂ (Neurauter *et al.*, 2008).

7.4 Diverses approches utilisées en recherche et en clinique pour mesurer le stress oxydant et ses impacts potentiels sur la santé

Voici un résumé des différentes approches généralement utilisées pour déterminer la présence d'un SO.

7.4.1 MESURE INDIRECTE DES PRO-OXYDANTS

- La mesure directe de pro-oxydants est rarement employée dans les études en santé humaine parce qu'elle est difficile à évaluer et d'un coût élevé. Pour plusieurs pro-oxydants, la principale difficulté réside dans la durée de vie parfois extrêmement courte *in vivo*. Par exemple, la demi-vie du O₂⁻ est de l'ordre des nanosecondes. D'autres molécules, comme le le NO, ont une demi-vie d'à peine quelques secondes. À cause de ces limites certaines études utilisent le rapport du niveau plasmatique de NO₂⁻/NO₃⁻ ou la concentration totale de NO₂⁻ et NO₃⁻ pour estimer les variations de NO dans le plasma (De Luca, 2010, 2014, 2015). En effet, une fois formé, le NO peut aussi évoluer vers des nitrites ou des nitrates dont l'augmentation des concentrations plasmatiques reflète la production.
- L'estimation de l'état d'oxydation de cellules (érythrocytes ou leucocytes), tissus ou liquides extracellulaires, tel le plasma sanguin à l'aide des rapports des couples redox GSH/GSSG ou Cys/CySS.
- La mesure de la néoptérine, un métabolite de la molécule « déhydroneoptérine triphosphate (NH₂PPP) » elle-même le métabolite de la molécule « guanosine triphosphate (GTP) », productrice de la molécule BH₄. Comme expliqué précédemment, la néoptérine est un indicateur d'un stress oxydant (SO).

7.4.2 MESURE DES ANTIOXYDANTS ENZYMATIQUES ET NON ENZYMATIQUES

- La mesure de l'activité des enzymes antioxydantes. Comprend généralement les enzymes des systèmes d'élimination du superoxyde (les enzymes MnSOD, CuZnSOD) et du peroxyde, soit la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPx) et la thiorédoxine peroxydase (TRXo).
- La mesure des antioxydants de faibles poids moléculaires (non enzymatiques). Ceux les plus fréquemment mesurés comprennent les antioxydants endogènes comme les formes réduite et oxydée du glutathion (GHS et GSSS) et la coenzyme Q. Parmi les exogènes, il y a principalement les vitamines C et E.

7.4.3 MESURE DES PRODUITS GÉNÉRÉS LORS DES DOMMAGES OXYDATIFS INDUITS PAR LES PRO-OXYDANTS

Les tests les plus couramment utilisés pour estimer de tels dommages sont :

- L'évaluation du taux de lipides peroxydés ou encore indirectement, par la mesure de produits du métabolisme des lipides peroxydés qui sont en quelque sorte des marqueurs de l'oxydation des lipides. Les plus utilisés sont les molécules malondialdéhyde (MDA) et 4-hydroxynonéal, ou 4-hydroxy-2-nonéal (4-HNE or HNE) et TBARS⁸⁸. Dans certaines études en lien avec le SO et la maladie, la mesure du nitrotyrosine, un résidu de la dégradation des protéines formées par la réaction des protéines avec le peroxy-nitrite (ONOO⁻), est aussi réalisée.
- Les dommages oxydatifs de l'ADN sont souvent estimés par la mesure d'adduits 8-hydroxyguanine ou 8-hydroxydéoxyguanosine (8-OHdG) et parfois par la mesure des dommages à l'ADN nucléaire ou mitochondrial.
- La mesure de nitrotyrosine (NTT) : Le peroxy-nitrite (ONOO⁻) peut interagir avec les protéines au niveau de leur groupement tyrosine (phénomène de nitration) ou avec le gamma tocophérol et produire la NTT. Ces propriétés sont mises à profit pour déceler l'effet du ONOO⁻ sur les protéines.
- TRYCAT (tryptophan catabolites) : La production des TRYCAT comme la kynurénine, l'acide kynurénique, l'acide xanthurénique et l'acide quinolinique est une indication de la dégradation du tryptophane (TP) par l'enzyme IDO en réponse à une activation du système immunitaire. Les TRYCATs sont les molécules de la voie métabolique du TP par l'IDO (Lopresti *et al.*, 2014).

7.5 Analyse des études qui ont cherché à vérifier la validité de l'hypothèse d'un lien entre le syndrome SCM et une altération de l'homéostasie oxydative chez des humains affectés par ce syndrome

La démarche proposée dans cette section est la suivante :

- Dans un premier temps, les théories élaborées par les auteurs à l'origine de cette l'hypothèse, soit Levine et Reinhart (1983), Martin Pall (2000, 2001, 2002, 2003, 2005, 2007, 2009) et Pall et Satterlee (2001) seront présentées. Par la suite, les études épidémiologiques dans lesquelles des mesures d'indicateurs biologiques d'une perturbation de l'homéostasie oxydative de l'organisme ont été effectuées chez des groupes de sujets affectés par le syndrome SCM ou d'autres syndromes apparentés seront analysées ainsi que chez des groupes de sujets apparemment en santé (Galland, 1987; De Luca *et al.*, 2010, 2014).
- Ensuite, les données de ces études seront comparées avec celles obtenues dans des études humaines où une association entre troubles de l'humeur et pathologies neuropsychiatriques a été établie avec un SO ou une réaction inflammatoire. Des études expérimentales animales sont également analysées en lien avec le stress psychologique et l'induction d'une perturbation de l'homéostasie oxydative.

⁸⁸ TBARS : Substances de poids moléculaires faibles consistant principalement en malondialdéhyde (MDA), qui réagissent avec l'acide thiobarbiturique pour former des adduits fluorescents (Fukunaga *et al.*, 1998) en chromatographie liquide à haute performance.

- Finalement, les résultats de l'ensemble de ces études seront globalement analysés pour vérifier si ceux-ci permettent de confirmer ou d'infirmer les mécanismes physiopathologiques que Pall *et al.* (2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009) ont proposés pour tenter d'expliquer la présence d'un lien de causalité entre l'effet toxique des substances chimiques sur le développement et la progression de ce syndrome et d'autres syndromes apparentés.

7.5.1 RÉSUMÉ DES THÉORIES ÉLABORÉES PAR LES AUTEURS À L'ORIGINE DE CETTE HYPOTHÈSE

7.5.1.1 Hypothèse proposée par Levine et Reinhardt (1983)

En 1983, Levine et Reinhardt émettaient l'hypothèse d'un lien entre un SO et la SCM. Dans cet article, les auteurs établirent d'abord un portrait des substances chimiques (diverses substances chimiques organiques et inorganiques et divers médicaments) qui, à doses toxiques, par voie de leur métabolisme impliquant les cytochromes P450 (CytP450) peuvent induire des radicaux libres oxydants. Les auteurs émettaient l'hypothèse selon laquelle une exposition chronique à ces substances, même à faibles doses, pourrait induire une hypersensibilité aux substances chimiques chez des personnes plus vulnérables. Ils suggéraient que, chez ces personnes, les réponses enzymatiques adaptatives associées à l'induction d'une tolérance à des polluants de l'air, aux parfums ou aux lotions seraient inopérantes, ou que l'absence ou une réduction de leurs mécanismes de défenses antioxydantes les prédisposeraient à une production rapide de radicaux libres, induisant une peroxydation des lipides, suivie d'une libération immédiate de médiateurs inflammatoires : ces médiateurs seraient à l'origine d'une hypersensibilité immédiate. Ils ajoutent qu'une exposition prolongée à de faibles niveaux de gaz oxydants dans l'air, d'hydrocarbures chlorés dans l'eau et d'autres substances chimiques environnementales, en agissant tous de concert, pourrait produire des effets cumulatifs délétères sur le système immunitaire et ainsi conduire à une hypersensibilité.

7.5.1.2 Hypothèse proposée par Martin L. Pall (2000)

En l'an 2000, Martin L. Pall proposait une nouvelle hypothèse comme cause du syndrome de la fatigue chronique (SFC) qu'il nomma hypothèse peroxydante. Selon cette hypothèse, une élévation des niveaux de peroxydante ONOO^- soutenue chroniquement serait la cause du syndrome. Le lecteur est référé à la figure 3 pour se rappeler que la formation de ONOO^- est le résultat d'une réaction entre une molécule NO^- et une molécule superoxyde (O_2^-). Pour appuyer son hypothèse, Pall (2000) construisit une nouvelle théorie reposant sur un ensemble de propositions intégrant divers concepts observés en biochimie et en immunologie qui, selon lui, expliquerait par la suite le développement et la progression de ce syndrome et également la polysymptomatologie rapportée par les sujets en étant affectée. Martin L. Pall a nommé plus tard sa théorie, le cycle NO/ONOO⁻, prononcé no, oh no (Pall, 2007).

Le modèle théorique proposé par Martin L. Pall (2000) a évolué dans le temps. En effet, depuis 2000, Pall et quelques collaborateurs ont publié plusieurs articles dans lesquels le cycle NO/ONOO⁻ de base se trouve toujours impliqué dans un cercle vicieux, auquel s'intègrent au fil des ans de nouveaux concepts, et d'autres hypothèses proposées dans la littérature par d'autres équipes de chercheurs (Pall et Satterlee, 2001; Pall, 2001, 2002, 2003, 2005, 2007, 2009; Pall et Anderson, 2004). Au fur et à mesure de cette évolution, Martin L. Pall énonce de nouveaux arguments visant à soutenir son hypothèse selon laquelle ce cycle serait à l'origine de ce syndrome. Comme il sera montré ci-dessous, Pall indique que le fonctionnement global de ce modèle théorique n'avait pas encore été validé en 2009, soit l'année de sa dernière publication sur le sujet. Heureusement, depuis 2010, des recherches de type épidémiologique ont été réalisées chez des populations de sujets affectés par ce syndrome SCM ou d'autres syndromes apparentés dans le but de tester l'hypothèse d'une perturbation de l'homéostasie oxydative dans ces syndromes (De Luca *et al.*, 2010, 2014, 2015

et Belpomme *et al.*, 2015). Ces nouvelles recherches permettront maintenant de valider ou d'infirmer l'hypothèse de Martin L. Pall.

Description de l'hypothèse de Martin L. Pall : le cycle NO/ONOO

À l'origine, le point central de la théorie proposée par Pall (2000) pour le syndrome de fatigue chronique (SFC) était basé sur la réaction en chaîne de 6 boucles de rétroaction positive dans le cycle oxyde nitrique/peroxynitrite ($\text{NO}^-/\text{ONOO}^-$) qui se produirait de la façon suivante. En réponse à une infection virale ou bactérienne, il y aurait une élévation de la synthèse de nouvelles molécules de NO^- et possiblement de superoxyde (O_2^-) par des cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α , INF γ) qui réagiraient ensemble pour former davantage de peroxynitrique ONOO^- . Une fois un niveau critique de ONOO^- atteint, Pall émettait l'hypothèse que les six boucles de rétroaction positive pourraient agir individuellement ou collectivement de façon à maintenir un niveau élevé de ONOO^- par l'entretien constant d'un cercle vicieux perpétuant ce cycle $\text{NO}^-/\text{ONOO}^-$. Une fois ce cercle vicieux établi, des niveaux élevés de peroxynitrite et d'autres composantes de ce mécanisme, l'oxyde nitrique, le superoxyde et des cytokines inflammatoires seraient à l'origine des symptômes présentés par les personnes qui souffrent de ce syndrome SFC.

En 2001, Pall et Satterlee, publiaient un article dans lequel ils émettaient l'hypothèse que la théorie avancée par Pall (2000) pour expliquer le syndrome de fatigue chronique (SFC) puisse également s'appliquer au syndrome SCM. Ils appuyaient leur hypothèse sur les travaux de Bell *et al.* (1998). Selon Pall et Satterlee, cette étude présentait un élément de preuve du rôle joué par une élévation d'oxyde nitrique (NO) chez les sujets atteints de SCM.

Il est indispensable à ce stade-ci de résumer l'étude de Bell *et al.* (1998) pour comprendre sur quoi s'appuyait cette hypothèse. Dans cette étude, Bell *et al.* (1998) ont étudié la relation entre la présence de troubles de somatisation et la concentration sérique en néoptérine mesurée chez trois groupes de femmes : un groupe de 14 femmes souffrant d'intolérance chimique qui présentaient un niveau élevé de détresse affective, un groupe de 10 femmes souffrant de dépression et un groupe de 11 femmes apparemment en santé. En introduction, les auteurs justifient la recherche de cette relation en ces termes :

« L'intolérance à de faibles niveaux de produits chimiques environnementaux (CI, intolérance chimique) est une caractéristique de plusieurs conditions polysymptomatiques controversées dont les symptômes chevauchent ceux de la dépression et de la somatisation, à savoir, le syndrome de fatigue chronique, la fibromyalgie, la sensibilité chimique multiple, et le syndrome du golfe Persique. Ces syndromes peuvent impliquer de nombreux symptômes somatiques compatibles avec une possible inflammation. Le déclenchement d'une réponse immunologique ou neurologique pourrait expliquer cette inflammation. La néoptérine sérique, qui présente une relation inverse avec le L-tryptophane, pourrait être utilisée comme marqueur de l'inflammation et de l'activation de macrophages et monocytes. » (traduction libre de Bell *et al.*, 1998, par les auteurs de ce document)

Méthodologie utilisée

Trois tests différents d'évaluation des troubles de somatisation ont été appliqués aux trois groupes de sujets à l'étude. La mesure de la concentration de néoptérine a été réalisée le même jour et à la même heure chez tous les sujets à l'étude, soit à 16 h.

Résultats

Pour les trois tests, aucune différence statistiquement significative entre les moyennes n'a observée dans les trois groupes. Les auteurs ont alors vérifié s'il existait une corrélation entre la variation des concentrations de néoptérine sérique et les résultats de ces trois tests, et ce, même si l'étendue des concentrations était quasi similaire entre les trois groupes. Une corrélation positive associée aux trois tests fut observée seulement dans le groupe de femmes souffrant d'intolérance chimique. Un seul test corrélait positivement avec le groupe de femmes déprimées, alors que chez le groupe de femmes en santé, une corrélation positive fut observée avec deux tests sur trois.

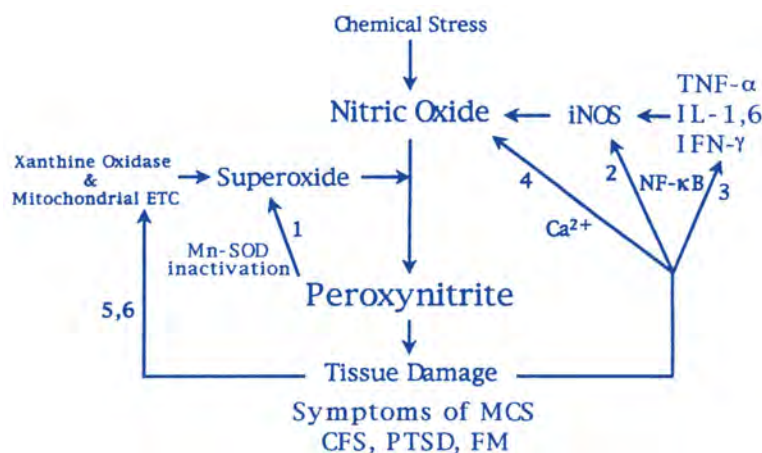
Conclusion

Selon eux, les substances chimiques pourraient être des médiateurs de problèmes somatiques. Ils ajoutaient que ces résultats préliminaires suggèrent la nécessité de poursuivre des recherches supplémentaires sur les corrélats biologiques entre ces multiples symptômes observés dans les syndromes « inexplicables » et les sous-types de troubles apparentés de somatisation.

C'est donc cette corrélation entre les concentrations sériques de néoptérine et les trois tests d'évaluation des troubles de somatisation utilisés par Bell *et al.* (1998), qui a fourni à Pall et Satterlee (2001) un argument permettant de considérer que la théorie proposée par Pall (2000) pour expliquer le syndrome de fatigue chronique (SFC) pourrait également s'appliquer au syndrome SCM et à d'autres syndromes inexplicables apparentés tels que la fibromyalgie (FM) et le syndrome de stress post-traumatique (SSPT). Maes *et al.* (2012) ont également observé une augmentation significative de néoptérine chez des sujets déprimés (avec ou sans traitement aux antidépresseurs) ainsi que chez des sujets souffrant du SFC par rapport à un groupe témoin. Rappelons que plusieurs autres auteurs avaient déjà proposé que tous ces syndromes pourraient être causés par des mécanismes similaires (Buchwald et Garrity, 1994; Ziem et Donnay, 1995; Bell *et al.*, 1998; Miller, 1996, 2001). Cette hypothèse était basée sur l'observation que ces syndromes avaient plusieurs symptômes en commun et qu'ils étaient souvent notés en association (comorbidité) avec les syndromes mentionnés plus haut chez un même sujet. Selon Pall, c'est ce cycle NO/ONOO⁻ qui, une fois engendré par un stress aigu, s'autostimulerait par l'intermédiaire d'une boucle de rétroaction positive (ou cercle vicieux) et entraînerait la persistance dans le temps de tous ces syndromes.

La figure 5 ci-dessous présente la figure 1a de l'article de Pall et Satterlee (2001) montrant le modèle de Pall (2000) adapté au syndrome SCM et à d'autres syndromes apparentés.

Figure 4 Mécanisme décrivant le cercle vicieux NO/ONOO⁻ impliquant 6 boucles de rétroaction positive (1-6)



Tirée de Pall et Satterlee (2001).

Note : Dans cette figure, le mécanisme proposé est une adaptation de la proposition originale de Pall (2000) visant à expliquer biologiquement le syndrome de fatigue chronique (SFC). Selon les auteurs, la modification apportée à ce modèle original expliquerait spécifiquement l'installation et le maintien du syndrome SCM/IC⁸⁹ induit par un stress chimique.

Mitochondrial ETC : Renvoie à la chaîne de transport d'électrons (tirée de Pall et Satterlee, 2001).

Pall et Satterlee (2001) expliquaient la variation des symptômes décrits par les patients qui souffrent du syndrome SCM de la façon suivante : étant donné que les mécanismes biologiques impliqués ne sont pas propres à un seul tissu, c'est la variation de la distribution tissulaire des concentrations élevées des molécules de ONOO⁻, qui expliquerait la variation des symptômes rapportés par les sujets souffrant de ce syndrome. Ils émettent alors l'hypothèse que les différences de symptômes souvent observées, par exemple entre les cas classiques de SCF et SCM, seraient la conséquence d'une variation interindividuelle de la distribution tissulaire élevée en ONOO⁻.

Pall (2002, 2003) proposait de fusionner le cycle NO⁻OH-NO à la théorie de la sensibilité neuronale proposée par Bell *et al.* (1992), Sorg (1994) et Antelman (1994), qui impliquerait les régions limbiques du cerveau. Un des éléments centraux de cette théorie était le récepteur glutamatergique NMDA (N-méthyl-D-aspartate) impliqué dans la PLT : voir la section 5.2.1 dans le chapitre 5 « Hypothèse neurobiologique de la SCM ». Pall ajouta ce récepteur NMDA à son modèle original. Il précise qu'une activité excessive des récepteurs NMDA est un facteur commun à tous ces syndromes et serait causée par une concentration élevée et soutenue en ONOO⁻. Il mentionne également que les symptômes rapportés par les patients souffrant des syndromes de SCM, du syndrome de stress post-traumatique, de fatigue chronique ou de fibromyalgie seraient le résultat d'une réponse biologique commune, soit d'une activité excessive des récepteurs NMDA dans plusieurs régions du corps et que cette activité excessive des récepteurs NMDA serait le principal mode d'action, et peut-être même l'unique mode d'action de ces produits chimiques dans la SCM. Selon Pall, les régions où l'activité des récepteurs NMDA est exacerbée seraient propres à chaque syndrome.

En 2004, Pall publiait un article avec le chercheur Julius H. Anderson qui travaillait sur les récepteurs vanilloïdes (TRPV1 ou VR1). Ces récepteurs ont été associés à la théorie de l'inflammation neurogène avancée comme un mécanisme possiblement impliqué dans le SCM. Considérant que certains solvants organiques irritants pour les poumons et la peau et certaines mycotoxines peuvent stimuler

⁸⁹ SCM/IC : Syndrome de sensibilité chimique multiple/intolérance chimique, qui est la traduction française de *multiple chemical sensitivity/chemical intolerance* ou MCS/CI.

ces récepteurs aux concentrations produisant des effets toxiques, Pall et Anderson (2004) émettaient l'hypothèse que les récepteurs vanilloïdes seraient hyperactifs chez les sujets souffrant du syndrome SCM, ce qui pourrait contribuer à augmenter les niveaux de NO et stimuler les récepteurs NMDA. Selon ces auteurs, si cette nouvelle hypothèse était avérée, elle justifierait que les solvants volatils peuvent engendrer le cercle vicieux à l'origine de la chronicité du syndrome SCM et contribuer à le maintenir. Les auteurs ajoutent que l'activation des récepteurs TRP par des substances irritantes et certaines mycotoxines pourrait expliquer certains cas de syndrome des bâtiments malsains, qu'ils considèrent être un précurseur fréquent de SCM. À l'instar des récepteurs NMDA, l'ajout des récepteurs vanilloïdes est également retrouvé dans le modèle qui apparaît dans l'article de Pall (2007).

N'ayant pas pu démontrer la cause du maintien d'un cercle vicieux une fois le cycle NO-Oh-No initié, Pall (2007) ajouta une hypothèse supplémentaire pour expliquer la mise en place d'un cercle vicieux entretenant chroniquement le cycle NO-Oh-No. Il proposa que la déplétion soutenue de la concentration de la molécule BH₄, essentielle à la synthèse du NO par les enzymes NOS_i, NOS_e et NOS_n, pourrait être à l'origine de la chronicité du cycle NO⁻/ONOO⁻.

Voici les arguments explicatifs fournis par Pall (2007) pour appuyer cette proposition. Le maintien de ce cycle implique la combinaison de deux variables :

- D'une part, l'accroissement soutenu de l'activité des enzymes oxyde nitrique synthase (*nitric oxide synthase* – NOS) qui maintiendraient un niveau élevé de NO.
- D'autre part, le découplage partiel de l'activité de ces NOS causée par une déficience soutenue en BH₄. Le découplage des enzymes NOS conduirait à la production de O₂⁻, à la place de NO l'autre élément impliqué dans la production de ONOO⁻ avec le NO. Alors, selon Pall, ce découplage partiel conduirait les NOS à agir « indirectement » comme des ONOO⁻ synthases, ce qui accroîtrait l'activité des facteurs de transcription NF-kB. Les molécules de ONOO⁻ oxydèrent davantage de BH₄ et, conséquemment, le découplage partiel des NOS engendrerait un cercle vicieux, qui se propagerait et maintiendrait constamment ce découplage dans le temps : ainsi, selon Pall, la chronicité de ces syndromes serait expliquée.

+ Pall (2007) proposait une liste de facteurs de stress, qui initieraient les syndromes SCM, SCF, FM et SSPT :

- SCM : exposition aux solvants organiques volatils, aux pesticides organophosphorés, aux carbamates, aux organochlorés et aux pyréthrinoides, céphalées, myalgies, arthralgies et faiblesse musculaire.
- SFC : infection virale et bactérienne, traumatismes physiques, exposition aux pesticides organophosphorés, au monoxyde de carbone et aux radiations ionisantes, stress psychologique sévère et toxoplasmose.
- FM : traumatisme physique, infection virale ou bactérienne, stress psychologique sévère.
- SSPT : sévère traumatisme psychologique et traumatisme à la tête.

À noter que dans cette liste, le seul syndrome pour lequel le facteur « stress psychologique sévère » n'apparaît pas, c'est le SCM. Pourtant, l'hypothèse d'une origine psychologique est soulevée par plusieurs chercheurs et elle mérite d'être analysée parmi les causes possibles de ce syndrome.

Selon Pall (2007) tous ces facteurs de stress augmenteraient dans l'organisme les niveaux d'oxyde nitrique (NO⁻), lequel jouerait un rôle de déclencheur dans ces syndromes chroniques en initiant le cercle vicieux du NO⁻/ONOO⁻.

La publication (Pall, 2009) consiste en un chapitre du manuel de toxicologie « *General and Applied Toxicology*, 2009 ». Dans ce chapitre, Martin Pall réalise une synthèse de sa propre analyse de la littérature sur la SCM, dans laquelle il présente son dernier modèle. Ce modèle contient maintenant 22 boucles de rétroaction, avec toujours comme point central le cycle $\text{NO}^-/\text{ONOO}^-$ qui serait constamment maintenu actif par le découplage partiel des NOS, soutenu par la déplétion en BH_4 à cause d'un excès de ONOO^- . Selon lui, l'initiation d'une seule (ou plusieurs) de ces boucles suffit à initier le cycle qui peut se propager par la suite. Ce dernier modèle est une fusion des mécanismes inhérents au cycle $\text{NO}^-/\text{ONOO}^-$ avec ceux impliqués dans le modèle de sensibilité neuronale proposé par Bell *et al.* (1992), Sorg (1994) et Antelman (1994) et déjà intégré au modèle $\text{NO}^-/\text{ONOO}^-$, tel que discuté plus tôt (Pall, 2002, 2003).

Pall (2009) précise que chaque mécanisme individuel contenu dans son modèle agit sur les 21 autres et que c'est la combinaison de tous ces mécanismes qui induirait un accroissement, par un facteur d'environ 1 000, de la sensibilité aux substances chimiques qui survient chez plusieurs sujets souffrant du syndrome SCM. Il indique que ce modèle présente pour la première fois une hypothèse qui explique les derniers éléments du casse-tête de cette sensibilité à une importante variété de substances chimiques. Toutefois, il demeure prudent en ajoutant :

« Alors que tous ces mécanismes sont individuellement bien documentés et que certains aspects de ces mécanismes sont observés chez les sujets atteints de la SCM, il n'y a pas d'évidence disponible actuellement qui implique ces mécanismes à l'origine du syndrome de la sensibilité reliée à la SCM, directement et de façon convaincante ». (traduction libre de Pall, 2009, par les auteurs de ce document).

Il argumente que cela n'est pas surprenant, étant donné le niveau de financement extraordinairement bas disponible pour de telles études sur la SCM⁹⁰. L'hypothèse proposée par Martin Pall et ses collaborateurs sera analysée en détail dans la section suivante, après la présentation et l'analyse des études de Galland (1987) et de De Luca *et al.* (2010, 2014).

7.6 Analyse des études épidémiologiques et expérimentales conçues pour tester l'hypothèse d'un lien causal entre le syndrome SCM et la perturbation de l'homéostasie oxydative de l'organisme

a) Galland (1987)

Cette étude est une analyse rétrospective de type cas-témoins. En introduction de celle-ci, Galland indique qu'il est médecin et qu'il pratique à titre de consultant privé dans la ville de New York. Il précise également que sa clientèle est principalement composée de patients ayant des problèmes de santé chronique complexes. Dans cette étude, l'auteur compare diverses données cliniques et biochimiques compilées dans les dossiers des cas et des témoins ayant été sélectionnés parmi les patients de sa clinique médicale. Les cas consistaient en un groupe de patients dont la principale plainte était une intolérance à de multiples substances chimiques à des doses faibles. Les témoins choisis étaient des patients qu'il traitait pour des problèmes d'allergie ou des symptômes somatiques. Ils ont été sélectionnés sur le critère suivant : lors de leur première visite à la clinique, ces derniers ne se plaignaient pas d'intolérance aux substances chimiques et ne présentaient aucun signe apparent de sensibilité aux substances chimiques par la suite. Il émet l'hypothèse que le syndrome SCM est causé par une perturbation des systèmes antioxydants.

⁹⁰ Ce paragraphe est une traduction libre du texte anglais présenté dans Pall (2009), dernier paragraphe de la page 2320 du manuel *General and Applied Toxicology* (2009), section 92.9.

À la base de son hypothèse, Galland indique que contrairement aux allergènes communs, les substances auxquelles les patients SCM réagissent seraient des substances toxiques capables de produire des dommages aux muqueuses et des dommages neurologiques lors d'une exposition à haute concentration chez tout individu. Parmi les mécanismes impliqués dans ces dommages, la production de radicaux libres par ces substances serait la conséquence d'une perturbation des mécanismes de défense antioxydants de l'organisme.

Population à l'étude

- Les cas : 66 patients satisfaisaient aux critères de la SCM (10 hommes et 46 femmes, âgés entre 13 et 61 ans, médiane d'âge de 46 ans). Tous les sujets se plaignaient d'hypersensibilité multiple à la nourriture et à des allergènes inhalés ainsi qu'à des substances chimiques présentes dans l'environnement. Tous étaient chroniquement malades, même lorsqu'ils évitaient de s'exposer aux substances chimiques auxquelles ils disaient réagir et 36 sujets avaient quitté ou changé d'emploi à cause de leur état de santé.
- Les témoins : 54 patients ont été sélectionnés comme témoins (37 femmes et 17 hommes âgés de 15 à 60 ans, médiane d'âge de 48 ans). Aucun sujet n'avait quitté son emploi ou changé d'emploi à cause d'un problème de santé.

Dans son analyse des fichiers des patients, il se concentra sur plusieurs paramètres biochimiques qui furent mesurés. À noter toutefois qu'ils ne furent pas mesurés chez tous les patients compris dans l'étude (cas et témoins).

- Concentration de substances chimiques (non identifiées).
 - Formule sanguine complète (FSC).
 - T3, T4, TSH, anticorps thyroïdiens.
 - Concentration sanguine et érythrocytaire en divers minéraux : magnésium, zinc, cuivre et fer.
 - Activité de l'enzyme superoxyde dismutase (SOD) érythrocytaire.
 - Activité de l'enzyme glutathion peroxydase (GPX).
 - Concentration sanguine de diverses vitamines : A, B2, B3, B6, B12, C, acide folique, 1,25 hydroxy vitamine D.
 - Excrétion fractionnée d'acides aminés.
 - Quantification d'acides gras sériques et de phospholipides.
 - Lipides sanguins peroxydés.
 - Anticorps anti-Epstein-Barr.

Problèmes de santé identifiés chez les sujets à l'étude

- Chez les cas
 - Prolapsus mitraux diagnostiqués par échocardiographie chez 11 patients (22 % : 11 femmes et 1 homme).
 - Hypothyroïdie chez 9 femmes (20 %) dont 5 avec titrage élevé d'anticorps thyroïdiens.
 - Quatre patients présentaient l'évidence d'une infection virale chronique à Epstein-Barr.
 - Une augmentation d'enzymes hépatiques (transaminases) chez 5 femmes.
- Chez les témoins
 - Prolapsus mitraux diagnostiqués chez 3 femmes sur 37.
 - Thyroïdites auto-immunes chez 2 sujets sur 54.

Résultats

Étant donné que l'hypothèse est reliée à une perturbation des mécanismes de défenses antioxydantes, seuls les résultats des paramètres associés à ces mécanismes, soit aux mesures des enzymes antioxydantes SOD et PRX érythrocytaires ainsi que celle des lipides peroxydés (items 5, 6 et 10 décrits plus haut) seront présentés ici.

- L'activité de SOD fut déterminée chez 27 des 66 sujets SCM et 19 des 54 sujets témoins. Par rapport à la référence du laboratoire qui a effectué les mesures, l'activité de SOD était diminuée chez 24 des 27 cas SCM (89 %) et chez 15 des 19 témoins (79 %). La différence n'était pas significative toutefois (NS). Les valeurs observées étaient de $7,40 \pm 2,44$ unités/mgHb dans le groupe SCM et $7,85 \pm 3,43$ unités chez les témoins. Aucune association ne fut observée entre l'activité du SOD et les concentrations de cuivre sérique, urinaire ou érythrocytaire, chez les quelques patients où elles furent mesurées.
- L'activité de la GPX fut déterminée chez 23 cas et 14 témoins. Les valeurs moyennes mesurées n'étaient pas significatives entre les 2 groupes.
- Les lipides peroxydés furent mesurés chez seulement 6 cas et 2 témoins. Ils étaient élevés chez 4 cas sur 6 et 1 témoin sur 2.

Analyse et commentaires sur l'étude de Galland (1987)

Quoiqu'à première vue, ces résultats rejettent l'hypothèse soulevée par l'auteur, il faut mentionner que cette étude présente plusieurs limites méthodologiques qui ne permettent pas de tirer une conclusion. De plus, les résultats obtenus ne peuvent pas être comparés à ceux d'autres études. La présence de problèmes de santé importants dans les 2 groupes, ainsi que le faible nombre de paramètres mesurés par rapport au nombre total de sujets à l'étude sont des limites méthodologiques majeures. Par exemple, si on se réfère au début du chapitre (section SO et maladies), il est possible de constater qu'un SO est induit dans la majorité des maladies chroniques comme les maladies infectieuses, les maladies auto-immunes et les problèmes cardiovasculaires.

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

Dans les deux études réalisées par l'équipe de recherche de De Luca *et al.* (2010 et 2014), le diagnostic des sujets SCM a été établi en utilisant les critères proposés par Cullen (1987) et à l'aide du questionnaire QUEESI modifié et adapté à leurs études.

De Luca *et al.* (2010) ont élaboré un protocole de recherche pour vérifier une hypothèse soulevée par des membres de l'équipe en 2009. En effet, Korkina *et al.* (2009) avaient émis l'hypothèse que le syndrome SCM pouvait être causé par un dysfonctionnement hérité ou acquis au niveau moléculaire dans le système de défense chimique de leur organisme. Pour la vérifier, De Luca *et al.* (2010) ont comparé chez des sujets italiens, soit 133 sujets diagnostiqués SCM et 93 sujets soupçonnés SCM avec 218 sujets témoins en santé appariés pour le sexe et l'âge, la valeur des paramètres suivants mesurés dans le sang :

- Le profil des enzymes impliqués dans le métabolisme des médicaments et autres xénobiotiques, soit les isoformes du cytochrome P450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A5), UDP-glucuronyl transférase (UGT1A1) et glutathion S-transférases (GSTP1, GSTM1, and GSTT1)) qui sont des indicateurs des polymorphismes génétiques des gènes codant pour ces enzymes. Ces paramètres ont été analysés dans le chapitre sur l'hypothèse génétique et les auteurs n'avaient pas observé de différences significatives entre les groupes.
- Le profil de plusieurs cytokines dans le plasma des sujets. Ces paramètres ont été analysés dans le chapitre « hypothèse immunologique ».

- Le profil du superoxyde dismutase (SOD), du métabolisme du glutathion (GST) et de la glutathion peroxydase (Gpx), le niveau de nitrites/nitrates, le glutathion (GHS et GSSG), le HNE, la capacité antioxydante totale, le profil des acides gras dans les membranes érythrocytaires (lipides saturés (SFA), polyinsaturés (PUFA; w3; w6)) qui sont des paramètres liés à l'état redox (les enzymes antioxydants catalase (CAT) Ces paramètres sont analysés dans le présent chapitre ci-dessous.

De Luca *et al.* (2014) ont émis l'hypothèse que les maladies reliées à la sensibilité à des facteurs environnementaux (*environmental sensitivity-related illnesses* : SRI), soit les syndromes SCM, HCEM et autres SRI, ne pouvaient pas être simplement d'origine psychogénique, mais pourraient partager les déterminants biologiques d'un dysfonctionnement des mécanismes de désintoxication des stress physico-chimiques courants. Dans cette étude, De Luca *et al.* (2014) ont analysé les mêmes paramètres de l'état redox et des polymorphismes génétiques que ceux mesurés dans l'étude de De Luca *et al.* (2010). Ils ont aussi analysé un paramètre redox de plus qu'en 2010, soit la concentration de l'antioxydant non enzymatique, coenzyme Q10 (CoQ10). Ils ont également calculé le rapport des concentrations des lipides polyinsaturés w6/w3. Les mesures de ces paramètres ont été comparées chez un groupe de 147 sujets SCM avec celles d'un groupe de 153 sujets hypersensibles aux champs électromagnétiques (HCEM) et 132 sujets en santé. Les paramètres génétiques ont déjà été analysés dans le chapitre portant sur l'hypothèse génétique, alors que les paramètres de l'état redox sont analysés ci-dessous.

Dans le tableau 1 ci-dessous, les résultats des observations de De Luca *et al.* (2010, 2014) relativement aux paramètres redox mesurés sont comparés avec les observations des paramètres redox évalués dans des études portant sur d'autres SRI (les syndromes de fatigue chronique – SFC– et de stress post-traumatique – SSPT– et également sur la dépression, la phobie sociale et le trouble panique.

Tableau 1 Résumé des observations de De Luca et al. (2010, 2014) et comparaison avec les observations pour d'autres syndromes apparentés ainsi que pour la dépression, la phobie sociale et le trouble panique

Variables	SCM De Luca et al. (2010)		SCM De Luca (2014)	Dépression ^A humain	Dépression ^B animal	SFC ^C	SSPT ^D	HCEM De Luca (2014)	Phobie sociale ^E	Trouble panique ^F
	MCS	sMCS								
Antioxydants non enzymatiques										
Tryptophane, tyrosine, albumine				↓↓	↓↓					
Vitamine E				↓						
Vitamine C				↓						
Glutathion réduit (GHS)	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓	↓	↓		
Glutathion oxydé (GSSG)	↓	↓	↓					↓		
Coenzyme Q10 (CoQ10)			↓	↓		↓		↓ N.S ^G .		
Antioxydants enzymatiques										
GPX	↑	↔	↑	↓↓↑↔			↓↔	↓	↑	↑
CAT	↓	↓	↓	↑↑↔			↓	↔	↑	↑
SOD	↔	↔	↑	↓↑			↓	↔	↑	↑
Glutahtion-S-transférase (GST)	↓	↓	↓							
Capacité antioxydante totale				↓	↓					
ERO										
Peroxyde (H ₂ O ₂)				↑						
Xanthine oxydase (XO)				↑						
ERN										
NO ₂ -/NO ₃ -	↑		↓↔	↓↑						
iNOS										

Tableau 1 Résumé des observations de De Luca et al. (2010, 2014) et comparaison des observations pour d'autres syndromes apparentés ainsi que pour la dépression, la phobie sociale et le trouble panique (suite)

Variables	SCM De Luca et al. (2010)		SCM De Luca (2014)	Dépression ^A humain	Dépression ^B animal	SFC ^C	SSPT ^D	HCEM De Luca (2014)	Phobie sociale ^E	Trouble panique ^F
	MCS	sMCS								
5. Dommages aux lipides										
MDA				↑↑	↑↑	↑↑	↑↑		↑↑	↑↑
4-HNE	↑N.S.	↑N.S.		↑						
TBARS				↑						
8-iso-preostagladine F2α				↑↑	↑↑					
SFA (%)	↑	↑	↑							
PUFA (%)	↓	↓	↓	↓				↔		
Lipides w3	↓	↓	↓	↓↔						
Lipides w6	↓	↓	↓	→						
w6/w3			↑	↑				↔		
Dommage ADN										
8-OHdG				↑		↑				

Note : Dans toutes les cases où il y a des flèches, l'orientation de la flèche est une indication des différences des mesures réalisées par rapport à celles observées chez un groupe contrôle en santé. Lorsqu'il y a une augmentation (flèche pointant vers le haut) ou une diminution (flèche pointant vers le bas), la différence était statistiquement significative. Dans les cellules vides, aucune mesure n'avait été effectuée pour le paramètre en question.

N.S. : Non significatif.

Les données de ce tableau sont tirées des références suivantes :

- ^A Kuloglu et al. (2002a); Maes et al. (1994, 2012a); Maes et al. (2011c); Celik et al. (2010); Baek et Park (2013); Lopresti et al. (2014); Kodydková et al. (2009).
- ^B Maes et al. (2011c).
- ^C Maes (2006, 2009b); Maes et al. (2011a); Kennedy et al. (2005).
- ^D Michaels et al. (2014); Voicehovskis et al. (2012).
- ^E Atmaca et al. (2008).
- ^F Kuloglu et al. (2002b).

Analyse et commentaires en lien avec les données présentées au tableau 1

À l'analyse du tableau 1 ci-dessus, il est possible de noter :

- Dans tous les cas où des antioxydants non enzymatiques ont été mesurés, une déplétion est observée. Cela est particulièrement marqué dans la déplétion généralisée du glutathion réduit (GSH) et oxydé (GSSG) et celle du Coenzyme Q10 dans les syndromes SCM, SFC, SSPT, HCEM et également dans la dépression. Le glutathion est l'antioxydant moléculaire le plus abondant dans l'organisme. D'ailleurs, Jones (2006) avait proposé un critère pour établir un état de SO au niveau individuel en utilisant la variation du potentiel redox de ce couple GSSG/GSH. De Luca *et al.* (2014) sont les seuls à avoir calculé ce rapport. Ils observèrent une légère augmentation de la médiane de ce rapport chez les HCEM et SCM, mais la différence n'était pas significative statistiquement. Le CoQ10 est également un antioxydant puissant et aussi un agent anti-inflammatoire, il confère une résistance aux dommages mitochondriaux causés par les ERO et ERN. Il peut également supprimer la production de médiateurs pro-inflammatoires en agissant sur l'expression génétique du facteur nucléaire κ B (NF κ B), ainsi que sur la production de cytokines pro-inflammatoires en tant que telles (Schmelzer *et al.*, 2007a, 2007b, 2008 ; Abd El-Gawad et Khalifa, 2001; Sugino *et al.*, 1987; Chaturvedi et Beal, 2008). Maes *et al.* (2009a) ont observé que la dépression était caractérisée par une déplétion en CoQ10 en comparaison avec un groupe de sujets en santé.
- La peroxydation des lipides mesurée par les métabolites MDA et, HNE ou avec TBARS et 8-iso-preostagladine F2 α montre systématiquement une augmentation dans tous les syndromes où elle a été analysée.
- Considérant que les lipides les plus vulnérables à la peroxydation sont les lipides polyinsaturés (PUFA, w3 et w6), De Luca *et al.* (2010, 2014) les ont également vérifiés et ont observé qu'ils sont tous diminués chez les sujets SCM par rapport aux groupes témoins. Chez les déprimés, dans les études où ils ont été mesurés, les PUFA étaient également diminués. Concernant les w3, les concentrations étaient diminuées dans certaines études, mais elles étaient similaires aux témoins dans d'autres témoins. Autant dans l'étude de DeLuca *et al.* (2014) que dans les études sur la dépression, le rapport w6/w3 était augmenté, indiquant un plus haut taux d'oxydation des w3 que des w6.
- Une altération des enzymes antioxydantes (GPX, SOD, CAT, GST) est notable également dans les syndromes SCM (De Luca, 2010, 2014), les phobies (Atmaca *et al.*, 2008), le trouble panique (Kuloglu *et al.*, 2002b) et la dépression (Kuloglu *et al.*, 2002a; Maes *et al.*, revue 2011, 2012a; Celik *et al.*, 2010; Baek et Park, revue 2013; Lopresti *et al.*, revue 2014). Il y a toutefois certaines inconsistances dans la variation de l'activité des enzymes antioxydantes entre les diverses maladies ou syndromes. Par exemple, pour l'enzyme GPx, il y a une augmentation dans le syndrome SCM, dans la phobie sociale et le trouble de panique, alors que, dans la dépression, certaines études montrent une augmentation, d'autres une diminution et d'autres enfin l'absence d'une différence significative entre les cas et les témoins. Selon Kodydková *et al.* (2009) et Maes *et al.* (2010, 2011), il y a maintenant des données qui montrent qu'une réduction de l'activité de l'enzyme GPx jouerait un rôle dans la physiopathologie de la dépression majeure. En effet, dans leur revue des études faisant un lien entre la dépression et les altérations redox, Maes *et al.* (2010) ont observé une corrélation négative significative entre l'activité GPX et la gravité de la dépression. Selon eux, ces observations suggèrent qu'une activité GPX réduite prédisposerait à altérer la protection antioxydante dans le cerveau, et conséquemment, augmenterait le risque de dommages neurotoxiques induits par les ERO et les ERN (altération des acides gras, des protéines et de l'ADN des cellules). Maes *et al.* (2010) et Berk (2009) estiment qu'une diminution de l'activité des GPx serait associée aux processus de neuroprogression, qui accompagnent une

maladie grave ou persistante. En revanche, selon eux, une augmentation de l'activité des GPx serait une réponse normale à une augmentation légère à modérée d'oxydants. Concernant l'enzyme SOD, il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les groupes à l'étude (MCS, sMCS et témoin) dans d'étude de De Luca *et al.* (2010), alors qu'en 2014 cette enzyme était significativement augmentée dans le groupe MCS par rapport au groupe témoin, ils n'ont cependant pas observé de différence statistiquement significative entre le groupe SCM et le groupe témoin. L'enzyme SOD était également augmentée dans la phobie sociale, le trouble panique et dans certaines études portant sur la dépression.

Conséquemment, il est possible de conclure qu'autant dans les syndromes SCM, HCEM, SFC et SSPT que dans la dépression ou la phobie et le trouble panique, le système redox est altéré, ce qui laisse croire à une production élevée de pro-oxydants, associée à une réponse chronique de type inflammatoire. En effet, dans tous ces problèmes de santé, comparativement aux groupes témoins, nous notons une diminution significative de la concentration des antioxydants non enzymatiques, de l'activité des antioxydants enzymatiques et une augmentation significative des dommages aux lipides (augmentation de la peroxydation des lipides, qui se répercute par une diminution des lipides insaturés – PUFA, w3 et w6).

Analyse et commentaires généraux en lien avec l'hypothèse de Pall (cycle NO/ONOO-)

En 2001, Pall et Satterlee émettaient l'hypothèse que la théorie proposée par Pall (2000) pour expliquer le syndrome de fatigue chronique (SFC) pourrait également s'appliquer au syndrome SCM et à d'autres syndromes apparentés. Ils appuyaient leur hypothèse sur les travaux de Bell *et al.* (1998), qui faisaient état de l'existence d'une corrélation positive entre les concentrations sériques de néoptérine et les troubles de somatisation observés chez des sujets souffrant du syndrome SCM. Or, dans une étude ultérieure sur les aspects psychobiologiques des syndromes de somatisation, Euteneuer *et al.* (2012) ont observé également une telle relation. Dans cette étude, Euteneuer *et al.* (2012) ont comparé les niveaux des marqueurs inflammatoires suivants, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), l'antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 antagoniste (IL-1ra), l'interleukine-6 (IL-6) et la néoptérine entre 23 patients atteints d'un syndrome de somatisation (index somatoforme des symptômes SSI-8⁹¹), 23 patients souffrant de dépression majeure et 23 témoins sains appariés avec l'âge et le sexe. Dans cette étude, le TNF- α est augmenté dans les deux groupes cliniques par rapport au groupe témoin, et la néoptérine était seulement augmentée dans le groupe de sujets avec un syndrome de somatisation. Des analyses de corrélation ont révélé que les concentrations de néoptérine étaient liées à la sévérité des troubles somatiques rapportés par les patients atteints du syndrome de somatisation. Euteneuer *et al.* (2012) indiquent que des études démontrent que la néoptérine est un indicateur fiable de la formation endogène de la cytokine IFN- γ , qui a été identifiée comme étant la seule cytokine induisant une production importante de néoptérine (Fuchs *et al.*, 2009). Considérant les recherches récentes indiquant que l'IFN- γ peut conduire à une réactivité accrue et à une amplification des perceptions neuronales du corps en réduisant l'effet inhibiteur dans la corne dorsale (Vikman *et al.*, 2003, 2007), Euteneuer *et al.* (2012) concluent que l'association observée entre les syndromes de somatisation et la néoptérine pourrait soutenir l'idée de la sensibilisation centrale dans la pathogenèse des symptômes somatoformes. Dans cette étude, aucune différence entre les groupes n'a été observée pour l'IL-1ra et l'IL-6.

⁹¹ La 4^e édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, produit par l'American Psychiatric Association (DSM-IV), suggère un diagnostic de « somatisation » pour les patients souffrant d'au moins 8 symptômes somatoformes présents sur 4 sites différents du corps. Ce diagnostic relie la présence d'une détresse subjective en l'absence d'observations objectives. Les symptômes somatoformes ne peuvent pas être entièrement expliqués par une affection médicale générale connue ou par les effets directs d'une substance (Dimsdale et Dantzer, 2007).

Une augmentation des concentrations de néoptérine plasmatique est également observée dans la dépression (Celik *et al.*, 2010; Maes *et al.*, 2012b, 2013; Rybka *et al.*, 2013), et plus particulièrement chez les patients présentant des symptômes de mélancolie (Maes *et al.*, 2012a). Celik *et al.* (2010) ont également observé que les concentrations de néoptérine étaient plus élevées chez les patients déprimés après deux épisodes en comparaison avec un premier épisode.

+ Selon la théorie proposée par Pall, une condition essentielle et nécessaire pour que ces divers syndromes chroniques polysymptomatiques persistent est le maintien d'un niveau élevé de NO et du cycle NO/ONOO-dans un état permanent de cercle vicieux, imposé par le maintien permanent de multiples boucles de rétroaction positive. Pall suggère qu'une fois le cercle vicieux établi, le cycle serait entretenu en permanence et rendrait le sujet sensible à réagir en présence des multiples facteurs déclenchants. Or, plusieurs auteurs qui ont analysé le lien entre les concentrations de NO et diverses pathologies chroniques observèrent une réduction de BH₄ et une réduction significative de NO chez les groupes de patients qui en souffraient par rapport à des sujets en santé. C'est le cas des études en lien avec les maladies cardiovasculaires (Böger *et al.*, 2003; Sydow et Münzel, 2003; Zin, 2006; Jones, 2006; Massaad and Klann, 2011; Li H. *et al.*, 2013; Mangge *et al.*, 2014); la dépression (Selle, 2004) et même les syndromes SCM, SFC et FM (De Luca *et al.*, 2015 : voir chapitre hypothèse immunologique, section 6.5.3) et les syndromes SCM et HCEM (De Luca *et al.*, 2014).

Ainsi, une des conditions essentielles au fonctionnement du modèle proposé par Pall pour soutenir son hypothèse n'est pas rencontrée dans ces pathologies, soit l'élévation en NO mesurée de façon chronique.

Voici comment les auteurs des études portant sur les maladies cardiovasculaires expliquent la diminution de NO en présence d'un SO chronique. La diminution de la production de NO par eNOS est la marque d'un dysfonctionnement des cellules endothéliales impliquées dans la pathogenèse de maladies cardiovasculaires incluant l'hypertension, l'athérosclérose et l'insuffisance coronarienne (Böger *et al.*, 2003; Sydow et Münzel, 2003; Zin, 2006; Jones, 2006; Massaad and Klann, 2011; Li H. *et al.*, 2013). Cette diminution de NO serait due à la déplétion de BH₄ et à l'augmentation de la molécule diméthylarginine asymétrique (ADMA) causées par une augmentation du SO dans les cellules endothéliales (Böger *et al.*, 2003; Colonna *et al.*, 2009; Sibal *et al.*, 2010; Förstermann et Sessa, 2012; Bouras *et al.*, 2013). La molécule ADMA est un inhibiteur endogène de l'oxyde nitrique synthase (NOS) qui entre en compétition avec l'arginine, la molécule nécessaire à la production de NO et bloque sa synthèse. ADMA est générée à partir de la méthylation des résidus arginine par la protéine arginine méthyltransférases (PRMT) et une subséquente protéolyse, alors que son élimination résulte principalement de sa dégradation par l'enzyme diméthylarginine diméthylaminohydrolase (DDAH).

Il a été dit plus tôt que le SO joue un rôle central dans l'augmentation de la concentration de ADMA en augmentant, d'une part, l'expression de l'enzyme qui la produit (PMRT) et d'autre part, en réduisant l'enzyme qui la dégrade, soit l'enzyme DDAH (Colonna *et al.*, 2009; Sibal *et al.*, 2010; Förstermann et Sessa, 2012; Bouras *et al.*, 2013). Ainsi, dans les maladies cardiovasculaires, il a été démontré que l'augmentation de ADMA produit un résultat commun, soit la dysfonction endothéliale en inhibant la synthèse de NO. En plus de cette compétition avec l'arginine, ADMA aurait également un effet de découplage entre l'enzyme nNOS avec BH₄, ce qui aurait pour conséquence de produire du superoxyde (O₂^{•-}) à la place du NO, réduisant encore davantage la production de NO. Conséquemment, il y aurait un accroissement de la production d'ERO qui augmenterait la production de ADMA. Les anions O₂^{•-} se lient avec des molécules NO restantes et produisent des molécules ONOO⁻. Ces dernières oxydent BH₄ en BH₂, ce qui a pour effet de découpler d'autres enzymes

eNOS, résultant davantage de la production d'anions O_2^- au détriment de NO. Par voie de conséquence il y a une diminution significative de la concentration de NO et de BH₄ dans ces pathologies. De plus, les enzymes NADPH oxydase (Nox2 et Nox4) productrices d'anions superoxyde (O_2^-) sont largement impliquées dans le développement et la progression de ces maladies (Li H. *et al.*, 2013).

Chez un groupe de 25 patients souffrant de dépression majeure, Selley (2004) a également observé une augmentation significative de la concentration plasmatique de ADMA ($P < 0,0002$), accompagnée d'une diminution significative de NO ($P < 0,0001$) comparé à celle mesurée chez un groupe de 25 sujets en santé. Chez le groupe de sujets déprimés, il observa également une augmentation significative ($P < 0,0001$) de la concentration plasmatique de (E)-4-Hydroxy-2-nonenal (HNE), un produit de la peroxydation des lipides considéré comme un excellent biomarqueur d'un stress oxydant dans l'organisme des humains. Chez les déprimés, il nota une corrélation positive significative entre les concentrations plasmatiques de HNE et de ADMA ($r = 0,63$, $P < 0,0001$) et une corrélation négative entre les concentrations plasmatiques de ADMA et NO ($r = -0,595$, $P < 0,0001$).

Il faut noter que la mesure des concentrations en AMDA et NO n'a pas été effectuée pour les autres pathologies chroniques où un SO a été observé, quoique, sur le plan théorique, nous devrions nous attendre à des observations similaires. Il serait intéressant dans l'avenir que ces paramètres soient évalués, particulièrement en lien avec le syndrome SCM et les syndromes apparentés.

Il a été montré que les eNOS jouent un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie endothéliale par un effet de régulation du tonus, un effet anti thrombotique, un effet antiprolifératif, en plus d'une prévention de l'oxydation des LDL (Böger *et al.*, 2003). Ainsi, la diminution chronique de NO conduit à un déséquilibre de l'homéostasie endothéliale par une réduction du débit sanguin dans les zones affectées, augmentant ainsi le risque d'athérosclérose. De plus, comme déjà indiqué précédemment (voir figure 3), la diminution de BH₄ accentue le déséquilibre oxydatif en faveur des pro-oxydants et réduit la production des neurotransmetteurs SE, NA, et SE essentiel au bon fonctionnement du système nerveux. D'ailleurs, la diminution de la concentration de SE et de NA est bien documentée dans la dépression. Rief *et al.* (2004) avaient également observé une diminution significative de la concentration du tryptophane sérique et d'autres acides aminés (valine, leucine, isoleucine tyrosine) chez un groupe de patients se plaignant chroniquement de symptômes somatoformes, même en l'absence de dépression. Rief *et al.* (2004) concluaient que la diminution d'acides aminés sérotoninergiques corrélait biologiquement avec les multiples symptômes inexplicables chez ces sujets. Ils démontraient que les mécanismes d'action associés à ces molécules affectent non seulement le cerveau, mais également le métabolisme énergétique des muscles périphériques. Rief et Barsky (2005) observèrent que, par rapport à un groupe témoin constitué de sujets en santé, la concentration d'acides aminés à chaîne ramifiée (BCA) comme la valine, la leucine et l'isoleucine diminuait significativement chez le groupe de sujets dépressifs et celui des sujets affectés par le syndrome de somatisation. Les concentrations étaient diminuées dans les deux groupes cliniques, mais cette diminution était plus importante dans le groupe de sujets souffrant du syndrome de somatisation que dans celui composé de sujets déprimés. Les auteurs ajoutent que ces acides aminés à chaîne ramifiée (BCA) non seulement compétitionnent avec le tryptophane à la barrière hémato-encéphalique, mais jouent aussi un rôle important dans le métabolisme énergétique des muscles. Ce qui expliquerait selon eux le sentiment subjectif de faiblesse, un symptôme typique non seulement dans le cas du syndrome de somatisation, mais également dans les désordres associés comme le syndrome de fatigue chronique. Neville *et al.* (2005) ainsi que Miller et Raison (2016) ont observé la présence de désordres moteurs et cognitifs chez les sujets qui présentent une déficience congénitale de l'enzyme sépiaptérine réductase (SR) nécessaire à la production de BH₄ (voir la

figure 2). Ils expliquent ces effets par une diminution de la synthèse des neurotransmetteurs – sérotonine (SE), adrénaline (A) et noradrénaline (NA) – résultant d'une déficience en BH₄.

Dans le chapitre sur l'hypothèse génétique du syndrome SCM, l'étude de De Luca *et al.* (2015) a été analysée. Dans cette étude, les auteurs avaient examiné l'effet des divers génotypes de deux enzymes producteurs de NO, soit les NOS₂ (iNOS) et NOS₃ (eNOS). Ils ont utilisé la concentration plasmatique en NO₂⁻/NO₃⁻ comme estimateur de la concentration de NO. L'étude portait sur 170 patients avec un diagnostic du syndrome SCM, 108 sujets autodéclarés SCM (aSCM) et 89 sujets avec un syndrome FM ou SFC et 196 témoins. En général, chez les groupes SCM, FM/SFC, le rapport plasmatique NO₂⁻/NO₃⁻ était soit significativement diminué par rapport au groupe témoin ou, soit égal.

Dans l'étude de De Luca *et al.* (2010), les auteurs avaient observé une augmentation du rapport plasmatique NO₂⁻/NO₃⁻ chez les sujets SCM comparativement à celui d'un groupe témoin. Toutefois, dans l'étude de De Luca *et al.* (2014), les auteurs précisent que ces observations ne sont pas confirmées chez un nouveau groupe de sujet SCM, ni chez un groupe de sujets hypersensibles aux champs électromagnétiques (HCEM). Dans ces groupes, ce rapport était soit inférieur, soit égal à celui observé chez le groupe témoin (N.B. : les auteurs apportent cette précision dans De Luca *et al.* (2014) sans toutefois présenter les données). De Luca *et al.* (2014) tentaient d'expliquer cette disparité comme suit : ces différences peuvent éventuellement être liées à l'extrême variabilité génétique et métabolique interindividuelle qui caractérise les populations SCM au sein d'une même communauté ethnique, ayant un même lit géographique et partageant le même mode de vie et le même contexte culturel. Ces différences représentent une des difficultés relevées dans les études humaines.

En conclusion, les résultats des études de De Luca *et al.* (2014, 2015) vont dans le même sens que ceux des études en lien avec les maladies cardiovasculaires (Böger *et al.*, 2003; Sydow et Münzel, 2003; Zin, 2006; Jones, 2006; Massaad and Klann, 2011; Li H. *et al.*, 2013) et dans la dépression majeure (Selley, 2004), soit une diminution de NO en présence d'un SO chronique.

7.7 Bibliographie

- Abd El-Gawad, H. M., & Khalifa, A. E. (2001). Quercetin, coenzyme Q10, and L-canavanine as protective agents against lipid peroxidation and nitric oxide generation in endotoxin-induced shock in rat brain. *Pharmacological Research*, 43(3), 257-263
<https://doi.org/10.1006/phrs.2000.0781>
- Akyol, O., Herken, H., Uz, E., Fadillioğlu, E., Unal, S., Söğüt, S., ... Savaş, H. A. (2002). The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 26(5), 995-1005.
- Alta'ee, A. H., Al-Khayat, D. T. H., & Al-Ameedy, D. W. A. (2012). Oxidative Stress in Post-traumatic Stress Disorders for Terror Attack Victims in Iraq, 9.
- 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.
- Armutcu, F., Ataymen, M., Atmaca, H., & Gurel, A. (2008). Oxidative stress markers, C-reactive protein and heat shock protein 70 levels in subjects with metabolic syndrome. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 46(6), 785-790. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2008.166>

- Atmaca, M., Kuloglu, M., Tezcan, E., & Ustundag, B. (2008). Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with social phobia. *Psychiatry Research*, 159(1-2), 95-100. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2002.12.004>
- Badran, M., Golbidi, S., Ayas, N., & Laher, I. (2015). Nitric Oxide Bioavailability in Obstructive Sleep Apnea: Interplay of Asymmetric Dimethylarginine and Free Radicals. *Sleep Disorders*, 2015, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2015/387801>
- Baek, D., & Park, Y. (2013). Association between erythrocyte n-3 polyunsaturated fatty acids and biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with and without depression. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*, 89(5), 291-296. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2013.09.008>
- Bakan, N., Taysi, S., Yilmaz, Ö., Bakan, E., Kuşay, S., Uzun, N., & Gündoğdu, M. (2003). Glutathione peroxidase, glutathione reductase, Cu-Zn superoxide dismutase activities, glutathione, nitric oxide, and malondialdehyde concentrations in serum of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Clinica chimica acta*, 338(1-2), 143-149.
- Bañuls, C., Rocha, M., Rovira-Llopis, S., Falcon, R., Castello, R., Polo, M., ... Victor, V. M. (2014). The Pivotal Role of Nitric Oxide: Effects on the Nervous and Immune Systems, 11.
- Béchade, C., Colasse, S., Diana, M. A., Rouault, M., & Bessis, A. (2014). NOS2 expression is restricted to neurons in the healthy brain but is triggered in microglia upon inflammation: NOS2 Expression in the Brain. *Glia*, 62(6), 956-963. <https://doi.org/10.1002/glia.22652>
- Bedard, K., & Krause, K.-H. (2007). The NO_x Family of ROS-Generating NADPH Oxidases: Physiology and Pathophysiology. *Physiological Reviews*, 87(1), 245-313. <https://doi.org/10.1152/physrev.00044.2005>
- Bell, I. R., Miller, C. S., & Schwartz, G. E. (1992). An Olfactory-Limbic Model of Multiple Chemical Sensitivity Syndrome: Possible Relationships to Kindling and Affective Spectrum Disorders, 25.
- Bell, I. R., Patarca, R., Baldwin, C. M., Klimas, N. G., Schwartz, G. E. R., & 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., & 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). <https://doi.org/10.1515/reveh-2015-0027>
- Berk, M. (2009). Neuroprogression: pathways to progressive brain changes in bipolar disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 12(04), 441. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009498>
- Besedovsky, L., Lange, T., & Born, J. (2012). Sleep and immune function. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 463(1), 121-137. <https://doi.org/10.1007/s00424-011-1044-0>
- Bilici, M., Efe, H., Köroğlu, M. A., Uydu, H. A., Bekaroğlu, M., & Değer, O. (2001). Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *Journal of Affective Disorders*, 64(1), 43-51. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00199-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00199-3)
- Boćkowski, L., Sobaniec, W., Kułak, W., & Smigielska-Kuzia, J. (2008). Serum and intraerythrocyte antioxidant enzymes and lipid peroxides in children with migraine. *Pharmacological Reports: PR*, 60(4), 542-548.

- Bogdan, C. (2015). Nitric oxide synthase in innate and adaptive immunity: an update. *Trends in Immunology*, 36(3), 161-178. <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.01.003>
- Böger, R. H., Vallance, P., & Cooke, J. P. (2003). Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a key regulator of nitric oxide synthase. *Atherosclerosis Supplements*, 4(4), 1-3. [https://doi.org/10.1016/S1567-5688\(03\)00027-8](https://doi.org/10.1016/S1567-5688(03)00027-8)
- Bouayed, J., Rammal, H., & Soulimani, R. (2009). Oxidative Stress and Anxiety: Relationship and Cellular Pathways. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2(2), 63-67. <https://doi.org/10.4161/oxim.2.2.7944>
- Bouras, G., Deftereos, S., Tousoulis, D., Giannopoulos, G., Chatzis, G., Tsounis, D., ... Stefanadis, C. (2013). Asymmetric Dimethylarginine (ADMA): A Promising Biomarker for Cardiovascular Disease? *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 13(2), 180-200. <https://doi.org/10.2174/1568026611313020007>
- Buchwald, D., & Garrity, D. (1994). Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Archives of internal medicine*, 154(18), 2049-2053.
- Cai, Z., Zhao, B., & Ratka, A. (2011). Oxidative Stress and β -Amyloid Protein in Alzheimer's Disease. *NeuroMolecular Medicine*, 13(4), 223-250. <https://doi.org/10.1007/s12017-011-8155-9>
- Cakmakoglu, B., Çinçin, B., & Aydin, M. (2011). Effect of Oxidative Stress on DNA Repairing Genes. *Selected Topics in DNA Repair*. <https://doi.org/10.5772/21054>
- Capuron, L., & Miller, A. H. (2011). Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacology & Therapeutics*, 130(2), 226-238. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.01.014>
- Celik, C., Erdem, M., Cayci, T., Ozdemir, B., Ozgur Akgul, E., Kurt, Y. G., ... Ozsahin, A. (2010). The association between serum levels of neopterin and number of depressive episodes of major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34(2), 372-375. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.01.002>
- Chandankhede, M. S., & Gupta, M. M. (2013). Oxidative stress and antioxidant status in patients with rheumatoid arthritis, 3.
- Chaturvedi, R. K., & Beal, M. F. (2008). Mitochondrial approaches for neuroprotection. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1147, 395-412. <https://doi.org/10.1196/annals.1427.027>
- Colonna, V. D. G., Bianchi, M., Pascale, V., Ferrario, P., Morelli, F., Pascale, W., ... Turiel, M. (2009). Asymmetric dimethylarginine (ADMA): An endogenous inhibitor of nitric oxide synthase and a novel cardiovascular risk molecule. *Med Sci Monit*, 11.
- Crabtree, M. J., Tatham, A. L., Al-Wakeel, Y., Warrick, N., Hale, A. B., Cai, S., ... Alp, N. J. (2009). Quantitative Regulation of Intracellular Endothelial Nitric-oxide Synthase (eNOS) Coupling by Both Tetrahydrobiopterin-eNOS Stoichiometry and Biopterin Redox Status: Insights from Cells With Tet-Regulated Gtp Cyclohydrolase I Expression. *Journal of Biological Chemistry*, 284(2), 1136-1144. <https://doi.org/10.1074/jbc.M805403200>

- Crabtree, M. J., Tatham, A. L., Hale, A. B., Alp, N. J., & Channon, K. M. (2009). Critical Role for Tetrahydrobiopterin Recycling by Dihydrofolate Reductase in Regulation of Endothelial Nitric-oxide Synthase Coupling: Relative Importance of The De Novo Biopterin Synthesis Versus Salvage Pathways. *Journal of Biological Chemistry*, 284(41), 28128-28136. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.041483>
- Csef, H. (1999). [Similarities of chronic fatigue syndrome, fibromyalgia and multiple chemical sensitivity]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* (1946), 124(6), 163-169. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1225879>
- Cullen, M. R. (1987). The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occupational Medicine* (Philadelphia, Pa.), 2(4), 655-661.
- Dantoft, T. M., Elberling, J., Brix, S., Szecsi, P. B., Vesterhauge, S., & 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>
- De Luca, C., Chung Sheun Thai, J., Raskovic, D., Cesareo, E., Caccamo, D., Trukhanov, A., & 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. <https://doi.org/10.1155/2014/924184>
- De Luca, C., Gugliandolo, A., Calabrò, C., Currò, M., Ientile, 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>
- De Pasquale, R., Beckhauser, T. F., Hernandez, M. S., & Giorgetti Britto, L. R. (2014). LTP and LTD in the Visual Cortex Require the Activation of NO_{x2}. *Journal of Neuroscience*, 34(38), 12778-12787. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1414-14.2014>
- Euteneuer, F., Schwarz, M. J., Hennings, A., Riemer, S., Stapf, T., Selberdinger, V., & 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>
- Fialkow, L., Wang, Y., & Downey, G. P. (2007). Reactive oxygen and nitrogen species as signaling molecules regulating neutrophil function. *Free Radical Biology and Medicine*, 42(2), 153-164. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.09.030>
- Forman, H. J., Maiorino, M., & Ursini, F. (2010). Signaling Functions of Reactive Oxygen Species. *Biochemistry*, 49(5), 835-842. <https://doi.org/10.1021/bi9020378>
- Forstermann, U., & Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart Journal*, 33(7), 829-837. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>
- Friedman, J. (2011). Why Is the Nervous System Vulnerable to Oxidative Stress? In N. Gadoth & H. H. Göbel (Ed.), *Oxidative Stress and Free Radical Damage in Neurology* (p. 19-27). Totowa, NJ: Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-514-9_2

- the French Mast Cell Study Group, Georjin-Lavialle, S., Moura, D. S., Salvador, A., Chauvet-Gelinier, J.-C., Launay, J.-M., ... Gaillard, R. (2016). Mast cells' involvement in inflammation pathways linked to depression: evidence in mastocytosis. *Molecular Psychiatry*, 21(11), 1511-1516. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.216>
- Fuchs, D., Avanzas, P., Arroyo-Espliguero, R., Jenny, M., Consuegra-Sanchez, L., & Kaski, J. (2009). The Role of Neopterin in Atherogenesis and Cardiovascular Risk Assessment. *Current Medicinal Chemistry*, 16(35), 4644-4653. <https://doi.org/10.2174/092986709789878247>
- Galland, L. (1987). Biochemical abnormalities in patients with multiple chemical sensitivities. *Occupational Medicine (Philadelphia, Pa.)*, 2(4), 713-720.
- Geinisman, Y., Morrell, F., deToledo-Morrell, L., Persina, I. S., & Van der Zee, E. A. (1998). Comparison of Synapse Remodeling Following Hippocampal Kindling and Long-Term Potentiation. In M. E. Corcoran & S. L. Moshé (Éd.), *Kindling 5* (Vol. 48, p. 179-191). Boston, MA: Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5375-5_14
- Gergerlioglu, H. S., Savas, H. A., Bulbul, F., Selek, S., Uz, E., & Yumru, M. (2007). Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31(3), 697-702. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.12.020>
- Giacco, F., & Brownlee, M. (2010). Oxidative Stress and Diabetic Complications. *Circulation Research*. Consulté à l'adresse <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.110.223545>
- Gilgun-Sherki, Y., Melamed, E., & Offen, D. (2004). The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. *Journal of Neurology*, 251(3), 261-268. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0348-9>
- Gingrich, J. A. (2005). Oxidative stress is the new stress. *Nature Medicine*, 11(12), 1281-1282. <https://doi.org/10.1038/nm1205-1281>
- Girouard, H., Wang, G., Gallo, E. F., Anrather, J., Zhou, P., Pickel, V. M., & Iadecola, C. (2009). NMDA Receptor Activation Increases Free Radical Production through Nitric Oxide and NO_{x2}. *Journal of Neuroscience*, 29(8), 2545-2552. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0133-09.2009>
- Gutteridge, J. M. C. (1995). Lipid Peroxidation and Antioxidants as Biomarkers of Tissue Damage, 10.
- Haroon, E., Fleischer, C. C., Felger, J. C., Chen, X., Woolwine, B. J., Patel, T., ... Miller, A. H. (2016). Conceptual convergence: increased inflammation is associated with increased basal ganglia glutamate in patients with major depression. *Molecular Psychiatry*, 21(10), 1351-1357. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.206>
- Hawkins, C. L., & Davies, M. J. (1998). Hypochlorite-induced damage to proteins : formation of nitrogen-centred radicals from lysine residues and their role in protein fragmentation, 9.
- Herken, H., Akyol, O., Yilmaz, H. R., Tutkun, H., Savas, H. A., Ozen, M. E., ... Gulec, M. (2006). Nitric oxide, adenosine deaminase, xanthine oxidase and superoxide dismutase in patients with panic disorder: alterations by antidepressant treatment. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 21(1), 53-59. <https://doi.org/10.1002/hup.742>

- Herken, H., Gurel, A., Selek, S., Armutcu, F., Ozen, M. E., Bulut, M., ... Akyol, O. (2007). Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Archives of Medical Research*, 38(2), 247-252. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2006.10.005>
- Hoffman, D. L., & Brookes, P. S. (2009). Oxygen Sensitivity of Mitochondrial Reactive Oxygen Species Generation Depends on Metabolic Conditions. *Journal of Biological Chemistry*, 284(24), 16236-16245. <https://doi.org/10.1074/jbc.M809512200>
- Hovatta, I., Tennant, R. S., Helton, R., Marr, R. A., Singer, O., Redwine, J. M., ... Barlow, C. (2005). Glyoxalase 1 and glutathione reductase 1 regulate anxiety in mice. *Nature*, 438(7068), 662-666. <https://doi.org/10.1038/nature04250>
- Huddleston, A. T., Tang, W., Takeshima, H., Hamilton, S. L., & Klann, E. (2008). Superoxide-Induced Potentiation in the Hippocampus Requires Activation of Ryanodine Receptor Type 3 and ERK. *Journal of Neurophysiology*, 99(3), 1565-1571. <https://doi.org/10.1152/jn.00659.2007>
- Hwang, O. (2013). Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Experimental Neurobiology*, 22(1), 11. <https://doi.org/10.5607/en.2013.22.1.11>
- Inoue, W., Baimoukhametova, D. V., Füzesi, T., Cusulin, J. I. W., Koblinger, K., Whelan, P. J., ... Bains, J. S. (2013). Noradrenaline is a stress-associated metaplastic signal at GABA synapses. *Nature Neuroscience*, 16(5), 605-612. <https://doi.org/10.1038/nn.3373>
- Jia, L., Dong, Y., Yang, H., Pan, X., Fan, R., & Zhai, L. (2011). Serum superoxide dismutase and malondialdehyde levels in a group of Chinese patients with age-related macular degeneration. *Aging Clinical and Experimental Research*, 23(4), 264-267. <https://doi.org/10.1007/BF03324965>
- Jones, D. P. (2006). Redefining Oxidative Stress. *Antioxidants & Redox Signaling*, 8(9-10), 1865-1879. <https://doi.org/10.1089/ars.2006.8.1865>
- Jones, D. P. (2015). Redox theory of aging. *Redox Biology*, 5, 71-79. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.03.004>
- Kara, M. I., Yanik, S., Keskinruzgar, A., Taysi, S., Copoglu, S., Orkmez, M., & Nalcaci, R. (2012). Oxidative imbalance and anxiety in patients with sleep bruxism. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 114(5), 604-609. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.05.010>
- Kaynar, H., Meral, M., Turhan, H., Keles, M., Celik, G., & Akcay, F. (2005). Glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, catalase, xanthine oxidase, Cu-Zn superoxide dismutase activities, total glutathione, nitric oxide, and malondialdehyde levels in erythrocytes of patients with small cell and non-small cell lung cancer. *Cancer Letters*, 227(2), 133-139. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2004.12.005>
- Kennedy, G., Spence, V. A., McLaren, M., Hill, A., Underwood, C., & Belch, J. J. F. (2005). Oxidative stress levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical symptoms. *Free Radical Biology and Medicine*, 39(5), 584-589. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.04.020>
- Khanzode, S. D., Dakhale, G. N., Khanzode, S. S., Saoji, A., & Palasodkar, R. (2003). Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Redox Report*, 8(6), 365-370. <https://doi.org/10.1179/135100003225003393>

- Kishida, K. T., Pao, M., Holland, S. M., & Klann, E. (2005). NADPH oxidase is required for NMDA receptor-dependent activation of ERK in hippocampal area CA1. *Journal of Neurochemistry*, 94(2), 299-306. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03189.x>
- Klaunig, J. E., Kamendulis, L. M., & Hocevar, B. A. (2010). Oxidative Stress and Oxidative Damage in Carcinogenesis. *Toxicologic Pathology*, 38(1), 96-109. <https://doi.org/10.1177/0192623309356453>
- Kodytková, J., Vávrová, L., Zeman, M., Jiráček, R., Macáček, J., Staňková, B., ... Žák, A. (2009). Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. *Clinical Biochemistry*, 42(13), 1368-1374. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.06.006>
- Korkina, L., Scordo, M., Deeva, I., Cesareo, E., & De Luca, C. (2009). The Chemical Defensive System in the Pathobiology of Idiopathic Environment- Associated Diseases. *Current Drug Metabolism*, 10(8), 914-931. <https://doi.org/10.2174/138920009790274568>
- Kuehne, L. K., Reiber, H., Bechter, K., Hagberg, L., & Fuchs, D. (2013). Cerebrospinal fluid neopterin is brain-derived and not associated with blood-CSF barrier dysfunction in non-inflammatory affective and schizophrenic spectrum disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 47(10), 1417-1422. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.027>
- Kuloglu, M., Atmaca, M., Tezcan, E., Gecici, O., Tunckol, H., & Ustundag, B. (2002a). Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*, 46(1), 27-32. <https://doi.org/10.1159/000063573>
- Kuloglu, M., Atmaca, M., Tezcan, E., Ustundag, B., & Bulut, S. (2002b). Antioxidant Enzyme and Malondialdehyde Levels in Patients with Panic Disorder. *Neuropsychobiology*, 46(4), 186-189. <https://doi.org/10.1159/000067810>
- Lee, J.-H., Jeong, I., & Kim, I. (2013). Prevalence and Related Factors of Multiple Chemical Sensitivity in Patients Having Allergic Diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131(2), AB163. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1243>
- Lesgards, J.-F., Durand, P., Lassarre, M., Stocker, P., Lesgards, G., Lanteaume, A., ... Lehucher-Michel, M.-P. (2002). Assessment of Lifestyle Effects on the Overall Antioxidant Capacity of Healthy Subjects. *Environmental Health Perspectives*, 110(5), 479-486. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110479>
- Levine, S. A., & Reinhardt, J. H. (1983). Biochemical-pathology initiated by free radicals, oxidant chemicals, and therapeutic drugs in the etiology of chemical hypersensitivity disease. *Journal of Orthomolecular Psychiatry*, 12(3), 166-183.
- Li, H., Horke, S., & Förstermann, U. (2013). Oxidative stress in vascular disease and its pharmacological prevention. *Trends in Pharmacological Sciences*, 34(6), 313-319. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.03.007>
- Li, Nanxin, Liu, R.-J., Dwyer, J. M., Banasr, M., Lee, B., Son, H., ... Duman, R. S. (2011). Glutamate N-methyl-D-aspartate Receptor Antagonists Rapidly Reverse Behavioral and Synaptic Deficits Caused by Chronic Stress Exposure. *Biological Psychiatry*, 69(8), 754-761. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.12.015>
- Li, Ning, Luo, Q., Jiang, Y., Wu, G., & Gao, H. (2014). Managing oxidative stresses in *Shewanella oneidensis*: intertwined roles of the OxyR and OhrR regulons. *Environmental Microbiology*, 16(6), 1821-1834.

- Li, Z., Ji, G., & Neugebauer, V. (2011). Mitochondrial Reactive Oxygen Species Are Activated by mGluR5 through IP3 and Activate ERK and PKA to Increase Excitability of Amygdala Neurons and Pain Behavior. *Journal of Neuroscience*, 31(3), 1114-1127. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5387-10.2011>
- Lopresti, A. L., Maker, G. L., Hood, S. D., & Drummond, P. D. (2014). A review of peripheral biomarkers in major depression: The potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 48, 102-111. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.017>
- 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. (2009a). « Functional » or « psychosomatic » symptoms, e.g. a flu-like malaise, aches and pain and fatigue, are major features of major and in particular of melancholic depression. *Neuro Endocrinology Letters*, 30(5), 564-573.
- Maes, M., Galecki, P., Chang, Y. S., & Berk, M. (2011). A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(3), 676-692. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.05.004>
- Maes, M., Galecki, P., Verkerk, R., & Rief, W. (2011). Somatization, but not depression, is characterized by disorders in the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, indicating increased indoleamine 2,3-dioxygenase and lowered kynurenine aminotransferase activity, 25(4), 22.
- Maes, M., Kubera, M., Mihaylova, I., Geffard, M., Galecki, P., Leunis, J.-C., & Berk, M. (2013). Increased autoimmune responses against auto-epitopes modified by oxidative and nitrosative damage in depression: Implications for the pathways to chronic depression and neuroprogression. *Journal of Affective Disorders*, 149(1-3), 23-29. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.039>
- Maes, M., Mihaylova, I., Kubera, M., & Ringel, K. (2012a). Activation of cell-mediated immunity in depression: Association with inflammation, melancholia, clinical staging and the fatigue and somatic symptom cluster of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 36(1), 169-175. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.09.006>
- Maes, M., Ringel, K., Kubera, M., Berk, M., & Rybakowski, J. (2012b). Increased autoimmune activity against 5-HT: A key component of depression that is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity, and with severity and staging of depression. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 386-392. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.11.016>
- Mangge, H. (2014). Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World Journal of Cardiology*, 6(6), 462. <https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i6.462>
- Manuel y Keenoy, B., Moorkens, G., Vertommen, J., Noe, M., Nève, J., & De Leeuw, I. (2000). Magnesium Status and Parameters of the Oxidant-Antioxidant Balance in Patients with Chronic Fatigue: Effects of Supplementation with Magnesium. *Journal of the American College of Nutrition*, 19(3), 374-382. <https://doi.org/10.1080/07315724.2000.10718934>
- Massaad, C. A., & Klann, E. (2011). Reactive Oxygen Species in the Regulation of Synaptic Plasticity and Memory. *Antioxidants & Redox Signaling*, 14(10), 2013-2054. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3208>

- Massicotte, G., & Baudry, M. (1991). Triggers and substrates of hippocampal synaptic plasticity. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 15(3), 415-423.
- Matsushita, M., Kumano-Go, T., Suganuma, N., Adachi, H., Yamamura, S., Morishima, H., ... Sugita, Y. (2010). Anxiety, neuroticism and oxidative stress: Cross-sectional study in non-smoking college students: Personality and oxidative stress. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 64(4), 435-441. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2010.02109.x>
- McBean, G. J., Aslan, M., Griffiths, H. R., & Torrão, R. C. (2015). Thiol redox homeostasis in neurodegenerative disease. *Redox Biology*, 5, 186-194. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.04.004>
- McEwen, B. S., Eiland, L., Hunter, R. G., & Miller, M. M. (2012). Stress and anxiety: Structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology*, 62(1), 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.014>
- Mete, R., Tulubas, F., Oran, M., Yilmaz, A., Avci, B. A., Yildiz, K., ... Gurel, A. (2013). The role of oxidants and reactive nitrogen species in irritable bowel syndrome: A potential etiological explanation. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 19, 762-766. <https://doi.org/10.12659/MSM.889068>
- Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology*, 16(1), 22-34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
- Miller, C. S. (1996). Chemical sensitivity: symptom, syndrome or mechanism for disease? *Toxicology*, 111(1-3), 69-86. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(96\)03393-8](https://doi.org/10.1016/0300-483X(96)03393-8)
- Miller, C. S. (2001). Toxicant-induced loss of tolerance. *Addiction*, 96(1), 115-137. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2001.9611159.x>
- Miller, M. W., & Sadeh, N. (2014). Traumatic stress, oxidative stress and post-traumatic stress disorder: neurodegeneration and the accelerated-aging hypothesis. *Molecular Psychiatry*, 19(11), 1156-1162. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.111>
- Miura, M., Hasegawa, N., Noguchi, M., Sugimoto, K., & Touma, M. (2016). The atypical IκB protein IκB(NS) is important for Toll-like receptor-induced interleukin-10 production in B cells. *Immunology*, 147(4), 453-463. <https://doi.org/10.1111/imm.12578>
- Moolman, C. (2014). Quantification of selected energy and redox markers in blood samples of chronic fatigue syndrome patients (PhD Thesis).
- Moylan, S., Maes, M., Wray, N. R., & Berk, M. (2013). The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance and therapeutic implications. *Molecular Psychiatry*, 18(5), 595-606. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.33>
- Murr, C., Widner, B., Wirleitner, B., & Fuchs, D. (2002). Neopterin as a Marker for Immune System Activation, 13.
- Murr, C., Hainz, U., Asch, E., Berger, P., Jenewein, B., Saurwein-Teissl, M., ... Fuchs, D. (2004). Increased neopterin concentration in older age coincides with decline of CD28+ CD45RA+ T-cells. *Pteridines*, 15(4), 170-174.

- Nelson, R. J., Trainor, B. C., Chiavegatto, S., & Demas, G. E. (2006a). Pleiotropic contributions of nitric oxide to aggressive behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(3), 346-355. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.02.002>
- Nelson, S. K., Bose, S. K., Grunwald, G. K., Myhill, P., & McCord, J. M. (2006b). The induction of human superoxide dismutase and catalase in vivo: A fundamentally new approach to antioxidant therapy. *Free Radical Biology and Medicine*, 40(2), 341-347. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.08.043>
- Neurauter, G., Schröcksnadel, K., Scholl-Bürgi, S., Sperner-Unterweger, B., Schubert, C., Ledochowski, M., & Fuchs, D. (2008). Chronic immune stimulation correlates with reduced phenylalanine turnover. *Current Drug Metabolism*, 9(7), 622-627.
- Neville, B. G. R., Parascandolo, R., Farrugia, R., & Felice, A. (2005). Sepiapterin reductase deficiency: a congenital dopa-responsive motor and cognitive disorder. *Brain*, 128(10), 2291-2296. <https://doi.org/10.1093/brain/awh603>
- Ng, F., Berk, M., Dean, O., & Bush, A. I. (2008). Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(06). <https://doi.org/10.1017/S1461145707008401>
- Ozcan, M. E., Gulec, M., Ozerol, E., Polat, R., & Akyol, O. (2004). Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders: *International Clinical Psychopharmacology*, 19(2), 89-95. <https://doi.org/10.1097/00004850-200403000-00006>
- Ozdemir, E., Cetinkaya, S., Ersan, S., Kucukosman, S., & Ersan, E. E. (2009). Serum selenium and plasma malondialdehyde levels and antioxidant enzyme activities in patients with obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(1), 62-65. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.10.004>
- Ozgoçmen, S., Kaya, H., Fadillioğlu, E., Aydoğan, R., & Yılmaz, Z. (2007). Role of antioxidant systems, lipid peroxidation, and nitric oxide in postmenopausal osteoporosis. *Molecular and cellular biochemistry*, 295(1-2), 45-52.
- Ozgoçmen, S., Ozyurt, H., Sogut, S., & Akyol, O. (2006). Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: the potential role of oxidative stress and nitric oxide. *Rheumatology international*, 26(7), 585-597.
- Pacher, P., Beckman, J. S., & Liaudet, L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological Reviews*, 87(1), 315-424. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2006>
- Pall, M. L., & 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, Martin L. (2002). NMDA sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide, and organic solvents as the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 16(11), 1407-1417. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0861hyp>
- Pall, Martin L. (2003). Elevated Nitric Oxide/Peroxynitrite Theory of Multiple Chemical Sensitivity: Central Role of N-Methyl-d-Aspartate Receptors in the Sensitivity Mechanism. *Environmental Health Perspectives*, 111(12), 1461-1464. <https://doi.org/10.1289/ehp.5935>

- Pall, Martin L. (2005). Nitric oxide and the etiology of chronic fatigue syndrome: Giving credit where credit is due. *Medical Hypotheses*, 65(3), 631-633. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.03.026>
- 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>
- Pall, Martin L. (2009). Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological Questions and Mechanisms. In B. Ballantyne, T. C. Marrs, & T. Syversen (Éd.), *General and Applied Toxicology*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470744307.gat091>
- Pall, Martin L., & Anderson, J. H. (2004). The Vanilloid Receptor as a Putative Target of Diverse Chemicals in Multiple Chemical Sensitivity. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 59(7), 363-375. <https://doi.org/10.3200/AEOH.59.7.363-375>
- Pall, M.L. (2001). Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrite. *Medical Hypotheses*, 57(2), 139-145. <https://doi.org/10.1054/mehy.2001.1325>
- Palmquist, E., Claeson, A.-S., Neely, G., Stenberg, B., & 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>
- Palta, P., Samuel, L. J., Miller, E. R., & Szanton, S. L. (2014). Depression and Oxidative Stress: Results From a Meta-Analysis of Observational Studies. *Psychosomatic Medicine*, 76(1), 12-19. <https://doi.org/10.1097/PSY.000000000000009>
- Patel, R. S., Ghasemzadeh, N., Eapen, D. J., Sher, S., Arshad, S., Ko, Y., ... Quyyumi, A. A. (2016). Novel Biomarker of Oxidative Stress Is Associated With Risk of Death in Patients With Coronary Artery Disease, 9.
- Patel, S., Sharma, D., Kalia, K., & Tiwari, V. (2017). Crosstalk between endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in schizophrenia: The dawn of new therapeutic approaches. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 83, 589-603. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.025>
- Patel, R. S., Li, Q., Ghasemzadeh, N., Eapen, D. J., Moss, L. D., Janjua, A. U., ... Samady, H. (2015). Circulating CD34⁺ progenitor cells and risk of mortality in a population with coronary artery disease. *Circulation research*, 116(2), 289-297.
- Racine, R. J., Milgram, N. W., & Hafner, S. (1983). Long-term potentiation phenomena in the rat limbic forebrain. *Brain Research*, 260(2), 217-231.
- Richards, R. S., Wang, L., & Jelinek, H. (2007). Erythrocyte oxidative damage in chronic fatigue syndrome. *Archives of medical research*, 38(1), 94-98.
- Rief, W., & Barsky, A. J. (2005). Psychobiological perspectives on somatoform disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 996-1002. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.03.018>
- Rief, W., Pilger, F., Ihle, D., Verkerk, R., Scharpe, S., & Maes, M. (2004). Psychobiological Aspects of Somatoform Disorders: Contributions of Monoaminergic Transmitter Systems. *Neuropsychobiology*, 49(1), 24-29. <https://doi.org/10.1159/000075335>
- Roe, N. D., & Ren, J. (2012). Nitric oxide synthase uncoupling: A therapeutic target in cardiovascular diseases. *Vascular Pharmacology*, 57(5-6), 168-172. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2012.02.004>

- Rybka, J., Kędziora-Kornatowska, K., Banaś-Leżańska, P., Majsterek, I., Carvalho, L. A., Cattaneo, A., ... Kędziora, J. (2013). Interplay between the pro-oxidant and antioxidant systems and proinflammatory cytokine levels, in relation to iron metabolism and the erythron in depression. *Free Radical Biology & Medicine*, 63, 187-194. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.019>
- Saito, M., Kumano, H., Yoshiuchi, K., Kokubo, N., Ohashi, K., Yamamoto, Y., ... Kuboki, T. (2005). Symptom Profile of Multiple Chemical Sensitivity in Actual Life: *Psychosomatic Medicine*, 67(2), 318-325. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000155676.69030.28>
- Sarandol, A., Sarandol, E., Eker, S. S., Erdinc, S., Vatansever, E., & Kirli, S. (2007). Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 22(2), 67-73. <https://doi.org/10.1002/hup.829>
- Schiavone, S., Jaquet, V., Trabace, L., & Krause, K.-H. (2013). Severe Life Stress and Oxidative Stress in the Brain: From Animal Models to Human Pathology. *Antioxidants & Redox Signaling*, 18(12), 1475-1490. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4720>
- Schmelzer, C., Lindner, I., Rimbach, G., Niklowitz, P., Menke, T., & Döring, F. (2008). Functions of coenzyme Q10 in inflammation and gene expression. *Biofactors*, 32(1-4), 179-183.
- Schmelzer, C., Lorenz, G., Lindner, I., Rimbach, G., Niklowitz, P., Menke, T., & Döring, F. (2007a). Effects of Coenzyme Q₁₀ on TNF- α secretion in human and murine monocytic cell lines. *Biofactors*, 31(1), 35-41.
- Schmelzer, C., Lorenz, G., Rimbach, G., & Döring, F. (2007b). Influence of Coenzyme Q₁₀ on release of pro-inflammatory chemokines in the human monocytic cell line THP-1. *Biofactors*, 31(3, 4), 211-217.
- Selek, S., Savas, H. A., Gergerlioglu, H. S., Bulbul, F., Uz, E., & Yumru, M. (2008). The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *Journal of Affective Disorders*, 107(1-3), 89-94. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.08.006>
- Selley, M. L. (2004). Increased (E)-4-hydroxy-2-nonenal and asymmetric dimethylarginine concentrations and decreased nitric oxide concentrations in the plasma of patients with major depression. *Journal of Affective Disorders*, 80(2-3), 249-256. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(03\)00135-6](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(03)00135-6)
- Seo, J.-S., Park, J.-Y., Choi, J., Kim, T.-K., Shin, J.-H., Lee, J.-K., & Han, P.-L. (2012). NADPH Oxidase Mediates Depressive Behavior Induced by Chronic Stress in Mice. *Journal of Neuroscience*, 32(28), 9690-9699. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0794-12.2012>
- Shin, E.-J., Jeong, J. H., Chung, Y. H., Kim, W.-K., Ko, K.-H., Bach, J.-H., ... Kim, H.-C. (2011). Role of oxidative stress in epileptic seizures. *Neurochemistry International*, 59(2), 122-137. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2011.03.025>
- Sibal, L., Agarwal, S. C., Home, P. D., & Boger, R. H. (2010). The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease, 9.
- Siwek, M., Sowa-Kućma, M., Dudek, D., Styczeń, K., Szewczyk, B., Kotarska, K., ... Nowak, G. (2013). Oxidative stress markers in affective disorders. *Pharmacological Reports: PR*, 65(6), 1558-1571.

- Sorce, S., Schiavone, S., Tucci, P., Colaianna, M., Jaquet, V., Cuomo, V., ... Krause, K.-H. (2010). The NADPH Oxidase NO_{x2} Controls Glutamate Release: A Novel Mechanism Involved in Psychosis-Like Ketamine Responses. *Journal of Neuroscience*, 30(34), 11317-11325. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1491-10.2010>
- Sorce, Silvia, & Krause, K.-H. (2009). NO_x Enzymes in the Central Nervous System: From Signaling to Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, 11(10), 2481-2504. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2578>
- Sorg, B. A., Hooks, M., & Kalivas, P. (1994). Neuroanatomy and neurochemical mechanisms of time-dependent sensitization. *Toxicology and Industrial Health*, 10(4-5), 369-386.
- Sugino, K., Dohi, K., Yamada, K., & Kawasaki, T. (1987). The role of lipid peroxidation in endotoxin-induced hepatic damage and the protective effect of antioxidants. *Surgery*, 101(6), 746-752.
- Sydow, K., & Münzel, T. (2003). ADMA and oxidative stress. *Atherosclerosis Supplements*, 4(4), 41-51. [https://doi.org/10.1016/S1567-5688\(03\)00033-3](https://doi.org/10.1016/S1567-5688(03)00033-3)
- Szuster-Ciesielska, A., Słotwińska, M., Stachura, A., Marmurowska-Michałowska, H., Dubas-Ślęp, H., Bojarska-Junak, A., & Kandefer-Szerszeń, M. (2008). Accelerated apoptosis of blood leukocytes and oxidative stress in blood of patients with major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(3), 686-694. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.11.012>
- Tandon, R., Sinha, M. K., Garg, H., Khanna, R., & Khanna, H. D. (2005). Oxidative stress in patients with essential hypertension. *The National Medical Journal of India*, 18(6), 297-299.
- Trachootham, D., Lu, W., Ogasawara, M. A., Valle, N. R.-D., & Huang, P. (2008). Redox Regulation of Cell Survival. *Antioxidants & Redox Signaling*, 10(8), 1343-1374. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1957>
- Vida, C., Gonzalez, E., & Fuente, M. (2014). Increase of Oxidation and Inflammation in Nervous and Immune Systems with Aging and Anxiety. *Current Pharmaceutical Design*, 20(29), 4656-4678. <https://doi.org/10.2174/1381612820666140130201734>
- Vikman, K. S., Duggan, A. W., & Siddall, P. J. (2007). Interferon-γ induced disruption of GABAergic inhibition in the spinal dorsal horn in vivo. *PAIN®*, 133(1-3), 18-28.
- Vikman, K. S., Hill, R. H., Backström, E., Robertson, B., & Kristensson, K. (2003). Interferon-γ induces characteristics of central sensitization in spinal dorsal horn neurons in vitro. *Pain*, 106(3), 241-251.
- Voicehovskis, V., Ancāne, G., Voicehovska, J., Orjīkovs, G., Karpovs, J., Ivanovs, I., ... Umnova, L. (2012). Oxidative Stress Parameters in Posttraumatic Stress Disorder Risk Group Patients. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. Natural, Exact, and Applied Sciences*, 66(6), 242-250. <https://doi.org/10.2478/v10046-012-0016-x>
- Werner, E. R., Blau, N., & Thöny, B. (2011). Tetrahydrobiopterin: biochemistry and pathophysiology. *The Biochemical Journal*, 438(3), 397-414. <https://doi.org/10.1042/BJ20110293>
- Wilson, C. (2014). The Roles of Inflammation, Oxidative Stress, and Neurotransmitters in an Animal Model of Post-Traumatic Stress Disorder. *LSU Doctoral Dissertations*. Consulté à l'adresse https://digitalcommons.lsu.edu/gradschool_dissertations/1323

- Wilson, C. B., McLaughlin, L. D., Nair, A., Ebenezer, P. J., Dange, R., & Francis, J. (2013). Inflammation and Oxidative Stress Are Elevated in the Brain, Blood, and Adrenal Glands during the Progression of Post-Traumatic Stress Disorder in a Predator Exposure Animal Model. *PLoS ONE*, 8(10), e76146. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076146>
- Winterbourn, C. C. (2008). Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. *Nature Chemical Biology*, 4(5), 278-286. <https://doi.org/10.1038/nchembio.85>
- Wirleitner, B., Neutrauer, G., Schröcksnadel, K., Frick, B., & Fuchs, D. (2003). Interferon- γ -Induced Conversion of Tryptophan: Immunologic and Neuropsychiatric Aspects, 13.
- Wrenger, C., Schettert, I., & Liebau, E. (2013). Oxidative Stress in Human Infectious Diseases – Present and Current Knowledge About Its Druggability. In H. El-Shemy (Éd.), *Drug Discovery*. InTech. <https://doi.org/10.5772/53758>
- Yang, S., Lee, Y. J., Kim, J.-M., Park, S., Peris, J., Laipis, P., ... Oh, S. P. (2006). A Murine Model for Human Sepiapterin-Reductase Deficiency. *The American Journal of Human Genetics*, 78(4), 575-587. <https://doi.org/10.1086/501372>
- Yunus, M. B. (2007). Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 36, p. 339–356). Elsevier.
- Ziem, G., & Donnay, A. (1995). Chronic fatigue, fibromyalgia, and chemical sensitivity: overlapping disorders. *Archives of internal medicine*, 155(17), 1913–1913.
- Ziem, G., & McTamney, J. (1997). Profile of Patients with Chemical Injury and Sensitivity. *Environmental Health Perspectives*, 105, 20.
- Ziem, G., & McTamney, J. (1997). Profile of Patients with Chemical Injury and Sensitivity. *Environmental Health Perspectives*, 105, 20.
- Zito, K., & Scheuss, V. (2009). NMDA Receptor Function and Physiological Modulation. In *Encyclopedia of Neuroscience* (p. 1157-1164). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.01225-0>

Chapitre 8

Hypothèse de la neuroinflammation

Table des matières du chapitre 8

Liste des tableaux.....	345
Liste des figures.....	347
8 Hypothèse de la neuroinflammation	349
8.1 Introduction.....	349
8.2 Hypothèses proposées en lien le syndrome SCM et la neuroinflammation	350
8.3 Objectifs.....	351
8.4 Méthodologie.....	351
8.5 Première partie : hypothèse d’une inflammation neurogénique	352
8.5.1 Définition de l’inflammation neurogénique.....	352
8.5.2 Fondements et principes à la base de l’inflammation neurogénique classique	352
8.5.3 Revue de la littérature sur l’inflammation neurogénique et la SCM	356
8.5.4 Discussion sur les études présentées en première partie	362
8.6 Deuxième partie : neuroinflammation centrale.....	363
8.6.1 Analyse et commentaires généraux sur ces études	364
8.6.2 Démarche suivie dans cette deuxième partie du chapitre.....	365
8.6.3 Revue de la littérature en lien avec le syndrome SCM	365
8.7 Bibliographie.....	443

Liste des tableaux

Tableau 1	Effet de l'exposition aux composés organiques volatils sur des paramètres inflammatoires mesurés dans le plasma	370
Tableau 2	Biomarqueurs mesurés dans le sang ou l'urine des participants de l'étude de Belpomme <i>et al.</i> (2015) et valeurs de référence (valeurs normales) fournies par le laboratoire qui a réalisé les analyses	380
Tableau 3	Pourcentage de sujets dont les concentrations sanguines en HS-CRP, Vit D, His et IgE sont différentes des valeurs de référence utilisées comme valeurs normales chez l'adulte	383
Tableau 4	Pourcentage de sujets dont les concentrations sanguines en S100B, NTT, Hsp70, Hsp27 et Ac anti-0-myéline sont différentes des valeurs de référence utilisées comme valeurs normales chez l'adulte	383
Tableau 5	Pourcentage de sujets ayant des concentrations sanguines en histamine différentes des valeurs de référence utilisées comme valeurs normales chez l'adulte.....	389
Tableau 6	Conversion des unités utilisées pour les concentrations d'histamine.....	390
Tableau 7	Concentrations d'histamine mesurées par Kimata (2004a).....	395
Tableau 8	Concentrations plasmatiques en histamine mesurées chez les participants de l'étude de Belpomme <i>et al.</i> (2015) avant et après correction des unités selon l'analyse des auteurs du présent rapport	396
Tableau 9	Quantité urinaire en µg de 6-OHMS excrétée en 24 heures chez des adultes en santé pour divers groupes d'âge	398
Tableau 10	Célérité des ultrasons dans les tissus et liquides de l'organisme	412
Tableau 11	Vitesses sanguines typiques et intensité des signaux échosonographiques*	420
Tableau 12	Répartition des groupes en fonction de l'âge des sujets dans l'étude de Parini <i>et al.</i> (1984).....	430
Tableau 13	Comparaison des données tirées de l'étude de Parini <i>et al.</i> (1984) avec IP de référence de l'encéphalogramme pour l'hémisphère droit.....	431
Tableau 14	Comparaison des données tirées de l'étude de Parini <i>et al.</i> (1984) avec IP de référence de l'encéphalogramme pour l'hémisphère gauche	432
Tableau 15	Répartition des groupes en fonction de l'âge des sujets dans l'étude de Parini <i>et al.</i> (1984).....	433
Tableau 16	Comparaison des données de normalité individuelle établies par Lemoine (1985) avec l'étendue des IP de référence de l'encéphalogramme	434

Liste des figures

Figure 1	Zone d'hyperalgie secondaire observée autour du site d'injection de capsaïcine par voie intradermique	356
Figure 2	Comparaison de la surface d'hyperalgie secondaire induite par la capsaïcine chez 10 sujets sains (témoins), 10 sujets avec un diagnostic d'arthrite rhumatoïde et 10 sujets avec un diagnostic de fibromyalgie	361
Figure 3	Comparaison de la moyenne des concentrations en SP entre les groupes faiblement et hautement anxieux mesurées à trois temps différents.....	375
Figure 4	Représentation de l'appareil encéphaloscanner	381
Figure 5	Concentrations d'histamine plasmatique chez 300 patients de chirurgie orthopédique mesurées en 1979-1980.....	391
Figure 6	Relation entre la longueur d'onde et la fréquence d'une onde sinusoïdale	409
Figure 7	Représentation d'un faisceau d'une onde sonore ou ultrasonore émise par une source a.....	410
Figure 8	Type d'onde émise par un système Doppler pulsé.....	411
Figure 9	Schéma de la zone (ligne pointillée) où sont obtenus les signaux Doppler provenant du cerveau	413
Figure 10	Comparaison des zones de rayonnement entre les techniques utilisées par Aaslid <i>et al.</i> (1982) et Parini <i>et al.</i> (1984).....	415
Figure 11	Représentation simplifiée du principe du Doppler pulsé.....	417
Figure 12	Représentation graphique de la variation de la vitesse du flot sanguin dans l'artère cérébrale moyenne en fonction du temps V <i>s</i> t	421
Figure 13	Représentation graphique des regroupements des IP correspondant aux zones cérébrales étudiées avec la TSCU.....	427
Figure 14	Représentation globale des signaux obtenus avec la TSCU chez un sujet sain âgé de 30 ans.....	427
Figure 15	Encéphalogramme-type.....	428
Figure 16a	Histogrammes de la distribution des IP pour les zones « sylvienne profonde » (histogrammes 16 et 17) avec en superposition les étendues de référence utilisées sur l'encéphaloscanner	435
Figure 16b	Histogrammes de la distribution des IP pour les zones « sylvienne (intermédiaire (histogrammes 18 et 19) » avec en superposition les étendues de référence utilisées sur l'encéphaloscanner.....	436
Figure 17	Encéphalogrammes de sujets témoins.....	438
Figure 18	Encéphalogrammes de sujets atteints de SICEM	438

8 Hypothèse de la neuroinflammation

8.1 Introduction

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, agression psychologique) ayant un effet nuisible sur l'organisme. La neuroinflammation est quant à elle définie comme étant un processus inflammatoire dans lequel le système nerveux est impliqué. Le terme « neuroinflammation » a été introduit pour distinguer les réactions inflammatoires se produisant dans le système nerveux central (SNC).

Dans le chapitre 6 sur l'hypothèse immunologique, il a été montré que des chercheurs (De Luca *et al.*, 2010 et Dantoff *et al.*, 2014) avaient observé des modifications de certains biomarqueurs immunologiques de l'inflammation chez des sujets souffrant du syndrome SCM, en particulier des cytokines impliquées dans les réactions inflammatoires (cytokines proinflammatoires et antiinflammatoires). Également, dans le chapitre 7 portant sur l'hypothèse de la perturbation de l'homéostasie oxydative de l'organisme, il a été démontré que, dans la SCM, le statut redox était modifié en faveur d'un stress oxydant (SO). En effet, la présence d'un SO était attestée par la réduction des niveaux d'antioxydants enzymatiques et non enzymatiques. En conséquence, des dommages étaient observés, particulièrement sur les lipides, révélés par la mesure des métabolites des molécules malondialdéhyde (MDA), 4-hydroxynonanal, ou 4-hydroxy-2-nonanal (4-HNE or HNE), TBARS⁹², et 8-iso-preostagladine F2 α (De Luca *et al.*, 2010, 2014). Toutefois, il a été constaté que ces altérations sont également observées dans plusieurs pathologies dont la symptomatologie chevauche celle rapportée par les sujets atteints de SCM : dépression, troubles anxieux, troubles de somatisation, le syndrome de fatigue chronique (SFC), le syndrome de stress post-traumatique (SSPT), la fibromyalgie (FM), la sensibilité aux champs électromagnétiques (SCEM), les états de panique, les phobies. Ainsi donc, parmi les sujets autodéclarés ou diagnostiqués SCM, la coexistence d'une ou plusieurs de ces affections est assez fréquente (comorbidité). En réalité, l'activation de tout processus immuno-inflammatoire est intimement associée à la régulation redox et à la génération ultérieure d'espèces réactives oxygénées (ERO) et azotées (ERN) susceptibles de causer un SO.

Il a donc été impossible de démontrer que les modifications de ces paramètres étaient spécifiques au syndrome SCM dans ces deux chapitres. En revanche, des recherches récentes montrant un lien entre le SNC et le système immunitaire ont réactivé le dossier et amené des chercheurs à proposer une autre hypothèse pour expliquer ce syndrome, soit l'hypothèse d'une altération des réactions neuroinflammatoires centrales, aussi bien que périphériques, qui serait produite par l'exposition chronique à de faibles doses de substances chimiques.

⁹² TBARS : Substances de poids moléculaires faibles, consistant principalement en malondialdéhyde (MDA), qui réagissent avec l'acide thiobarbiturique pour former des adduits fluorescents (Fukunaga *et al.*, 1998) en chromatographie liquide à haute performance.

8.2 Hypothèses proposées en lien le syndrome SCM et la neuroinflammation

Le lien entre la neuroinflammation et la SCM a été soulevé pour la première fois en 1993 quand William J Meggs⁹³ a émis l'hypothèse que l'inflammation neurogénique (IN) pouvait servir de modèle pour expliquer plusieurs aspects de la sensibilité chimique. Il considérait que l'IN pourrait jouer un rôle pivot dans la compréhension d'une large classe de problèmes de santé causés par l'exposition aux substances chimiques tels ceux observés dans les syndromes du bâtiment malsain et celui de la SCM (Meggs, 1993).

Pall et Anderson (2004) ont également avancé l'hypothèse d'un lien entre le syndrome SCM et l'IN. Considérant que certains solvants organiques irritants pour les poumons et la peau ainsi que certaines mycotoxines peuvent stimuler, aux concentrations produisant des effets toxiques, des récepteurs nociceptifs (soit les récepteurs vanilloïdes) situés aux extrémités des fibres nerveuses sensorielles associées à ces organes, Pall et Anderson (2004) émettaient l'hypothèse qu'en présence de substances chimiques, les personnes souffrant de SCM auraient une réponse excessive des récepteurs vanilloïdes (TRPV1). Cette réponse accroîtrait les niveaux d'oxyde nitrique (NO-) dans les tissus, ce qui induirait une réaction inflammatoire qui stimulerait l'activité des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (voir la section 5.2.2 sur la PLT, chapitre 5 : Hypothèse neurobiologique de la SCM). Selon ces auteurs, cette activation des récepteurs NMDA serait à l'origine de l'hypersensibilité aux substances chimiques observée chez certaines personnes. Pour eux, les récepteurs vanilloïdes seraient la cible des substances chimiques, tels les solvants organiques, chez les personnes souffrant de SCM. Ils mentionnent également que l'activation de ces récepteurs par certaines mycotoxines pourrait expliquer certains cas de syndrome du bâtiment malsain. À noter que l'hypothèse d'un possible lien entre la SCM et un accroissement chronique du niveau d'oxyde nitrique (NO-) dans les tissus est traitée dans le chapitre 7 portant sur l'hypothèse d'une perturbation de l'homéostasie oxydative en présence d'espèces réactives de l'oxygène (ERO).

Dans une étude expérimentale humaine où des sujets autodéclarés affectés par le syndrome SCM et des sujets sains ont été exposés à l'air ambiant d'une enceinte qui venait d'être rafraîchie avec de la peinture contenant des composés organiques volatils (COV), Kimata avait observé une augmentation plasmatique de paramètres inflammatoires qui était plus importante chez les sujets autodéclarés SCM que chez les sujets sains (Kimata, 2004a). Sur la base de ces observations, il a émis deux hypothèses qu'il suggérait d'approfondir pour tenter d'expliquer cette augmentation, soit l'hypothèse d'une IN (induction d'origine périphérique) et celle d'un stress psychologique (origine centrale).

La plus récente étude publiée sur la recherche de mécanismes physiopathologiques d'origine biologique visant à expliquer le syndrome de SCM est celle publiée par Belpomme *et al.* (2015). Les auteurs de cette publication considéraient a priori que l'inflammation pouvait être un processus clé résultant de l'exposition aux champs électromagnétiques (CEM) ou aux substances chimiques (SC) sur les tissus. Après avoir mesuré plusieurs paramètres biologiques chez des sujets autodéclarés hypersensibles à ces facteurs environnementaux, ils émettaient l'hypothèse que, sous l'influence de ces facteurs environnementaux, des réactions neuroinflammatoires et un stress oxydant pourraient se produire dans le cerveau et, par voie de conséquence, perturber la barrière hématoencéphalique (BHE). Selon eux, ceci expliquerait la polysymptomatologie observée chez ces sujets.

⁹³ William J Meggs est médecin. En 1993, il partageait son temps entre le département de médecine d'urgence du East Carolina University où il était professeur adjoint et le Bellevue Hospital Center de la New York University où il oeuvrait à titre d'assistant (*felllow*) de toxicologie clinique. Il était couramment impliqué dans la recherche sur l'asthme et les rhinites induites par des toxines et celle sur le syndrome SCM.

8.3 Objectifs

Les objectifs poursuivis dans ce chapitre sont de :

- Vérifier si les résultats de ces études permettent de valider l'hypothèse de l'existence d'un lien entre un phénomène neuroinflammatoire chronique et la SCM.
- Vérifier, dans l'hypothèse de la présence d'un tel lien, si une inflammation systémique ou centrale (c.-à-d. se produisant au niveau du cerveau et de la moelle épinière) pourrait produire les symptômes non spécifiques souvent rapportés par les sujets souffrant chroniquement du syndrome SCM tels la fatigue physique ou mentale, les céphalées, les difficultés de concentration et les pertes de mémoire, le ralentissement moteur, la lassitude et la motivation réduite, l'altération de l'humeur, l'anxiété, l'insomnie et la douleur.
- Vérifier, toujours dans l'hypothèse de la présence d'un tel lien, si l'exposition chronique à de faibles doses de substances chimiques tolérées par la majorité des humains pourrait être la cause directe de ce phénomène inflammatoire.

8.4 Méthodologie

Une revue et une analyse critique des travaux publiés sur l'hypothèse d'un lien causal entre une neuroinflammation potentiellement induite par l'exposition à de faibles doses de substances chimiques et le syndrome SCM ont été réalisées.

Compte tenu, d'une part, de l'existence d'un chevauchement des symptômes rapportés par les sujets souffrant du syndrome SCM avec ceux observés dans les syndromes apparentés (SFC, SSPT, FM, SCEM) et des problèmes de santé mentale (troubles d'anxiété chronique, la dépression, la somatisation, les phobies), et d'autre part, l'observation de la présence d'altérations des paramètres biologiques similaires (perturbation de l'homéostasie oxydative (SO) et perturbation du système immunitaire avec les cytokines, les enzymes antioxydantes, la néoptérine, les protéines inflammatoires), dans toutes ces affections, la revue de la littérature qui a été effectuée a été étendue aux publications récentes qui traitaient de la relation entre l'ensemble de ces affections et la neuroinflammation. L'objectif poursuivi étant de vérifier s'il existe un lien entre ces affections comorbides pouvant aider à comprendre les facteurs physiopathologiques à l'origine de ces perturbations et des symptômes communs à toutes ces affections.

Cette revue est divisée en deux parties :

- La première traitera des études en lien direct avec l'hypothèse d'une inflammation neurogénique avancée par Meggs (1993), dans laquelle les terminaisons sensorielles périphériques représentent l'élément moteur de ce type d'inflammation.
- La seconde traitera de l'hypothèse d'un lien entre le syndrome SCM et une neuroinflammation induite au niveau du SNC.

À noter cependant que la frontière entre la neuroinflammation périphérique ou l'inflammation neurogénique et la neuroinflammation centrale, qui implique le cerveau et la moelle épinière, n'est pas totalement hermétique. En effet, les recherches récentes démontrent clairement la présence constante d'interrelations bilatérales entre elles. Dans chaque partie, les articles publiés sur le sujet seront analysés en respectant la chronologie de leur apparition dans le but de faire découvrir comment les recherches et les connaissances ont évolué jusqu'à aujourd'hui depuis l'hypothèse proposée par Meggs (1993).

Dans chacune des parties, les fondements scientifiques et les principes à la base de ces hypothèses seront résumés, ce qui permettra au lecteur de mieux comprendre la démarche suivie par les auteurs des études réalisées en lien avec le syndrome SCM qui seront décrites et analysées par la suite.

8.5 Première partie : hypothèse d'une inflammation neurogénique

8.5.1 DEFINITION DE L'INFLAMMATION NEUROGENIQUE

L'IN est un processus par lequel des nerfs sensoriels qui contiennent des neuropeptides inflammatoires [substance P (SP), neurokinine A (NkA) et le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP)] participent à une réaction inflammatoire locale en libérant ces neuropeptides en réponse à une infection ou à un stimulus douloureux – trauma, brûlure, piqûre, substance chimique irritante (Pernow, 1983; Payan, 1987; Meggs, 1993). Ces polypeptides possèdent des propriétés vasodilatatrices puissantes (Laduron, 1998; Meggs, 1993; 1995, Black, 2002; Theoharides et Cochrane, 2004; Paus *et al.*, 2006; Theoharides *et al.*, 2007, 2012; Tsilioni *et al.*, 2016; Forsythe, 2012). Ainsi, l'adjectif neurogénique signifie que des fibres nerveuses sensorielles qui contiennent ces récepteurs nociceptifs participent activement à la mise en place d'un processus inflammatoire résultant d'une réponse à des stimuli douloureux.

8.5.2 FONDEMENTS ET PRINCIPES A LA BASE DE L'INFLAMMATION NEUROGENIQUE CLASSIQUE

8.5.2.1 Premier concept de neuroinflammation

L'IN est le premier concept de neuroinflammation qui a été développé à la suite des travaux de Bruce (1910, 1913) qui avait observé que l'application d'une substance irritante, soit l'huile de moutarde, sur la conjonctive de lapins et sur la peau de chats, provoquait une hyperhémie et un œdème dans les zones exposées et, qu'après transection du nerf sensoriel, l'hyperhémie et l'œdème causés par l'huile de moutarde ne se produisaient pas si le nerf était dégénéré. Breslauer (1919) appliqua cette même substance sur la peau d'humains et observa également une réaction inflammatoire sur la zone exposée. Ces observations suggéraient fortement la présence d'un lien entre la douleur détectée par des fibres nerveuses sensorielles en périphérie et la réaction inflammatoire observée, le domaine de recherche sur l'IN était ouvert. Ces expériences, ainsi que les recherches classiques de Bayliss (1901, 1923), Lewis (1927) et Krogh (1929) ont mené à l'hypothèse que les réactions inflammatoires neurogéniques observées étaient basées sur les réflexes axonaux qui se produisent dans les embranchements terminaux des nerfs sensoriels et qui sont transmis par voie antidromique vers le périphérique, phénomène expliqué par Lewis et Grant (1924).

8.5.2.2 Substance P (SP)

En 1930, Euler fit la découverte d'une molécule jouant un rôle fondamental dans la communication entre le système nerveux et le système immunitaire, particulièrement avec les cellules impliquées dans l'inflammation (mastocytes, macrophages, lymphocytes, cellules endothéliales). Euler cherchait alors à démontrer la libération de l'acétylcholine par l'intestin en réponse à la stimulation du nerf vague. C'est alors qu'il découvrit fortuitement une substance active qui était impliquée dans la constriction de l'intestin, mais qu'il n'a pas réussi à identifier. Puis, en 1961, Euler et Gaddum ont travaillé en collaboration pour tenter d'identifier cette substance dont la purification a conduit à l'identification d'un neuropeptide à l'origine des spasmes qu'ils nommèrent la substance « P » (SP) parce qu'elle se présentait sous forme de poudre une fois purifiée.

En 1953, Lembeck découvrait que cette SP était présente sous forme de particules dans les axones des nerfs et la matière grise du cerveau. La concentration de SP la plus élevée se retrouvait dans l'hypothalamus et dans les ganglions dorsaux de la moelle épinière : Lembeck observa que la SP était en plus grande concentration dans les ganglions dorsaux de la moelle épinière que dans les ganglions ventraux, suggérant que la SP était surtout associée aux neurones de transmission sensorielle⁹⁴. En 1971, Leeman et Chang ont identifié la structure moléculaire de la SP, ce qui a permis sa synthèse ainsi que sa commercialisation. Son utilisation a servi à une multitude de recherches expérimentales chez l'animal et chez l'humain par la suite. Ces dernières seront analysées plus loin dans ce chapitre.

À cette époque, il a été découvert que cette SP était synthétisée par les neurones des ganglions de la racine dorsale de la moelle épinière et transportée axoplasmiquement vers les régions terminales des branches nerveuses sensorielles périphériques afin d'y être emmagasinée puis libérée sous l'action de divers stimuli (Pernow, 1983). Sa libération induisait diverses activités biologiques, par exemple la vasodilatation de vaisseaux sanguins et la stimulation de cellules du système immunitaire (mastocytes, macrophages, cellules dendritiques, neutrophiles) qui contribuent toutes à la production d'une IN locale (Pernow, 1983; Payan, 1989; Chancellor-Freeeland *et al.*, 1995). Il était alors supposé que la SP pouvait jouer un rôle dans plusieurs maladies inflammatoires telles que l'arthrite rhumatoïde, le pemphigus⁹⁵, l'asthme, les maladies inflammatoires du tube digestif (maladie de Crohn, colite ulcéreuse) et les problèmes de douleur chronique (Pernow, 1983; Payan, 1989; Chancellor-Freeeland *et al.*, 1995).

8.5.2.3 Capsaïcine et fibres C

Puis, la recherche sur l'IN a pris véritablement son essor avec la découverte des propriétés pharmacologiques de la capsaïcine dans les années 1960-1969. En effet, ce composé qui est extrait du poivre et des piments forts, provoque une sensation de brûlure et de la douleur et cause la libération de SP par des fibres sensorielles en réponse à une stimulation qui induit une réponse inflammatoire au site d'application (peau, voies respiratoires, bouche, tube digestif). L'utilisation de la capsaïcine comme marqueur a permis la découverte et la classification d'une sous-population de fibres sensorielles, les fibres C, qui sont sensibles à cette substance et qui en plus, sont directement impliquées dans l'IN. La capsaïcine a largement été utilisée dans des projets de recherche chez l'animal et chez l'humain en lien avec la sensibilité chimique. Par exemple, elle a été utilisée pour vérifier si les sujets SCM avaient un seuil de détection de la douleur inférieur à celui mesuré chez des sujets témoins ou encore si la réaction à la douleur était considérée comme plus intense par les sujets SCM que par les témoins. À noter que le traitement répété à la capsaïcine peut entraîner une désensibilisation des fibres C. Cette propriété a d'ailleurs fait l'objet de plusieurs études animales afin de démontrer l'effet des nerfs sensoriels périphériques comme effecteurs de réaction d'inflammation locale. L'accumulation de capsaïcine finit par empêcher la libération de neuropeptides inflammatoires aux extrémités des fibres C, incluant les déclencheurs de l'inflammation neurogénique telle la SP. Sans cette désensibilisation, l'inflammation serait normalement induite par l'application d'un autre agent irritant. Le plus bel exemple d'une telle désensibilisation à la capsaïcine est observé lors de l'ingestion de piments forts. Les personnes qui en ingèrent de façon régulière et répétée développent une tolérance, et la sensation de brûlure et de chaleur éprouvée n'est pas aussi intense que chez les personnes qui l'expérimentent la première fois.

⁹⁴ L'historique présenté jusqu'à maintenant a été tiré d'une revue exhaustive portant sur les travaux de recherche produits sur l'IN depuis le début 20^e siècle. Cette revue a été réalisée par Jancso *et al.* (1967).

⁹⁵ Les pemphigus sont des maladies auto-immunes de la peau et des muqueuses (structures qui tapissent la bouche, les narines, etc.). La définition a été tirée de : www.chu-rouen.fr/crnmba/pemphigus_2.pdf.

8.5.2.4 Récepteurs vanilloïdes

Il a été démontré qu'une application locale de la capsaïcine ou d'irritants chimiques tels que le xylène, l'huile de moutarde ou le formaldéhyde avait la propriété de stimuler les fibres C en se liant à des récepteurs nociceptifs, identifiés aujourd'hui comme étant des récepteurs vanilloïdes (nommés TRPV1 ou VR1), et d'induire la libération de SP contenue dans ces fibres C. Ils sont considérés comme des transducteurs des stimuli thermiques et irritants (Gavva *et al.*, 2008a, 2008b) et jouent donc un rôle de capteur de danger pour nos tissus. Les récepteurs vanilloïdes sont présents à la surface des nerfs sensitifs périphériques (peau, lèvres, langue, voies respiratoires, tube digestif, vessie par exemple), également sur les fibres C du nerf trijumeau, ainsi que dans le cerveau et la moelle épinière (Gavva *et al.*, 2008a, 2008b). Ils sont identifiés comme étant une cible moléculaire dans le traitement de la douleur associée à des maladies inflammatoires et le cancer. Ces récepteurs jouent également un rôle pivot dans la régulation moléculaire de la température corporelle chez l'humain (Gavva *et al.*, 2008a, 2008b) et la réponse respiratoire aux substances irritantes (Geppetti *et al.*, 2006; Adcock, 2008; Takemura *et al.*, 2008). En effet, dans les voies respiratoires, les agonistes du TRPV1 provoquent de la toux, une bronchoconstriction, des fuites microvasculaires (extravasation plasmatique), de l'hyperréactivité et de l'hypersécrétion des muqueuses. Les patients atteints d'asthme et de bronchopneumopathie chronique obstructive sont plus sensibles à l'induction de toux par des agonistes des récepteurs vanilloïdes. Leur activation peut contribuer aux symptômes respiratoires causés par l'exposition aux milieux acides présents dans les voies aériennes pendant l'exacerbation de l'asthme, l'asthme induit par le reflux gastro-oesophagien ou dans d'autres conditions (Geppetti *et al.*, 2006; Takemura *et al.*, 2008; Adcock, 2008).

8.5.2.5 Inflammation neurogénique

Pour mieux comprendre le concept de l'IN classique, il est important de préciser la nature des fibres et des substances associées à ces neurones qui sont en charge de transmettre les stimuli douloureux. Par exemple, la sensibilité cutanée fait appel à trois types de fibres sensorielles. Les stimulations de faible intensité (toucher, pression, frottement) mettent en jeu de grosses fibres myélinisées (fibres A alpha-bêta) de conduction très rapide (40 à 100 m/sec). Les deux autres types, appelés nocicepteurs, interviennent dans la perception de la sensation douloureuse, d'une part, les fibres myélinisées de faible diamètre (fibres A Delta) ayant une vitesse de conduction plus lente (4 à 40 m/sec) et, d'autre part, les fibres non myélinisées et fines (fibres C) qui conduisent très lentement l'influx nerveux (Torebjörk *et al.*, 1992; Laduron, 1998). Ces deux derniers types de fibres sont appelées fibres nociceptives parce qu'elles jouent un rôle récepteur de la douleur. Les fibres C jouent le rôle le plus important dans l'IN. Ainsi, le concept d'IN est indissociable du concept de nociception.

En plus de la peau, qui est en contact avec l'environnement extérieur, les fibres C se trouvent aussi dans les voies respiratoires, la bouche et le tube digestif. Les fibres C sont placées à proximité de cellules inflammatoires tels les mastocytes, les cellules dendritiques et des macrophages, ainsi que des vaisseaux sanguins. Ces cellules possèdent des récepteurs NK-1 spécifiques à la SP. Lorsqu'un récepteur nociceptif situé sur une fibre C est stimulé, la SP contenue dans ces fibres est libérée autour des cellules cibles. En se liant aux récepteurs NK-1 des cellules endothéliales, la SP causera une extravasation plasmatique, au niveau des capillaires et des veinules, et une vasodilatation du système artériel, ce qui entraîne un œdème, et de ce fait une inflammation. C'est ce type d'inflammation qui est nommé IN par opposition à une inflammation immunitaire de type allergique ou auto-immun qui résulte de la stimulation des cellules immunitaires par une liaison antigène-anticorps et qui entraîne une cascade de réponses inflammatoires. Par ailleurs, en se liant aux récepteurs présents sur les mastocytes, la SP a également la capacité de stimuler leur dégranulation, ce qui libère l'histamine et d'autres molécules telles que les prostaglandines (PG), la tryptase, le facteur activant les plaquettes (PAF), les leucotriènes (LK) et la sérotonine, en plus de la SP elle-

même – effets autocrines et paracrines (Laduron, 1998; Theoharides *et al.*, 2012a), ce qui accentue la réaction inflammatoire locale. La stimulation des macrophages et des cellules dendritiques qui en résulte induit la libération de cytokines (Chancellor-Freeland *et al.*, 1995; Black, 2001; Theoharides et Cochrane, 2004; Paus *et al.* (2006); Forsythe, 2012; Theoharides *et al.*, 2012a).

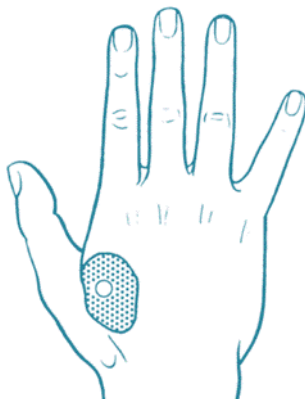
La SP est également algogène, c'est-à-dire que, lorsqu'elle est injectée seule sous la peau, elle capable de causer une IN. D'ailleurs, l'apparition en pharmacologie d'antagonistes des récepteurs NK-1 non peptidiques a permis de démontrer clairement que ces récepteurs (notamment ceux qui sont localisés au niveau des vaisseaux sanguins) devaient être activés pour déclencher une réaction inflammatoire induite soit par la capsaïcine, soit par d'autres irritants (Laduron, 1998). Le corps cellulaire des neurones à l'origine des fibres C contenant ces nocicepteurs est situé dans le ganglion rachidien de la corne dorsale de la moelle épinière. Ce type de neurone est bipolaire avec un prolongement vers la périphérie et un autre vers le SNC. Lorsque les nocicepteurs situés à l'extrémité des fibres C (près de la peau, des voies respiratoires, du tube digestif) sont stimulés, le neurone associé à cette fibre C transmet par voie rétrograde ses neuropeptides vers la périphérie (réflexe axonal), ainsi que l'information concernant la douleur au cerveau, via son prolongement vers la moelle épinière.

Néanmoins, toute perception douloureuse n'implique pas nécessairement la présence d'un processus inflammatoire au site d'induction. Cela dépend de l'intensité, de la durée et de la persistance du stimulus nociceptif. En effet, il a été démontré que la fréquence de l'influx nerveux déclenchée par le phénomène nociceptif nécessite l'apport d'un grand nombre de fibres C pour provoquer une extravasation plasmatique, qui constitue un élément essentiel à la réaction inflammatoire de type neurogénique (Laduron, 1998).

8.5.2.6 Hyperalgie secondaire

L'hyperalgie secondaire, qui survient après avoir provoqué une douleur localement avec une substance algogène telle la capsaïcine, est mise en évidence chez des sujets en santé par Torebjörk *et al.* (1992). Ce phénomène est présenté sommairement ici. L'injection de 100 µg de capsaïcine par voie intradermique chez des sujets humains volontaires en santé a d'abord provoqué une zone étroite d'hyperalgésie intense pendant quelques minutes après l'injection (5 minutes), décrite comme une sensation de brûlure. Cette zone est représentée par un cercle blanc central sur la figure 1. Après la disparition de cette douleur provoquée par la capsaïcine est apparue une large zone d'hyperalgésie induite par de légers stimuli mécaniques (caresses avec une légère pression sur la peau) autour de sites où la capsaïcine a été injectée, qui a duré environ 2 heures en s'estompant graduellement après son apparition. Cette zone apparaît pointillée sur la même figure.

Figure 1 Zone d'hyperalgie secondaire observée autour du site d'injection de capsaïcine par voie intradermique



Note : La zone d'injection de la capsaïcine est décrite par le petit cercle et la zone d'hyperalgie secondaire par la zone pointillée autour de ce cercle.

Une microstimulation intraneurale électrique, qui normalement provoquait des sensations tactiles non douloureuses, était accompagnée de douleur lorsque la sensation était projetée vers des parties de peau localisées dans la zone d'hyperalgésie mécanique entourant la zone d'injection de capsaïcine. Le seuil de douleur induit par la microstimulation intraneurale était abaissé de façon réversible et la douleur de la stimulation supraluminale se trouvait exagérée pendant la période d'hyperalgésie mécanique, indépendamment d'une anesthésie à la lidocaïne réalisée dans le territoire d'innervation cutanée des fibres stimulées.

En utilisant des techniques de blocage pharmacologique sélectif de la transmission de l'influx nerveux par les fibres C non myélinisées (avec transmission lente) ou les fibres A myélinisées (avec transmission rapide), les résultats de l'expérience indiquent que l'hyperalgésie sur une zone de peau entourant une postinjection intradermique douloureuse de capsaïcine est due à des changements réversibles dans le traitement central (neurones de la corne postérieure de la moelle épinière) de l'apport mécanorécepteur provenant de fibres myélinisées qui évoquent normalement des sensations tactiles non douloureuses (Torebjörk *et al.*, 1992).

Les études dans lesquelles ce phénomène d'hyperalgie secondaire induit par l'application cutanée de capsaïcine a été étudié chez les sujets atteints du syndrome SCM, soit les études de Holst *et al.* (2011a, 2011b) et celle de Tran *et al.* (2013), seront décrites et analysées dans la section qui suit.

8.5.3 REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR L'INFLAMMATION NEUROGÉNIQUE ET LA SCM

a) Meggs (1993)

Dans sa revue sur l'inflammation neurogénique (IN), Meggs (1993) élaborait l'hypothèse selon laquelle ce mécanisme pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie d'une large classe de problèmes de santé causés par l'exposition aux substances chimiques tels ceux observés dans les syndromes du bâtiment malsain et celui de la SCM (Meggs, 1993). Il considérait alors que le syndrome de sensibilité aux produits chimiques environnementaux en général, et en particulier aux composés organiques volatils (COV) dans l'air intérieur, devait être élucidé. Pour lui, l'absence d'un mécanisme établi pour expliquer comment l'exposition aux concentrations de COV bien tolérées par la population en général, mais pouvant produire l'ensemble des symptômes observés chez les personnes sensibilisées entravait les progrès dans la compréhension de ces troubles. Dans cet

article, Meggs définit l'IN et explique comment elle se distingue de l'inflammation induite par un processus immunologique de type allergique. Il résume ensuite les progrès réalisés au cours des dernières années dans la compréhension de l'IN en mettant l'accent sur les aspects suivants qui, selon lui, pourraient être applicables à l'élucidation du mécanisme de sensibilité chimique :

- Il est connu depuis longtemps que certains réactifs chimiques (irritants) sont capables d'exciter les fibres sensorielles. L'effet le plus évident qui en résulte est une réaction aversive qui, au niveau périphérique, se traduit par une inflammation pouvant être perçue comme douloureuse par le SNC.
- Dès 1910, il a été reconnu que l'application d'huile de moutarde dans le sac conjonctival de modèles expérimentaux produit chez l'animal une inflammation qui peut être bloquée par l'ablation des nerfs sensoriels.
- Il est maintenant connu que la SP, la neurokinine A (NkA) et le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) coexistent dans les neurones sensoriels et possèdent des propriétés vasodilatatrices puissantes.
- Il est démontré que des crises d'asthme peuvent être provoquées par des substances chimiques et que les neuropeptides de l'IN reproduisent en laboratoire la pathologie de l'asthme chez des modèles animaux de l'asthme.
- Il ajoute que des études suggèrent que l'IN pourrait jouer un rôle dans diverses maladies comme l'asthme, la rhinite, la migraine, l'arthrite rhumatoïde et la fibromyalgie, en précisant toutefois que les mécanismes proposés demeurent d'ordre spéculatif.
- Finalement, il explique que des progrès ont été réalisés dans la compréhension de la régulation de l'IN, en insistant sur le point suivant : une enzyme de surface cellulaire, l'endopeptidase neutre (NEP), régularise l'IN en dégradant la substance P. Dans le poumon, cette enzyme est inhibée par la fumée de cigarette, les infections virales et le diisocyanate de toluène, alors que les corticostéroïdes augmentent la NEP. Il indique qu'une diminution de production de cette enzyme pourrait être impliquée dans la sensibilité chimique.

Il termine son article en émettant l'hypothèse qu'un désordre de la régulation de l'IN pourrait induire les problèmes de santé associés à plusieurs syndromes de sensibilité chimique, soit le syndrome du bâtiment malsain (SBS : *Sick building syndrome*), la SCM, le syndrome d'hyperréactivité bronchique (RADS : *reactive airways dysfunction syndrome*) et le syndrome d'hyperréactivité des voies respiratoires supérieures (RUDS : *reactive upper-airways dysfunction*). Il apporte des arguments pour appuyer l'importance de tester son hypothèse, discute d'une éventuelle application à des entités cliniques spécifiques des aspects discutés dans son article et suggère des recherches cliniques pour étudier l'association entre l'IN et syndrome SCM.

b) Meggs (1995)

Ne pouvant expliquer à l'aide du concept d'IN classique la polysymptomatologie multisystémique des sujets SCM, Meggs (1995) proposait une hypothèse alternative pour expliquer ce phénomène. Dans cette hypothèse, il suggérait que, suivant la réaction attribuable à une inflammation locale causée par une allergie ou une sensibilité chimique, des mécanismes interviendraient pour transférer une telle réaction vers d'autres sites au niveau systémique, hypothèse qu'il nomma « Neurogenic Switching : A hypothesis for a mechanism for shifting the site of inflammation in allergy and Chemical sensitivity ».

c) Meggs et al. (1996)

Cette étude a été réalisée chez des sujets qui présentaient un syndrome de dysfonction réactive des voies respiratoires supérieures (RUDS). Une évaluation clinique fut réalisée chez 13 patients qui avaient subi une surexposition documentée au dioxyde de chlore en milieu de travail 5 ans plus tôt. Un otorhinolaryngologiste a ensuite procédé à une biopsie de la portion inférieure du cornet nasal moyen droit chez les 13 sujets. Une biopsie similaire fut réalisée chez 3 sujets témoins. Le niveau d'inflammation était plus marqué chez les sujets qui avaient été surexposés dans le passé au dioxyde de chlore que chez les témoins : le nombre de fibres nerveuses visualisées par coloration était en moyenne supérieur à celui observé chez les témoins. L'examen au microscope électronique montrait une desquamation de l'épithélium et une perméabilité augmentée de la jonction cellulaire épithéliale.

d) Meggs (1997)

À la suite de la précédente étude, l'auteur élabore divers scénarios pour tenter d'établir une relation entre les tableaux cliniques de RADS, de RUDS et le syndrome SCM (Meggs, 1997). Selon lui, une exposition initiale à une forte concentration d'une substance chimique irritante causerait un dommage épithélial de la muqueuse provoquant une susceptibilité à des expositions subséquentes de faible intensité. Toutefois, aucun mécanisme n'a été identifié pour expliquer les multiples symptômes rapportés par les sujets.

e) Bascom et al. (1997)

Même si des substances chimiques peuvent induire une inflammation de type neurogénique et des crises d'asthme à des doses irritantes pour les tissus, les expériences antérieures en lien avec ce type d'inflammation ne permettaient pas d'expliquer la SCM. Lors d'une conférence sur les approches expérimentales pour étudier la sensibilité chimique tenue du 20 au 22 septembre 1995 à Princeton, New Jersey⁹⁶, un groupe de travail fut formé pour faire le point sur le lien entre l'IN et la sensibilité chimique. Il était composé de sept chercheurs américains (Rebecca Bascom, William J. Meggs, Mark Frampton, Kenneth Hudnell, Kaye Killburn, Michelle Medinsky et William Rea) et d'un chercheur allemand (Gerd Koba). Ce groupe a eu le mandat de formuler des hypothèses spécifiques qui mériteraient d'être validées par de futures recherches afin de démontrer l'existence d'une relation causale entre l'exposition et les symptômes des personnes qui rapportent une sensibilité aux substances chimiques et l'IN. À la suite de cette conférence, le groupe de travail a rédigé un rapport publié en 1997 présentant la synthèse de leur réflexion intitulée *Neurogenic inflammation : with additional discussion of central and perceptual integration of nonneurogenic inflammation* (Bascom et al., 1997). Après analyse de la littérature sur la SCM, considérant la structure et la diversité des substances chimiques impliquées ainsi que la diversité et la variation de la durée des symptômes présentés par les sujets atteints, le groupe a identifié trois domaines dans lesquels des hypothèses pourraient être générées et validées pour expliquer le syndrome SCM : l'inflammation neurogénique, l'intégration perceptuelle et centrale, ainsi que l'inflammation non neurogénique. Certains membres considéraient que ces trois domaines étaient indissociables et qu'ils devaient tous être étudiés. Ils ont proposé 11 types de recherches (nommées hypothèses de recherches dans l'article) qu'ils souhaitaient voir se réaliser dans ces trois domaines afin de tester la validité de leur hypothèse relative à ces trois domaines pour expliquer la SCM. Voici un résumé du contenu de ce rapport.

⁹⁶ Discussion d'un groupe de travail s'étant tenue à la *Conference on Experimental Approaches to Chemical Sensitivity* – 20 au 22 septembre 1995 à Princeton, New Jersey.

Domaine 1 : inflammation neurogénique

Hypothèse générale à tester : la structure du système de fibre C et la fonction du système neuroinflammatoire sont altérées chez les sujets rapportant une sensibilité chimique. Cette hypothèse soutient que les nerfs chimiosensibles, leurs produits et leurs récepteurs sont les éléments critiques du syndrome SCM. Ils proposent 7 types de recherches pour vérifier si :

1. les sujets rapportant une sensibilité chimique présentent une augmentation de la densité des fibres C dans les tissus où une augmentation de la sensibilité est rapportée.
2. les sujets rapportant une sensibilité chimique produisent une plus grande quantité de neuropeptides et de prostanoïdes que les non sensibles.
3. les sujets rapportant une sensibilité chimique ont une augmentation et une prolongation des réponses induites par l'administration d'activateur de SP tels la capsaïcine ou d'autres produits irritants par l'évaluation de symptômes et signes associés aux problèmes de rhinite : produits de sécrétions glandulaires ou exsudation plasmatique, clairance mucociliaire.
4. les sujets rapportant une sensibilité chimique démontrent une augmentation des réflexes autonomiques centraux suivant l'exposition à des agents stimulants les fibres C. Par exemple, l'altération des réflexes des branches maxillaires et ophtalmiques mise en évidence par des mesures du seuil et de la relation dose-réponse suivant l'application nasale ou oculaire de CO₂.
5. les sujets rapportant une sensibilité chimique ont une diminution de la capacité d'inactiver la production de neuropeptides en raison d'une production réduite en NEP dans l'épithélium des muqueuses nasales.
6. l'administration de neuropeptides exogènes (ex. : SP) reproduisent les symptômes ressentis par les sujets sensibles et si les processus d'activation et de la transduction des récepteurs de neuropeptides sont altérés chez eux.
7. le fait de résider dans un environnement spécifique altère le seuil et la relation dose-réponse aux produits chimiques chez les sujets SCM.

Domaine 2 : Intégration perceptuelle et centrale

Vérifier si les systèmes du traitement de l'information sensorielle sont altérés chez les sujets rapportant une SCM.

- Tester si ces patients ont des altérations d'adaptation, d'habituation, de représentation corticale, d'origine perceptuelle, cognitive ou hédonique.
- Tester s'il y a des différences dans l'adaptation et l'habituation à des stimulations chimiosensibles répétées entre les sujets SCM et des sujets non sensibles.

Domaine 3 : Inflammation non neurogénique

Les auteurs du rapport indiquent que les sujets affectés par le syndrome de SCM rapportent que les symptômes induits par l'exposition aux SC persistent des heures voire des jours. Pour eux, des symptômes tels des malaises non spécifiques et de la fatigue suggèrent l'induction d'une réponse inflammatoire non neurogénique. Ils indiquent que des méthodes expérimentales existent pour obtenir une évidence objective d'une telle réponse inflammatoire : la mesure de neutrophiles lymphocytes, mastocytes, éosinophiles, protéine C réactive (CRP), etc. Ils suggèrent de vérifier si :

- la réponse pourrait être due à des altérations physiologiques et anatomiques.
- des indices d'inflammation se résorbent par l'évitement de stressseurs, incluant ceux de nature chimique, physique, émotionnelle, nutritionnelle, et la privation du sommeil.

- l'accroissement de la réponse neurosensorielle aux SC est associé à la présence d'une inflammation au moment de l'exposition chez ces sujets et si la réponse inflammatoire est modifiée par une exposition aiguë ou chronique aux SC.

Un résumé des études qui ont été réalisées dans les champs d'activités scientifiques proposés par ce groupe de travail est présenté ci-dessous.

► **Tenesten-Hasséus *et al.* (2002)**

Tenesten-Hasséus *et al.* (2002) ont testé la sensibilité à la toux causée par la capsaïcine chez 12 travailleurs souffrant du syndrome SCM et 12 sujets sains. Ils constatèrent que pour une même dose d'exposition à la capsaïcine, les sujets du groupe SCM présentaient un taux plus élevé de toux que les sujets sains. Ils concluaient que la réactivité sensitive des voies respiratoires était augmentée chez les sujets avec un syndrome SCM, ce qui leur suggérait que des facteurs neurogéniques pourraient expliquer ces observations.

► **Eis *et al.* (2008)**

Eis *et al.* (2008) ont testé l'hypothèse de l'IN comme mécanisme physiopathologique du syndrome SCM. Ils ont comparé la concentration plasmatique de SP et prostaglandines E2 chez 19 sujets SCM et 19 sujets sains après une provocation à l'aide du 2-propanol inhalé. À l'exception d'une valeur plus élevée des PG E2, tous les autres paramètres étaient similaires entre les deux groupes. Les auteurs concluaient que l'IN n'était pas en cause.

► **Nordin *et al.* (2005)**

Nordin *et al.* (2005) ont exploré la possibilité qu'il puisse y avoir des différences de perception chimiosensorielle entre des sujets autodéclarés hypersensibles aux substances chimiques (HC) et des sujets ayant une sensibilité autodéclarée normale (groupe témoin), concernant la sensibilité aux odeurs de substances environnementales couramment rencontrées. Ils ont exposé les participants à l'étude à trois concentrations de pyridine (13 %, 15 % et 19 %) produisant une stimulation mixte, « la détection des odeurs étant médiée par le nerf olfactif (nerf crânien I) et la sensation d'une irritation par le nerf trijumeau (nerf crânien V) ». Leurs observations les ont amenés à conclure que les sujets autodéclarés hypersensibles aux substances chimiques pourraient avoir une perception chimiosensorielle altérée qui serait plus étroitement reliée à une stimulation du nerf trijumeau (sensation d'irritation) qu'à celle du nerf olfactif (détection de l'odeur). Ils émettaient l'hypothèse d'une altération de la perception au niveau du cerveau chez les sujets souffrant du syndrome SCM.

► **Holst *et al.* (2011a, 2011b) et Tran *et al.* (2013)**

Des études de Holst *et al.* (2011a, 2011b) et Tran *et al.* (2013) il faut retenir que l'application sous-cutanée de diverses doses de capsaïcine cause, chez les sujets souffrant d'un syndrome SCM, une augmentation de la perception de la douleur, ainsi que de l'étendue de l'hyperalgie secondaire ponctuelle entourant la zone d'application de la capsaïcine, comparativement à des sujets sains. Ils émettent l'hypothèse que l'augmentation de la zone d'hyperalgésie secondaire ponctuelle observée chez ces sujets atteints du syndrome SCM, en comparaison à celle observée chez les sujets sains, suggère chez eux la présence d'une sensibilisation centrale facilitée. Précisons que, dans les études de Holst *et al.* (2011a, 2011b), un troisième groupe avait été testé, soit un groupe de sujets souffrant d'eczéma. Chez ce dernier groupe, l'hyperalgie secondaire était en moyenne plus marquée que chez les sujets du groupe SCM.

► **Morris et al. (1988)**

Il est également important de préciser que déjà en 1998, Morris et al. (1998) avaient utilisé l'hyperalgésie secondaire induite par la capsaïcine comme marqueur du processus nociceptif chez les patients atteints de FM. Ils voulaient vérifier si leur sensibilité à la douleur était anormale. La zone d'hyperalgésie mécanique secondaire induite par une solution de capsaïcine placée sur l'avant-bras a été mesurée chez dix patients avec FM et les résultats ont été comparés à ceux obtenus chez 10 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (RA) et 10 sujets normaux. La zone d'hyperalgésie secondaire s'est révélée être sensiblement accrue dans les groupes FM et RA par rapport aux témoins. Les résultats observés sont présentés à la figure 2. Dans le groupe FM, l'étendue de la zone d'hyperalgésie était en corrélation avec le score global de douleur et avec le score de tendresse articulaire. Les auteurs concluent que ces résultats suggèrent que dans la FM, il y a une sensibilité accrue des neurones nociceptifs de la corne dorsale de la moelle épinière, soutenant ainsi le concept d'une perturbation généralisée de la modulation de la douleur chez ces sujets.

Dans l'étude Morris et al. (1998) sur l'hyperalgésie secondaire induite par une injection de capsaïcine sous la peau, un phénomène similaire à celui observé chez les sujets qui souffrent du syndrome SCM par Holst et al. (2011a, 2011b) et Tran et al. (2013) se produit. Plusieurs auteurs, vus dans les chapitres précédents, suggèrent que la FM ainsi que les syndromes SCM, SFC et SSPT peuvent partager des mécanismes physiopathologiques communs : un chevauchement de plusieurs symptômes dans ces syndromes est rencontré, et la présence d'une comorbidité mutuelle est démontrée. Malheureusement, selon notre recherche, aucune étude d'hyperalgésie secondaire induite par la capsaïcine ne fut réalisée chez des groupes de sujets SFC et SSPT, il est donc impossible de vérifier si leur réponse aurait été semblable à celle observée chez les sujets souffrant des syndromes SCM et FM, ce qui aurait été intéressant.

Figure 2 Comparaison de la surface d'hyperalgésie secondaire induite par la capsaïcine chez 10 sujets sains (témoins), 10 sujets avec un diagnostic d'arthrite rhumatoïde et 10 sujets avec un diagnostic de fibromyalgie

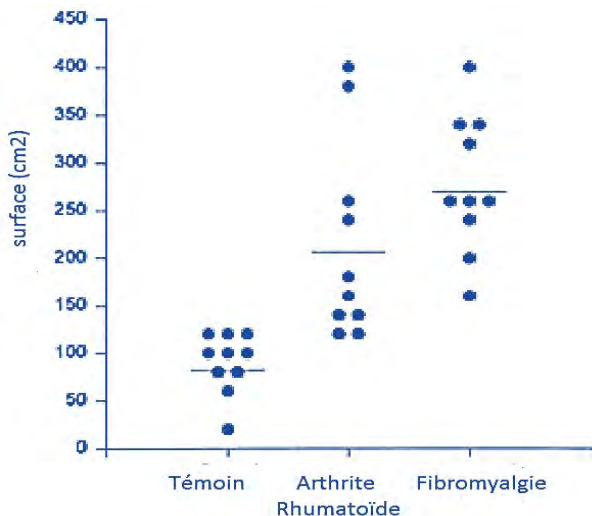


Figure tirée et traduite de Morris et al. (1998).

Note : La ligne horizontale indique les valeurs moyennes.

8.5.4 DISCUSSION SUR LES ÉTUDES PRÉSENTÉES EN PREMIÈRE PARTIE

Très tôt dans l'évolution des recherches en lien avec l'hypothèse de l'IN classique comme cause du syndrome SCM, des chercheurs soulevèrent des questions sur la possibilité que le SNC soit impliqué. Torebjörk *et al.* (1992) avaient démontré de façon élégante que l'hyperalgie secondaire induite par l'application intradermique de capsaïcine était d'origine centrale et non périphérique. Dans cette étude qui a été décrite précédemment à la section *Concepts et principes de l'inflammation neurogénique*, les auteurs concluaient que la stimulation intraneurale électrique des fibres mécanoréceptives A simples myélinisées, qui avait suscité une sensation tactile non douloureuse avant l'injection de capsaïcine, commençait à produire de la douleur lorsque le champ réceptif des fibres tombait dans la zone d'hyperalgésie mécanique secondaire, et ce, après que la douleur produite par la capsaïcine au site d'injection a disparu. L'anesthésie à la lidocaïne du territoire d'innervation cutanée de la fibre A stimulée n'avait pas inversé la douleur, montrant que cette origine n'était pas périphérique. Ils ont conclu que la douleur évoquée en caressant la peau dans la zone entourant une injection intradermique douloureuse de capsaïcine est due à des changements réversibles dans le traitement central de l'apport mécanorécepteur de fibres myélinisées qui évoquent normalement des sensations tactiles non douloureuses.

Le groupe de travail formé pour faire le point sur le lien entre l'IN et la sensibilité chimique (Bascom *et al.*, 1997) avait identifié trois domaines dans lesquels des hypothèses pourraient être générées et validées pour expliquer le syndrome SCM, soit l'IN, l'intégration perceptuelle et centrale, ainsi que l'inflammation non neurogénique. Ils considéraient que ces trois domaines étaient indissociables et devaient tous être étudiés. Ils recommandèrent entre autres de vérifier si les systèmes du traitement de l'information sensorielle étaient altérés chez les sujets rapportant une SCM au niveau de la périphérie ou du SNC. Pour certains membres de ce groupe de travail, des symptômes tels des malaises non spécifiques et de la fatigue suggéraient l'induction d'une réponse inflammatoire non neurogénique, ce qui les a amenés à proposer diverses approches pour approfondir les trois domaines identifiés.

Dans toutes ces études portant sur l'IN qui ont été résumées plus haut, les doses de capsaïcine administrées étaient suffisantes pour induire une réponse (toux, érythème cutané, hyperalgie cutanée secondaire) chez tous les participants, autant chez les sujets souffrant du syndrome SCM, du syndrome FM, d'eczéma que chez les sujets sains. Elles ne fournissent donc pas d'indication sur une différence possible de seuil minimal pouvant induire une réponse entre les groupes. En revanche, elles montrent une réponse (perception de la douleur et hyperalgie secondaire) qui est généralement plus prononcée chez les groupes de sujets souffrant des syndromes SCM et FM, chez les sujets souffrant d'eczéma ou de RA. Ces observations méritent certainement d'être expliquées. La deuxième partie de ce chapitre analysera s'il est possible d'élucider ces faits.

Il est toutefois important de préciser que les résultats de ces différentes études ne peuvent en aucun cas expliquer la polysymptomatologie associée au syndrome SCM, puisque ce facteur n'a pas été étudié dans ces études. De plus, ajoutons que ces travaux ne visaient pas à démontrer que l'exposition chronique à de faibles doses de SC, tolérées par la majorité des individus, puisse être la cause directe des modifications observées (hyperalgie secondaire et augmentation de la perception de la douleur ou de la toux provoquée par la capsaïcine).

8.6 Deuxième partie : neuroinflammation centrale

Dans la première partie de ce chapitre, il a été montré que l'approche utilisée par les chercheurs pour tenter de valider l'hypothèse neurogénique, a été de vérifier si la capacité de détecter une stimulation des fibres sensorielles périphériques (peau et voies respiratoires) des sujets souffrant du syndrome SCM était différente de celles de sujets non affectés par ce syndrome en utilisant une substance qui active les récepteurs nociceptifs des fibres sensorielles de type C, soit la capsaïcine. Globalement, ils ont noté que la douleur cutanée provoquée par l'application de capsaïcine était perçue comme étant plus intense chez les sujets de groupes SCM. De plus, l'étendue de l'hyperalgie secondaire mesurée autour de la zone d'administration de la capsaïcine, ainsi que la toux provoquée par la capsaïcine, était plus importante chez ces sujets. En revanche, l'hyperalgie secondaire induite par la capsaïcine chez ces sujets était similaire à celle mesurée chez des sujets souffrant de FM, d'eczéma ou de RA. Comme montré précédemment, plusieurs chercheurs suggèrent une contribution du SNC à ces phénomènes. Toutefois, les études présentées dans cette première partie n'ont pas permis d'expliquer la polysymptomatologie associée au syndrome SCM, considérée comme une composante essentielle du diagnostic de ce syndrome, en plus de sa chronicité, par tous les cliniciens et les chercheurs qui se sont intéressés à ce syndrome.

Ces dernières années, avec la découverte des interactions bilatérales entre le système immunitaire, le système nerveux (central et périphérique) et le système endocrinien, les recherches dans le champ d'activités de la neuroinflammation ont pris un essor considérable. Ces recherches montrent que le SNC a la capacité de produire et de moduler des réactions inflammatoires, non seulement en réponse aux infections, aux allergies, au trauma ou aux dommages tissulaires, mais également en réponse au stress psychologique. Elles montrent aussi qu'en plus des médiateurs produits par des cellules⁹⁷ du système immunitaire (comme l'histamine – His, la tryptase, les bradykinines, les prostaglandines, diverses cytokines), des neuropeptides produits par les neurones du système nerveux périphérique (SP, *vasoactive intestinal peptide* – VIP, *calcitonin gene related peptide* – CGRP, *neurokinine A* – NKA, *neurotensine* – NT, *neuropeptides* – *corticotrophin-releasing factor* – CRF, facteur de croissance des nerfs – *nerve growth factor* – NGF) et des neurotransmetteurs (SE, NA, Ach, His) produits par les neurones du SNC ainsi que des hormones du système endocrinien (*adrenocorticotrop hormone* – ACTH, cortisol) sont impliqués conjointement dans les réactions inflammatoires exacerbées dans plusieurs pathologies :

- maladies infectieuses d'origine bactérienne, virale ou parasitaire : Boppana (1996);
- allergies : Forsythe (2012);
- dermatites atopiques, urticaire, eczéma, psoriasis, sclérose en plaques : Papadopoulou *et al.* (2005); Theoharides *et al.* (1998; 2007; 2012; 2015);
- arthrites inflammatoires, inflammation de la vessie, inflammation gastro-intestinale : Theoharides et Cochrane (2004);
- rhinite : Heffner *et al.* (2014);
- maladies cardiovasculaires : Theoharides et Cochrane (2004); Alevizos *et al.* (2014);
- asthme : Theoharides *et al.* (2012b);
- autisme : Theoharides *et al.* (2016b);

⁹⁷ Lymphocytes, mastocytes, cellules dendritiques et macrophages.

- stress psychologue aigu et chronique ou anxiété : Aloe *et al.* (1994); Schedlowski *et al.* (1995); Fehder *et al.* (1997); Singh *et al.* (1999); Black (2003); Esposito *et al.* (2001) ; Reiche *et al.* (2004); Kimata (2003a, 2003b, 2004b); Gupta et Silman, 2004; Paus *et al.* (2006); Etkin et Wagner (2007); Nautiyal *et al.* (2008); Miura *et al.* (2008); Valentino et Bockstaele, 2008); Theoharides *et al.* (2007, 2012a); Tausk *et al.* (2008); Chrousos (2009); Chapman et Moynihan (2009); Forsythe (2012); Iwata *et al.* (2013); Borbély *et al.* (2013); Fleshner (2013); Kormos et Gaszner (2013); Heffner *et al.* (2014); Ramirez et Sheridan (2016); the French Mast Cell Study Group (2016); Clark *et al.* (2016); Dostal *et al.* (2017); Fleshner *et al.* (2017);
- syndrome somatique ou symptômes de somatisation : Bell *et al.* (1998); Landgrebe *et al.* (2008); Maes (2009a, 2009b); Maes *et al.* (2011a); Euteneuer *et al.* (2012); Penninx *et al.* (2013); Anderson *et al.* (2014);
- dépression ou symptômes associés à la dépression : Reiche *et al.* (2004); Raison *et al.* (2006); Silić *et al.* (2012); Maes (2011); Capuron et Miller (2011);); Maes *et al.* (2011b, 2012, 2012a, 2012b, 2012d, 2014); Anderson *et al.* (2014); the French Mast Cell Study Group (2016); Miller et Raison (2016); Capuron et Castanon (2017); Wohleb *et al.* (2016);
- FM : Bazzichi *et al.* (2007); Kadetoff *et al.* (2012); Littlejohn (2015); Tsiloni *et al.* (2016); Fischer *et al.* (2016);
- douleur chronique : Tracy et Mantyh (2007); Walker *et al.* (2013); Devon *et al.* (2014);
- fatigue chronique : Theoharides *et al.* (2005); Maes *et al.* (2012c, 2012d); Anderson *et al.* (2014); Karshikoff *et al.* (2017);
- SSPT : Etkin et Wagner (2007); Lipov *et al.* (2012);
- phobie sociale : Etkin et Wagner (2007);
- cancer : Reiche *et al.* (2004).

Certaines études montrent également que le vieillissement est associé à une augmentation de paramètres inflammatoires impliquant ces systèmes (Capuron *et al.*, 2011).

8.6.1 ANALYSE ET COMMENTAIRES GÉNÉRAUX SUR CES ÉTUDES

- Ces études démontrent l'existence de voies bidirectionnelles entre les systèmes nerveux et immunitaire, qui permettent aux médiateurs immunitaires d'affecter l'activité neuronale et inversement, qui permettent au cerveau d'influencer la fonction immunitaire. Le rôle joué par le système endocrinien qui unifie les interactions entre ces deux systèmes durant l'homéostasie est bien expliqué. Ces trois systèmes communiquent entre eux à travers la synthèse et la libération de messagers chimiques endogènes, principalement les cytokines, les chémokines, les neurotransmetteurs et les hormones.
- Dans toutes ces études, il existe une relation entre les problèmes de santé dont souffraient les cas étudiés et une altération des concentrations plasmatiques de divers médiateurs utilisés comme biomarqueurs (immunologiques, nerveux et endocriniens) de l'inflammation; cette relation diffère chez les sujets sains.
- Les résultats de plusieurs de ces recherches permettent de comprendre comment une inflammation est produite dans ces maladies et par quels mécanismes physiopathologiques les symptômes observés dans ces différentes pathologies sont produits.

- Dans l'étude sur le vieillissement (Capuron *et al.* (2011), les auteurs démontrent une variation significative de la concentration de plusieurs paramètres inflammatoires en fonction de l'âge et décrivent le rôle exercé par certains de ces paramètres sur les symptômes neuropsychiatriques souvent rencontrés chez les personnes âgées et même sur les processus neurodégénératifs observés chez ces dernières. Cette association entre l'âge et l'augmentation de l'inflammation est nommée « inflammaging » en anglais qui pourrait se traduire par « presby-inflammation ».
- Les symptômes, telles l'altération de l'humeur, la fatigue, la diminution de la motivation, l'altération de la mémoire, la perte du plaisir et la difficulté à se concentrer, sont associés à des déficits structurels et neurochimiques dans des régions cérébrales corticolimbiques spécifiques (le cortex préfrontal – PFC, l'hippocampe – HPC, l'amygdale – AMYG, et d'autres structures limbiques et mésencéphales), où ils modulent les circuits neuronaux et les systèmes neuroendocriniens qui sous-tendent les réponses comportementales au stress. Bien que les facteurs génétiques confèrent un risque héréditaire à développer de l'anxiété et une dépression, il est évident que l'exposition à des stress psychologiques et physiques répétés peut accroître la vulnérabilité à développer une anxiété chronique et conduire à un état dépressif chez les sujets les plus vulnérables.
- Plusieurs études démontrent que l'exposition aux facteurs de stress potentialise les processus immunitaires innés. L'exposition au stress peut modifier, par exemple, l'état d'activation des cellules de lignée myéloïde telles que les macrophages, les basophiles, les mastocytes, les neutrophiles et la microglie, conduisant à un état de sensibilisation du système immunitaire qui le prédispose à répondre plus rapidement à un stress subséquent (« priming state »).
- Globalement, les résultats de ces recherches démontrent que l'influence du système nerveux sur les réponses immunitaires s'étend bien au-delà de l'inflammation neurogénique classique considérée comme étant la réponse des neurones sensoriels périphériques qui détectent un danger extérieur à l'organisme (brûlure, trauma, irritation, pression).

8.6.2 DÉMARCHE SUIVIE DANS CETTE DEUXIÈME PARTIE DU CHAPITRE

Les études de Kimata (2004a) et de Belpomme *et al.* (2015), portant principalement sur les liens entre la mesure de biomarqueurs de neuroinflammation et le syndrome SCM, seront d'abord présentées et analysées. À noter que Belpomme *et al.* étudièrent également la relation entre les biomarqueurs qu'ils ont mesurés et la SCEM.

Ensuite, compte tenu de l'existence d'un chevauchement des symptômes rapportés par les sujets souffrant du syndrome SCM avec ceux observés dans les syndromes apparentés (SFC, SSPT, FM, SCEM) et d'autres problèmes de santé (troubles d'anxiété chronique, dépression, somatisation, phobies), en s'inspirant des données de la littérature récente qui associent inflammation systémique et neurologique avec ces affections, l'existence d'un lien entre ces affections comorbides sera recherchée. Cela pourrait permettre d'apporter un éclairage sur les facteurs physiopathologiques à l'origine des perturbations et des symptômes communs à toutes ces affections.

8.6.3 REVUE DE LA LITTÉRATURE EN LIEN AVEC LE SYNDROME SCM

a) Kimata (2004a)

En introduction à cet article, Kimata (2004a) fait référence à plusieurs articles publiés antérieurement et 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'un syndrome d'eczéma ou de dermatite atopique (SEDA), de rhinite allergique et chez un groupe de sujets en bonne santé. Deux de ces études furent réalisées par lui-même (Kimata, 2003a; 2003b) et une autre

par Aloe *et al.* (1993). Le résultat de ces études l'a amené à réaliser l'étude expérimentale qui fait l'objet de la présente analyse (Kimata, 2004a). Celle-ci traite de l'effet de l'exposition à des composés volatils organiques sur les marqueurs biologiques de l'inflammation chez les sujets SCM dans les études précitées. Globalement, les paramètres biologiques étudiés dans l'ensemble de ces études sont : 2 neuropeptides, la SP et le peptide intestinal vasoactif (VIP), le facteur de croissance des nerfs (nerve growth factor : NGF), des anticorps IgE et diverses interleukines (IL-4, IL-10 et IL-13, IFN- γ et IL-12). À noter que les cytokines IL-4, IL-10 et IL-13 sont de type anti-inflammatoire et que IFN- γ et IL-12 sont pro-inflammatoires (voir chapitre 6 – Hypothèse immunologique).

Toutefois, afin de comprendre les bases sur lesquelles repose la démarche utilisée par (Kimata (2004a), il est utile de décrire les études citées dans son introduction et de résumer l'essentiel des résultats obtenus avant de décrire et d'analyser cet article. La description d'une autre étude que Kimata a publié en 2004 (Kimata, 2004b) dans laquelle il a suivi un protocole similaire aux précédentes études (Kimata, 2003a, 2003b) est aussi exposée.

- Kimata (2003a) voulait évaluer l'effet d'un stress psychologique sur les paramètres inflammatoires chez trois groupes de sujets des 2 sexes, soit 25 sujets en bonne santé (groupe témoin), 25 patients avec rhinite allergique et 25 patients souffrant du syndrome d'eczéma/dermatite atopique (SEDA). Il évalua la concentration plasmatique en SP, VIP, NGF, IgE, IL-4, IL-10, IL-13, IFN- γ et IL-12 en appliquant les 2 protocoles suivants. Dans le premier, les sujets devaient jouer avec un jeu vidéo (Street Fighter II) pendant 2 heures. Dans le second, ils étaient exposés à des sonneries téléphoniques fréquentes. Il mesura les paramètres plasmatiques avant et après les séances de travail. Avant le test, tous les paramètres étaient plus élevés chez les groupes avec rhinite allergique et SEDA par rapport au groupe témoin. Après exposition aux facteurs à l'étude, il nota chez le groupe SEDA une augmentation significative des paramètres SP, VIP, NGF, IgE, des cytokines IL-4, IL-10 et IL-13 et d'anticorps IgE et une diminution des cytokines IFN- γ et IL-12, par rapport aux prétests. Il conclut que dans ce groupe SEDA, le stress émotionnel induit par les facteurs à l'étude est la cause de ces modifications.
- Kimata (2003b) réalisa une autre expérience similaire à la première, mais avec un autre facteur de stress. Un groupe de 27 sujets en bonne santé (groupe témoin), un groupe de 29 sujets avec une rhinite allergique et un groupe de 30 sujets souffrant de dermatite atopique avaient un travail à réaliser sur un ordinateur pendant 2 heures. Avant et après l'exposition, il mesura, chez tous les participants, les concentrations plasmatiques en SP, VIP, IL-4, IL-10, anti-CD40 mAb et IgE. Il réalisa également des tests *in vitro* de stimulation de cellules mononucléaires avec des allergènes, prélevées dans le plasma de tous les sujets. Il mesura alors la concentration d'anticorps IgE produits avant et après l'expérience à l'ordinateur. Le stress induit par l'utilisation de l'ordinateur augmenta les niveaux plasmatiques de SP, du peptide intestinal vasoactif (VIP), des cytokines IL-4, IL-10 et anti-CD40 mAb seulement chez les patients souffrant d'atopie. En préexposition, les tests de stimulation *in vitro* des monocytes à des produits allergènes (acariens et pollen de cèdre japonais) montraient une augmentation d'IgE chez les groupes avec rhinite allergique et dermatite atopique. Après exposition, par rapport au niveau d'IgE mesuré dans le prélèvement sanguin avant exposition, il y avait une augmentation significative d'IgE seulement dans le groupe avec dermatite atopique.
- Kimata (2004b) a évalué l'impact d'un stress émotionnel sur des paramètres inflammatoires dans une étude expérimentale. Deux groupes constitués de 26 sujets des 2 sexes, un groupe de sujets en bonne santé et un groupe de sujets souffrant de SEDA devaient surveiller, assis sur un fauteuil, un trafic automobile dense pendant une période de 30 minutes. Kimata mesura les paramètres SP, VIP, NGF et neurotrophine-3 (NT-3) chez tous les participants, avant et après l'exposition. Il réalisa également chez tous les participants des tests *in vitro* de stimulation de réactions à des allergènes. Après l'exposition, il nota une augmentation significative de tous les paramètres

mesurés chez les patients souffrant de SEDA. Il conclut que le stress associé à l'exposition au trafic routier peut aggraver les maladies allergiques en augmentant de façon concomitante le niveau de neuropeptides et de neurotrophines ainsi que la réponse allergique.

- Aloe *et al.* (1994) ont analysé l'effet de l'exécution d'un premier saut en parachute sur les concentrations plasmatiques en NGF chez 26 soldats sélectionnés pour exécuter un tel saut. Quelques jours avant l'exécution du saut, ils mesurèrent les concentrations plasmatiques en NGF dans ce groupe qu'ils comparèrent avec celles mesurées au même moment chez un groupe de 17 soldats qui n'avaient pas été sélectionnés pour un premier saut. Ces concentrations, qui servaient de valeurs témoins pour les tests futurs, n'étaient pas différentes statistiquement entre les deux groupes. De plus, juste avant et 20 minutes après le saut, ils mesurèrent les concentrations plasmatiques en NGF. Comparées aux concentrations plasmatiques en NGF mesurées 4 jours avant le saut (valeurs témoins : 56,6 pg/ml), celles mesurées juste avant le saut augmentèrent en moyenne de 84 % (96,8 pg/ml) et celles mesurées 20 minutes après le saut augmentèrent de 107 % (108 pg/ml). Ils mesurèrent également le niveau plasmatique d'ACTH et de cortisol. Les auteurs indiquent que l'augmentation de NGF précédait l'augmentation des concentrations plasmatiques de cortisol et d'ACTH. Ils ajoutent qu'aucun changement des niveaux des cytokines IL-1 et TNF par rapport au niveau de base n'a été observé, leur suggérant que l'accroissement des concentrations de NGF n'est pas corrélé avec celui ces cytokines pro-inflammatoires. De plus, ils indiquent qu'une analyse d'immunofluorescence des cellules sanguines démontre que le stress induit par le saut en parachute sur les cellules mononucléaires dans le sang périphérique de ces sujets cause une augmentation du nombre de récepteurs ayant une affinité pour le NGF, soit les récepteurs p75^{LN_GFR} et p140^{TRK_A} NGF. Ils concluent que ces observations suggèrent que la libération de NGF pourrait être impliquée dans l'activation de cellules du système immunitaire et fort probablement associée aux mécanismes d'adaptation homéostatiques de l'organisme comme démontré dans des études réalisées chez le rat en situation de stress.

Description de l'étude de Kimata (2004a)

1. Objectifs de l'étude

Les objectifs poursuivis par l'auteur ne sont pas clairement énoncés. En réalité, ils se retrouvent dispersés tout au long de son article. Le titre de cet article est « Effet de l'exposition à de faibles doses de composés organiques volatiles (COV) sur les niveaux plasmatiques en SP, VIP, NGF et His chez des patients autodéclarés atteints d'un syndrome de sensibilité chimique multiple (aSCM) ». La raison pour laquelle il cherche à évaluer cet effet n'est pas précisée dans son introduction. Toutefois, à la lecture de sa discussion sur les résultats obtenus, il soulève certains points qui indiquent qu'il cherchait à vérifier si l'aspect psychologique pourrait être la cause de la polysymptomatologie décrite dans ce syndrome. Puisque le protocole appliqué dans cette étude est similaire à celui réalisé dans les études décrites plus tôt (Kimata, 2003a; 2003b; 2004b et Aloe *et al.*, 1994), la déduction qu'il voulait vérifier si l'exposition aux SC produisait sur ces paramètres inflammatoires un effet similaire à celui observé en présence d'un stress psychologique ou émotionnel dans les études précédentes a été faite. En introduction, il explique que les patients du groupe aSCM se plaignent de multiples symptômes après une exposition à de multiples SC et qu'ils souffrent aussi de troubles psychiatriques et somatoformes. Il ajoute qu'il n'y a pas de marqueurs plasmatiques du syndrome aSCM, mais que toutefois l'implication des neuropeptides fut suggérée dans quelques études (Haumann, 2002; Meggs, 1995; Van den Bergh *et al.*, 1999). Dans sa conclusion, il mentionne qu'il avait également comme objectif de vérifier si ces paramètres biologiques pouvaient servir de marqueurs du syndrome aSCM.

2. Population étudiée et protocole

Dans cette étude de type expérimental, il compara les concentrations plasmatiques en SP, VIP, NGF et His chez 4 groupes de sujets qu'il mesura avant et après exposition à des COV, soit un groupe de 25 patients autodéclarés aSCM (moyenne d'âge \pm écart-type : 33 ± 7 ans dont 23 des sujets avaient un historique d'exposition en milieu de travail et deux en milieu résidentiel); un groupe de 25 sujets souffrant de SEDA (moyenne d'âge \pm écart-type : 32 ± 7 ans), un groupe de 18 sujets (moyenne d'âge \pm écart-type : 33 ± 8 ans) ayant un diagnostic de syndrome somatoforme (SS) et 25 témoins en bonne santé (moyenne d'âge \pm écart-type : 31 ± 6 ans) dans les conditions suivantes. Les groupes aSCM, SEDA et témoin étaient composés de 13 femmes et de 12 hommes chacun. Pour le groupe SS, la distribution des sexes n'est pas indiquée dans l'article.

Kimata (2004a) appliqua le protocole suivant réalisé en deux étapes à des temps différents qui sont nommés premier et second épisode. Les sujets furent divisés en trois groupes créés de façon aléatoire.

Premier épisode

- Les sujets des groupes aSCM, SEDA et témoin ont été placés dans une pièce d'une surface de plancher de 36 m carrés, fraîchement peinte avec un vernis à base de résine phtalique, de pigments et de white-spirit (un dérivé du pétrole), et qui, selon le fabricant, contenait 8 % de solvant organique (COV). L'odeur dans la pièce était qualifiée de déplaisante par l'auteur. Les participants regardaient une vidéo portant sur des informations météorologiques pendant 15 minutes et étaient invités à sortir de la pièce par la suite. Le premier groupe, composé de 8 témoins, de 8 patients SEDA et de 9 aSCM, a été exposé à 9 h AM; le deuxième groupe, composé de 8 témoins, de 9 patients SEDA et de 8 aSCM, a été exposé à 10 h AM et le troisième composé de 9 témoins, de 8 patients SEDA et de 8 aSCM a été exposé à 11 h AM. Dans la pièce, lors de l'exposition, les niveaux de COV dans l'enceinte ont été mesurés et étaient respectivement de 3,23; 3,42; et 3,13 mg/m³. Une évaluation médicale fut réalisée à toutes les 5 minutes et puis 15 minutes après l'exposition. À la fin de l'exposition, les sujets aSCM se sont plaints d'irritation des yeux et du nez, de céphalées légères, de nausées, ou d'étourdissements qu'ils qualifiaient cependant de tolérables. L'auteur ne fait pas mention de plaintes provenant des sujets appartenant aux autres groupes. Des prélèvements sanguins ont été effectués avant et après l'exposition chez tous les participants.
- Le groupe de patients souffrant de SS a également été exposé dans cette enceinte pendant 15 minutes en visionnant la même vidéo, mais seulement quelques jours après l'application de la peinture. La concentration en COV était alors de 2,15 mg/m³. À l'instar des autres groupes, des prélèvements sanguins ont été effectués juste avant et juste après l'exposition.
- Avant et après ce premier épisode, il réalisa des tests d'allergie en éjectant, en sous cutané à tous les sujets des groupes « témoin, SEDA et aSCM », une solution de 10 mg/ml pour les substances suivantes : « acariens (*House dust mite* : HDM) », « pollen de cèdre japonais : JCP », et une solution d'histamine (His). La grosseur de la papule (réaction inflammatoire cutanée) résultante a été mesurée.

Second épisode

- Deux mois plus tard, les sujets ont été soumis à un second épisode d'exposition dans la même enceinte en regardant la vidéo pendant 15 minutes. Cette journée-là, la peinture était évidemment sèche et les niveaux de COV mesurés dans l'enceinte en présence des groupes 1, 2 et 3 étaient négligeables. Il n'est pas indiqué dans l'article si des symptômes étaient apparus chez les participants pendant ou après cette exposition. Ainsi entre la première exposition (juste après l'application de la peinture) et la seconde exposition 2 mois plus tard, les concentrations en COV auxquelles les groupes 1, 2 et 3 ont été exposés sont passées respectivement de 3,23 mg/m³, 3,42 mg/m³ et 3,13 mg/m³ à 0,42 mg/m³, 0,39 mg/m³ et 0,45 mg/m³ : soit une diminution d'un facteur de 7,69, 8,77 et 6,9.

3. Résultats

Les valeurs des concentrations plasmatiques moyennes en SP, VIP, NGF et His, ainsi que l'IC 95 % (moy ± 2 erreurs types) observées pour chaque groupe à l'étude durant le premier épisode sont présentées au tableau 1 ci-dessous, soit la première étape de cette étude, juste avant et juste après l'application de la peinture dans l'enceinte. Les concentrations sont toutes exprimées en pg de substance/ml de plasma.

Tableau 1 Effet de l'exposition aux composés organiques volatils sur des paramètres inflammatoires mesurés dans le plasma

Biomarqueurs		Concentrations plasmatiques (pg/ml)							
		Témoins (n = 25)		SEDA (n = 25)		SS (n = 18)		aSCM (n = 25)	
		Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
SP	moy	38,3	39,4	75,3	74,8	82,1	87,9	105,4	153,8*
	(IC 95 %)	36,4-40,2	37,5-41,3	72,6-78,0	72,1-77,5	77,6-86,7	83,1-92,7	97,5-114,2	144,9-162,7
VIP	moy	10,4	11,9	22,5	21,3	31,4	28,3	43,6	68,1*
	(IC 95 %)	9,7-11,7	10,7-12,8	21,3-23,7	20,2-22,5	29,7-33,1	26,7-29,9	42,2-45,0	66,5-69,7
NGF	moy	148	156	889	896	913	898	1129	1696*
	(IC 95 %)	140-156	148-164	832-946	838-954	843,5-982,5	843,3-953	1043-1215	1567-1825
His	moy	278	261	553	565	254	233	291	563*
	(IC 95 %)	257-299	241-281	524-582	539-599	236,3-271,7	215-251	271-311	534-592

* En rouge : augmentation significative des concentrations après exposition aux COV pour les SCM par rapport à avant; en vert : normal; en orange : augmentée avant exposition par rapport aux témoins.

SEDA : Patients souffrant du syndrome d'eczéma/de dermatite atopique.

SS : Patients souffrant d'un syndrome somatoforme.

aSCM : Sujets autodéclarés du syndrome de sensibilité chimique multiple.

L'analyse des données du tableau 1 permet les observations suivantes :

- Concernant les paramètres SP, VIP et NGF.
 - Avant exposition aux COV, par rapport au groupe témoin, les concentrations de ces paramètres sont élevées dans les autres groupes (SEDA, SS et aSCM).
 - Après exposition aux COV, par rapport aux concentrations observées avant exposition, la concentration de ces paramètres est augmentée significativement seulement dans le groupe aSCM. Ainsi, l'exposition aux COV n'a pas eu d'effets sur les concentrations plasmatiques de ces paramètres chez les autres groupes à l'étude.

- Concernant l'His :
 - Avant exposition, les concentrations plasmatiques d'His sont élevées dans le groupe SEDA par rapport à celles mesurées chez le groupe témoin. Celles des groupes SS et aSCM sont alors dans un même intervalle que celles observées chez le groupe témoin.
 - Après exposition aux COV, la concentration plasmatique en His a augmenté significativement seulement chez le groupe aSCM par rapport aux concentrations plasmatiques observées avant l'exposition : les valeurs mesurées rejoignent celles observées avant et après l'exposition dans le groupe des sujets souffrant de SEDA.

Précisons que les concentrations plasmatiques en His, considérées comme normales chez les sujets en santé, varient de 0 à ≤ 1115 pg/ml de plasma ou après conversion en nmoles/L de plasma ($0 \leq 10$ nmoles/L⁹⁸).

Lors des mesures des biomarqueurs deux mois après l'application de la peinture dans l'enceinte (scénario 2), l'auteur indique qu'il n'y avait pas de différences significatives entre les valeurs des concentrations des paramètres biologiques mesurés avant et après l'épisode d'exposition chez tous les groupes à l'étude, incluant le groupe aSCM. Toutefois, seules les données du groupe aSCM sont présentées dans son étude. Il est intéressant de noter que pour ce dernier groupe, juste avant l'exposition du deuxième épisode, les concentrations en SP, VIP et NGF et His étaient à des niveaux similaires à celles observées juste avant le premier épisode. Toutefois, contrairement au premier épisode, après l'exposition dans l'enceinte les concentrations sont toutes demeurées stables comparées aux mesures réalisées avant exposition. À noter que lors de ce deuxième épisode, avant et après exposition, les valeurs des concentrations en His sont demeurées dans une étendue équivalente à celles observées chez le groupe témoin lors du premier épisode. Contrairement au premier épisode, l'auteur ne fait aucune mention de la présence ou de l'absence de symptômes chez les sujets du groupe aSCM pendant ou après l'exposition.

Concernant les tests d'allergie réalisés chez tous les sujets en éjectant en sous-cutané une solution d'acariens (HDM), une solution de pollen de cèdre japonais (JPC) et une solution d'His, il obtient les résultats suivants :

- Groupe témoin : Une réaction est apparue en réponse à l'injection d'His avant et après l'exposition dans l'enceinte, mais sans changement significatif entre les deux tests. Aucune réponse aux tests HDM et JCP.
- Chez le groupe SEDA, avant et après l'exposition dans l'enceinte, une papule est apparue au site d'injection pour les trois tests : HDM, JCP et His. Cependant, aucun changement significatif n'a été observé entre la distribution des mesures entre les tests réalisés avant et après exposition. À noter que ces personnes étaient réputées pour être allergiques aux substances HDM et JCP.

⁹⁸ Étendue de normalité généralement appliquée par les laboratoires de mesure de ce paramètre. Ce point sera discuté à la section suivante (voir Belpomme *et al.*, 2015).

- Groupe aSCM. Aucune réponse aux tests HDM et JCP. En revanche, une réponse est apparue en réaction à l'His avant et après l'exposition. Avant l'exposition, dans ce groupe, la surface de l'érythème était équivalente à celle chez les autres groupes, toutefois, après exposition dans l'enceinte, l'auteur nota une augmentation de la grosseur des papules par rapport à celles mesurées avant exposition. À noter que l'augmentation de la grosseur des papules après l'exposition corrélait, seulement dans ce groupe, avec l'augmentation des concentrations plasmatiques en His.

4. Discussion de Kimata

Dans sa discussion, Kimata (2004a) indique que son étude est la première à montrer, chez des sujets souffrant du syndrome SCM, des concentrations plasmatiques en SP, en VIP et en NGF, mais non en His, qui sont élevées en l'absence d'exposition (voir les concentrations VOC dans le tableau 2). Il faut noter que ceci est également vrai pour les groupes SS et SEDA, à l'exception de la concentration en His chez le groupe SS, qui était similaire à celle du groupe témoin.

En outre, lors de la première étape, l'exposition aux COV a provoqué chez le groupe aSCM un accroissement de la concentration en His pour atteindre des niveaux équivalents à ceux observés chez le groupe SEDA. Dans ce dernier, la concentration en His était élevée avant l'exposition et elle est demeurée stable après l'exposition. Ces observations amenaient alors Kimata à proposer l'hypothèse que, chez ce groupe aSCM, l'élévation des paramètres plasmatiques serait attribuable à une réponse au stress psychologique.

Après avoir constaté deux mois après l'application de la peinture dans l'enceinte (alors que les concentrations ambiantes en COV s'étendaient de 0,39 à 0,45 mg/m³) que les concentrations des paramètres n'avaient pas été modifiées par l'exposition (pas de différences significatives entre les mesures effectuées avant et après l'exposition), Kimata remet en question l'hypothèse énoncée sur la base des observations lors de la première exposition, alors que la peinture était fraîche et que les concentrations en COV étaient environ 8 fois plus élevées.

En effet, après avoir constaté l'absence d'effet sur les paramètres mesurés lors de la deuxième exposition, il émet maintenant l'hypothèse que l'élévation des paramètres plasmatiques observée durant le premier épisode aurait pu être causée par un facteur autre que le stress psychologique. Il suggère alors que cette augmentation pourrait être le résultat d'une réaction inflammatoire de type neurogénique qui aurait été aggravée par l'exposition aux COV.

Concernant l'augmentation du diamètre des papules chez le groupe aSCM provoquées par l'injection sous-cutanée d'His chez le groupe aSCM, Kimata indique dans sa discussion qu'il peut être tentant de spéculer que l'élévation des concentrations plasmatiques en SP, VIP, NGF et His puisse être impliquée dans la réponse inflammatoire induisant ces papules, considérant l'implication possible de ces médiateurs dans la dégranulation d'His des mastocytes. Il ajoute, étant donné que les mastocytes eux-mêmes produisent ces médiateurs (SP, VIP, NGF et His), que l'accroissement de leurs niveaux plasmatiques pourrait être dû à l'activation et à la dégranulation des mastocytes. Il mentionne que cette hypothèse était sous investigation.

5. Conclusion de Kimata

Finalement, Kimata conclut que les résultats de son étude indiquent que les mesures des concentrations plasmatiques en SP, VIP, NGF et His seraient des marqueurs du syndrome SCM, et que ces médiateurs pourraient être impliqués dans la pathogenèse de ce syndrome. Il termine sa conclusion en mentionnant que ces observations pourraient être utiles en neuroimmunologie et pour la recherche d'un traitement au syndrome SCM.

Analyse et commentaires sur les travaux de Kimata et de quelques autres

Dans les études de Kimata (2003a, 2003b, 2004b), l'auteur avait observé que chez les sujets qui souffrent de SEDA, le stress psychologique induit une augmentation des concentrations plasmatiques des médiateurs inflammatoires SP, VIP et NGF, des anticorps IgE et des cytokines IL-4, IL-10 et IL-13. Pour leur part, Aloe *et al.* (1994) observaient que chez des sujets normaux, même l'appréhension d'une situation potentiellement stressante (saut en parachute) avait contribué à faire augmenter la concentration en NGF de 84 % par rapport à une mesure réalisée quatre jours plus tôt. Le saut en parachute a contribué à augmenter davantage cette concentration (20 minutes après le saut, elle augmentait en moyenne de 107 % dans le groupe en question).

Malheureusement, Kimata (2004a) n'apporte aucun argument en appui à sa proposition d'un stress psychologique comme cause de l'élévation des paramètres inflammatoires chez le groupe aSCM durant l'exposition lors du premier épisode d'exposition que lors de la seconde hypothèse qu'il a proposée pour expliquer l'élévation des paramètres inflammatoires lors du premier épisode, soit l'hypothèse d'une réaction inflammatoire de type neurogénique qui serait aggravée par l'exposition aux COV. Kimata mentionnait que cette dernière hypothèse était en cours d'investigation, mais aucune autre publication n'a été trouvée sur ce sujet depuis 2004.

Entre la première exposition (juste après l'application de la peinture) et la seconde exposition deux mois plus tard, les concentrations en COV auxquelles les groupes 1, 2 et 3 ont été exposés sont passées respectivement de 3,23 mg/m³; 3,42 mg/m³ et 3,13 mg/m³ à 0,42 mg/m³; 0,39 mg/m³; et 0,45 mg/m³ : soit une diminution d'un facteur 7,69; 8,77; et 6,9. Deux mois après l'application de la peinture, il est fort probable que l'odeur de peinture n'était plus perceptible, et ce, même si les concentrations ambiantes en COV s'étendaient de 0,39 à 0,45 mg/m³. **L'absence de perception d'une menace pour la santé pourrait expliquer l'absence d'impact sur les paramètres inflammatoires mesurés chez les sujets du groupe sSCM.** À noter que les études sur la perception des odeurs montrent que chez les sujets autodéclarés ou diagnostiqués SCM, le seuil de détection des odeurs n'est pas différent de celui des sujets non affectés par ce syndrome (voir le chapitre 9 sur l'hypothèse olfactive).

Un fait intéressant dans les résultats de l'étude de Kimata (2004a) concerne l'observation que chez les groupes souffrant de SEDA, SS et aSCM, juste avant l'exposition dans l'enceinte à la peinture fraîchement appliquée, les concentrations en SP, VIP et NGF étaient toutes plus élevées que celles mesurées chez le groupe témoin, avec les valeurs les plus élevées se retrouvant chez le groupe aSCM (voir le tableau 2). Sur la base des études citées au début du présent chapitre, il est probable que l'inflammation systémique de faible grade observée chez les sujets de ces groupes (SEDA, SS et aSCM) soit due à un état d'anxiété chronique. Chez ces sujets, les cellules immunitaires susceptibles de répondre à un stress sont déjà en état d'amorçage (*priming*). Il suffit alors d'un stress émotionnel pour induire une augmentation mesurable de cette réponse inflammatoire.

Avant cet épisode, les concentrations d'His étaient élevées seulement chez le groupe SEDA en comparaison à celles observées chez le groupe témoin. En revanche chez les sujets du groupe aSCM juste après l'exposition, tous les paramètres inflammatoires étaient augmentés significativement en comparaison aux mesures avant l'exposition. Dans ce groupe, les concentrations en His ont même atteint des valeurs équivalentes à celles observées chez le groupe SEDA avant et après l'exposition. Il n'y a pas eu d'augmentation de ces paramètres chez les autres groupes (témoin, SS et SEDA). L'absence d'augmentation de ces paramètres biologiques dans les groupes autres que le groupe aSCM suggère que l'exposition à l'odeur de la peinture fraîche n'était pas la cause de stress psychologique pour eux, contrairement aux sujets du groupe SCM.

À priori, les résultats des études auxquelles Kimata se référait au début de son article (Kimata, 2003a; 2003b) et Aloe *et al.* (1994) démontraient qu'un stress psychologique pourrait être la cause d'une augmentation d'une réaction inflammatoire.

- Concernant l'augmentation de la surface des papules mesurée chez les sujets du groupe aSCM au site d'injection d'His sous-cutanée, à la suite de l'exposition du premier épisode, Kimata indiquait qu'il pouvait être tentant de spéculer que l'élévation des concentrations plasmatiques en SP, VIP, NGF et His pourrait être impliquée dans la réponse inflammatoire induisant ces papules, parce que ces médiateurs peuvent induire la dégranulation d'His des mastocytes. Il ajoute qu'étant donné que les mastocytes eux-mêmes produisent ces médiateurs (SP, VIP, NGF et His), l'accroissement des niveaux plasmatiques de ces molécules pourrait être dû à l'activation et à la dégranulation des mastocytes. Il mentionne que cette hypothèse était sous investigation. Or, plusieurs travaux récents sur le lien entre le stress psychologique et l'inflammation confirment l'hypothèse que le stress psychologique ou émotionnel peut provoquer une réponse inflammatoire (Fehder *et al.*, 1997; Singh *et al.*, 1999; Black, 2001; Esposito *et al.*, 2001; Reiche *et al.*, 2004; Kimata, 2003a, 2003b, 2004b; Paus *et al.*, 2006); Etkin et Wagner, 2007; Nautiyal *et al.*, 2008; Miura *et al.*, 2008; Valentino et Bockstaele, 2008; Theoharides *et al.*, 2007, 2012a; Chrousos, 2009; Forsythe, 2012; Iwata *et al.*, 2013; Fleshner *et al.*, 2013; Heffner *et al.*, 2014; Ramirez et Sheridan, 2016; the French Mast Cell Study Group, 2016; Clark *et al.*, 2016; Dostal *et al.*, 2017; Fleshner 2013; Fleshner *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2017).

L'idée que le stress ou l'anxiété altèrent les fonctions immunitaires est soulevée depuis longtemps par les cliniciens et les scientifiques. Toutefois, cette idée a largement été renforcée par les travaux de recherche ayant établi le lien physiologique qui unit les systèmes nerveux, endocrinien et immunitaire. Étant donné que l'hypothèse de la présence d'un stress psychologique ou d'anxiété chronique est souvent avancée comme cause du syndrome SCM ou d'autres syndromes médicalement non expliqués, les résultats de recherches visant à vérifier l'existence d'un lien biologique entre la réaction au stress et la réponse inflammatoire ont été analysés et, bien que seulement quelques-unes de ces recherches soient citées ici, leurs résultats vont tous dans le même sens.

b) Fehder *et al.* (1997)

Fehder *et al.* (1997) évaluèrent la concentration plasmatique en SP en réponse à l'anxiété induite par la réalisation de tests diagnostiques médicaux chez 23 sujets, dont 11 ont passé une colonoscopie et 12 une sigmoïdoscopie. L'âge moyen des sujets était de 60,7 ans et il n'y avait pas de différence significative dans la distribution des âges dans les deux groupes. Avant la procédure, après la procédure et trois jours plus tard, les sujets ont tous subi un test psychométrique validé permettant d'évaluer le niveau d'anxiété. Les sujets ont été répartis en groupes selon leur niveau d'anxiété (faible et haut niveau d'anxiété), la valeur médiane séparant les deux groupes. Comme pour les tests psychométriques, les concentrations plasmatiques en SP et en lymphocytes T-CD8 ont été mesurées dans les deux groupes avant la procédure, après la procédure et trois jours plus tard. Pour les trois périodes, les concentrations en SP étaient significativement plus élevées chez les sujets du groupe hautement anxieux (figure 3). De plus, les changements en pourcentage des lymphocytes T-CD8 étaient corrélés avec les altérations des mesures de SP.

Figure 3 Comparaison de la moyenne des concentrations en SP entre les groupes faiblement et hautement anxieux mesurées à trois temps différents

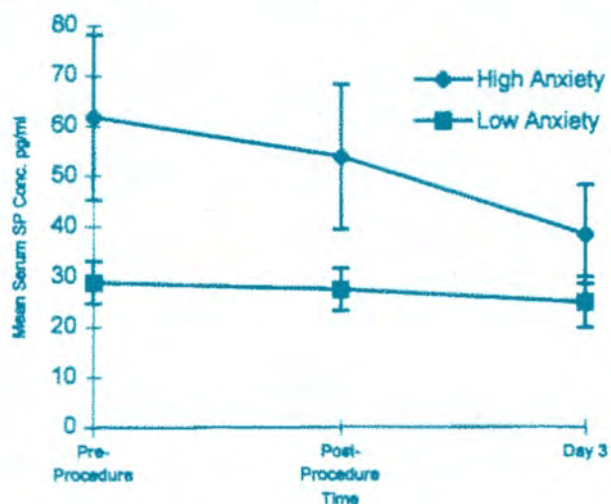


Figure tirée de Fedher *et al.* (1997).

Note : Chaque point représente la concentration moyenne en pg/ml \pm SE.

c) Schedlowski *et al.* (1995)

Schedlowski *et al.* (1995) avait observé des résultats similaires en mesurant la SP chez des sujets qui exécutaient leur premier saut en parachute en tandem avec des professionnels. Ils regroupèrent les sujets en deux groupes selon le degré d'anxiété. Les concentrations plasmatiques en SP étaient significativement supérieures chez le groupe des sujets les plus anxieux.

d) Singh *et al.* (1999)

Singh *et al.* (1999) ont réalisé une étude de stress induit par une immobilisation de 30 minutes chez le rat. Sans entrer dans les détails, en comparant avec un groupe témoin et en utilisant un protocole pharmacologique, ils ont démontré que ce stress aigu induisait la dégranulation des mastocytes en périphérie de la peau. Cette dégranulation était induite par l'augmentation du neurotransmetteur du stress qui active l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HHS), soit le neuropeptide CRH (corticotropin releasing hormone), impliquant également les neuropeptide SP et la NT (neurotensine).

e) Papadopoulou *et al.* (2005); Theoharides *et al.* (1998, 2007, 2012a, 2016a)

Par la suite, Papadopoulou *et al.* (2005) et Theoharides *et al.* (1998, 2007, 2012a, 2016a) ont démontré qu'en situation de stress le CRH était impliqué dans l'exacerbation des dermatites atopiques, de l'urticaire, de l'eczéma, du psoriasis et de la sclérose en plaques.

f) Forsythe (2012)

Un autre phénomène qui a été observé par rapport aux effets de la SP sur les mastocytes concerne la sensibilisation nociceptive (*priming*). Ainsi, des concentrations faibles (de l'ordre des picomolaires ou nanomolaires) en SP, insuffisantes pour induire la libération de médiateurs inflammatoires par les mastocytes, peuvent augmenter la réactivité cellulaire à un stimulus ultérieur et donc « sensibiliser » la cellule et la rendre apte à se dégranuler lors d'une exposition subséquente à une dose sous le seuil de SP. Cet effet a une grande signification physiologique, car il sous-tend que, sans la présence initiale de ce phénomène « d'amorçage ou de sensibilisation », avec une faible concentration de SP, la dégranulation des mastocytes ne pourrait être activée (Forsythe, 2012).

De plus, la présence des mastocytes dans le système nerveux pendant plusieurs jours peut modifier plusieurs de leurs caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles, par exemple déclencher leur dégranulation et augmenter leur expression en FcεRI (récepteurs des anticorps IgE présents à la surface des mastocytes). Cette relation fonctionnelle entre les mastocytes et la SP libérée par les nerfs sensoriels jouerait un rôle critique dans l'exacerbation d'un certain nombre de conditions allergiques, en particulier la DA (Forsythe, 2012).

g) Lucas *et al.* (2006)

Lucas *et al.* (2006) avaient aussi observé chez des sujets avec un diagnostic de FM, par rapport à des sujets en santé, une augmentation de CRH et SP dans le liquide céphalorachidien (LCR) ainsi que de la SP et des cytokines IL-1 et IL-8 dans le sérum. Ils avaient également observé chez ce groupe de sujets FM une augmentation des mastocytes actifs dans une biopsie de la peau. Ils émettent l'hypothèse que la FM serait un désordre neuroendocrinien induisant une libération accrue de CRH et de SP par les neurones dans des sites musculaires spécifiques qui provoquent la libération de molécules pro-inflammatoires par les mastocytes locaux, ce qui produirait une sensibilisation nociceptive des fibres C activées.

h) Geraciotti *et al.* (2006)

Geraciotti *et al.* (2006) ont également mesuré les concentrations de SP dans le LCR d'un groupe de sujets en santé (n = 47), de patients souffrant de dépression majeure (n = 40) et de vétérans ayant fait la guerre dans des zones de combat et qui souffraient d'un SSPT (n = 8), tous ces groupes ne prenaient pas de médicaments avant l'étude. Les auteurs ont testé l'hypothèse selon laquelle les concentrations de SP seraient élevées dans le LCR des patients souffrant de dépression majeure ou d'un SSPT, considérant que ces deux pathologies présentent des symptômes qui se chevauchent. Ils ont également cherché à déterminer si les concentrations de SP dans le LCR changeaient lors d'une provocation des symptômes chez les patients atteints de SSPT. Ils ont d'abord observé que le niveau basal de SP dans le LCR était élevé chez les deux groupes de patients (déprimés et SSPT) par rapport au groupe témoin. Ils ont par la suite exposé les patients atteints de SSPT à une vidéo traumatisante (un film de guerre) et à une vidéo neutre (des instructions d'application de peinture à l'huile). La SP a augmenté significativement en présence du film traumatisant chez tous les patients atteints de SSPT, phénomène qu'ils qualifient de stress psychologique, mais non lors du visionnement du film neutre.

i) Sarchielli *et al.* (2007)

Sarchielli *et al.* (2007) ont enfin observé une augmentation des concentrations du polypeptide NGF, du facteur trophique dérivé du cerveau (brain-derived neurotrophic factor; BDNF) et du neurotransmetteur glutamate dans le LCR de sujets souffrant de migraine chronique (MC) et du syndrome FM par rapport à un groupe de témoins en santé.

Ces données peuvent expliquer les résultats de Kimata *et al.* (2004a). Avant l'exposition à la peinture fraîche, les sujets du groupe SCM avaient des concentrations en SP, VIP, NGF, qui étaient toutes plus élevées que celles mesurées chez le groupe témoin : les mastocytes étaient dans un état de sensibilisation (priming). Lors de la première exposition, il est fort probable que l'odeur de la peinture et des solvants aient provoqué chez eux une réaction de stress qui a induit l'augmentation de ces paramètres. Lors de la deuxième exposition, l'absence de perception de l'odeur de solvant n'a pas provoqué un état de stress, expliquant alors l'absence d'augmentation des paramètres mesurés.

j) Belpomme *et al.* (2015)

Une attention particulière a été apportée à l'analyse de cette étude pour répondre à une demande spéciale de l'Association pour la santé environnementale du Québec (ASEQ).

Avant d'analyser cet article, il est pertinent de rappeler que la réalisation d'une revue critique de l'ensemble de la littérature sur les champs électromagnétiques (CEM) et leurs effets sur la santé ne faisait pas partie du mandat de l'INSPQ. Celui-ci portait exclusivement sur la littérature en lien avec le syndrome SCM. Dans l'article de Belpomme *et al.* (2015), en plus de l'électrohypersensibilité (EHS), les auteurs traitent également du syndrome SCM et ils observent que les sujets souffrant de ces deux syndromes présentent cliniquement une symptomatologie similaire. De plus, pour ces deux syndromes, ils observent également des modifications similaires dans les divers tests biologiques réalisés. Il a donc été décidé d'en faire l'analyse avec l'objectif de vérifier si les résultats de ces tests et l'interprétation que les auteurs en font permettent de conclure à l'existence d'un lien causal entre ces observations et l'apparition de ces syndromes. Étant donné que les tests biologiques réalisés dans cette étude étaient tous différents de ceux des études de Galland (1987) et de De Luca *et al.* (2010, 2014), la réalisation d'une revue bibliographique exhaustive sur l'ensemble des recherches publiées en lien avec ces tests a été jugée pertinente afin d'appuyer l'analyse sur des faits déjà rapportés dans la littérature.

Les auteurs de cet article indiquent, en introduction, qu'une grande partie de la controverse sur les causes des syndromes EHS⁹⁹ et SCM réside dans l'absence de critères cliniques reconnus et de biomarqueurs fiables et largement acceptés par la communauté scientifique pour établir objectivement le diagnostic de ces syndromes. Ils mentionnent qu'en raison des connaissances limitées sur la pathogenèse et l'étiologie de l'EHS et du SCM, la plupart des organismes médicaux, sanitaires et sociaux traditionnels maintiennent qu'il n'y a pas suffisamment de preuves scientifiques pour soutenir que les symptômes cliniques rapportés par les patients autodéclarés EHS ou SCM soient vraiment causés par l'exposition environnementale aux CEM ou aux SC. Ils ajoutent que c'est particulièrement le cas pour les patients EHS, parce que les études réalisées à simple insu (aveugle¹⁰⁰) ou à double insu (double aveugle¹⁰¹) jusqu'à ce jour, entre sujets EHS et des groupes témoins (SHAM), n'ont pas permis de démontrer un lien causal entre la présence de CEM et la production des symptômes cliniques chez ces patients. Ainsi, Belpomme *et al.* (2015) considèrent que l'identification et la mesure de biomarqueurs fiables sont une étape cruciale pour l'identification et la caractérisation des maladies. Ils ajoutent que ceci est *a fortiori* le cas pour de nouvelles entités pathologiques ou des syndromes cliniques tels les syndromes SCM et EHS et d'autres syndromes d'intolérance environnementale. Selon eux, les travaux réalisés en ce sens jusqu'à maintenant ne sont pas concluants : ils citent les articles de De Luca *et al.* (2011) et de Baliatsas *et al.* (2012) pour appuyer cette affirmation. Ce préambule constitue les assises qui orientent leur recherche. Ils ont donc cherché à identifier des biomarqueurs qui permettraient d'établir le diagnostic des syndromes SCM et EHS de façon la plus spécifique possible et d'établir un lien causal entre l'exposition aux CEM ou aux multiples SC dans notre environnement et les symptômes rapportés par les sujets affectés par ces syndromes.

⁹⁹ À noter qu'ailleurs dans ce rapport l'expression *hypersensibilité aux champs électromagnétiques* (HCEM) est utilisée comme équivalent de EHS.

¹⁰⁰ Dans les études à simple insu, le patient ignore s'il est exposé au facteur à l'étude (ex. : CEM) ou à un placebo (Sham : simulation laissant croire à une exposition alors qu'elle est absente).

¹⁰¹ Le double insu (ou le double aveugle) est une démarche expérimentale utilisée en recherche médicale et en pharmaceutique pour évaluer l'effet négatif d'un facteur de risque ou encore l'efficacité d'un nouveau traitement. L'objectif d'un tel protocole est de réduire le plus possible l'influence sur la ou les variables mesurées que pourrait avoir la connaissance d'une information (la présence du facteur de risque ou son absence, ou le vrai médicament ou bien un placebo) à la fois sur le patient (premier « aveugle ») et sur l'examineur (deuxième « aveugle »).

À noter toutefois que cette dernière étude est difficile à classer parmi les études épidémiologiques. Comme l'indiquent Belpomme *et al.* (2015)¹⁰², ce n'est pas une étude analytique rétrospective de type cas-témoins, puisqu'elle ne comporte aucun groupe témoin. Ce serait en quelque sorte un type particulier d'étude descriptive transversale portant sur l'observation instantanée de la distribution de divers paramètres biologiques (biomarqueurs) mesurés chez une large cohorte de 727 sujets autodéclarés EHS ou SCM ou encore considérés à la fois EHS et SCM. Il semble nécessaire d'insister sur le caractère particulier ce type d'étude parce qu'en épidémiologie le but d'une étude descriptive est de dresser le portrait d'une situation, mais il n'y a habituellement pas d'hypothèse émise sur les relations causales des observations. Ici, les auteurs cherchent à vérifier la présence d'un lien causal entre, d'une part, l'observation de la variation de la mesure de ces paramètres à un moment par rapport à la variation de ces paramètres définie comme normale par les laboratoires qui les ont mesurés, et, d'autre part, l'exposition antérieure à ces facteurs environnementaux (CEM et SC).

Hypothèse de recherche

Belpomme *et al.* (2015) considèrent que l'inflammation pourrait être un processus clé résultant de l'exposition des tissus de l'organisme aux CEM et aux SC. 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, ceci ayant comme conséquence une perturbation de la barrière hématoencéphalique (BHE).

1. Population à l'étude et critères d'inclusion

Depuis 2009, ils ont étudié prospectivement, cliniquement et biologiquement, 1 216 cas autodéclarés EHS, SCM ou EHS/SCM. Dans cette étude, ils rapportent les données préliminaires de 727 cas des 839 cas inscrits déjà analysés : soit 521 cas (71,6 %) appartenant au groupe EHS, 52 cas (7,2 %) au groupe SCM et 154 (21,2 %) constituant le groupe EHS/MCS. Les deux tiers des patients étaient des femmes. Ainsi, la majorité des patients disait être EHS. L'âge médian et l'étendue des âges (minimum-maximum) pour l'ensemble des participants étaient de 47 ans avec une étendue de 16 à 83 ans. Les 727 participants à cette étude provenaient de plusieurs pays européens et d'autres régions du monde : États-Unis, Canada, Australie, Russie, Chine, Moyen-Orient et Afrique.

Pour faire une présélection des cas EHS et SCM, ils ont appliqué les six critères d'inclusion cliniques définis par consensus par le groupe de travail international 1999 pour le SCM. Cependant, ils précisent que lors d'une étude de faisabilité, non publiée, ils ont observé chez plusieurs cas EHS, des anomalies olfactives consistant à une perturbation subjective de l'odeur lorsque ces sujets se trouvaient à proximité de produits chimiques. Alors, ils ont systématiquement ajouté un septième critère clinique afin de mieux caractériser les sujets qui rapportaient être sensibles aux multiples SC et les distinguer de ceux qui rapportaient être EHS. Par conséquent, les patients atteints de SCM, contrairement aux patients EHS, ont été caractérisés non seulement par leur intolérance aux odeurs, mais plus particulièrement par leurs symptômes reliés à une inflammation des muqueuses du nez, de l'oropharynx ou du tractus laryngo-trachéo-bronchique. Ils précisent que ces symptômes se manifestant cliniquement respectivement par une rhinite, des dysesthésies oropharyngées ou une laryngite et par des bronchospasmes.

Avant inclusion dans l'étude, tous les sujets ont eu une consultation médicale. Ils ont aussi été systématiquement interrogés sur leur passé, leurs antécédents médicaux, les facteurs environnementaux et les conditions d'exposition qui provoquent leurs symptômes cliniques. Un questionnaire validé a été utilisé, mais aucune information sur ce questionnaire n'est mentionnée

¹⁰² Citation des auteurs : « *Study of this large cohort of patients was not a case control study neither a randomized study so there was no specific control group* ».

dans l'article. En outre, tous les patients ont eu un examen physique par un médecin et ont fourni un échantillon sanguin pour la réalisation de tests médicaux de routine en clinique. De plus, les auteurs précisent qu'afin d'éliminer toute pathologie du SNC connue, tous les participants ont passé un test d'imagerie du cerveau (IRM ou SCAN¹⁰³) et un écho-doppler carotidien.

De plus, pour être retenus dans l'étude, les sujets devaient satisfaire aux critères d'inclusion suivants :

- absence de pathologie connue qui explique les symptômes cliniques rapportés;
- reproductibilité des symptômes sous l'influence des CEM ou de plusieurs SC, quelle que soit leur source;
- régression ou disparition des symptômes lors de l'évitement de ces facteurs;
- évolution chronique;
- présence de symptômes tels que céphalées, anomalie de sensibilité superficielle ou profonde, lésions cutanées, dysfonction du système nerveux sympathique, capacité cognitive réduite, y compris la perte de la mémoire et de l'attention immédiate ou des difficultés de concentration, insomnie, fatigue chronique et tendance dépressive; les auteurs indiquent que ce sont tous des symptômes cliniques considérés comme non spécifiques selon la littérature scientifique, mais qui, lorsqu'ils sont regroupés, peuvent évoquer cliniquement le diagnostic de EHS (données non représentées);
- aucune pathologie grave préexistante - tels l'athérosclérose, le diabète, le cancer, les maladies neurodégénératives ou psychiatriques - qui aurait été associée à l'EHS ou à la SCM dans le passé, ou au moment de l'inclusion dans l'étude, mais qui rendrait difficile l'interprétation des symptômes cliniques et des données de biomarqueurs prélevés dans cette étude;

Chaque patient devait donner son consentement éclairé par écrit pour sa participation à l'étude.

2. Méthodologie

Pour tenter de valider leur hypothèse, les auteurs ont réalisé, chez des sujets autodéclarés EHS ou SCM, ou encore des sujets autodéclarés à la fois EHS et SCM. Tous les participants à l'étude ont été soumis à un ensemble de tests biologiques sanguins et urinaires pour différents biomarqueurs, dont plusieurs sont utilisés en clinique comme indicateurs directs ou indirects d'une réponse inflammatoire ou d'un stress oxydant. Chaque participant a également eu un écho-doppler cérébral, à l'aide d'un appareil qui utilise une technique d'exploration fonctionnelle cérébrale nommée *tomosphyomographie cérébrale ultrasonore* (TSCU).

Tests biologiques réalisés et interprétation d'une altération

Les tests biologiques sanguins et urinaires, présentés dans le tableau 2 ci-dessous ont été effectués chez tous les participants (les 727 cas). Comme cette étude ne comprend pas de groupe témoin, les auteurs ont plutôt choisi de comparer les résultats observés chez chaque sujet avec les valeurs de référence, ou plages de valeurs normales attendues chez des sujets adultes en santé, fournies par les laboratoires qui ont réalisé ces tests. À noter que les laboratoires qui ont réalisé les analyses sur les échantillons sanguins et urinaires ne sont pas identifiés dans l'article.

¹⁰³ Le *scan* ou *scanner* est un examen d'imagerie médicale par rayons X appelé *tomodensitométrie*.

Tableau 2 Biomarqueurs mesurés dans le sang ou l’urine des participants de l’étude de Belpomme et al. (2015) et valeurs de référence (valeurs normales) fournies par le laboratoire qui a réalisé les analyses

Biomarqueurs	Valeurs normales
Protéine C réactive par méthode hautement sensible (hs-CRP)	≤ 3 mg/L
Vitamin D2-D3	≥ 30 ng/mL
Histamine	≤ 10 nmol/L
IgE	≤ 100 UI/mL
Protéine S100B	≤ 0,105 μg/L
Nitrotyrosine (NTT)	≥ 0,6 μg/ml et ≤ 0,9 μg/ml
Protéine du choc thermique 70 (Hsp70)	≤ 5 ng/mL
Protéine du choc thermique27 (Hsp27)	≤ 5 ng/mL
Autoanticorps anti-o-myéline	Négatif
Sulfate de 6-hydroxy-mélatonine (6-OHMS)*	≥5 ng/L et ≤ 40 ng/L
6-OHMS/créatinine*	**≥ 0,8 et ≤ 8

* Ces deux analyses ont été réalisées sur des échantillons d’urine, alors que toutes les autres le furent sur des échantillons sanguins.

** À noter que les unités utilisées ne sont pas indiquées (ng/ng de créatinine?; ng/mg de créatinine?; ng/g de créatinine? ou autres unités?).

Pour chacun des tests biochimiques énumérés au tableau 2, et ce, pour les trois groupes à l’étude (EHS, SCM et EHS/SCM), les auteurs ont calculé le pourcentage (%) de sujets dont le résultat se situe en dehors des plages de valeurs normales décrites dans le tableau. Ils ont également présenté l’étendue (minimum et maximum) des valeurs mesurées chez ce pourcentage de sujets dont les valeurs se situent en dehors des valeurs normales définies par le laboratoire qui a effectué les analyses. Ces résultats sont présentés dans les tableaux 3, 4, 5 de l’article de Belpomme et al. (2015) qui sont reproduits ci-dessous dans les tableaux 1 et 2 de la section « Résultats ». À noter que les auteurs de l’étude précisent que certains des biomarqueurs étudiés seraient des marqueurs d’une perturbation de la BHE, soit la protéine S100B, l’His et la nitrotyrosine (NTT).

Tomosphymographie cérébrale ultrasonore (TSCU) et interprétation

En plus de ces tests, les auteurs précisent qu’à cause de l’absence d’un groupe témoin dans cette étude et considérant le type de symptômes cliniques rapportés par ces patients, ils ont systématiquement mesuré à l’aide du test TSCU, le débit sanguin cérébral (DSC) de l’artère cérébrale moyenne (ACM), centimètre par centimètre, au niveau des zones fonctionnelles perfusées par cette artère, dans les deux hémisphères cérébraux (droit et gauche) de ces patients.

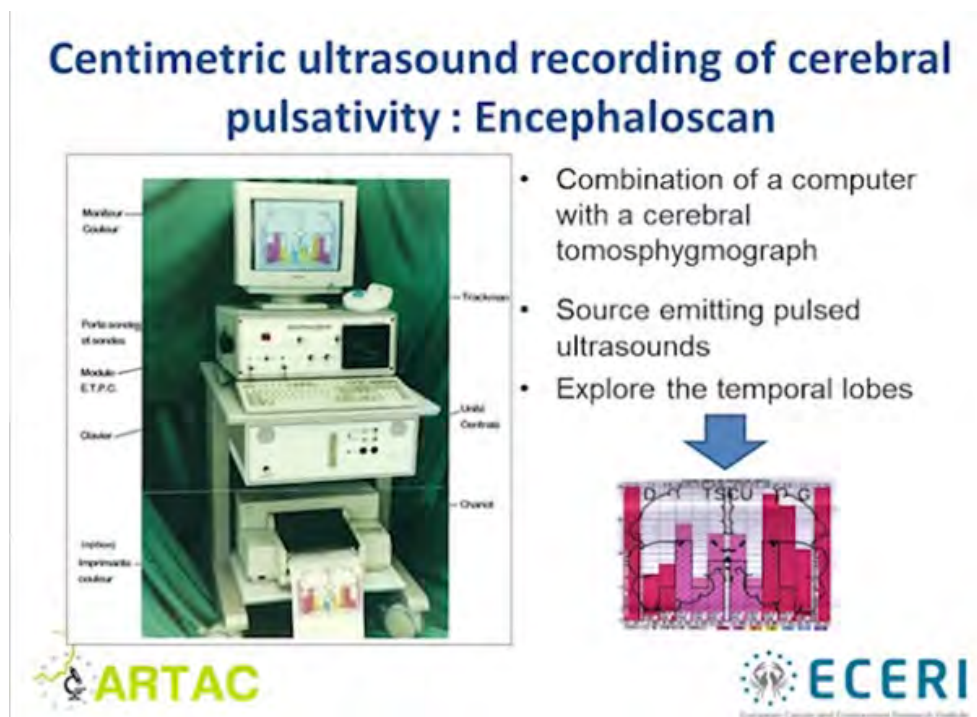
Ce test a été pratiqué dans les services du centre d’exploration de la fonction cérébrale, dans la ville de Paris en France¹⁰⁴, avec un appareil qui analyse, de façon numérique, les signaux mesurés par ultrasons avec la technique d’exploration fonctionnelle cérébrale TSCU. La figure 4 montre la représentation de cet appareil. Le test de « tomosphymographie cérébrale ultrasonore informatisée »

¹⁰⁴ Information rendue disponible par le Dr D. Belpomme lors de sa présentation intitulée *EHS, une reconnaissance sur le plan scientifique et médical?* effectuée dans le cadre du Colloque pour la reconnaissance de l’électrohypersensibilité, tenu à l’Assemblée nationale - Salle Colbert, 126 rue de l’Université, Paris 7^e, le 11 février 2016. Disponible sur la Toile : https://www.youtube.com/watch?v=BbaSHaTK_wl. La conférence a été mise en ligne sur la Toile le 22 février 2016 par Marc Khanne : *Principaux extraits de la présentation du Dr Belpomme pour faire reconnaître l’électrohypersensibilité* – 11 février 2016 - salle Colbert, Assemblée nationale, en présence des députés L. Abeille et M. Rivasi. (consulté le 28 juin 2016).

réalisé avec cet appareil est nommé encéphaloscanner. L'appareil calcule, pour diverses zones cérébrales fonctionnelles irriguées par les artères cérébrales découlant des carotides et du système vertébro-basilaire, l'amplitude de la *pulsatilité ultrasonore du cerveau*, représentée par un indice appelé *index pulsométrique (IP)*.

Les zones étudiées seront détaillées plus loin lors de la description de la technique TSCU.

Figure 4 Représentation de l'appareil encéphaloscanner



Tirée de la présentation produite par Dr D. Belpomme dans le cadre du Colloque intitulé *Pour la reconnaissance de l'électrohypersensibilité*, tenu le 11 février 2016 à l'Assemblée nationale française - Salle Colbert, 126, rue de l'Université, Paris 7^e. Consulté le 28 juin 2016. [https://www.youtube.com/watch?v=BbaSHaTK_wI]

Les résultats du calcul des IP régionaux des hémisphères droit et gauche, réalisé avec ce logiciel, sont présentés sous forme graphique de type histogramme sur l'écran de l'ordinateur en haut à gauche et imprimés par la suite avec l'imprimante en bas de l'image. Un histogramme type, superposé à un croquis d'une coupe sagittale du cerveau, est présenté dans la partie inférieure droite de l'image. Chaque barre (ou rectangle) de l'histogramme représente la valeur de l'IP calculée pour chacune des zones cérébrales étudiées avec cette technique. Pour vérifier la conformité à la normalité de ce test, les auteurs de l'étude indiquent que les IP mesurés chez ces patients sont comparés, un à un, à la médiane¹⁰⁵ de la distribution statistique de ces mêmes IP cérébraux mesurés avec la technique de TSCU chez une cohorte historique, composée de 141 sujets sains adultes, dont les données servent de référence à la normalité pour l'interprétation de l'encéphalogramme réalisé avec cet appareil.

¹⁰⁵ En statistique, la médiane (m) est un paramètre simple d'une série statistique, plus exactement un paramètre de position. C'est le nombre qui permet de couper la population étudiée en deux groupes contenant le même nombre d'individus : <http://homeomath2.ilingo.net/mediane.htm>

Afin d'expliquer la démarche analytique qu'ils ont utilisée pour interpréter les résultats de cet examen, Belpomme *et al.* (2015) présentent à titre d'exemple, à la figure 2 de leur article (page 255), les histogrammes de deux sujets investigués dans l'étude, un étant considéré normal et l'autre anormal. Pour les résultats du test chez le sujet considéré normal, les auteurs précisent que, pour toutes les zones cérébrales analysées dans les deux hémisphères cérébraux, les valeurs de l'IP des barres de l'histogramme sont toutes supérieures à la médiane du groupe de référence. En revanche, avec l'exemple d'un sujet EHS, le résultat est considéré comme anormal parce que les valeurs d'IP de certaines zones sont inférieures à la médiane du groupe de référence pour ces zones. La médiane des IP du groupe de référence est indiquée par un trait noir sur les différents rectangles.

À noter que l'approche conceptuelle du développement de ce test « TSCU » sera analysée en détail à la fin de la présente section. L'encéphalogramme sera analysé; les zones cérébrales correspondant aux barres des histogrammes seront clairement indiquées; l'interprétation qui est proposée de ces encéphalogrammes dans l'étude de Belpomme *et al.* (2015) sera également expliquée et analysée en détail avec des exemples d'encéphalogrammes réalisés chez des patients ayant participé à l'étude.

3. Résultats

Résultats des tests biologiques

Les résultats des tests biologiques réalisés sur les échantillons sanguins des participants des trois groupes sont présentés dans les tableaux 3 et 4 ci-dessous. Les données du tableau 3 sont tirées du tableau 3 de l'article de Belpomme *et al.* (2015), p. 257, celles du tableau 4 sont tirées des tableaux 4 et 5 du même article, p. 257. La proportion de sujets par groupe dont les valeurs diffèrent des valeurs de références fournies par les laboratoires qui ont réalisé les analyses y est indiquée, ainsi que l'étendue des valeurs mesurées chez ces sujets. Dans tous les cas, des différences marquées sont observées par rapport aux valeurs de références. Ces résultats seront analysés dans la section suivante.

Les auteurs ont présenté dans un graphique séparé les résultats de l'analyse des concentrations du métabolite de la mélatonine mesurées dans l'urine de 24 heures, ajustée à la créatinine (la 6-OHMS/créatinine). Ce graphique, présenté à la page 258 de l'article, montre que, pour tous les participants, la valeur observée était inférieure à 0,8, soit inférieure à la valeur minimale de la plage étant considérée comme normale ($\geq 0,8$ et ≤ 8). Cette donnée sera également analysée après la présentation des résultats.

Tableau 3 Pourcentage de sujets dont les concentrations sanguines en HS-CRP, Vit D, His et IgE sont différentes des valeurs de référence utilisées comme valeurs normales chez l'adulte

Groupe n sujets/Gr	Statistique	Biomarqueurs mesurés et zones des valeurs hors normes				
		hs-CRP > 3 mg/L	Vit D < 10 ng/ml	Vit D > 10 à < 30 ng/ml	Histamine > 10 nmol/L	IgE > 100 UI/ml
EHS (521)	(n ≠ VR)/N analyses % *[min.-max.]	78/521 14,97 % [3,27-51,91]	33/521 6,33 % [4,81-9,7]	300/521 57,58 % [10,4-29,7]	182/491 37 % [10,08-360]	115/521 22,07 % [101-1 387,6]
SCM (52)	(n ≠ VR)/N analyses % *[min.-max.]	3/52 5,77 % [3,5-10]	5/52 9,62 % [4,8-8]	25/52 48,07 % [10,7-27,9]	18/44 (40,91 % [10,8-90]	8/52 15,38 % [131-1 294,9]
EHS/SCM (154)	(n ≠ VR)/N analyses % *[min.-max.]	22/154 14,28 % [3,27-21,61]	16/154 10,39 % [7,1-9,9]	92/154 59,74 % [15-28,6]	59/142 41,5 % [10,1- 1 797,5]	38/154 24,68 % [103,3-1 200]

Données tirées du tableau 3 de l'article de Belpomme *et al.* (2015), p. 257.

* Étendue des valeurs mesurées (min-max) chez les sujets dont les valeurs sont différentes des valeurs de référence.

Note : Les valeurs minimales et maximales mesurées chez ces sujets sont aussi présentées.

Tableau 4 Pourcentage de sujets dont les concentrations sanguines en S100B, NTT, Hsp70, Hsp27 et Ac anti-0-myéline sont différentes des valeurs de référence utilisées comme valeurs normales chez l'adulte

Groupe n sujets/Gr	Statistique	Biomarqueurs mesurés et zones des valeurs hors normes				
		S100B > 0,105 µg/L	NTT > 0,9 mg/ml	Hsp 70 > 5 ng/ml	Hsp 27 > 5 ng/ml	Anticorps anti-o- myéline Négatif
EHS (521)	(n ≠ VR)/N analyses % *[min.-max.]	73/495 14,7 % [0,105-2,09]	77/259 29,7 % [0,92-8,2]	91/486 18,7 % [5,9-11,2]	123/476 25,8 % [5,2-11,2]	109/477 28,8 %
SCM (52)	(n ≠ VR)/N analyses % *[min.-max.]	6/51 11,76 % [0,110-0,500]	6/29 20,69 % [1,1-3,1]	4/52 7,7 % [7,1-7,7]	6/52 11,5 % [5,9-9,2]	8/47 17 %
EHS/SCM (154)	(n ≠ VR)/N analyses % *[min.-max.]	28/142 19,7 % [0,110-0,470]	22/76 28,9 % [0,91-3,1]	36/142 25,35 % [5,2-32,2]	42/132 31,8 % [2,1-25]	33/140 23,6 %

Données tirées des tableaux 4 et 5 de l'article de Belpomme *et al.* (2015), p. 257.

* Étendue des valeurs mesurées (min.-max.) chez les sujets dont les valeurs sont différentes des valeurs de référence.

Note : Les valeurs minimales et maximales mesurées chez ces sujets sont aussi présentées.

Résultats du test tomosphygmographie cérébrale ultrasonore (TSCU)

Belpomme *et al.* (2015) indiquent, à la page 254 de leur article, qu'ils n'ont pas rapporté les analyses statistiques de leurs observations parce que leur étude était encore en cours de réalisation. Toutefois, à la page 260 de cet article les auteurs présentent la conclusion générale de leurs observations. Ils y font des liens entre les résultats des tests biologiques et du test TSCU ou encéphaloscanner. Il était alors essentiel de présenter intégralement cette conclusion (traduction libre de l'anglais au français) qui fera l'objet d'une analyse par la suite :

« Puisqu'il a été démontré que les mastocytes sont des régulateurs critiques de la pathogenèse des maladies du SNC, agissant possiblement comme sentinelle de troubles pathologiques, y compris les accidents vasculaires cérébraux (AVC), des lésions traumatiques et des maladies neurodégénératives, nous avons systématiquement cherché à identifier la présence d'altérations pathologiques au cerveau chez les patients souffrant d'EHS ou SCM. L'IRM ou le scanner, ainsi que l'échographie des carotides, pratiqués chez tous les sujets sélectionnés ont été considérés normaux dans tous les cas évaluables.

Nous avons donc mesuré la pulsatilité liée au débit sanguin cérébral (the BBF¹⁰⁶-related pulsatility) dans les hémisphères du patient en utilisant un écho-doppler de l'artère cérébrale moyenne. Nous avons trouvé que l'indice de résistance ainsi que les valeurs de la vitesse de la systolique et de la diastolique de cette artère étaient associés dans 50,5 % des cas à une hypoperfusion cérébrale dans l'un ou les deux hémisphères, et ce, quel que soit le groupe de patients considéré (données non présentées). Plus précisément, en utilisant le calcul produit par la technique de la TSCU, nous avons constaté que, par rapport aux sujets normaux, la pulsatilité cérébrale des patients EHS ou SCM était diminuée ou même complètement abolie dans l'un ou les deux lobes temporaux, ce qui suggère que le débit sanguin cérébral pourrait être spécifiquement diminué ou supprimé dans cette zone du cerveau.

Nous avons constaté que cette anomalie, bien qu'étant non spécifique, était si fréquemment observée chez ces patients, qu'elle pourrait représenter une altération typique du cerveau, similaire à celle retrouvée dans la maladie d'Alzheimer et d'autres maladies neurodégénératives. Par conséquent, cette constatation suggère fortement que le cerveau des sujets EHS et SCM pourrait être la cible principale des CEM ou de SC retrouvées dans l'environnement et, que l'hypoperfusion cérébrale et la libération d'histamine subséquente, cette dernière étant produite soit par les neurones ou soit par les mastocytes, pourraient être les principaux facteurs contribuant aux perturbations de la BHE. De plus, nous avons constaté que la pulsatilité du sang dans le cerveau était quasi constamment diminuée dans la zone capsulothalamique des lobes temporaux, zone qui comprend le système limbique et le thalamus, correspondant donc à des zones particulièrement vulnérables aux facteurs de stress environnementaux dans le cerveau.

Confirmant cette hypothèse capsulothalamique, des études ont démontré expérimentalement 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, un mécanisme physiopathologique qui supporte à la fois le rôle clé des hypoperfusions ou des hypoxies cérébrales dans les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer ainsi que notre propre observation clinique de problèmes cognitifs fréquents chez les patients EHS ou SCM. Le mécanisme par lequel une hypoperfusion/hypoxie cérébrale pourrait résulter d'un processus

¹⁰⁶ *Brain Blood Flow* ou BBF : débit sanguin cérébral (DSC).

neuroinflammatoire reste cependant incertain. La restriction du débit sanguin cérébral, et par conséquent la réduction de l'alimentation en oxygène, peuvent être causées soit par un œdème, soit par la vasoconstriction d'une artère ou de capillaires, ou soit par une augmentation de la perméabilité de la BHE induite par l'histamine ou d'autres médiateurs de l'inflammation neurogénique. L'hypoxie elle-même, plutôt que de l'ischémie, peut induire la libération d'histamine. En outre, l'utilisation moins efficace d'oxygène en raison d'un désaccouplement mitochondrial peut être associée à une altération de l'apport en oxygène. En conséquence de l'hypoxie et d'une altération du fonctionnement des mitochondries, une diminution de l'excitabilité sensorielle, une perte motrice transitoire, ainsi que des fonctions sensorielles et cognitives peuvent se produire pendant ce processus chez les EHS ou les SCM. Cette perte de fonction peut évoluer en permanence dans le cas des maladies neurodégénératives chroniques. »

Les auteurs terminent le résumé de l'article, présenté à la page 251, comme suit : « *Enfin, la co-occurrence commune des syndromes EHS et SCM suggère fortement la présence d'un mécanisme pathologique commun* ».

Cette conclusion présente un portrait si sombre et si dramatique pour les personnes autodéclarées ou diagnostiquées EHS et SCM qu'il a été jugé primordial de pousser plus loin l'analyse de la technique TSCU ainsi que celle des tests biologiques réalisés dans cette étude.

Les questions suivantes ont été soulevées par les résultats présentés dans cette recherche :

- Qui a développé cet appareil? Qui le commercialise? Quelle est la signification de ces IP cérébraux? La technique TSCU permet-elle réellement de mesurer la vitesse du sang et le débit sanguin des artères cérébrales? De mesurer l'index de résistance des vaisseaux sanguins? Comment la normalité des 141 sujets sains adultes a-t-elle été établie? Quelles sont les valeurs des paramètres (moyenne, médiane, l'étendue des résultats, l'erreur-type et l'écart-type) qui définissent la distribution statistique des IP dans cette cohorte rétrospective d'adultes sains qui sert de référence pour l'interprétation individuelle de l'encéphalogramme? Quels sont l'âge et le sexe des sujets de ce groupe de référence, etc.?
- Que signifie cette réduction ou cette absence d'IP dans certaines zones du cerveau chez des personnes dont l'IRM ou un scanner cérébral et un écho-doppler des carotides étaient normaux? Est-ce réellement la marque d'une absence de débit sanguin dans ces zones du cerveau?
- Quels sont les effets attendus chez l'humain pour les valeurs observées au-delà des valeurs de références des biomarqueurs indiquées dans les tableaux 1 et 2 (au-dessous ou au-dessus, selon le cas). Ces observations sont-elles spécifiques à ces syndromes? Sinon, dans quelles conditions pathologiques observe-t-on des valeurs similaires à celle observées dans cette étude?

Analyse des résultats de cette recherche

Pour chercher à répondre à ces questions, les résultats des tests sanguins et urinaires seront d'abord analysés, suivis par l'analyse de la technique TSCU.

1. Analyse des résultats des tests biologiques

Protéine C réactive (hs-CRP)

Comme vu dans le chapitre 7 « Hypothèse : Perturbation de l'homéostasie oxydative de l'organisme et SCM », cette molécule est un biomarqueur d'une réaction inflammatoire présente au moment de sa mesure. Une association entre une augmentation de CRP > 3 mg/l a été observée chez les sujets présentant des symptômes somatiques (Duivis *et al.*, 2013) ou une dépression (Ford et Erlinger, 2004; Elovainio *et al.*, 2009; Liukkonen *et al.*, 2011; Howren *et al.*, 2009; Copeland *et al.*, 2012; Valkanova *et al.*, 2013; Haroon *et al.*, 2016; Zelli *et al.*, 2016). La hs-CRP (avec « hs » désignant haute sensibilité) est le résultat d'une technique de mesure de la CRP beaucoup plus sensible que les techniques de mesure conventionnelles utilisées. La hs-CRP a été mesurée dans certaines études en lien avec la dépression où une augmentation a clairement été démontrée (Luukinen *et al.*, 2010; Ma *et al.*, 2011; Pasco *et al.*, 2010). Étant donné la présence marquée, dans les syndromes SCM et EHS, de symptômes non spécifiques similaires à ceux observés dans les problèmes somatoformes et la dépression, il semble impossible d'attribuer spécifiquement l'augmentation de la protéine CRP aux CEM ou aux SC.

Protéine S100B

Belpomme *et al.* (2015) mentionnent qu'une élévation de la protéine S100B serait un biomarqueur d'une hypoperfusion cérébrale associée à un dommage ou une dysfonction du cerveau.

La protéine S100B est stimulée par les cellules immunitaires en réponse aux cytokines inflammatoires, lors d'une réaction inflammatoire. Elle est produite principalement par les astrocytes dans le SNC et les cellules de Schwann¹⁰⁷ dans le système nerveux périphérique, en réponse à une stimulation par les cytokines IL-1 et l'AMP cyclique (Zimmer et Van Eldik, 1989; Sen et Belli, 2007). Elle induit des effets paracrines et autocrines sur les neurones et les cellules gliales impliqués dans la transmission de la plasticité neuronale et la potentialisation à long terme – PLT (Sen et Belli, 2007).

Cette protéine fait partie de la grande famille des protéines S100 (25 protéines identifiées) qui se retrouvent chez toutes les espèces de vertébrés (Sen et Belli, 2007; Sedaghat et Notopoulos, 2008). Les membres de cette famille sont des protéines multifonctionnelles qui jouent un rôle dans la régulation d'une variété de processus cellulaires. Ils exercent leurs actions généralement en se liant au Ca²⁺, quoiqu'il ait été démontré que le Zn²⁺ et le Cu²⁺ peuvent également réguler leurs activités biologiques (Sedaghat et Notopoulos, 2008). La solubilité dans le sulfate d'ammonium de ces protéines étant de 100 %, elles ont été nommées S100. Ces protéines ont fait l'objet de nombreuses recherches au cours des trois dernières décennies, notamment en raison de l'observation que certaines sont des protéines régulatrices dépendantes du Ca²⁺ dont le rôle au niveau cellulaire est très important : par exemple, elles jouent un rôle dans la perméabilité des membranes cellulaires à divers électrolytes, la régulation de la phosphorylation des protéines, la modulation de l'activité de plusieurs réactions enzymatiques. Ces protéines participent au maintien de l'homéostasie du Ca²⁺ (Donato, 2001).

Parmi les protéines S100, la S100B est de loin celle qui a été la plus étudiée, particulièrement en lien avec des désordres neurologiques. En effet, des études récentes ont montré que la concentration en S100B dans le sérum et dans le LCR était augmentée chez des patients ayant subi un traumatisme, une hémorragie sous-arachnoïdienne (Gonçalves *et al.*, 2008; Yardans *et al.*, 2011) et chez des

¹⁰⁷ Cellules de Schwann : cellules qui produisent la myéline entourant des fibres nerveuses myélinisées du système nerveux périphérique composé de nerfs moteurs et sensoriels. Dans le SNC, les oligodendrocytes produisent la myéline entourant les fibres myélinisées. Ces dernières se trouvent dans la substance blanche : faisceaux de fibres de substances blanches qui occupent l'espace compris entre le cortex, les noyaux gris centraux et les ventricules qui se distinguent en territoires appelés capsule interne, capsule externe et capsule extrême.

patients souffrant de maladies dégénératives telles que l'Alzheimer (Van Eldik et Griffin, 1994). Elle augmentait également chez des patients souffrant de migraine (Papandreou *et al.*, 2005) et de maladies psychiatriques : schizophrénie (Schroeter, *et al.*, 2009), dépression (Yang *et al.*, 2008; Hetzel *et al.*, 2005; Schroeter *et al.*, 2002, 2008; Rothermundt *et al.*, 2001; Machado-Vieira *et al.*, 2002; Arolt *et al.*, 2003; Dietrich *et al.*, 2004), désordre bipolaire (Andreazza *et al.*, 2007) et stress psychologique (Scaccianoce *et al.*, 2004). Dans la population générale, la concentration sérique en S100B augmente avec l'âge et elle est plus élevée chez la femme que chez l'homme (Yang *et al.*, 2008). Elle augmente également lors d'activités physiques vigoureuses, par exemple durant la pratique de divers sports : natation, boxe, soccer, basketball (Otto *et al.*, 2000; Dietrich *et al.*, 2003; Hasselblatt *et al.*, 2004; Schulpis *et al.*, 2007).

Il y a des preuves expérimentales substantielles (provenant de cultures cellulaires *in vitro* et d'études animales *in vivo*) que le type d'effets induits par la S100B dépendrait de sa concentration extracellulaire. En particulier, S100B aurait des effets neurotrophiques, favorisant la croissance et la survie des neurones en développement, ainsi que la protection et la réparation des neurones matures et la protection cellulaire contre l'oxydation, à des concentrations *pico- et nanomolaires*. En revanche, à des concentrations *micromolaires*, elle aurait plutôt des effets neurotoxiques et proapoptotiques (Sedaghat et Notopoulos, 2008; Gonçalves *et al.*, 2008; Michetti *et al.*, 2012; Hetzel *et al.*, 2005; Sen et Belli, 2007).

Au départ, les chercheurs pensaient que la protéine S100B était produite spécifiquement dans le système nerveux (par les astrocytes et les cellules de Schwann), mais dans des études ultérieures, il fut démontré qu'elle est également produite par d'autres cellules de l'organisme tels les adipocytes, les chondrocytes, les lymphocytes, et les cellules de la moelle osseuse. Elle est également produite par les cellules de mélanomes, un type de cancer de peau (Gonçalves *et al.*, 2008; Sen et Belli, 2007). Plusieurs autres types de cancers produisent d'autres protéines de la famille des S100 (Sedaghat et Notopoulos, 2008).

Selon Gonçalves *et al.* (2008), il faut être prudent dans l'interprétation d'une augmentation de la concentration sérique de S100B en relation avec une altération potentielle au niveau neurologique. Par exemple, ils ont confirmé que pendant le jeûne, les protéines S100B produites et sécrétées par les adipocytes peuvent contribuer activement à accroître la concentration sérique en S100B sans affecter sa concentration dans le LCR. De plus à ce jour, selon ces auteurs, aucune élévation périphérique n'a été jugée comparable aux niveaux toxiques détectés dans les cultures cellulaires et mesurés dans les études expérimentales animales. En effet selon eux, toutes les concentrations de S100B mesurées dans le sérum ou dans le LCR en lien avec des troubles neurologiques pourraient être considérées comme bénéfiques, car elles sont toutes inférieures à 20 µg/L (à savoir moins de 6 nmoles/L), et ce, indépendamment des divers types d'immunoessais utilisés pour en déterminer la concentration¹⁰⁸. Au tableau 4, il est indiqué que la valeur la plus élevée mesurée dans l'étude de Belpomme *et al.* (2015) est égale à 2,09 µg/L dans le groupe EHS. En outre, Gonçalves *et al.* (2008) soulignent que les études *in vivo* ont suggéré que des élévations extracellulaires aiguës en S100B (aux concentrations considérées comme toxiques dans des cultures cellulaires) pourraient être bénéfiques pour l'activité neuronale, en particulier dans l'hippocampe. Selon Sen et Belli (2007), lors de menaces à l'homéostasie ou à la survie, y compris le jeûne et le stress, et sur la base des études *in vivo*, il est suggéré que des mécanismes de défense centraux sont activés et que ceux-ci sont

¹⁰⁸ Citation de Gonçalves *et al.* (2008) : « *Several immunoassays for S100B measurement are available; these include commercial kits for immunoradiometric assay (IRMA) and immunoluminometric assay (LIA) from Sangtec, an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) from CanAg and home made ELISAs that employ commercial antibodies [10,37,93]. All these available methods differ with regard to specificity, sensitivity, sample application, and, of course, economic costs. Sometimes, contrasting results are enthusiastically discussed, ignoring or underestimating methodological differences.* »

accompagnés, entre autres changements, d'une augmentation de la S100B sérique. Ces derniers émettent l'hypothèse que ces changements de la concentration sérique de S100B pourraient simplement résulter d'une décharge adrénérgique sur le tissu adipeux. Cependant, ils ajoutent que la libération extracérébrale de S100B par les adipocytes et d'autres cellules dans ces contextes nécessiterait une analyse plus approfondie afin de vérifier la validité de cette hypothèse.

Sur la base des données de la littérature, Gonçalves *et al.* (2008) indiquent qu'il est actuellement impossible de caractériser la sévérité ou l'extension des dommages au cerveau humain en se basant sur la concentration en S100B périphérique seule (sérique ou urinaire), et ce, même en tenant compte des différences de méthodologies utilisées pour mesurer la S100B sérique dans ces études, même si les concentrations peuvent varier d'une méthode à l'autre.

Certains auteurs ont émis l'hypothèse que la concentration en S100B dans le LCR pourrait servir d'indicateur d'une altération de la BHE (Marchi *et al.*, 2004), ce qui selon eux pourrait expliquer l'augmentation de la concentration sérique en S100B par une ouverture de cette barrière sang-cerveau. Schreoeter *et al.* (2009) a vérifié cette hypothèse en mesurant et comparant la concentration sérique de S100B et celle de la molécule « neurone spécifique éolase (NSE¹⁰⁹) », aussi produite au niveau du SNC chez des sujets souffrant de schizophrénie et hospitalisés, avec celles mesurées chez un groupe témoin de sujets en santé. Il observa que, même si la concentration sérique en S100B augmentait chez les schizophrènes, la concentration en NSE restait normale et était comparable à celle des témoins. Ils concluent que ces observations suggèrent l'absence de dommage aux neurones, mais qu'elles ne permettaient pas d'éliminer une altération de la BHE.

Il faut mentionner ici que différentes études chez l'animal et chez l'humain ont montré la présence d'une perte d'intégrité au niveau de la BHE dans différents contextes considérés comme non pathologiques, comme la privation de sommeil, le stress, l'anxiété, et même le vieillissement, en plus de diverses maladies, incluant notamment la dépression (Esposito *et al.*, 2001; Nautiyal *et al.*, 2008; He *et al.*, 2014; Najjar *et al.*, 2013). À noter aussi qu'il a été récemment suggéré que l'infiltration du cerveau par des cellules immunitaires périphériques, comme les monocytes ou les lymphocytes, au travers d'une BHE compromise, pourrait déterminer les variations interindividuelles de vulnérabilité au stress chronique, ainsi que la dysfonction sociale et cognitive, à la dépression et à l'anxiété qui en résultent (Aguilar-Valles *et al.*, 2014; McKim *et al.*, 2016a, 2016b; Wohleb *et al.*, 2016; Brachman *et al.*, 2015). En outre, témoignant d'un niveau prononcé d'interrelations entre ces phénomènes, une augmentation de l'anxiété accompagnée d'un stress oxydant se produit lors d'une privation de sommeil, en parallèle au déclin des fonctions cognitives complexes telles que l'apprentissage, la mémoire et le jugement (Vollert *et al.*, 2011; Rasch et Born, 2013).

Histamine (His)

L'histamine est une amine biogène endogène qui est impliquée dans la régulation de nombreux processus physiologiques : inflammation, sécrétion d'acide gastrique et neurotransmission. Elle augmente aussi dans les réactions allergiques. Elle se retrouve dans presque tous les tissus de l'organisme humain, incluant le cerveau où elle est produite par des neurones localisés dans la partie postérieure de l'hypothalamus dans les noyaux tubéromammillaires du cerveau. L'histamine est produite par la décarboxylation de l'histidine et elle est stockée en quantité importante dans les granules métachromatiques des mastocytes et dans les leucocytes basophiles. Elle est sous forme inactive dans ces cellules pour être relâchée à la suite d'une stimulation en réponse à une réaction inflammatoire produite par une allergie (liaison d'anticorps IgE avec des récepteurs de surface qui

¹⁰⁹ Une augmentation de la concentration sérique de cette enzyme (NSE) au-delà d'un seuil discriminant (12,5 ng/ml) est considérée comme un marqueur de dommage aux neurones et de souffrance cérébrale. La NSE constitue également un marqueur spécifique du cancer anaplasique du poumon à petites cellules et aussi des neuroblastomes.

provoque sa libération), un traumatisme, une maladie, un stress physique ou psychologique (Black, 2002; Paus *et al.*, 2006; Theoharides *et al.*, 2012a). L’histamine induit une réponse physiologique sur divers organes et tissus et cellules de l’organisme en se liant à des récepteurs H1, H2, H3 ou H4¹¹⁰.

Une fois libérée, la concentration d’histamine augmente dans le sang. L’histaminolibération *in vivo* peut être évaluée en dosant soit l’histamine plasmatique, soit l’histamine dans le sang entier ou soit la méthylhistamine urinaire, un métabolite de l’histamine qui est éliminé dans l’urine après sa biotransformation dans l’organisme.

Belpomme *et al.* (2015) émettaient l’hypothèse que l’hypoperfusion du cerveau et la libération d’histamine produite par les neurones ou les mastocytes pourraient être les principaux facteurs contribuant aux perturbations de la BHE chez les sujets hypersensibles aux produits chimiques et aux champs électromagnétiques. Comme mentionné précédemment, ils ont comparé les concentrations mesurées chez les participants à l’étude avec la normalité établie par le laboratoire qui a exécuté les tests biochimiques. En ce qui concerne l’histamine, la plage de normalité est établie à ≤ 10 nmol/L, suggérant que des concentrations d’histamine supérieures à 10 nmol/L sont considérées comme pathologiques chez l’humain. Dans les trois groupes des sujets autodéclarés EHS, SCM et EHS/SCM, les auteurs ont établi le pourcentage de sujets dont les concentrations sont supérieures à ce seuil de 10 nmol/L et l’étendue de ces valeurs pour ces trois groupes. Les résultats de cette étude sont reproduits au tableau 5 suivant. À noter que 37 % à 41 % des concentrations étaient supérieures à cette limite de 10 nmol/L et, dans l’ensemble, les concentrations supérieures à 10 nmol/L varient de 10,08 à 1 795 nmol/l.

Tableau 5 Pourcentage de sujets ayant des concentrations sanguines en histamine différentes des valeurs de référence utilisées comme valeurs normales chez l’adulte

Groupe n sujets/Gr	Statistique	Biomarqueur et zones des valeurs hors normes
		His (> 10 nmol/L)
EHS (521)	(n ≠ VR)/N analyses (%) (min.-max.)**	182/491 (37 %) (0,08 - 360)
SCM (52)	(n ≠ VR)/N analyses (%) (min.-max.)**	18/44 40,91 % (10,8 - 90)
EHS/SCM (154)	(n ≠ VR)/N analyses (%) **(min.-max.)	59/142 (41,5 %) (10,1 – 1 797,5)

Données tirées des tableaux 3 et 4 de l’article de Belpomme *et al.* (2015), p. 257.

** Étendue des valeurs mesurées (min.-max.) chez les sujets dont les valeurs sont différentes des valeurs de référence.

Note : Les valeurs minimales et maximales mesurées chez ces sujets sont aussi présentées.

Dans cette étude, Belpomme *et al.* (2015) ne précisent pas si les concentrations sanguines en histamine sont exprimées en nmoles/litre de plasma ou par litre de sang entier. Il a fallu réaliser une analyse de la littérature pour déterminer la matrice utilisée (plasma ou sang entier). L’importance de connaître cette matrice afin de pouvoir en interpréter les résultats sera expliquée plus loin.

¹¹⁰ Il existe une abondante littérature sur l’effet de ces différents récepteurs sur les tissus et les cellules, mais son énumération dépasse l’objet de présent travail. Pour ceux intéressés par ce sujet, voir quelques références intéressantes (Yanai et Tashiro, 2007; Passani *et al.*, 2007; Alvarez *et al.*, 2009; Dere *et al.*, 2010).

Puisque dans les publications analysées les unités utilisées pour présenter les résultats des mesures de concentration dans ces matrices varient d'une étude à une autre (ng/ml; pg/ml; nmoles/L; pmole/ml; µg/dl), avant de présenter le résultat de notre analyse, les facteurs de conversion pour les différentes unités sont présentés au tableau 6. À noter que les unités (ml et L) s'appliquent autant au plasma qu'au sang entier.

Tableau 6 Conversion des unités utilisées pour les concentrations d'histamine

1 µg = 1 000 ng	1 ng/ml = 8,97 nmoles/L
1 ng = 1 000 pg	1 nmole/L = 0,1115 ng/ml
1 µg = 10 ⁻⁶ gramme	1 pmole/ml = 1 nmole/L
1 ng = 10 ⁻⁹ gramme	1 pg/ml = 0,00897 nmol/L
1 pg = 10 ⁻¹² gramme	1 nmole/L = 111,5 pg/ml
1 L = 10 dl = 1 000 ml	1 ng/ml = 1 µg/L = 8,97 nmoles/L
	1 µg/dl = 1 000 ng/dl = 10 ng/ml = 89,7 nmoles/L

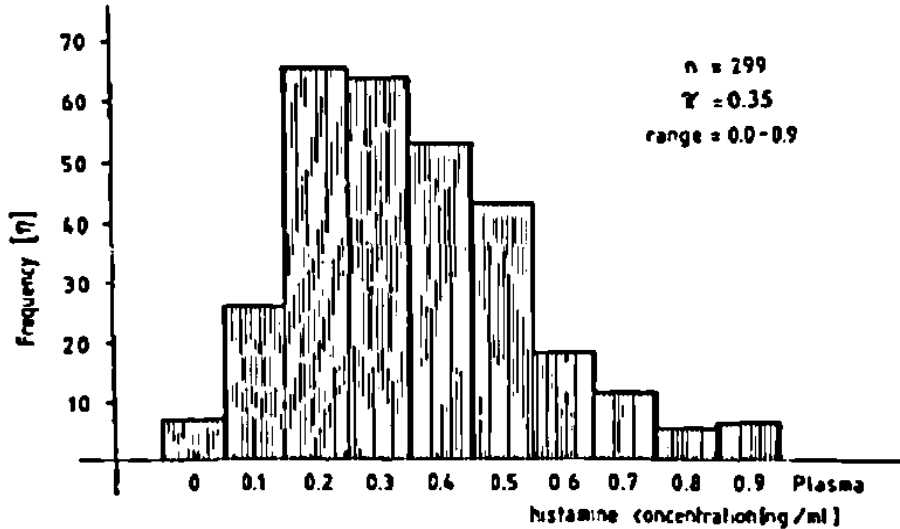
Lorenz *et al.* (1982) ont analysé les résultats des concentrations d'histamine plasmatique chez des sujets en santé, mesurées avec diverses méthodes d'analyse de laboratoire (chromatographie échangeuse d'ions, isotopie simple, isotopie double, chromatographie en couche mince) et publiées par divers auteurs (11 publications), dont 4 publiées par leur propre équipe. Ils notèrent des variations en fonction des méthodes analytiques utilisées. Toutefois, entre 1974 et 1982, chez les adultes en santé, les concentrations mesurées avec les diverses méthodes analytiques se maintenaient dans une fourchette de 0 à 1,5 ng/ml plasma, **soit 0 à 13,45 nmol/L plasma**. Le nombre de sujets par étude variait de 8 à 48 sujets. Selon eux, pour définir la fourchette normale des taux d'histamine plasmatique chez l'homme, et notamment des malades, un grand nombre de sujets est nécessaire pour satisfaire aux besoins de la chimie clinique. Ils indiquent que ceci a été fait pour la première fois dans une étude à Heidelberg avec 300 malades des deux sexes où cinq groupes d'âge ont été comparés. Les résultats de cette étude (voir figure 5) et d'autres considérations permettent de définir la fourchette normale des taux d'histamine plasmatique comme étant de 0 – 1 ng/ml (**0 - 8,97 nmol/L**). En s'appuyant sur cette étude et d'autres considérations auxquelles ils se réfèrent dans une autre étude, ils concluent qu'un taux supérieur à 1 ng/ml plasma (8,97 nmol/L plasma) devait être considéré comme étant pathologique. Harsing *et al.* (1986) publiaient le résultat d'une analyse de l'histamine plasmatique réalisée auprès de 88 sujets en santé avec une technique de chromatographie liquide/histochimie. Les concentrations variaient de **0 à 15,85 nmoles/L avec une moyenne de 7,20 (DS 2,61) nmoles/L** dont seulement 7/88 valeurs étaient supérieures à 10 nmoles/L. Dans l'étude de Laroche *et al.* (1995), la concentration plasmatique d'histamine mesurée par immunoradioessai chez 30 volontaires était en moyenne de 2,4 nmoles/l et la concentration la plus élevée était de 6,2 nmoles/L.

Globalement, il semble y avoir un consensus voulant que, dans la population générale, chez les sujets en santé, les valeurs qui se situent entre 0 et 10 nmoles/l de plasma sont les valeurs normalement observées, soit la plage de normalité utilisée dans l'étude de Belpomme.

Laroche *et al.* (1995) ont étudié les facteurs qui peuvent entraîner des faux positifs et des faux négatifs. Ils notèrent, entre autres, deux facteurs qui contribuent couramment à augmenter les concentrations d'histamine, soit la prise d'un repas moins de 2 heures avant le prélèvement sanguin et l'hémolyse partielle de l'échantillon du sang analysé. Ils donnent l'exemple où 7 tubes de sang avaient été prélevés chez 30 individus au même moment. Deux sujets témoins ont été rejetés parce qu'il y avait hémolyse dans 1 tube provenant d'un sujet et dans 2 tubes provenant du second. Les

concentrations étaient de 5,5 nmoles/L pour le premier et de 12,4 et de 11, 4 nmoles/L pour le second, alors que dans les autres tubes provenant des mêmes sujets, elles étaient de 1,74 (0,48) nmoles/L pour le premier et de 3,18 (0,70) nmoles/L pour le second. À noter que ces facteurs peuvent modifier les concentrations sanguines de façon non négligeable. Ainsi, pour des valeurs légèrement au-dessus de 10 nmoles/l, ces facteurs doivent être pris en compte avant de les considérer comme anormales. D'autres considérations cliniques doivent aussi être prises en compte.

Figure 5 Concentrations d'histamine plasmatique chez 300 patients de chirurgie orthopédique mesurées en 1979-1980



Notes : Figure 1 de Lorenz *et al.* (1982)

Seul un prélèvement a été perdu au cours de la préparation.

Le groupe de patients comprend les deux sexes, répartis en cinq classes d'âge (20 à > 60 ans). Le groupe a été construit par répartition au hasard, de telle façon que chaque classe d'âge soit composée exactement de 30 malades.

Concernant la matrice sang entier, les plages de normalité proposées varient d'un auteur à un autre :

Auteur	Plages de normalité	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Lubschez (1950) 	1 – 8 µg/dl	= 89,7 – 720 nmoles/L
<ul style="list-style-type: none"> ■ Bruce <i>et al.</i> (1967) 	30 – 110 ng/ml	= 306 – 989 nmoles/L
<ul style="list-style-type: none"> ■ McGovern <i>et al.</i> (1983) 	30 – 100 ng/ml	= 269 – 897 nmol/L
<ul style="list-style-type: none"> ■ Laboratoire Dynacare Ontario 	12 – 127 ng/ml	= 107 – 1 139 nmoles/L

De toutes les études consultées où la concentration d'histamine a été mesurée dans le sang entier (Lubschez, 1950; Bruce *et al.*, 1976; McGovern *et al.*, 1983; Zdravkovic (2011), **la valeur la plus faible observée dans cette matrice était égale à 53,8 nmoles/L**. Cette valeur fut mesurée chez un adulte en santé par Lubschez (1950). Dans l'ensemble de ces études, elles sont généralement supérieures à 100 nmoles/L.

Sur la base de cette analyse, considérant que la plage de normalité présentée dans l'étude de Belpomme *et al.* (2015) est de 0 à ≤ 10 nmol/L, il faut conclure que la matrice utilisée dans cette étude est le plasma. La matrice « sang entier » est rejetée parce qu'il n'existe aucune valeur mesurable inférieure à 10 nmol/L dans cette matrice, alors que, dans l'étude de Belpomme *et al.* (2015), environ 60 % des concentrations mesurées sont inférieures à ce seuil (voir le tableau 6).

Toutefois, en analysant la littérature sur le lien entre la concentration plasmatique et les effets observés, plusieurs observations frappantes amènent le lecteur à se questionner sur les concentrations d'histamine présentées dans l'article de Belpomme *et al.* (2015) dans lequel environ 40 % des concentrations plasmatiques d'histamine mesurées chez les participants à l'étude **dépassent jusqu'à 36 fois ce seuil de 10 nmol/L pour le groupe EHS (max : 360 nmoles/L), jusqu'à 9 fois ce seuil pour le groupe SCM (max : 90 nmoles/L) et jusqu'à 198 fois ce seuil pour le groupe conjoint EHS/SCM (max : 1 797,5 nmoles/L).**

Cette analyse de la littérature nous mène donc à la conclusion qu'une très forte proportion des 40 % des sujets ayant une concentration supérieure au seuil de 10 nmol/L de plasma devaient avoir une réaction anaphylactique nécessitant une intervention médicale d'urgence et que plusieurs auraient dû être dans un état de choc anaphylactique qui aurait entraîné leur décès à très court terme en l'absence de traitement médical agressif. Puisque ce n'est pas le cas, il devait y avoir une explication aux résultats présentés dans cet article. Cette conclusion repose sur les éléments suivants :

- Depuis 1974, aucune étude réalisée chez des sujets en santé (adultes et enfants) n'a présenté des concentrations d'histamine plasmatiques supérieures à 16 nmoles/L de plasma.
- Lorenz *et al.* (1974) ont mesuré des concentrations plasmatiques d'histamine chez 22 personnes, hommes et femmes, ayant subi une chirurgie pour un problème médical majeur (ex. : ulcère gastrique, ulcère du duodénum, cancer d'estomac, cancer bronchique, obstruction biliaire, appendice perforé, kyste pancréatique, pancréatite aiguë). Ils ont mesuré l'histamine plasmatique en préopération le jour de l'opération, quelques minutes après l'opération, ainsi que 4 heures, 8 heures et 20 heures postopération. En préopératoire, pour 21 malades, les concentrations variaient de 0 à 6,28 nmoles/L, et un patient avait une concentration de 11,65 nmoles/L (kyste pancréatique). En postopératoire, la concentration la plus élevée fut de 23,4 nmoles/L chez un patient en pancréatite aiguë qui a subi la résection du pancréas, et ce, 4 heures après l'intervention chirurgicale. Après 20 heures, elle était abaissée à 14,2 nmoles/L. En postopératoire chez ces 21 malades, la majorité des concentrations en histamine était < 10 nmoles/L.
- Anderson *et al.* (1981) ont étudié les effets de l'exercice sur les niveaux artériels de l'histamine plasmatique et sur la fonction pulmonaire de 9 patients asthmatiques et 2 personnes en santé. Tous les patients prenaient régulièrement du salbutamol (ventolin) en aérosol. Sept patients prenaient des stéroïdes en aérosol ou du cromoglycate de sodium pour contrôler leurs symptômes. L'exercice consistait à marcher sur un tapis roulant toujours à la même vitesse et la pente était accrue progressivement pour atteindre en 8 à 10 minutes un pouls cardiaque de 165 pulsations/minutes. Avant l'exercice, les concentrations chez les asthmatiques variaient de 0 à 12,1 nmoles/L (moy 4,72 nmoles/L) et chez les 2 sujets en santé elles étaient respectivement de 0,42 et 1,23 nmoles/L. La concentration a augmenté chez 5 patients asthmatiques durant et en postexercice, passant d'une moyenne de 6,1 (ET 2,1) nmoles/L à une moyenne de 20,9 (ET 4,5) nmoles/L entre 1 et 15 minutes postexercice et revenant à la normale après 30 minutes. L'augmentation coïncidait avec une réaction asthmatique induite par l'exercice (bronchoconstriction avec dyspnée et diminution des tests de la fonction pulmonaire (volumes et débits mesurés pendant l'exploration fonctionnelle respiratoire).

- Laroche *et al.* (1992, 1991) ont mesuré des marqueurs précoces de réactions anaphylactoïdes peranesthésiques, soit l’histamine plasmatique, la tryptase¹¹¹ sanguine et la méthylhistamine urinaire. Dans ces deux études, ils publient des données cliniques (sévérité et gradation de la réaction anaphylactique : grades 1 à 4) et biologiques de patients ayant réagi à l’induction anesthésique ou après injection médicamenteuse durant l’intervention. L’article de Laroche *et al.* (1992) est publié en français, et celui de Laroche *et al.* (1991), en anglais. Dans l’article Laroche *et al.* (1992), 18 cas sont analysés, alors que dans Laroche *et al.* (1991), 19 cas sont analysés. Dans les deux articles, en plus des données des cas, les auteurs présentent les concentrations d’histamine plasmatique de 35 sujets témoins anesthésiés, mais sans réaction allergique ainsi que de 13 volontaires en santé (non anesthésiés). Les données sont les mêmes dans les deux articles et plusieurs des cas présentés sont aussi les mêmes. Pour chaque cas, ils indiquent la substance qui a provoqué la réaction, les valeurs des concentrations d’histamines plasmatiques et le délai (en minutes) entre le moment du prélèvement sanguin et le début des signes de la réaction anaphylactique ainsi que le stade de sévérité de la réaction. La sévérité des réactions a été classifiée selon l’échelle de sévérité de Ring et Messmer (1977) qui est reproduite ci-dessous.

ÉCHELLE DE SÉVÉRITÉ DE RING ET MESSMER (1977) REPOSANT SUR L’ASSOCIATION DE SIGNES CLINIQUES VARIABLES SELON LA GRAVITÉ

- Grade I : signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire avec ou sans angioœdème.
- Grade II : atteinte multiviscérale modérée avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelles, hyperréactivité bronchique (toux, difficultés ventilatoires).
- Grade III : atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant un traitement spécifique : collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme. Les signes peuvent être absents ou n’apparaître qu’après la remontée tensionnelle.
- Grade V : arrêt circulatoire et/ou respiratoire.

L’examen des données de ces articles montre que chez certains sujets avec une réaction de stade 3 (très sévère), en moins de 30 minutes après l’induction de la réaction, les concentrations d’histamine plasmatique mesurées étaient de l’ordre de 45 à 150 nmoles /L. Chez un patient de stade 3, après 40 minutes de délai, la concentration était de 90 nmoles/L. À noter toutefois des valeurs plus élevées dans certains cas : 370 nmoles/l après 15 minutes de délai, 715 et même 5 250 nmoles/L après 10 minutes.

Sampson et Jolie (1984) réalisèrent une étude visant à évaluer le rôle de l’histamine dans l’hypersensibilité à la nourriture chez 33 patients avec un diagnostic d’allergie âgés de 1,5 à 24 ans. Neuf patients souffraient de dermatite atopique seulement, douze patients avaient également une rhinite allergique, trois souffraient également d’asthme et neuf autres souffraient également de rhinite et d’asthme. Après avoir identifié les aliments qui provoquaient une réponse allergique chez chaque sujet, ils ont réalisé une étude de provocation à double insu en leur faisant ingérer soit 8 grammes de nourriture déshydratée, soit un placebo. Vingt-six personnes en santé ont servi de groupe témoin. En tout 76 provocations à double insu furent réalisées chez 33 patients, dont 34 furent interprétées positives (présence de symptômes) et 41 négatives (absence de symptômes). Soixante placebos ont été administrés à tous les sujets et chez tous, le test était négatif. Dans le groupe de patients sous-évaluation, l’œuf était l’allergène prédominant, induisant des symptômes chez 19 sujets (54 %). Six

¹¹¹ Tryptase : Protéase neutre synthétisée par les mastocytes en dégranulation, qui est libérée dans le sang lors de réactions allergiques. C’est un marqueur spécifique de la réponse des mastocytes à une stimulation. La tryptase est virtuellement absente dans le sérum de sujets en santé en condition normale (Laroche *et al.*, 1991).

réactions furent induites par le lait (17 %) et cinq par des arachides (14 %). À une occasion pour chaque patient, les symptômes furent induits soit par l'ingestion de blé, soit par du poisson, du bœuf, du pois ou du riz. Dans cette étude, les concentrations d'histamine plasmatique sont exprimées en pg/ml. Pour les fins du présent rapport, les concentrations ont été converties en nmoles/L de plasma (1 pg/ml = 0,00897 nmol/L), et les données sont présentées avec les deux types d'unités.

- Avant la provocation, chez les patients avec dermatite atopique les concentrations étaient égales à $271,4 \pm 62,1$ pg/ml (moy \pm écart-type) avec une étendue de 25 à 1 846 pg/L. Soit après conversion : **$2,43 \pm 0,56$ nmol/L** (moy \pm écart-type) avec une étendue de **0,22 à 16,5 nmol/L**.
- Chez le groupe témoin. Elles étaient de $231,2 \pm 57,2$ pg/ml ou (**$2,06 \pm 0,51$ nmol/L**) avec une étendue de 61 à 1 432 pg/ml ou (**0,55 à 12,84 nmol/L**).
- Après provocation, chez les patients avec réponse positive (présence de symptômes), les concentrations augmentèrent à $1 055 \pm 356$ pg/ml ou (**$9,46 \pm 3,19$ nmol/L**). La valeur maximale observée était de 11 597 pg/ml ou (**104 nmol/L**).
- Lorsque la réponse était négative chez les patients ou les témoins, les plages de concentrations demeureraient similaires, avant et après provocation.
- Parmi les 35 réponses positives, 31 impliquaient des effets cutanés affectant généralement 5 % et plus de la surface corporelle (prurit, érythème diffus, éruption maculaire, lésions urticaire). Des lésions confinées exclusivement à la peau ont été observées chez 12 cas (34 %), des symptômes gastro-intestinaux (nausée, douleurs abdominales, vomissements, diarrhée) ont été observés chez 17 cas (49 %), des symptômes nasaux chez 23 patients et une dyspnée légère à modérée ainsi que la présence de sibilances respiratoires chez 6 patients (17 %).
- Plusieurs patients ont été traités rapidement avec de la diphénhydramine et 2 cas avec de l'épinéphrine. Heureusement, ceci a permis de prévenir l'apparition de symptômes anaphylactiques sévères. La récupération survenait généralement dans les 2 heures postprovocation.
- Parmi les réponses positives, même si la concentration d'histamine n'augmentait pas, des symptômes apparaissaient rapidement après l'initiation de la provocation, généralement avant l'ingestion de 30 % de la substance test.

Il a été mentionné précédemment que Kimata *et al.* (2004a) avait évalué, chez des patients autodéclarés atteints du syndrome de sensibilité chimique multiple (aSCM), l'effet de l'exposition à des COV sur les niveaux plasmatiques de 2 neuropeptides, soit la substance P (SP) et le peptide intestinal vasoactif (VIP), le facteur de croissance des nerfs (nerve growth factor : NGF) et l'histamine (His). À la page 262 de leur article, Belpomme *et al.* (2015) font référence à cette étude en ce qui concerne les mesures d'histamine dans le plasma de participants. Ils étaient préoccupés par le fait que les concentrations d'histamine (His) mesurées par Kimata en exposant des sujets aSCM à des COV demeuraient dans des étendues de valeurs normales, alors qu'eux dans leur étude, sans exposition suspectée, 40 % des participants avaient des valeurs supérieures à celles considérées normales dans la population générale, soit 0 à 10 nmoles/L de plasma, la référence de normalité utilisée dans leur étude. À noter que dans l'étude de Kimata (2004a), les mesures de l'histamine sont exprimées en pg d'His/ml de plasma, alors que dans l'étude de Belpomme *et al.* (2015) elles seraient, selon les valeurs présentées, exprimées en nmoles His/L de plasma. Le tableau 7 ci-dessous présente les données sur la distribution des valeurs des concentrations plasmatiques moyennes en His et l'IC 95 % (moy \pm 2 écarts-types) pour chaque groupe à l'étude (Témoin; SEDA; SS et aSCM), mesurées par Kimata (2004a) 15 minutes après exposition des participants dans une enceinte fraîchement peinte dont les concentrations en COV varient entre 3,13 et 3,42 mg/m³ d'air ambiant. Les valeurs des concentrations plasmatiques en HIS mesurées chez les sujets aSCM lors de leur

seconde exposition dans la même enceinte, 2 mois après l'application de la peinture, sont également présentées. La concentration en COV dans l'air ambiant s'étendait de 0,39 à 0,45 mg/m³. Dans le tableau 7, les concentrations d'His sont présentées dans les 2 formes d'unités, soit en pg His/ml et en nmoles His/L de plasma. Le facteur de conversion de ces unités est le suivant : 1 nmole His/L de plasma correspond à 111,5 pg His/ml plasma.

Tableau 7 Concentrations d'histamine mesurées par Kimata (2004a)

Groupe	Unités de mesure	Moy IC : moy ± 2 Écart-types	Concentrations plasmatiques – Histamine (pg/ml plasma)			
			Exposition peinture fraîche		Exposition 2 mois après application de la peinture	
			Avant	Après	Avant	Après
Témoins (n-25)	pg/ml	moy	278	261	N.P.	N.P.
		IC 95 %)	236 - 320	221 - 321		
	nmol/L	moy	2,49	2,34		
		IC 95 %)	1,55 - 3,44	1,44 - 3,23		
SEDA (n = 25)	pg/ml	moy	553	565	N.P.	N.P.
		IC 95 %)	495 - 631	513 - 617		
	nmol/L	moy	4,96	5,07		
		IC 95 %)	3,66 - 6,26	3,9 - 6,23		
SS (n = 18)	pg/ml	moy	254	233	N.P.	N.P.
		IC 95 %)	104 - 409	81 - 385		
	nmol/L	moy	2,27	2,09		
		IC 95 %)	0,93 - 3,66	0,73 - 3,45		
aSCM (n = 25)	pg/ml	moy	291	563*	316	307
		IC 95 %)	191 - 391	418 - 708	221 - 411	221 - 393
	nmol/L	moy	2,61	5,05	2,83	2,75
		IC 95 %)	1,71 - 3,5	3,75 - 6,35	1,98 - 3,68	1,98 - 3,52

* Augmentation significative des concentrations après exposition aux COV.

SEDA : Patients souffrant du syndrome d'eczéma/de dermatite atopique (SEDA).

SS : Patients souffrant d'un syndrome somatoforme.

aSCM : Sujets autodéclarés comme souffrant du syndrome de sensibilité chimique multiple.

L'analyse des données de ce tableau permet de constater que toutes les mesures se retrouvent dans l'étendue des valeurs considérées normales.

Analyse et commentaires sur l'histamine

Les résultats de cette revue de la littérature en lien avec les concentrations d'histamine exprimées en nmoles/l de plasma suggèrent fortement la présence d'une erreur d'unités de mesure dans la présentation des résultats des concentrations d'histamine mesurées chez les participants à l'étude de Belpomme *et al.* (2015) pour des raisons évidentes : aux concentrations indiquées dans cet article, la survie de plusieurs sujets serait menacée sans une intervention médicale d'urgence. Il appert que l'explication la plus plausible à l'origine de cette erreur serait la suivante : les analyses produites par le laboratoire et transmises à l'équipe de recherche de Belpomme *et al.* (2015) étaient exprimées en pg d'histamine/ml de plasma alors que la transformation des pg/ml plasma en nmoles d'histamine/L de plasma n'avait pas été fournie au groupe de recherche. L'étendue de la normalité fournie par le laboratoire étant exprimée en nmoles/l de plasma (0 à ≤ 10 nmoles/l), l'équipe de recherche a

considéré que les valeurs fournies étaient présentées avec cette unité. En se référant au tableau 6 où les facteurs de conversion des diverses unités de mesure sont présentés, la déduction suivante peut être faite : à cause de cette erreur, les valeurs réellement mesurées en nmoles/L sont de 111,5 fois inférieures à celles indiquées dans l'article de Belpomme *et al.* (2015). Ainsi, les valeurs réelles en nmoles/L seraient alors celles présentées dans le tableau 8 ci-dessous. Dans l'hypothèse de la présence d'une telle erreur systématique, les valeurs les plus élevées (exprimées en nmoles/L plasma) dans les groupes EHS, SCM et EHS/SCM seraient respectivement de 3,23; 0,8; et 16,1 nmoles/L.

Tableau 8 Concentrations plasmatiques en histamine mesurées chez les participants de l'étude de Belpomme *et al.* (2015) avant et après correction des unités selon l'analyse des auteurs du présent rapport

Groupe n sujets/Gr	Statistique	Concentration d'histamine estimée dans l'étude de Belpomme <i>et al.</i> (2015)	
		Histamine avant correction (pg/ml plasma)	Histamine après correction (nmol/L)
EHS (521)	(n ≠ VR)/N analyses **(min. - max.)	182/491 (10,08 - 360)	182/491 (0,09 – 3,23)
SCM (52)	(n ≠ VR)/N analyses (min. - max.)	18/44 (10,8 - 90)	18/44 (0,096 – 0,8)
EHS/SCM (154)	(n ≠ VR)/N analyses **(min. - max.)	59/142 (10,1 - 1797,5)	59/142 (0,09 – 16,1)

Il faut noter que dans le groupe EHS/SCM, même après correction, certains sujets avaient des concentrations supérieures à 10 nmoles/L. Ceci peut probablement s'expliquer par le fait que dans la sélection des participants, les personnes souffrant d'asthme et de dermatite (atopique) étaient acceptées. Or, l'étude de Sampson et Jolie (1984) montre que les personnes atteintes de dermatite atopique pouvaient avoir des concentrations en histamine supérieures à 10 nmoles/L sans exposition à un allergène. Aussi, dans l'étude d'Anderson *et al.* (1981), il est indiqué que chez certains sujets asthmatiques au repos, la concentration en histamine était également supérieure à 10 nmoles/L de plasma.

Analyse et commentaires sur les autres mesures dans l'étude de Belpomme et al. (2015)

► Vitamine D

Au tableau 3, les données des mesures en vitamine D (Vit D) de Belpomme *et al.* (2015) sont présentées sous deux formes. La première fait référence aux valeurs inférieures à la concentration de 10 ng/ml. Dans cette plage, 6,33 %, 9,62 % et 10,39 % des sujets échantillonnés appartenant respectivement aux groupes SCM ou EHS et EHS/SCM présentent des concentrations en Vit D inférieures à 10 ng/ml. La seconde se réfère aux valeurs se situant dans la plage de concentrations entre 10 et 30 ng/ml. Dans cette plage, 57,58 %, 48,07 % et 59,74 % des valeurs en VitD se situaient dans cette plage de valeurs pour ces mêmes groupes.

Afin de se faire une idée de la signification de ces résultats, ils ont été comparés avec les données de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) qui ont été recueillies d'août 2009 à novembre 2011. Cette enquête comporte des questions concernant la santé de la population canadienne de 3 à 79 ans ainsi que des mesures de paramètres biologiques dans le sang.

Dans cette enquête, les Canadiens dont les niveaux de 25-hydroxyvitamine D ([25(OH)D] sont inférieurs à 30 nmol/L sont considérés comme carencés en vitD : dans ce rapport, il est indiqué que sous ce seuil, les Canadiens risquent de souffrir de carences pour la santé de leurs os. Si cette valeur est convertie dans l'unité employée dans l'étude de Belpomme *et al.* (2015), une valeur de 12 ng/ml est alors obtenue. Au Canada, 6 % de la population présentait une carence en été (avril à octobre), et 15 %, durant l'hiver (novembre à mars). Chez les participants à l'étude de Belpomme *et al.* (2015), selon les groupes, 6,33 à 10,39 % des sujets avaient des valeurs inférieures à 10 ng/ml, donc des niveaux assez similaires à ceux du Canada.

Toujours dans cette même enquête canadienne, le niveau seuil établi comme sécuritaire est de 50 nmol/l (20 ng/ml). Or, durant l'été, 25 % des Canadiens avaient des valeurs inférieures à ce seuil, alors que, durant l'hiver, le taux atteignait 40 %. À noter que les Canadiens qui sont classés comme « carencés » (qui ont des niveaux inférieurs à 30 nmol/L - 12 nmol/L) sont aussi inclus dans cette catégorie. En réalité, plusieurs facteurs influencent le niveau de vitD dans la population, soit le sexe, l'âge, la période, le climat, la consommation de lait et la prise de suppléments vitaminiques. En plus de son rôle dans le métabolisme osseux, la vitD exercerait une activité anti-inflammatoire (Zhang *et al.*, 2012), expliquant que la carence en vitD constitue un facteur de risque important pour plusieurs maladies inflammatoires et auto-immunitaires, incluant la sclérose en plaques (Wöbke *et al.*, 2014; Dankers *et al.*, 2017).

Malheureusement, il n'y a pas de données canadiennes concernant les niveaux équivalents à 30 pg/ml (75 nmoles/L). Il est donc impossible de comparer les données canadiennes avec celles présentées dans l'étude de Belpomme pour la catégorie de 10 à 30 ng/ml. Toutefois, il est évident que le nombre de personnes avec des valeurs sous ce seuil de 30 ng/ml (75 nmoles/L) serait beaucoup plus élevé que pour le seuil de 20 ng/ml (50 nmoles/L). Le pourcentage de sujets dans la plage de 10 et 30 ng/ml serait certainement très proche de celui observé dans l'étude de Belpomme *et al.* (2015). Si de telles observations ne sont pas encourageantes pour la population canadienne, ces comparaisons ont cependant le mérite de démontrer que la probabilité que les CEM ou les SC soient la cause de telles carences est plutôt faible.

► Mélatonine

La mélatonine est excrétée par la glande pinéale. Une de ses caractéristiques est que son excrétion est essentiellement nocturne en l'absence de lumière. Mahlberg *et al.* (2006) ont observé un rapport jour/nuit de l'excrétion de 6-OHMS d'un facteur d'environ 5, sa libération est donc modulée en suivant un cycle circadien. Sa diminution est généralement associée à des troubles du sommeil qui sont présents chez approximativement 80 % des sujets hospitalisés pour dépression et environ 50 % des patients vivant dans la communauté (Maes *et al.*, 2014). Il est à noter ici que les niveaux de mélatonine se retrouvent également modulés dans différentes co-morbidités du SCM, incluant la dépression, le syndrome de fatigue chronique (van Heukelom *et al.*, 2006), le syndrome de stress post-traumatique (McFarlane *et al.*, 2010) où ils sont fortement réduits. Il s'agit d'un phénomène connu sous l'appellation « syndrome de mélatonine basse » (traduction de l'anglais « low melatonin syndrome » : Maes *et al.*, 2015).

Il convient de noter que la mélatonine n'est pas seulement produite par la glande pinéale. En effet, elle est possiblement produite par toutes les cellules contenant des mitochondries. La mélatonine régule d'autres fonctions physiologiques importantes (Maes *et al.*, 2015). Au chapitre 7, il a été démontré qu'un déséquilibre de l'homéostasie oxydative en faveur d'un accroissement de prooxydants, observé dans plusieurs problèmes de santé, est la cause d'une diminution de la sérotonine causée par la réduction de la production de tryptophane, le précurseur de la sérotonine. Or, la sérotonine, un modulateur positif connu de la cognition, est le précurseur immédiat de la N-

acétylsérotonine (NAS), qui est ensuite catalysée par la N-acétylsérotonine O-méthyltransférase (ASMT) pour former la mélatonine. Les conséquences d'une diminution de mélatonine seraient donc multiples. En plus de réduire la qualité du sommeil, elle affecterait entre autres la fonction immunitaire, les mécanismes de régulation anti-inflammatoire, la défense antioxydante des cellules de l'organisme, la phosphorylation oxydative métabolique mitochondriale ainsi que la plasticité synaptique et les fonctions cognitives complexes comme la mémoire (Maes *et al.*, 2015).

Belpomme *et al.* (2015) ont mesuré dans l'urine de 24 heures de chaque participant la quantité totale du métabolite de la mélatonine, soit le sulfate de 6-hydroxy-mélatonine (6-OHMS), et la quantité de créatinine. À la page 253 de l'article, les auteurs indiquent que, puisque la créatinine est excrétée dans une quantité relativement constante, ils ont utilisé le rapport 6-OHMS/créatine pour réduire le risque de variabilité de la mesure de 6-OHMS attribuable à la dilution de l'urine. Il faut préciser que la mesure de la quantité absolue de l'urine de 24 heures représente la valeur absolue de la quantité totale d'une substance quelconque (6-OHMS par exemple) et qu'elle est totalement indépendante de la dilution ou de la concentration de l'urine dans la journée. L'ajustement de la créatine est utilisé sur la concentration d'une miction (ex. : la miction du matin ou du soir) pour tenir compte d'une possible dilution ou concentration. Toutefois, l'introduction de ce rapport peut induire une erreur parce que la sécrétion de créatine varie durant la journée (Fortin *et al.*, 2008).

Dans cet article de Belpomme *et al.* (2015), au tableau 1 de la page 254, il est indiqué que la plage normale de référence pour l'excrétion du métabolite de la mélatonine 6-OHMS s'étend de 5 ng/L à 40 ng/L. Mahlberg *et al.* (2006) ont mesuré ce métabolite chez 75 adultes (45 femmes et 30 hommes) âgés de 20 à 84 ans dans l'urine de 24 heures. Ils obtiennent les résultats présentés au tableau 9. À noter que les données de ce tableau sont en microgrammes (μg) et non en nanogrammes (ng) comme c'est le cas dans l'étude de Belpomme *et al.* (2015).

Tableau 9 Quantité urinaire en μg de 6-OHMS excrétée en 24 heures chez des adultes en santé pour divers groupes d'âge

Groupe d'âges (années)	6-OHMS (moyenne en μg) (SD)	6-OHMS (étendue en μg)
20-35	36,5 (12,3)	13,5 - 58,1
36-50	29,6 (13,2)	9,9 - 52,9
51-65	20,4 (5,5)	12,3 - 32,8
> 65	15,8 (6,8)	7,5 - 32,7

Données tirées de Mahlberg *et al.* (2006).

Un adulte excrète en moyenne 1 litre à 2 litres tout au plus d'urine par 24 heures. Ainsi, un utilisant une excrétion équivalente à 1 litre par jour, l'étendue de la plage de normalité proposée par le laboratoire qui a réalisé les tests pour Belpomme *et al.* (2015), serait de ≥ 5 ng à ≤ 40 ng de 6-OHMS pour une journée. Bien sûr, pour une excrétion de 2 litres d'urine dans une journée, l'étendue serait de ≥ 10 ng à ≤ 80 ng de 6-OHMS/jour. En comparant ces valeurs avec celles du tableau 10 tirées de l'étude de Mahlberg *et al.* (2006), pour lesquelles les sujets excrètent en moyenne de 15,8 à 36,5 microgrammes (μg) de 6-OHMS par jour, selon que l'on prenne une excrétion quotidienne de 1 ou 2 litres d'urine, il y a une quantité urinaire de 6-OHMS de 500 à 1 000 plus élevée chez les sujets de l'étude de Mahlberg *et al.* (2006) que celles calculées avec les données présentées dans l'étude de Belpomme *et al.* (2015). Ce qui suggère la présence d'une erreur d'unité dans l'article de Belpomme *et al.* (2015).

De plus, dans cet article, il est indiqué au tableau 1 (page 254) que la plage de normalité de la concentration de 6-OHMS ajustée à la créatinine se situe entre les valeurs $\geq 0,8$ à ≤ 8 . Cependant, les unités ne sont pas indiquées, ce qui complique l'interprétation : est-ce qu'il s'agit de nanogrammes 6-OHMS/ng ou mg, ou μg de créatinine? À la figure 4, page 258 de cette étude, il est indiqué que, pour tous les participants à l'étude, le rapport 6-OHMS/créatine était inférieur à la plage de normalité indiquée, soit $< 0,8$. Il est alors impossible d'interpréter ces résultats et de les commenter.

Levallois *et al.* (2000) ont évalué l'excrétion urinaire de 6-OHMS ajustée à la créatinine dans l'urine du matin chez une population résidant à proximité d'une ligne à 735 kv en comparaison avec un groupe de témoins vivant loin d'une telle ligne. N.B. : Si la personne se levait la nuit pour uriner, cette miction était collectée pour analyse en plus de celle du matin au réveil. Le groupe résidant à proximité d'une ligne à 735 kV avait une exposition moyenne aux CEM près de trois fois supérieure à celle du groupe résidant loin d'une ligne : $0,33 \mu\text{T}$ comparé à $0,13 \mu\text{T}$ ($p < 0,001$) pour les 24 heures précédant la collecte d'urine. Par ailleurs, l'intensité moyenne du champ électrique à l'intérieur de la résidence était environ le double dans le groupe situé à proximité d'une ligne en comparaison avec celui résidant loin d'une ligne : $10,5 \text{ V/m}$ comparé à $5,8 \text{ V/m}$ ($p < 0,001$). La moyenne géométrique de la 6-OHMS urinaire nocturne et matinale était tout à fait comparable entre les deux groupes : $16,80 \text{ ng/mg}$ de créatinine chez les personnes exposées et $16,69 \text{ ng/mg}$ de créatinine chez les personnes non exposées à la ligne ($p = 0,919$), analyse pour mesures répétées, ajustée pour les principales variables associées à la 6-OHMS. La concentration de 6-OHMS était toutefois corrélée négativement en fonction du vieillissement (diminution surtout après 60 ans) et en fonction du poids. Ce dernier phénomène a été observé chez des sujets normaux. À remarquer que, dans l'étude de Levallois *et al.* (2000), les concentrations en 6-OHMS pour les 2 groupes sont respectivement de $16,80 \text{ ng/mg}$ et de $16,69 \text{ ng/mg}$ de créatinine. En moyenne, un adulte excrète environ 1 gramme de créatinine par 24 heures ($1\ 000 \text{ mg/jour}$). Ainsi, en admettant que cette valeur provienne de l'urine récoltée entre le coucher et le réveil (soit sur une période de 8 heures, 333 mg créatinine), l'ordre de l'excrétion serait d'au moins $5,5 \mu\text{g}$ de 6-OHMS par nuit ($16,8 \text{ ng/mg}$ de créatinine $\times 333 \text{ mg}$ de créatine sur 8 heures). Pour 24 heures (présumant l'excrétion de 1 gramme de créatinine par 24 heures), la quantité de 6-OHMS/g créatine serait de $16,80 \mu\text{g}$. Cette valeur se situe dans l'étendue observée par Mahlberg *et al.* (2006) pour les 50 ans et plus, mais loin de la plage normale des $\geq 5 \text{ ng}$ à $\leq 40 \text{ ng}$ de 6-OHMS/L d'urine indiquée dans le tableau 1, p. 254 dans l'étude de Belpomme *et al.* (2015). Ces observations semblent confirmer la présence d'une erreur d'unité dans l'article de Belpomme *et al.* (2015). Étant donné l'absence d'unité du rapport 6-OHMS/créatinine ($\geq 0,8$ à ≤ 8), il est impossible d'interpréter les résultats de cette étude pour le paramètre mélatonine.

► Nitrotyrosine (NTT)

La 3-nitrotyrosine est le résultat de la nitration des protéines contenant de la tyrosine par l'oxydation induite par le peroxy-nitrite (ONOO⁻). La NTT est donc un marqueur d'un stress oxydant associé à une réaction inflammatoire.

Dans l'étude de Belpomme *et al.* (2015), un certain pourcentage des sujets à l'étude avait des concentrations en NTT supérieures à la plage de normalité ($< 0,9 \mu\text{g/ml}$) proposée par le laboratoire qui a effectué les mesures, soit 20,7 % des sujets du groupe SCM, 29,7 % du groupe EHS et 28,9 % du groupe EHS/SCM.

Tohgi *et al.* (1999) ont observé que chez des sujets en santé, la concentration de NTT dans le LCR augmentait en fonction de l'âge entre 40 et 80 ans. Chez le rat, Shin *et al.* (2002) ont également observé une augmentation de la concentration en NTT dans le cortex cérébral et dans l'hippocampe en fonction de l'âge. Dans l'étude de Belpomme *et al.* (2015), l'âge médian et l'étendue des âges (minimum-maximum) pour l'ensemble des participants étaient de 47 ans avec une étendue de 16 à

83 ans. Dans cette étude, il aurait été intéressant d'obtenir des mesures chez un groupe témoin en santé, apparié pour l'âge et le sexe, pour pouvoir porter un jugement sur la signification de ces observations.

Baek et Park (2013) ont observé une augmentation de la concentration de NTT dans les globules rouges de patients souffrant de dépression. Ils ont également observé une corrélation négative entre les concentrations NTT et des marqueurs de réparation des lipides (acides gras polyinsaturés de type omega-3; w3, PUFA) endommagés par le stress oxydant. Considérant que, dans l'étude de Belpomme *et al.* (2015), il est indiqué que des sujets avaient des symptômes de dépression (atteinte de l'humeur, atteinte cognitive comme la perte de mémoire, des difficultés de concentration), il est difficile d'associer aux CEM ou aux SC les concentrations dont les valeurs sont supérieures à la plage de référence utilisée.

► Hsp70/HsP27

La réponse cellulaire aux chocs thermiques (HSR) est un mécanisme de défense conservé au cours de l'évolution depuis les bactéries jusqu'à l'homme (Wirth *et al.*, 2002). Ce type de réponse confère aux cellules une tolérance aux stress thermiques ou inflammatoires. Cette protection est obtenue grâce à la synthèse d'une famille de protéines appelées protéines de choc thermique –Hsp (Schell *et al.*, 2005). En tant que molécules chaperonnes, les Hsp, aussi appelées protéines de stress, peuvent se lier à des protéines intracellulaires, les protéger de la dénaturation et faciliter la réparation des protéines endommagées. La protéine Hsp peut également atténuer la réponse inflammatoire aiguë. Plusieurs chercheurs ont suggéré que les effets anti-inflammatoires de Hsp résultent de leur inhibition du facteur NF- κ B (Schell *et al.*, 2005; Zheng *et al.*, 2008). En effet, les protéines Hsp peuvent bloquer l'activation du facteur NF- κ B et, conséquemment, bloquer l'expression de plusieurs gènes inflammatoires provenant de la phosphorylation de la molécule I κ B en se liant à elle et ainsi prévenir la migration transnucléaire de facteur NF- κ B (Schell *et al.* 2005; Zheng *et al.* 2008). NF- κ B est un facteur de transcription nucléaire qui est séquestré dans le cytoplasme sous une forme inactive lorsqu'il est lié à une protéine inhibitrice, I κ B. En réponse aux cytokines pro-inflammatoires, I κ B est phosphorylée et dissociée de NF- κ B pour ensuite être dégradée par les protéasomes. La dissociation de I κ B permet alors la translocation de NF- κ B dans le noyau et la transcription des gènes en réponse à NF- κ B. Ainsi, dans des conditions de stress cellulaire, l'induction de la HSR permet de présenter un chaperon qui inhibe la dégradation de I κ B et ainsi prévient la migration transnucléaire de NF- κ B (Schell *et al.*, 2005; Zheng *et al.*, 2008) : en conditions de stress, les Hsp ont une fonction cytoprotectrice.

Belpomme *et al.* (2015) ont mesuré deux types de Hsp dans le plasma des sujets à l'étude, soient les Hsp70 et Hsp27. En consultant le tableau 5, il faut noter qu'une forte proportion des sujets des 3 groupes à l'étude (Belpomme *et al.*, 2015) présente une augmentation de la concentration plasmatique de ces deux molécules par rapport au critère de normalité établi par le laboratoire. Dans le groupe SCM, ils observaient que 7,7 % et 11,5 % des sujets avaient une valeur supérieure à la valeur de référence pour les molécules Hps 70 et Hps 27 respectivement. Pour les groupes EHS et EHS/SCM, les valeurs moyennes au-delà de la valeur de référence allaient de 18,7 % à 31,8 % pour les deux molécules. Ainsi, dans cet article, ces observations suggèrent que l'augmentation des concentrations plasmatiques en Hsp70 et Hsp27 chez une proportion de sujets des groupes SCM ou EHS et EHS/SCM serait due à l'exposition chronique aux SC et CEM à faibles doses qui induiraient un stress sur les cellules de l'organisme qui induirait à son tour une HSR.

Il est possible classer les protéines du stress en deux groupes :

- Les Hsp inductibles qui répondent aux chocs thermiques en réparant les protéines endommagées ou en éliminant celles qui ne peuvent plus être utilisées. Les Hsp70 et Hsp27 font partie de cette catégorie.
- Les Hsp constitutives qui assurent la conformation des protéines nouvellement synthétisées et les transportent. Les protéines ayant une expression constitutive sont peu affectées par le stress thermique.

Les Hsp ont été regroupées en six familles principales en fonction de leur masse moléculaire chez les mammifères : Hsp110, 90, 70, 60, 47, 25-30 kDa (Burel *et al.*, 1992). Bien que les Hsp partagent des propriétés communes, chaque famille présente des particularités concernant le mécanisme d'action, la spécificité du substrat, la dépendance ou non vis-à-vis de l'ATP, la localisation intracellulaire et le type de pathologies dans lesquelles elles peuvent être impliquées (Wirth *et al.*, 2002).

► La famille Hsp70

Les protéines de choc thermique de 70 kDa représentent certainement les Hsp les plus étudiées. Il existe au minimum cinq protéines Hsp70 chez les mammifères, certaines étant exprimées de manière constitutive, alors que d'autres apparaissent strictement inductibles lors d'un stress. Dans cette large famille, chaque membre a évolué pour remplir des rôles spécifiques dans différents compartiments cellulaires. Ils partagent la fonction de chaperon moléculaire, liant transitoirement des protéines immatures ou dénaturées afin d'éviter que ces dernières n'interagissent de manière inappropriée, évitant alors une mauvaise conformation, une agrégation ou une perte de fonction.

La Hsp70 est la protéine de choc thermique inductible par excellence. Son expression est pratiquement limitée aux cellules qui sont confrontées à des conditions de stress. Sous des conditions normales, elle est exprimée en faible quantité et localisée principalement dans le cytosol. Elle chaperonne les protéines en cours de maturation pour la prévention de leur repliement (folding) prématuré dans le cytoplasme (Feige et Polla, 1994). Le niveau d'expression basal de Hsp70 *in vivo* est hautement dépendant du tissu et de l'âge : la peau, le tube digestif, les poumons, et les reins expriment un niveau de base relativement plus élevé que le cœur, les muscles et le foie (Blake *et al.*, 1990; Tanguay *et al.*, 1993).

L'expression de Hsp70 est inductible dans toutes les cellules de tous les mammifères et constitue une réponse cellulaire aux dommages moléculaires induits par un stress inducteur. Ainsi Hsp70 est considéré comme un marqueur potentiel de stress et de toxicité dans des organes ou des organismes très variés (Ryan et Hightower, 1996; Rajdev et 2000).

Les inducteurs chimiques, physiques ou biologiques de l'expression de Hsp70 sont nombreux et incluent le choc thermique, mais aussi l'ischémie, la reperfusion, l'hypoxie, le peroxyde d'hydrogène, les radicaux libres, la déplétion d'ATP, les métaux lourds, l'arsénite, les infections virales, les acides aminés analogues, les agents qui modifient les groupements sulfhydryques des protéines, les ionophores, les radiations, les toxines, les poisons métaboliques, l'éthanol, les antibiotiques, les phénomènes inflammatoires, l'exercice et le cancer (Feige *et al.*, 1996).

D'autres rôles sont décrits telle leur implication dans la stimulation du système immunitaire et dans la transformation tumorale. La multiplicité de ces fonctions montre combien cette famille de protéines est importante pour la survie de la cellule en condition normale et plus encore, lors d'un stress protéotoxique.

Les Hsp70 ont été impliquées dans les réponses inflammatoires induites par le stress, aigu et chronique, l'anxiété et des désordres psychiatriques (Sriram *et al.*, 2012; Wohleb, 2016).

► Hsp27

La protéine de choc thermique 27 (Hsp27) est une protéine multidimensionnelle qui agit comme une protéine chaperonne et un antioxydant en plus de jouer un rôle dans l'inhibition de l'apoptose et du remodelage du cytosquelette d'actine. Hsp27 a été impliquée dans différents états pathologiques jouant à la fois des rôles protecteurs et contre-protecteurs, dans l'insuffisance et la fibrose rénale, le cancer, les maladies neurodégénératives et les maladies cardiovasculaires. Elle joue aussi un rôle en tant que biomarqueur potentiel et cible thérapeutique. (Vidyasagar *et al.*, 2012)

La Hsp27 est exprimée faiblement dans la cellule normale, mais montre une forte induction de synthèse ainsi qu'une activation par phosphorylation lors de stimuli comme le choc thermique, le stress oxydatif, l'induction par les cytokines pro-inflammatoires et les facteurs de croissance (Ehnsperger *et al.*, 1997).

L'expression et surtout la phosphorylation de Hsp27 semblent intervenir dans la thermotolérance et dans la résistance à certaines substances anticancéreuses (Ciocca *et al.*, 1993b; Ehnsperger *et al.*, 1997). Leur expression constitutive ainsi que leur état de phosphorylation sont également corrélés avec le statut de croissance cellulaire des organismes, des cellules en développement ou des cellules tumorales (Ciocca *et al.*, 1993b) : il semble que la surexpression de Hsp27 soit reliée, tant au degré de différenciation de certaines tumeurs, qu'à la présence de récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone sur celles-ci.

Enfin, la Hsp27 apparaît également impliquée dans la régulation de la dynamique des microfilaments d'actine, et par cette fonction conserverait la stabilité mécanique du cytosquelette lors d'un stress (Gray *et al.*, 1999; Vidyasagar *et al.*, 2012).

Wang *et al.* (2016) ont réalisé une étude chez des travailleurs exposés aux CEM dans une centrale électrique en Chine dans laquelle ils ont mesuré les concentrations plasmatiques de Hsp70 et Hsp27. L'objectif de cette étude était d'évaluer les effets de l'exposition aux CEM sur les niveaux de biomarqueurs plasmatiques hormonaux et inflammatoires de travailleurs masculins de cette centrale électrique. Les concentrations plasmatiques de ces biomarqueurs ont été mesurées chez soixante-sept travailleurs ayant une exposition professionnelle élevée aux CEM et soixante-sept témoins faiblement exposés. Des mesures de CEM ont été réalisées dans le milieu de travail et dans les résidences des sujets. La dose quotidienne moyenne du groupe hautement exposé a été estimée à $6,17 \pm 0,1471$ μ Teslas, alors que celle du groupe faiblement exposé était estimée à $0,06 \pm 0,016$ μ Teslas, soit 100 fois moins que chez le groupe hautement exposé. La dose du groupe faiblement exposée est environ 2 fois plus faible que celle mesurée par Levallois (2000) dans une population québécoise vivant loin d'une ligne électrique à haute tension, ce qui suggère que dans l'étude de Wang *et al.* (2016), la dose en CEM des témoins est proche du bruit de fond. Dans Wang *et al.* (2016), aucune différence statistiquement significative n'a été établie entre l'exposition aux CEM des deux groupes et les concentrations de Hsp70 et de Hsp27.

La principale force de l'étude de Wang *et al.* (2016) est que l'exposition aux CEM a été évaluée chez des travailleurs d'une centrale électrique et non dans la population générale, car il est plus difficile de distinguer le degré d'exposition aux CEM dans la population générale. Il est probable que la dose quotidienne moyenne en CEM des sujets des groupes EHS et EHS/SCM étudiés par Belpomme *et al.* (2015) se situe dans la plage des niveaux de bruit fond existant dans leur pays respectif et cette dose

est certainement beaucoup plus faible que celle mesurée chez le groupe hautement exposé de l'étude de Wang *et al.* (2016).

Or, dans l'étude de Belpomme *et al.* (2015) il ne peut être exclu que l'augmentation des protéines Hsp70 et Hsp27 observée chez les 7,7 % à 31,8 % des sujets des groupes EHS, SCM et EHS/SCM par rapport aux valeurs de référence (voir le tableau 5) soit associée à une inflammation. En revanche, en se basant sur les résultats de Wang *et al.* (2016), il est impossible de conclure qu'une telle inflammation soit due à l'exposition à faibles doses de SC ou CEM. En effet, cette étude démontre que même à haute dose, les CEM n'induisent pas la formation de ces protéines, ce qui suggère que, chez les sujets autodéclarés hypersensibles aux CEM dans l'étude de Belpomme *et al.* (2015), la cause de l'inflammation pourrait être d'une autre origine que celle de l'effet des CEM et des SC. Il a été indiqué plus haut que les Hsp70 ont été impliquées dans les réponses inflammatoires induites par le stress psychologique, aigu et chronique, l'anxiété et des troubles psychiatriques (Sriram *et al.*, 2012; Wobleb, 2016). Tous ces problèmes de santé ont été associés à une inflammation et à une altération de l'homéostasie oxydative de l'organisme mesurable à l'aide de biomarqueurs (voir la liste des références à la section 8.6 : Neuroinflammation centrale). Dans tous ces troubles, la symptomatologie est similaire à celle décrite dans l'article de Belpomme *et al.* (2015) comme facteur d'inclusion à l'étude : céphalées, anomalie de sensibilité superficielle ou profonde, des lésions cutanées, dysfonction du système nerveux sympathique, capacité cognitive réduite, y compris la perte de la mémoire et de l'attention immédiate ou des difficultés de concentration, insomnie, fatigue chronique et tendance dépressive.

En ce qui concerne les sujets du groupe SCM dans l'étude de Belpomme *et al.* (2015), il est à noter que 7,7 % et 11,5 % des sujets avaient respectivement une concentration supérieure aux valeurs de référence pour les molécules Hsp70 et Hsp27, alors que 92,3 % et 88,5 % des sujets présentant des valeurs considérées dans la plage de normalité des sujets en santé. Il est alors évident que la mesure plasmatique de ces molécules ne peut servir de marqueurs biologiques de la SCM.

► Autoanticorps anti-o-myéline

La myéline est une substance riche en lipides de la membrane plasmique des cellules de Schwann et des oligodendrocytes qui forme une gaine de myéline entourant certains axones que l'on nomme fibres nerveuses myélinisées. Elle agit comme isolant et permet d'augmenter la [vitesse](#) de propagation de l'influx nerveux le long de ces fibres. Les fibres nerveuses myélinisées se retrouvent principalement dans les nerfs crâniens et rachidiens et composent la matière blanche du cerveau et de la moelle épinière. La myéline est constituée par les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique et par les oligodendrocytes dans le SNC (Mayer and Meinel, 2012). En plus d'être riche en lipides (incluant cholestérol, phospholipides, sphingolipides et phosphatidates), la myéline contient également des protéines.

Belpomme *et al.* (2015) ont observé un titrage positif d'anticorps anti-O-myéline chez un certain pourcentage de sujets dans les trois groupes étudiés : EHS (28,8 %), SCM (17 %) et EHS/SCM (23,6 %). C'est la seule étude répertoriée par cette revue de littérature qui a effectué une analyse du titrage de cet anticorps auto-immun pour cette molécule chez des sujets affectés par ces syndromes. Ces auteurs expliquent qu'en présence d'un stress oxydant ou azoté, des protéines peuvent être modifiées et dénaturées et, conséquemment, peuvent perdre leur spécificité et leur activité biologiques et devenir des nouveaux épitopes (néoépitopes) identifiés par le système immunitaire comme des antigènes à éliminer par la synthèse d'anticorps qui les neutralisent (autoanticorps). *Selon leur hypothèse, cette dénaturation serait induite sous l'influence de CEM ou SC.*

En outre, le chapitre précédent montrait qu'un déséquilibre significatif de l'homéostasie oxydative conduisant à stress oxydant pouvait entraîner des dommages aux lipides, aux protéines et à l'ADN dans plusieurs maladies. Il montrait également qu'un tel déséquilibre était accompagné d'une réaction inflammatoire impliquant la production de cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires.

Maes *et al.* (2006) ont observé une augmentation de la réponse auto-immunitaire contre des auto-antigènes, modifiés par des dommages produits par les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (ERO et ERN vues au chapitre 7 portant sur l'homéostasie oxydative), chez des patients atteints du SCF comparativement à un groupe de témoins en santé. Ils ont examiné les anticorps sériques contre les acides gras (acide oléique, palmitique et myristique), les sous-produits de la peroxydation lipidique, à savoir l'acide azélaïque et le malondialdéhyde (MDA), l'acétylcholine, la S-farnésyl-L-cystéine et les acides aminés modifiés par le N-oxyde chez 14 patients atteints de SFC, 14 sujets atteints du SFC partiel et 11 témoins normaux. Ces auteurs ont constaté que les prévalences et les valeurs moyennes pour les taux sériques d'IgM dirigés contre les acides oléique, palmitique et myristique, le MDA, l'acide azélaïque, la S-farnésyl-L-cystéine et les dérivés N-oxyde, la nitrotyrosine, la nitrophénylalanine, nitroarginine, le nitrotryptophane et la nitrocystéinyl étaient significativement plus élevées chez les patients atteints du SFC que chez les témoins normaux. Chez le groupe SCF partiel, le taux d'auto-immunité était intermédiaire entre le groupe SCF et les témoins. Il y avait des corrélations positives et significatives entre les taux d'IgM sériques dirigés contre les acides gras, le MDA et l'acide azélaïque et les dérivés de N-oxyde ci-dessus et la gravité de la maladie (mesurée par l'échelle de FibroFatigue) et les symptômes tels que la douleur, la tension musculaire et la fatigue.

En 2013, Maes et ses collègues ont également observé une réponse similaire chez des sujets souffrant de dépression par rapport à un groupe témoin en santé (Maes *et al.*, 2013). Maes *et al.* (2012) ont aussi noté un accroissement de l'activité auto-immunitaire contre la sérotonine (5-HT). Il a été montré au chapitre précédent que la sérotonine est diminuée en présence d'un stress oxydant et d'une inflammation. Cette diminution est le résultat de la dégradation du tryptophane par l'enzymeIDO induite en présence d'un stress oxydant et d'une inflammation. Un stress psychologique peut également être la cause de ce phénomène.

Un stress oxydant et une réaction inflammatoire se produisent également dans les maladies cardiovasculaires et, en particulier, dans l'athérosclérose. Or, Profumo *et al.* (2011) ont montré que l'athérosclérose était associée à une augmentation d'autoanticorps contre les lipoprotéines de faible densité oxydées (*Oxidized low-density lipoproteins* : LDLs). Il s'agit également d'un mécanisme pathophysiologique bien caractérisé dans les maladies auto-immunitaires, comme la sclérose en plaques (Weber *et al.*, 2011; Zhornitsky *et al.*, 2016).

► **Commentaire**

La présence d'un stress oxydant et d'une réponse inflammatoire légère est déjà connue dans le syndrome SCM. D'ailleurs, De Luca *et al.* (2010, 2014) et Dantoft *et al.* (2014) l'avaient déjà démontrée. De Luca *et al.* (2014) l'avaient également observée chez un groupe de sujets affectés par le syndrome SCFM. Sur la base des informations précédentes, l'augmentation de néo-antigènes serait reliée à une réaction inflammatoire et à un stress oxydant, mais rien ne prouve que les SCFM et les SC de faibles niveaux peuvent en être la cause. À remarquer que la dépression (ou la présence de symptômes de dépression) et le SCF sont deux problèmes de santé fréquemment rencontrés en comorbidité avec le syndrome SCM. Sur la base des données épidémiologiques sur la SCM (voir le chapitre 3), il est estimé qu'environ 50 % des sujets SCM souffrent de dépression dans leur vie. Ainsi, dans l'étude de Belpomme *et al.* (2015), il ne peut être exclu que le stress oxydant attribuable à

la dépression ou à l'anxiété chronique peut être la cause d'une réaction auto-immunitaire contre des néoépitopes chez certains sujets.

2. Tomosphygmographie cérébrale ultrasonore (TSCU)

Recherche bibliographique sur les origines de cette technique et de l'appareil qui réalise l'encéphaloscanner

Il existe une zone de mystère entourant cette technologie et cet appareil : qui sont les créateurs de cette technique? Que représente l'index pulsométrique pour les zones cérébrales analysées avec cette technique? Comment sont établies les valeurs de référence reliées à ces index? Qui commercialise cet appareil? Il fallait tenter d'apporter un éclairage sur cette énigme et en savoir plus à ce sujet, car il était impossible d'analyser objectivement cet article sans savoir ce que mesurait cet appareil.

Plusieurs commentaires retrouvés sur la Toile en lien avec cette étude mentionnent que l'appareil avec lequel ce type d'encéphalographie cérébrale par ultrasons transcrâniens est réalisé existe seulement en France. Lors de sa présentation à l'Assemblée nationale française, le 11 février 2016, le Dr Belpomme confirme cette information et indique également que cet appareil est le seul exemplaire dans le monde et il précise qu'il est localisé à Paris.

Dans l'article de Belpomme *et al.* (2015), après avoir indiqué que les IP cérébraux de chaque patient étaient comparés à ceux observés dans une cohorte rétrospective de 141 sujets sains qui servaient de référence pour établir la normalité de la variation des IP attendus chez les adultes en santé dans la population en général, les auteurs renvoyaient à 3 articles : Texier *et al.* (1986), Parini *et al.* (1984) et Lajoix *et al.* (1983). Ces articles ont été analysés en profondeur dans le cadre de notre recherche.

L'utilisation des mots clés « *ultrasonic cerebral tomosphygmography* » dans la base de données *Medline (PubMed)* a permis d'obtenir les quatre articles suivants, parmi lesquels se trouvent les trois articles cités en référence dans l'étude de Belpomme *et al.* (2015) : Texier *et al.* (1986); Parini *et al.* (1984); Lajoie, Bechonnet et Lepetit (1983) et Dany *et al.* (1985).

À noter que la revue française *Agressologie*, dans laquelle sont publiés les articles de Texier *et al.* (1986), de Parini *et al.* (1984) et de Lajoix *et al.* (1983) n'est plus éditée depuis la fin de la décennie 1980. Concernant l'article de Dany *et al.* (1985), seul le résumé en anglais est maintenant disponible. En effet, cet article est introuvable, même à la maison d'édition du journal dans lequel il a été publié (*J Mal Vasc*, 1985).

La lecture de ces articles nous apprend que cette technique a été développée par J. M. Lepetit et S. Chanchole¹¹² et publiée pour la première fois en 1976 (Lepetit et Chanchole *et al.*, 1976). Texier *et al.* (1986) indiquent que c'est à partir des années 1967-1968 que Lepetit et Chanchole ont progressivement développé et perfectionné cette technique d'étude pour parvenir en 1979 à concevoir un prototype analogique stable qui était toujours utilisé en 1986. Les auteurs et coauteurs de l'article Texier *et al.* (1986) sont tous des collaborateurs de recherches cliniques en lien avec cette technique, incluant un des concepteurs de la technique, soit le Dr Lepetit. D'ailleurs, à l'exception de S. Chanchole, les auteurs des quatre articles faisaient tous partie du corps médical du CHU de Limoges¹¹³ et de ses hôpitaux associés. Ils provenaient principalement des Services d'E.E.G. et de Neurochirurgie de la Clinique du Colombier à Limoges. Au moins un étudiant en médecine de l'Université de Limoges a également participé à ces travaux (Henri Lemoine).

¹¹² J.M Lepetit est médecin spécialiste au CHU de Limoges en France et S. Chanchole est ingénieur spécialisé en informatique.

¹¹³ Centre hospitalier et universitaire Dupuytren à Limoges.

La technique TSCU développée par Lepetit et Chanchole est décrite dans les articles de Lepetit et Chanchole *et al.* (1976), de Lajoix *et al.* (1983) et de Texier *et al.* (1986) ainsi que dans des travaux visant à démontrer son utilité en médecine en complément à d'autres tests médicaux tels que l'électroencéphalographie (EEG) et l'angiographie y sont présentés. Le but était de vérifier l'intérêt d'utiliser cette nouvelle technologie comme outil diagnostique pour les pathologies impliquant le SNC avec un outil non invasif qui pouvait prendre des mesures pratiquement en temps réel.

L'article de Parini *et al.* (1984), en plus de décrire la technique TSCU, décrit son utilisation avec 141 adultes sains dans le but de constituer pour ce nouveau test médical un groupe de référence d'adultes en santé, des deux sexes, âgés de 20 à 60 ans. De plus, Henri Lemoine, alors étudiant en médecine de l'Université de Limoges, a rédigé sa thèse pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Médecine sur une étude reliée à la TSCU. Cette thèse qu'il a présentée et soutenue publiquement le vendredi 22 février 1985 s'intitule : *La tomosphygmographie cérébrale ultrasonore (T.S.C.U). Évaluation de la normalité par l'étude statistique de 193 dossiers*. Ces auteurs cherchaient à fixer des critères standardisés pour établir la normalité attendue dans une population d'adultes en santé avec ce nouveau test médical d'exploration de la pulsatilité cérébrale.

Dans la conclusion de sa thèse en médecine, Lemoine (1985) annonçait le développement d'un prototype informatisé, il écrivait : « La mesure du signal pulsométrique par le biais d'un système électronique, qui éliminera certainement une marge de risque due à l'intervention humaine et augmentera la précision de la méthode, est en cours de réalisation dans le cadre d'un nouveau prototype informatisé, automatisé avec intégration du traitement numérique du signal, ce qui permettra l'obtention directe des valeurs d'IP ».

Dans l'article de Texier *et al.* (1986), à la page 488, il est indiqué que l'étalonnage du prototype de la TCSU qui existait à cette époque avait été établi en se référant à la normalité définie à partir de 141 sujets étudiés par Parini *et al.* (1984) et par Lemoine (1985), ainsi que sur les variations induites par l'inhalation de carbogène¹¹⁴ à 5-7 %¹¹⁵. Ces deux ouvrages seront donc analysés, car ils semblent contenir des éléments clés pour l'interprétation des tests « encéphaloscan » réalisés dans l'étude de Belpomme *et al.* (2015).

Sur la Toile les mots clés « tomosphygmographie cérébrale ultrasonore (TSCU) » et « encéphaloscan » ne produisent que quatre références, soient :

- L'étude de Belpomme *et al.* (2015)
- Le site de l'ARTAC, dans lequel il était possible de trouver certaines informations concernant l'étude de Belpomme *et al.* (2015) – par exemple, des textes décrivant son évolution à différentes étapes, une présentation du Dr Belpomme dans laquelle il présentait des résultats préliminaires de l'étude en cours de réalisation. Ces informations ont été enlevées du site vers le 6 juillet 2016. Une partie de cette information est toujours disponible sur la Toile à l'endroit suivant : http://debouwbioloog.nl/uploads/files/Le_Syndrome_d_Intolerance_aux_Champs_Electromagnetiques_Pr_Belpomme_2011.pdf

¹¹⁴ Le carbogène est un mélange d'oxygène à 95 % et de CO₂ à 5 %, ou n'importe quel mélange de ces deux gaz.

¹¹⁵ Il est impossible d'affirmer que l'appareil utilisé dans la recherche sur laquelle porte l'article de Belpomme *et al.* (2015) est le système informatique développé par Frédéric Chaunier avec la technique TSCU. Toutefois, il y a beaucoup de concordance entre la présentation des résultats de cet appareil et les données des travaux de Parini *et al.* (1984).

- Frédéric Chaunier : Dans son curriculum vitae¹¹⁶, Chaunier indique qu'en tant qu'ingénieur spécialisé en informatique il a réalisé, de 1990 à 1996, le logiciel de diagnostic médical « Encéphaloscanner™ », interfacé à un TSCU pour la compagnie PROMELEC-Guer-France.
- Dr Philippe Lebar, radiologue, Paris – Radiodiagnostic, Cabinet du Dr Philippe Lebar, Paris, 199 rue de Grenelle, 75007 – PARIS.

Finalement, la recherche bibliographique a été étendue en ajoutant les mots clés « *ultrasonic cerebral tomosphygmography (UCTS); pulsatile echoencephalography; cerebral echography; transcranial doppler; transcranial doppler ultrasound* ». Une abondante littérature en langue anglaise a été découverte sur l'évolution des recherches dans ce champ d'activités depuis 1954. Cependant, de manière surprenante, un seul article (White, 1992) faisait référence à cette technique TSCU. White (1992), qui avait réalisé une revue exhaustive de la littérature sur l'évolution de la recherche sur l'échographie ultrasonique cérébrale de 1953 à 1992, faisait référence à l'article de Lepetit et Chanchole *et al.* (1976). Depuis 1986, à l'exception de l'étude de Belpomme *et al.* (2015), aucune publication sur des recherches cliniques ou expérimentales utilisant cette technique TSCU n'a pu être recensée.

Dans toutes les revues sur le sujet de l'échographie cérébrale, en langues française (Gorce, 1993) et anglaise (Alexandrov *et al.*, 2007; Nicoletto et Burknnan, 2009; Topcuoglu, 2012; Naqvi *et al.*, 2013; Bathala *et al.*, 2013; Bogdahn *et al.*, 2016), il est indiqué que 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. La technique utilisée pour réussir cet exploit a été présentée dans un article publié en 1982 (Aaslid *et al.*, 1982). À noter que Parini *et al.* (1984) faisaient référence à ce travail. En effet, en introduction de cet article, il est écrit : « *Récemment, la pulsométrie Doppler a été proposée pour évaluer le flux sanguin des artères basales du cerveau* » (traduction libre des auteurs du présent rapport) avec une référence à l'article d'Aaslid, Markwalder et Normes (1982).

Sur le plan technique, Aaslid *et al.* (1982) ont en effet été les premiers à présenter, sous forme graphique, des courbes de la vitesse du sang dans ces artères et à mesurer ces vitesses en utilisant des ultrasons transcrâniens pulsés. Progressivement, inspiré par les travaux de l'équipe d'Aaslid, le développement de nouveaux procédés de traitement du signal Doppler, élaborés avec des techniques de plus en plus sophistiquées, a permis d'obtenir des images du cerveau en deux dimensions et de produire de véritables images du flux sanguin en temps réel (le mode Doppler couleur : Bogdahn *et al.*, 1990; le mode imagerie couplé au mode Doppler couleur et le mode Doppler énergie : Moehring et Spencer, 2002). Des appareils utilisant ces nouvelles techniques ont été commercialisés : ils sont couramment utilisés comme outil diagnostique par un grand nombre de médecins, particulièrement en Amérique du Nord, généralement en complément ou en association avec d'autres techniques telles que l'angiographie et l'imagerie par résonance magnétique - IRM (Alexandrov *et al.*, 2007; Nicoletto *et al.*, 2009; Topcuoglu, 2012; Navki *et al.*, 2013; Bathala *et al.*, 2013; Bogdahn *et al.*, 2016). La littérature récente comprend plusieurs études qui portent sur l'évaluation de la précision de ces techniques (détermination de la sensibilité et la spécificité) pour l'étude de la dynamique vasculaire dans des pathologies du système nerveux telles que la sténose ou l'occlusion des vaisseaux cérébraux, la présence d'une dérivation artérioveineuse (*shunt*), la rupture d'anévrisme ou le traumatisme crânien. Ces évaluations sont réalisées en comparant les résultats obtenus avec des méthodes de mesure quantitative précises du débit sanguin cérébral telles que l'angiographie ou l'IRM. Les auteurs de ces études cherchent, entre autres, à établir des critères standardisés pour s'assurer que l'utilisation de ces technologies comme outil diagnostique soit fiable.

¹¹⁶ <http://www.chaunier.com/frederic/FRA/cv.html.CV-CHAUNIER-2014.pdf>

De nombreuses revues ont été publiées traitant des avantages et des limites de ces techniques comme outil diagnostique (ex. : Tegeler *et al.*, 1991; White, 1992; Gorce, 1993; Morinella *et al.*, 1997; Alexandrov *et al.*, 2007; Wijnhoud *et al.*, 2007; Nicoletto et Burkman, 2009; Schreuder *et al.*, 2009; Zhao *et al.*, 2011; Topcuoglu, 2012; Naqvi *et al.*, 2013). Les résultats provenant de tous ces travaux revêtent une importance particulière en médecine parce que les troubles vasculaires cérébraux représentent l'une des plus grandes causes de mortalité et de dégradation somatique et intellectuelle chez l'humain. L'utilisation d'outils diagnostiques fiables, non invasifs, portatifs et utilisables en temps réel représente certainement un grand avantage pour les spécialistes de ces pathologies.

Malheureusement, l'analyse détaillée de la littérature, en lien avec tous les développements survenus depuis la première utilisation de la technique d'échographique transcrânienne non invasive pour diagnostiquer des pathologies du cerveau, dépasse largement le cadre du présent travail. Toutefois, avant de présenter et d'analyser cette technique, afin d'aider à comprendre la signification des IP mesurés avec la technique TSCU, un certain nombre de données techniques et principes fondamentaux communs à tous ces modes échographiques seront présentés. L'apport technique de l'équipe de Aaslid *et al.* (1982) sera bien sûr exposé. Au fur et à mesure de la présentation de ces données, des éléments techniques qui permettent de distinguer les technologies proposées par Aaslid *et al.* (1982) et celle de Lepetit et Chanchole (1976) seront discutés de même que les limites propres à tous les modes d'écho-dopplers.

Finalement, la technique TSCU sera décrite et analysée de façon plus globale avec les études de Parini *et al.* (1984) et de Lemoine (1985). Par cette démarche, il devrait être possible de répondre à la majorité des questions soulevées précédemment en lien avec cette technique TSCU.

Données techniques et principes fondamentaux communs à tous ces modes échographiques

La plupart des auteurs cités plus haut, qui ont réalisé des revues sur les diverses techniques utilisées en échographie cérébrale transcrânienne, présentent des données techniques et les concepts sur lesquels elles sont fondées. De plus, il existe de nombreux manuels qui traitent de ces techniques et de leurs principes fondamentaux. Il est également possible de retrouver, sur la Toile, d'excellentes formations qui s'adressent en particulier aux médecins. Les principes physiques sur lesquels reposent toutes ces techniques sont très complexes. Pour notre part, afin de résumer ces principes et leurs applications en médecine, un manuel produit à cette fin par les presses universitaires de l'Université de Cambridge intitulé *Diagnostic Ultrasound, Physics and Equipment*, édité par Hoskins, Martin et Thrush. (2010) a été utilisé de même que les excellents documents de formation produits par le Collège des Enseignants de Radiologie de France sur les ultrasons et leurs applications en médecine. Ces documents sont publiés sur la Toile :

<http://www.sfrnet.org/cerf/enseignement/des/archives-2010/article.phtml?id=rc%2forg%2fsfrnet%2fhtm%2fArticle%2f2011%2f20111104-151757-875>.

Ci-dessous, les éléments essentiels à connaître pour comprendre les différences qui existent entre la technique TSCU et celles qui lui ont succédé sont résumés.

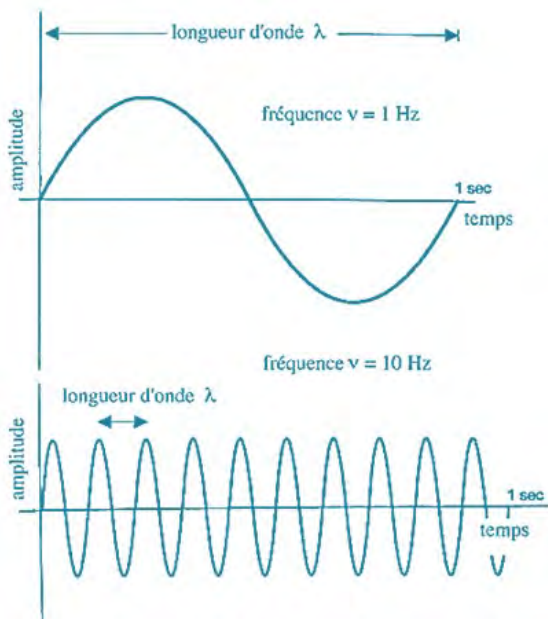
► **Généralités sur les ultrasons**

Les ultrasons sont des ondes acoustiques qui possèdent des propriétés générales similaires aux ondes sonores audibles, mais elles ne peuvent être entendues par l'oreille humaine parce que leurs fréquences (f) sont supérieures à la zone de détection des sons par l'oreille. L'étendue des sons

audibles étant de 20 Hz¹¹⁷ à 20 KHz,¹¹⁸ alors que celle des ultrasons est de 20 KHz à 200 MHz¹¹⁹. Dans les deux cas, il s'agit d'ondes élastiques pouvant se propager dans un matériel physique (air, eau, tissu, sang, os, métal, etc.) de façon longitudinale. Cependant, la vitesse de propagation des ultrasons dans un milieu donné et l'atténuation qu'ils subissent dépendent de leur longueur d'onde (λ) et des caractéristiques du milieu qu'ils traversent.

La longueur d'onde (λ) est inversement proportionnelle à la fréquence, soit $\lambda = (1/f)$ comme cela est représenté à la figure 6.

Figure 6 Relation entre la longueur d'onde et la fréquence d'une onde sinusoïdale



Tirée de : <http://www.afblum.be/bioafb/chloropl/onde.GIF>

► Transducteurs et faisceaux d'onde qu'ils produisent

Les ondes ultrasonores sont produites par un transducteur, l'élément principal d'une sonde échographique. Par définition, un transducteur est un composant capable de convertir un signal physique en un autre. En échographie, le transducteur est un dispositif composé d'un matériau piézoélectrique qui émet et reçoit les ultrasons. La propriété que possèdent certains matériaux de pouvoir transformer une énergie électrique en énergie mécanique et inversement s'appelle piézoélectricité, c'est-à-dire la transformation d'une onde électrique en onde acoustique ou une onde acoustique en onde électrique (ex. : un cristal, une céramique, un quartz). Donc, règle générale, un même transducteur est successivement émetteur et récepteur : il émet un signal ultrasonore en réponse à une excitation par une tension électrique et lorsqu'un écho ultrasonore lui parvient, il répond par un signal électrique.

¹¹⁷ Hz : abréviation de Hertz, unité de fréquence d'une onde qui signifie un cycle par seconde.

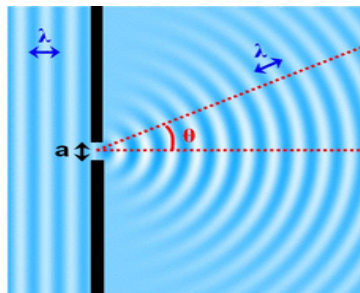
¹¹⁸ KHz = 1 000 Hertz ou 1 000 cycles/sec.

¹¹⁹ MHz = 1 million de Hertz ou 1 000 000 cycles/sec.

La fréquence ultrasonore est la fréquence de vibration du matériau piézoélectrique utilisé. Celui-ci se dilate et se contracte sous l'effet d'un signal électrique appliqué de part et d'autre du matériau (émission). Cette succession de compressions et de dilatations se transmet au milieu avoisinant et se propage (onde ultrasonore) dans le milieu. À la réception, une onde ultrasonore incidente (écho) déforme le matériau piézoélectrique en se dilatant et se contractant au rythme de l'onde reçue. Ces déformations mécaniques sont recueillies et converties en une tension électrique, puis exploitées dans les circuits électroniques de l'appareillage, qui permettent de produire une image de la vitesse du flot sanguin dans une artère en fonction du temps, ou une image à deux dimensions du cerveau, déterminées à l'aide d'une technique Doppler.

L'onde produite par le transducteur ne se propage pas de façon unidirectionnelle, mais voyage plutôt en faisceau, comme les sons qui sont émis par la parole ou avec un instrument de musique. La figure 7 présente un exemple d'un faisceau d'ondes émises par un transducteur placé au centre d'une surface. À gauche du transducteur, une onde électrique de longueur d'onde (λ) et à droite une onde de même longueur d'onde est transmise mécaniquement dans un milieu physique.

Figure 7 Représentation d'un faisceau d'une onde sonore ou ultrasonore émise par une source a



Tirée de : http://static1.assistancescolaire.com/t/images/t_pch04i01.png

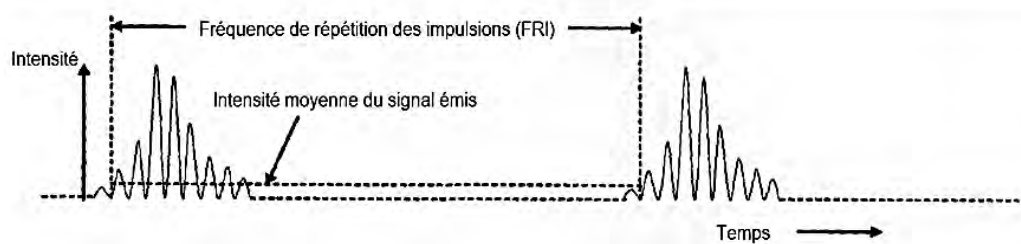
L'utilisation de l'échographie transcrânienne sans intervention chirurgicale a été réalisée pour la première fois par Leksell en 1955. Il utilisait une sonde placée sur la tempe d'un enfant, qui transmettait une onde ultrasonore continue à la fréquence 1 MHz. À l'aide de l'oscilloscope, il nota alors que le cerveau était pulsatile et que les pulsions détectées étaient synchronisées avec le rythme cardiaque. De plus, il observait plusieurs réflexions d'ondes (échocs) dont les plus intenses provenaient de la paroi osseuse contralatérale du crâne et de la partie médiane du crâne située à mi-chemin, composée des ventricules cérébraux. Par la suite, d'autres chercheurs ont confirmé le phénomène de pulsatilité du cerveau (ex. : Vlioger and Ridder, 1959; ter Braak et de Vlioger, 1965; Freud et Kapp, 1966).

Mais depuis les travaux de Lepetit et Chanchole (1976), le travail se fait de façon discontinue en émettant, à l'aide d'un système électronique, des impulsions successives d'une fréquence ultrasonore émise par le transducteur¹²⁰. La fréquence de répétition des impulsions (FRI) est beaucoup plus faible que la fréquence de l'ultrason contenu dans chaque impulsion. Cette technique est associée à l'exploration du cerveau avec la technique appelée Doppler pulsé qui mesure l'effet Doppler étudié plus loin. L'avantage essentiel du Doppler pulsé est de bénéficier d'une résolution spatiale qui permet de localiser l'enregistrement Doppler en profondeur : en effet, il permet de fournir

¹²⁰ Sans entrer dans des considérations techniques compliquées, il faut préciser que dans ces conditions (onde pulsée), contrairement à l'émission continue d'une onde ultrasonore, le faisceau d'ondes émis est en réalité un spectre en fréquences centré autour de la fréquence ultrasonore contenue dans chaque impulsion (généralement 2 MHz), composé de plusieurs fréquences de chaque côté de cette fréquence centrale qui résulte des harmoniques de la FRI. Les zones insonifiées répondent à toutes ces fréquences.

des mesures précises de la profondeur à insonifier. La figure 8 représente un type d'onde émise par un système Doppler pulsé.

Figure 8 Type d'onde émise par un système Doppler pulsé



Adaptée de Hoskins, Martin et Thrush (2010).

Précisons dès maintenant que le terme utilisé pour l'exploration d'une cible par des ultrasons émis par le transducteur est l'*insonification*. Ce terme est défini comme l'exploration d'une cible par mise en œuvre d'un moyen acoustique. Le verbe utilisé pour produire cette action est *insonifier*.

► Propagation et réflexion

Le faisceau d'ultrasons se propage dans un milieu matériel, à l'instar des ondes sonores. Contrairement aux ondes électromagnétiques, les ondes ultrasonores ne se propagent pas dans le vide. Les ultrasons traversent aisément l'eau et les tissus mous mais se propagent difficilement dans l'air et le tissu osseux. Si le milieu dans lequel les ondes ultrasons sont transmises est homogène, c'est-à-dire de structure uniforme, l'ultrason se propagera quasiment en ligne droite et sans réflexion. Toutefois, si le milieu est hétérogène, au niveau des surfaces de discontinuité séparant deux milieux de vitesse de propagation différente, appelés interfaces, une partie de l'énergie des ultrasons sera transmise plus profondément, et le reste sera réfléchi (également nommé écho). Par exemple, en présence d'une lésion solide (tumeur), d'un vaisseau sanguin, ou de la paroi d'un ventricule dans le cerveau, des échos seront créés, et le milieu sera dit hyperéchogène. La quantité réfléchi dépend essentiellement de la différence d'impédance acoustique ou de résistance à la transmission des ondes ultrasonores entre les milieux. Cette grandeur est définie par $Z = \rho \times v$, où ρ est la masse volumique du milieu et v la célérité¹²¹ de l'onde. Cette propriété essentielle est mise à profit en échographie pour détecter les obstacles rencontrés par le faisceau transmis par une sonde. Si le milieu présente des aspérités, l'onde peut être réfléchi dans diverses directions selon l'angle du contact avec cette surface, suivant les mêmes lois qu'en optique. Ce type de réflexion est appelé réflexion diffuse.

► Vitesse de propagation des ultrasons dans l'organisme

La vitesse de propagation d'une onde sonore ou ultrasonore appelée la célérité de l'onde dépend des propriétés du milieu de propagation. La vitesse de propagation des sons et des ultrasons dans les tissus et les liquides de l'organisme est présentée au tableau 10.

¹²¹ La vitesse de propagation d'un phénomène ondulatoire est appelée *célérité* (c).

Tableau 10 Célérité des ultrasons dans les tissus et liquides de l'organisme

Matériel	Célérité (m/sec)
Foie	1 578
Rein	1 560
Liquide amniotique	1 534
Graisse	1 430
Tissu mou (moy)	1 540
Eau	1 480
Os	3 190-3 406
Air	333

Tiré de Hoskins *et al.* (2010).

Dans le cerveau, la célérité est présumée *a priori* égale à 1 540 m/sec. C'est cette célérité qui est utilisée dans les formules mathématiques utilisées pour estimer soit la profondeur d'un tissu en fonction de la distance, soit la longueur d'onde d'une fréquence qui traverse les tissus ou encore la vitesse du flot sanguin dans une artère.

► **Fréquences d'ultrasons utilisées dans les applications du cerveau par voie transcrânienne**

La fréquence de fonctionnement d'une sonde conditionne, d'une part, la « pénétration » du faisceau ultrasonore, et, d'autre part, la résolution que l'on obtiendra en explorant le tissu. En général, dans les systèmes utilisés pour l'exploration du cerveau par voie transcrânienne, la fréquence d'émission de la sonde est de l'ordre de 1 à 2 MHz.

► **Pénétration et atténuation**

La pénétration peut être définie du point de vue physique comme la profondeur jusqu'à laquelle des échos peuvent être obtenus à l'intérieur d'un tissu ou d'un organe. Le faisceau ultrasonore est atténué en profondeur suivant une loi sensiblement exponentielle, donc en théorie il pénètre jusqu'à n'importe quelle profondeur. En réalité, cependant, au-delà d'une certaine profondeur, il est simplement devenu tellement faible que les échos ne peuvent plus être détectés.

Chez les adultes, cependant, le crâne est un obstacle majeur à la pénétration des ultrasons. L'os atténue fortement les ondes ultrasonores, ce qui rend impossible l'enregistrement de la vitesse de l'écoulement du sang, de manière non invasive, dans les artères intracrâniennes avec des instruments conventionnels d'échographie, qui fonctionnent dans la plage de 5 à 10 MHz. Toutefois, aux fréquences plus basses, de 1 à 2 MHz, l'atténuation dans les os et les tissus mous est considérablement plus faible qu'à haute fréquence. Les os du crâne sont d'épaisseur variable, et parce que l'os de la région temporale est mince, c'est la zone la plus étudiée pour la pénétration des ultrasons par voie transcrânienne (voir la figure 9).

Figure 9 Schéma de la zone (ligne pointillée) où sont obtenus les signaux Doppler provenant du cerveau



Image tirée d'Aaslid *et al.* (1982).

Notes : L'arcade zygomatico-orbitaire est indiquée.

L'emplacement où il est le plus probable d'obtenir des signaux est indiqué par la position de la sonde.

En échographie transcrânienne, l'approche transtemporale est utilisée pour détecter des signaux du flot des artères cérébrales moyennes (ACM), des artères cérébrales antérieures (ACA), des artères cérébrales postérieures (ACP) et la partie terminale de la carotide interne (TCAI) ou segment CAI C1. La zone transorbitale est utilisée pour l'examen de la totalité de l'artère ophtalmique (OA) et du siphon de l'artère carotide interne (CAI). L'insonification des artères vertébrales et (VA) et basilaires (BA) est réalisée à travers le foramen magnum (Alexandrov *et al.*, 2007).

À noter que la fréquence de 2 MHz est celle utilisée avec la technique TSCU par Lepetit et Chanchole (1976), donc la même fréquence que dans l'appareil utilisé par Belpomme *et al.* (2015). Elle est également utilisée par Aaslid *et al.* (1982, 1984). Dans ces systèmes, la fréquence est pulsée comme dans tous les appareils d'exploration de l'hémodynamique des vaisseaux du cerveau depuis 1982.

Il faut remarquer que tous les auteurs qui ont exploré l'hémodynamique du cerveau à travers l'os temporal et ceux qui ont publié des revues de ces études considèrent que l'os est probablement le facteur le plus limitant pour toutes les techniques ultrasonores transcrâniennes (Tegeler *et al.*, 1991; White, 1992; Gorce, 1993; Morinella *et al.*, 1997; Alexandrov *et al.*, 2007; Wijnhoud *et al.*, 2007; Nicoletto et Burkman, 2009; Schreuder *et al.*, 2009; Zhao *et al.*, 2011; Topcuoglu, 2012; Naqvi *et al.*, 2013). En général, chez environ 10 % des sujets, l'insonification des vaisseaux cérébraux est impossible et chez un autre 10 %, elle est difficile à réaliser, particulièrement pour les vaisseaux profonds. Ce facteur augmenterait avec l'âge, et les femmes seraient plus touchées, en particulier les femmes d'origine africaine (Alexandrov *et al.*, 2007; Nicoletto et Burkman, 2009; Nicoletto *et al.*, 2009; Topcuoglu, 2012; Naqvi *et al.*, 2013; Bathala *et al.*, 2013; Bogdahn *et al.*, 2016).

L'énergie d'un ultrason qui se propage dans un tissu est graduellement réduite en fonction de la distance parce qu'une partie de cette énergie est absorbée sous forme de chaleur dans le milieu que cet ultrason traverse. Les échos qui retournent au transducteur à travers le tissu sont également atténués. Dans un tissu biologique, cette atténuation s'accroît avec la fréquence. Pour estimer l'atténuation à une distance donnée de la sonde, il suffit de multiplier un coefficient d'atténuation propre à un tissu par la distance de la cible sondée. Ce coefficient d'atténuation (Coef_A) est exprimé en décibels par centimètre (dB/cm). Il s'accroît approximativement de façon linéaire avec la fréquence, c'est-à-dire qu'en doublant la fréquence, l'atténuation s'accroît approximativement par un facteur 2.

Ainsi, sur la base de cette information, pour la plupart des tissus, il est possible d'estimer, par un calcul simple, l'atténuation du parcours de l'onde avec la distance selon la formule suivante :

Atténuation en DB = Coef_A (db/cm) x dist(cm)

Équation 1

Autrement dit, avec cette fréquence de 2 MHz, l'atténuation de l'intensité de l'onde de propagation peut être estimée en utilisant cette formule mathématique. Par exemple, dans le cerveau, le Coef_A est estimé à 0,435 dB/cm/MHz. Ainsi, à 10 cm de profondeur par rapport à l'énergie émise par la sonde (cm zéro), l'intensité du signal émis est atténuée de 0,435 dB/cm/MHz x 10 cm x 2 MHz = 8,7 dB. Mais si avant d'atteindre cette profondeur, le signal a traversé des zones de résistance acoustique différentes, l'atténuation est plus importante. Une onde réfléchi (écho), en provenance de la zone étudiée (profondeur de 10 cm) qui retourne au transducteur, subit une atténuation similaire à celle subie par l'onde émise. De même, dans un tissu sans obstacle, pour traverser cette distance et revenir au transducteur, l'atténuation totale est égale à 17,4 dB, ce qui correspond à une atténuation par un facteur de 55 par rapport à l'énergie de l'onde émise. Ceci à la condition que 100 % de l'onde qui frappe cette cible échogène soit totalement réfléchi. Si une partie de l'onde est transmise plus en profondeur, l'atténuation est encore plus importante. À noter qu'il s'agit ici de l'atténuation en intensité énergétique. Pour un calcul de l'atténuation en amplitude, il faut ajouter 3 dB aux valeurs d'atténuation de l'énergie calculée.

► Gain

En pratique, chez environ 80 % des humains, le calcul d'atténuation en fonction de la distance permet, aux développeurs de systèmes Doppler, d'amplifier l'onde ultrasonore qui provient de la profondeur insonifiée par un facteur égal à la valeur d'atténuation calculée; ceci dans le but de bien visualiser sur un écran le signal réfléchi en provenance de tissus ou de fluides insonifiés à cette distance de la sonde et d'estimer sa valeur au point de réflexion.

► Résolution

La résolution, c'est la capacité du système à présenter deux échos distincts pour deux cibles très rapprochées. La plus petite distance entre ces deux cibles (δ) pour laquelle il y a encore deux échos distincts caractérise alors la résolution de l'appareillage. Cette plus petite distance est de l'ordre de grandeur de la longueur d'onde ultrasonore λ de l'onde ultrasonore émise (f) par le transducteur. Or, puisque λ est inversement proportionnel à la fréquence émise par le transducteur, cela donne $\cong \lambda = (1/f)$. Ainsi, pour que la résolution soit meilleure (δ plus petit), il faut que λ diminue, c'est-à-dire que la fréquence augmente. Une sonde de fréquence plus élevée permet d'obtenir une meilleure résolution, mais comme cela a été vu précédemment, elle pénètre moins en profondeur dans les tissus. De là le compromis d'environ 2 MHz.

À remarquer que la propagation d'un faisceau d'ondes ultrasonores émis par un transducteur n'est pas unidirectionnelle, mais est plutôt multidirectionnelle. Or, pour insonifier seulement une cible de faible dimension (ex. : une artère) et l'isoler d'autres sources échogènes situées à proximité, il peut être souhaitable d'avoir une bonne résolution autant dans la direction de propagation du faisceau (résolution axiale) que dans sa direction perpendiculaire – résolution latérale (Aaslid *et al.* (1982).

En pratique, la résolution axiale en échographie est très bonne et des résolutions de l'ordre de 2 mm d'épaisseur sont couramment obtenues pour une fréquence de 2 MHz. Ainsi, quelle que soit la profondeur, il est possible de sonder des tranches d'une épaisseur de 2 mm et même plus étroites. Une résolution axiale de 2 mm a été obtenue par Lepetit et Chanchole avec la technique TSCU jusqu'à une profondeur de 10 cm par rapport à la position de la sonde.

En revanche, la résolution latérale caractérise le pouvoir séparateur dans la direction perpendiculaire à la propagation du faisceau, c'est-à-dire entre deux cibles situées à la même distance de la sonde, mais de part et d'autre de l'axe central du faisceau (directions gauche, droite, haut et bas). Cette résolution est liée à la largeur du faisceau ultrasonore. Pour rendre le faisceau plus étroit autour de l'axe central du faisceau ultrasonore, il faut le focaliser à l'aide d'une lentille optique ou électronique. Par conséquent, la résolution latérale dépend de la focalisation du faisceau ultrasonore. Cette focalisation dépend à la fois de la longueur d'onde ultrasonore émise, du diamètre de la sonde et de la distance focale produite par la lentille : la zone insonifiée est plus étroite à cette distance focale et s'élargit en s'éloignant de part et d'autre de cette distance focale (voir la figure 10 plus loin). Dans un échographe, la résolution latérale est en général moins bonne que la résolution axiale. Pour leur part, Aaslid *et al.* (1982) ont exploré une surface latérale circulaire de 4 mm de diamètre en direction latérale à la distance focale de 5 cm de la sonde. Dans la technique TSCU, le diagramme de rayonnement de la sonde ultrasonore est conique, sans focalisation. La figure 10 présente la comparaison des zones de rayonnement du faisceau d'ondes avec ces 2 techniques. En relation avec la technique Aaslid *et al.* (1982), cette figure représente une vue frontale de la sonde à ultrasons dirigée vers l'artère cérébrale moyenne (MCA). Le cylindre autour de la MCA indique la région d'observation (volume d'échantillonnage) pour l'enregistrement Doppler. La distance entre le milieu du cylindre à la sonde correspond au réglage de la profondeur. À noter que la zone de la résolution latérale la plus étroite, représentée par le petit cylindre, se situe à la distance focale de la lentille utilisée (5 cm); au fur et à mesure que l'on s'éloigne en deçà ou au-delà de ce cylindre, la zone explorée s'élargit (Aaslid *et al.*, 1982).

Aaslid *et al.* (1982) indiquaient que le faisceau d'ultrasons émis par la sonde est beaucoup plus large que le diamètre d'une artère. Sans focalisation, seule une petite partie de l'énergie du faisceau d'ultrasons émis peut être dirigée vers l'emplacement d'intérêt. Or, le transducteur n'est plus efficace pour recevoir la faible énergie des signaux Doppler provenant du flux sanguin. Pour cette raison, le transducteur à ultrasons est équipé d'une lentille acoustique en polystyrène d'une distance focale d'environ 5 cm. Le faisceau focalisé a une largeur de 4 mm au niveau de cette distance (voir la figure 10, partie gauche).

Figure 10 Comparaison des zones de rayonnement entre les techniques utilisées par Aaslid *et al.* (1982) et Parini *et al.* (1984)

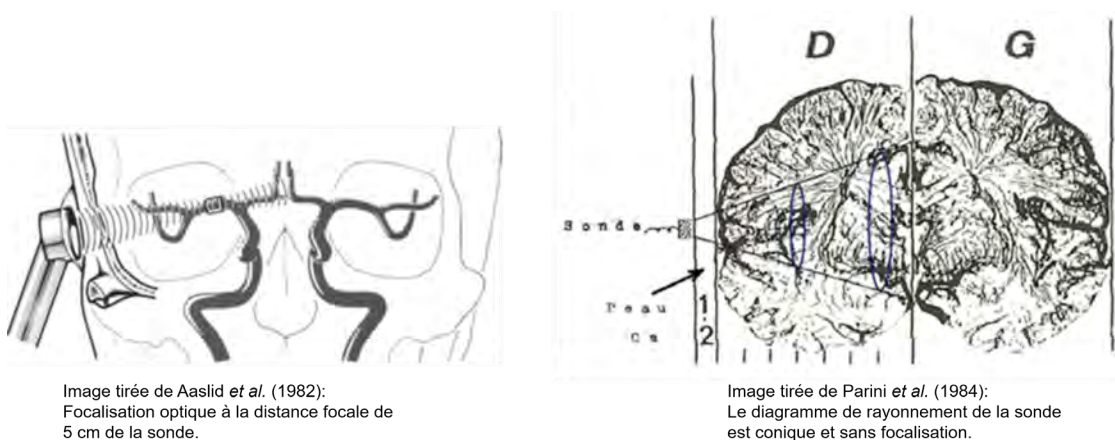


Image tirée de Aaslid *et al.* (1982):
Focalisation optique à la distance focale de 5 cm de la sonde.

Image tirée de Parini *et al.* (1984):
Le diagramme de rayonnement de la sonde est conique et sans focalisation.

Dans l'article de Texier *et al.* (1986), dont les auteurs sont également tous des membres du groupe de recherche de l'Université de Limoges impliqué dans le développement et la mise au point de la technique TSCU (incluant un des inventeurs de cette technique, soit JM Lepetit), il est indiqué que le

diagramme de rayonnement de la sonde ultrasonore utilisé pour la mesure est conique : le volume de parenchyme exploré est plus important en profondeur qu'en superficie.

Ainsi, la technique TSCU permet d'insonifier une épaisseur de tissu égale à 2 mm à n'importe quelle profondeur dans les hémisphères droit ou gauche. En visionnant la figure 10, il est possible de déduire qu'à une distance donnée de la sonde, le volume insonifié (en cm³) avec la technique TSCU est égal à la surface du cercle situé à cette distance à l'intérieur du cône exploré (en cm²), multiplié par 2 mm (0,2 cm) de profondeur.

Il faut remarquer que c'est le couplage de la focalisation du faisceau ultrasonore émis par le transducteur avec l'utilisation de l'effet Doppler qui a permis à Aaslid *et al.* (1982) et à tous ceux qui les ont suivis de mesurer techniquement les vitesses du flux sanguin dans les artères basales cérébrales. Ainsi, en plus de la focalisation, la façon d'utiliser et d'analyser les signaux réfléchis au transducteur est également un facteur distinctif très important entre les approches techniques développées par ces équipes et la technique TSCU. Ce dernier élément, « l'effet Doppler », sera analysé ci-dessous. Ce point est capital, car sans le calcul de l'effet Doppler, il est impossible de calculer les vitesses d'écoulement du sang dans les vaisseaux sanguins.

► Détermination de la fréquence de récurrence des impulsions (FRI¹²²)

Après l'émission d'une impulsion d'une durée de l'ordre d'une microseconde (μ s) (composée par exemple de 2 oscillations à 2 MHz), la sonde est utilisée pour recevoir les échos. Lorsqu'il s'est écoulé un temps suffisant pour que les échos provenant des structures les plus profondes soient revenus à la sonde, une nouvelle impulsion peut être réémise et ainsi de suite. Il est utile de connaître les ordres de grandeur suivants : la vitesse de l'ultrason à l'intérieur du corps est considérée comme constante et égale à 1 540 m/s. Pour explorer jusqu'à 10 cm de profondeur, il faut attendre que le son ait parcouru une distance de 20 cm (0,2 m), soit 10 cm pour l'aller et 10 cm pour le retour. Puisqu'un ultrason parcourt en moyenne 1 540 m/sec, par une simple règle de trois, le temps nécessaire pour parcourir 20 cm peut être calculé. Une durée de 100 μ s est obtenue après chaque tir d'émission.

Si une nouvelle impulsion est émise toutes les 100 μ s, la fréquence de récurrence des impulsions (FRI) est donc de $(1/100 \times 10^{-6} \text{s} = 10\,000 \text{ Hz} = 10 \text{ KHz}$. En réduisant la FRI, le temps est augmenté entre chaque impulsion émise. Toutefois, si cette fréquence est trop réduite, techniquement le risque d'avoir des erreurs d'estimation de la vitesse réelle du sang avec l'effet Doppler est présent lorsque cette vitesse est élevée¹²³.

Aaslid *et al.* (1982) ont utilisé des FRI variant de 6,8 à 18 kHz. Pour l'appareil utilisé par Belpomme *et al.* (2015), la FRI n'est toutefois pas fournie.

► Détermination de la profondeur du champ désiré

Voyons comment calculer la distance de la zone cible à sonder (insonifier). Lorsque l'onde ultrasonore traverse un organe, l'écho d'entrée au transducteur et l'écho de sortie doivent être séparés par le temps nécessaire aux ultrasons pour faire un aller et retour entre la sonde et la zone ciblée. La mesure de cet intervalle de temps permet de déduire la distance (d) si la vitesse de propagation des ultrasons est connue dans l'organe étudié. Or, il a déjà été mentionné qu'une

¹²² Aussi nommée la fréquence de répétition des émissions ultrasonores.

¹²³ Ce phénomène est appelé « *aliasing* ». Ce phénomène constitue l'une des principales limites du Doppler pulsé, et donc du Doppler couleur. Le phénomène apparaît lorsque la fréquence d'échantillonnage, qui est égale à la FRI, est inférieure au double de la fréquence analysée (théorème de Shannon).

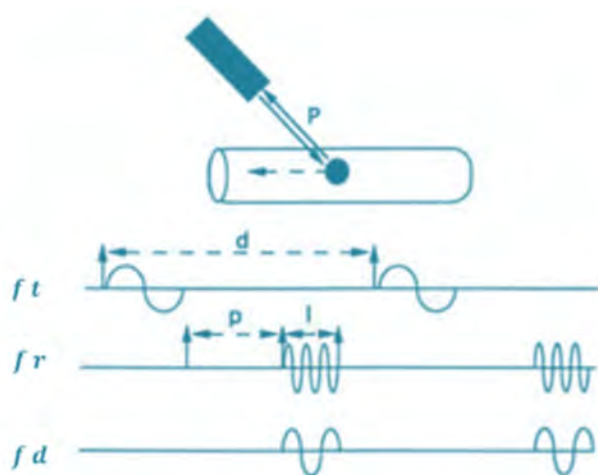
célérité (c) constante dans tous les tissus mous égale à 1 540 m/s était admise. Dans ces conditions : $d = (c \cdot t) / (2) = (c/2) \cdot t$. Le facteur $c/2$ étant connu et constant, les appareils en tiennent compte pour afficher directement les mesures de distance (en mm) après avoir mesuré le délai (t) écoulé entre l'émission de la fréquence d'émission et l'arrivée de la fréquence réfléchie.

► Effet Doppler

La principale application des techniques Doppler en médecine est l'utilisation des ultrasons pour détecter le mouvement du sang et des tissus. En médecine, l'effet Doppler ou fréquence Doppler (f_d) se définit comme suit : c'est le décalage entre la fréquence ultrasonore transmise (f_t) par une sonde piézoélectrique et la fréquence d'une onde ultrasonore (f_r) détectée par cette sonde en provenance d'une cible qui a été insonifiée en réponse au passage de l'onde ultrasonore transmise par cette sonde (f_t), qui se propage dans les tissus, ainsi ($f_d = f_r - f_t = \Delta f$) : voir la figure 11.

La fréquence f_r est donc une onde réfléchie par une cible (un tissu, une paroi d'une artère, les hématies circulant dans cette artère, la paroi d'un ventricule dans le cerveau, une tumeur, etc.). L'effet Doppler est également nommé *décalage en fréquence Doppler*. La sonde étant stationnaire, la fréquence des ultrasons de retour sera dépendante de l'état de la cible insonifiée (tissu stationnaire ou en mouvement), se déplaçant vers le transducteur ou s'éloignant du transducteur. L'angle θ avec lequel le signal provenant du transducteur frappe le sang aura également un effet sur la fréquence de retour, donc sur le décalage en fréquence ($f_d = f_r - f_t = \Delta f$).

Figure 11 Représentation simplifiée du principe du Doppler pulsé



Tirée de : Bases physiques du Doppler. N. Grenier, M. Claudon • Hôpital Pellegrin – Bordeaux • Hôpital Brabois – Nancy : http://www.sfrmet.org/rc/org/sfrmet/htm/Article/2011/20110524-112842-171/src/htm_fullText/fr/polyBasesPhysiques_07_img.pdf

* d = durée entre 2 impulsions; l = durée d'une impulsion, p = durée entre la fin de l'impulsion émise et l'écho reçu, f_t = fréquence de l'onde transmise par la sonde, f_r = fréquence de l'écho reçu à la sonde; ($f_d = f_r - f_t = \Delta f$) = fréquence Doppler.

Globalement, si le sang (ou un tissu) est stationnaire (ou fixe), la fréquence de l'ultrason réfléchi sera la même que celle transmise ($f_r = f_t$), donc $f_d = 0$. Si le sang se déplace vers le transducteur, la fréquence f_r sera plus élevée que f_t ($f_r > f_t$), mais si le sang s'éloigne du transducteur, alors ($f_r < f_t$). L'effet Doppler est facile à expérimenter avec le son produit par la sirène d'une ambulance qui circule. Lorsque l'ambulance s'approche, le son entendu devient de plus en plus aigu (plus hautes fréquences), en revanche, si elle s'éloigne, le timbre du son perçu devient de plus en plus grave (plus basses fréquences).

La fréquence Doppler en provenance du sang qui circule dans une artère dépend de la fréquence de transmission de la sonde (f_i), de la vitesse de propagation (célérité)¹²⁴ des ultrasons qui traversent les tissus du cerveau ($c = 1\,540$ m/sec), de la vitesse du mouvement du sang (V_s) dans les vaisseaux et du cosinus de l'angle θ entre le parcours du faisceau de l'ultrason qui vient en contact avec le sang et la direction du flot sanguin. Cet angle est appelé l'angle d'insonification. Ainsi, l'angle d'insonification changera selon l'orientation de la sonde par rapport à celle du vaisseau. Si le vaisseau sanguin est tortueux, l'angle d'insonification sera altéré. La relation mathématique qui existe entre ces variables est représentée par l'équation suivante :

$$f_d = f_r - f_t = \Delta f = \frac{2 \cdot f_t \cdot V_s \cdot \cos(\theta)}{c} \quad \text{Équation 2}$$

En analysant cette équation, il est possible de déduire que :

- Si la cible est fixe ($V_s = 0$), la fréquence Doppler (f_d) est égale à 0 : la fréquence de retour est alors égale à celle transmise ($f_r = f_t$).
- Si l'onde d'un ultrason (f_i) est émise dans le même axe que le vaisseau sanguin insonifié (l'onde et le vaisseau sont alignés), la fréquence doppler est maximale, parce que $\cos(0) = 1$.
- Mais si l'onde ultrasonore transmise (f_i) est perpendiculaire au vaisseau sanguin insonifié, $\cos(90^\circ) = 0$. Dans cette condition, la fréquence Doppler $f_d = f_r - f_t$ est égale à 0, conséquemment, la fréquence de retour est égale à celle transmise ($f_r = f_t$). Même si le sang circule dans ce vaisseau, le signal est interprété à tort comme s'il provenait d'un tissu fixe ou d'un vaisseau dont le sang est stationnaire ($V_s = 0$).
- Lorsque l'angle θ se situe entre ces extrêmes, il doit être connu pour estimer la vraie valeur de la fréquence Doppler.

De l'équation 2, si l'angle d'insonification du faisceau de l'ultrason qui frappe une artère est connu, il est possible d'estimer la vitesse du sang dans cette artère en déterminant la fréquence Doppler. Il suffit de réarranger l'équation 2 pour visualiser cette relation.

$$V_s = \frac{c f_d}{2 \cdot f_t \cdot \cos(\theta)} \quad \text{Équation 3}$$

Puisque la célérité (c) et la fréquence (f_t) sont *a priori* connues, il est possible de déduire que la vitesse du sang sera proportionnelle en tout temps à la fréquence Doppler calculée avec un système Doppler. Dans un système ultrasons à fréquence pulsée, si, entre deux impulsions de fréquence (f_t) transmises à la vitesse de la fréquence de répétition des impulsions (FRI), la fréquence ultrasonore (f_r) produit par un contact de (f_t) avec les globules rouges en mouvement dans une artère ciblée avait le temps de revenir sur la sonde, en mesurant cette fréquence (f_r), il devient possible de calculer la fréquence Doppler ($f_d = f_r - f_t$). La seule inconnue dans l'équation est alors la valeur de l'angle θ . Avec cette donnée, en appliquant l'équation 3, V_s se calcule de façon précise.

Toutefois, sans la connaissance de cet angle, certains opérateurs ont tendance à considérer sa valeur comme étant égale à 0° . Dans ce cas, le $\cos(0)$ est égal à 1. Or, si cet angle était différent de 0° , il y aurait un risque de sous-estimation de la valeur réelle de V_s . Cette situation risque de se produire lorsque la sonde est fixe sur la tête du patient. Aaslid *et al.* (1984) indiquaient qu'ils devaient fréquemment modifier l'angle ou la position de la sonde pour pouvoir obtenir une fréquence Doppler (f_d) plus élevée provenant de vaisseaux, particulièrement pour les plus profonds, donc les plus éloignés de la sonde. Ces situations suggèrent qu'en profondeur par rapport à la sonde placée sur la

¹²⁴ La vitesse de propagation d'un phénomène ondulatoire est appelée *célérité* (c).

tempe, l'angle d'insonification de l'onde par rapport aux vaisseaux est souvent différent de 0° , rendant difficile l'obtention d'un écho. Ce phénomène est exacerbé lorsque l'angle est supérieur à 60° et qu'en plus le diamètre des vaisseaux est petit (Nicoletto *et al.*, 2009). À noter que le mode Doppler Énergie élimine ce problème.

En calculant $V_s(t)$ pour tous les échos consécutifs à toutes les impulsions émises à la fréquence PRF, il est alors possible d'obtenir la courbe de vitesse du sang dans l'artère insonifiée en fonction du temps V_s . Par exemple, dans l'équation 3, avec $\cos(0)$, en utilisant la fréquence ($f_t = 2$ MHz), pour une fréquence Doppler ($f_d = 2\ 600$ Hz), $V_s = 100$ cm/sec est obtenu. Puisque V_s est toujours proportionnelle à f_d , pour $f_d = 1\ 300$ Hz, $V_s = 50$ cm/sec. Pour $f_d = 260$ Hz, $V_s = 10$ cm/sec. Globalement, avec, $c = 1\ 540$ m/s et $f_t = 2$ MHz, l'équation 3 devient :

$$V_s(\text{cm/sec}) = \frac{0,0385 \times f_d}{\cos(\theta)} \quad \text{Équation 4}$$

À noter qu'en exploration vasculaire la valeur de f_d se situe entre 100 Hz et 20 KHz ce qui, par chance, correspond à une gamme de fréquences perceptibles par l'oreille humaine.

Puisque le flot sanguin dans les artères est pulsatile, le profil de vitesse de l'écoulement sanguin dans les artères varie avec le temps en suivant le rythme cardiaque : à chaque cycle cardiaque, la vitesse augmente durant l'expulsion du sang par la contraction du cœur (la systole) et elle diminue par la suite durant la diastole. Dans certaines conditions, durant la période diastolique, le flot peut même s'inverser. Ces phénomènes peuvent s'observer visuellement avec les techniques Doppler. Il faut préciser qu'avec le mode Doppler couleur, par convention, lorsque le sang se dirige vers la sonde, il est présenté en rouge et lorsqu'il s'éloigne, il est en bleu (Bogdahn *et al.*, 1990; Alexandrov *et al.*, 2007; Topcuoglu, 2012; Bathala *et al.*, 2013).

► Nature des signaux ultrasonores reçus au transducteur

Ce qui vient d'être expliqué pour l'effet Doppler pour la mesure de la vitesse du sang s'applique également à tous les tissus en mouvement (ou stationnaires) dans les organes du corps. Le cerveau ne fait pas exception.

Quand un ultrason est émis par le transducteur, il traverse des régions contenant différents tissus et vaisseaux sanguins, artères, artérioles, capillaires, veines et sang contenu dans ces vaisseaux. Le sang est pratiquement toujours en mouvement, mais certains tissus peuvent également être en mouvement. Par exemple, les parois des artères sont en mouvement durant le cycle cardiaque. En effet, à la suite de la contraction du ventricule gauche du cœur qui propulse du sang dans toutes les artères de l'organisme, un pouls artériel se transmet tout le long des parois des artères en réponse à la pulsation systolique du sang qui circule à l'intérieur. La paroi des artères est donc en mouvement durant chaque cycle cardiaque. C'est ce pouls, qui est perceptible en palpant la carotide dans le cou, l'artère radiale au poignet ou l'artère fémorale à l'aîne. Les tissus en contact avec ces artères bougent également au rythme des pulsations cardiaques. Les ultrasons reçus par le transducteur, en réponse à une insonification d'une zone cérébrale spécifique, sont regroupés selon quatre types de signaux :

- échos provenant de tissus stationnaires;
- échos provenant de tissus en mouvement;
- échos provenant du sang stationnaire;
- échos provenant du sang en mouvement.

Dans le tableau 11, des valeurs typiques de l'étendue des vitesses des signaux des échos provenant du sang et des tissus sont présentées de même qu'une information sur le rapport des amplitudes de ces échos.

Tableau 11 Vitesses sanguines typiques et intensité des signaux échosonographiques*

	Étendue des vitesses	Intensité du signal
Sang	0-600 cm/sec	Faible
Tissus	0-10 cm/sec	40 dB plus élevée que dans le sang

* Données tirées de Hoskins, Martin et Thrush (2010).

Sur la base des données de ce tableau, il est clair que l'amplitude des signaux provenant du sang est extrêmement faible comparativement à celle provenant des tissus, typiquement 40 dB plus faible (10 000 fois). L'étendue des vitesses de 0 à 600 cm/sec est celle que l'on retrouve en général dans les artères des différents organes de l'organisme. La vitesse maximale du flot sanguin dans une artère est d'environ 600 cm/sec (6 m/sec). Elle survient durant la phase systolique du cœur, lorsque la vélocité maximale du myocarde atteint une vitesse au-delà de 10 cm/sec.

En résumé, la fréquence (f_r) due aux échos produits par le flux sanguin est en général de faible amplitude et haute fréquence alors que celle des échos produits par les tissus est de haute amplitude et basse fréquence. Ainsi, afin de mesurer le flux sanguin, la tâche d'un système Doppler est d'isoler les signaux en provenance du sang et d'enlever ceux des échos provenant de tissus stationnaires et de tissus en mouvement. Les principaux développements techniques réalisés depuis les travaux de Aaslid *et al.* (1982) vont dans ce sens. Ils introduisirent donc des fonctions de traitement supplémentaires visant à mieux isoler le flux sanguin. Voici comment Aaslid *et al.* (1982) avait réussi à développer un tel système.

Description sommaire des travaux d'Aaslid et al. (1982)

Cette étude consistait à développer une méthode non invasive transcrânienne pour déterminer les vitesses du flot sanguin dans les artères cérébrales basales. Pour ce faire, Aaslid *et al.* (1982) ont élaboré et mis en œuvre un protocole de mesure des vitesses utilisant l'effet Doppler. Cette étude a été réalisée chez 50 sujets sains âgés de 20 à 65 ans, dont la moyenne d'âge était de 36 ans. Une sonde à ultrasons Doppler a été placée dans la zone temporale. Les auteurs mentionnent que le positionnement exact de la sonde à ultrasons était plutôt critique chez la plupart des sujets. Un signal satisfaisant ne pouvait être obtenu dans une région restreinte, soit une zone de 1 à 5 cm au-dessus l'arc zygomatique en avant de l'oreille (voir la figure 9 déjà présentée). Cette étude a été réalisée avec un appareil Doppler de laboratoire à crénelage (prototype) qui comprenait les éléments suivants :

- fréquence émettrice d'ultrasons : $f(t) = 2$ MHz;
- fréquence de répétition des impulsions (FRI) de 6,8 à 18 KHz;
- durée de chaque impulsion : 10 μ sec, soit 5 périodes à la fréquence de 2 MHz;
- puissance d'émission de 350 mWatts;
- lentille optique focalisée à 5 cm (voir la figure 10 déjà présentée).
- Un filtre passe-haut à 100 Hz, visant à éliminer les fréquences plus basses : à noter que cette fréquence Doppler correspond à la vitesse (V_s) de 3,85 cm/sec, ce qui élimine les échos provenant soit de tissus stationnaires, soit de tissus en mouvement ou encore du sang quasi stationnaire dans un vaisseau;

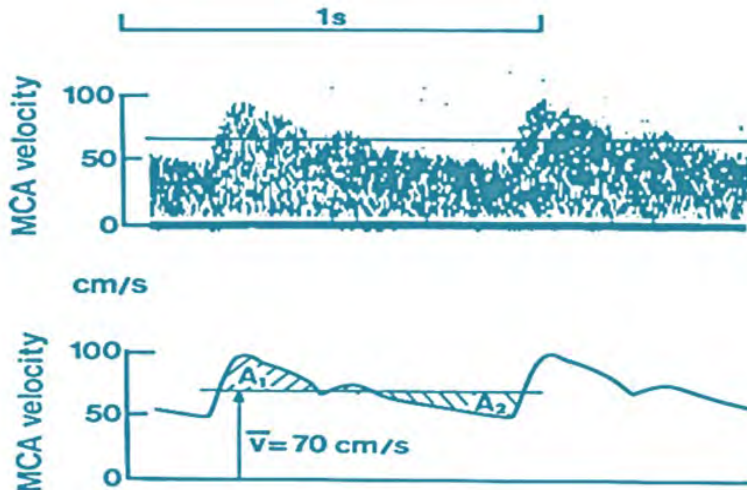
- Un filtre passe-haut qu'ils pouvaient faire varier de 3 400 à 9 000 Hz correspondant respectivement aux vitesses maximales détectables (dérivées de l'équation 3) par le système Doppler entre 130 cm/sec à 346 cm/sec selon l'ajustement choisi. Globalement, ce système permet de mesurer des vitesses entre 3,85 et 346 cm/sec (3,46 m/sec).
- Une plage efficace d'insonification se situant entre 3 et 10 cm de profondeur.

Cette méthode a permis de révéler la variation des vitesses du sang dans les artères cérébrales moyenne (ACM), antérieure (ACA) et postérieure (ACP). Les vitesses moyennes (\pm un écart-type) suivantes obtenues étaient : pour l'ACM (62 ± 12 cm/sec), l'ACA (51 ± 12 cm/sec), et l'ACP (44 ± 11 cm/sec).

À la figure 12, un exemple de résultat obtenu par Aaslid *et al.* (1982) chez un sujet en santé est présenté. Cette figure présente une image enregistrée de la variation de la vitesse de l'écoulement sanguin dans l'ACM durant un cycle cardiaque, calculée à l'aide de la technique Doppler décrite plus tôt. La partie inférieure de cette figure présente la vitesse moyenne calculée à partir de contour des vitesses mesurées. L'onde artérielle produite par la pulsation cardiaque provoque, à son passage, une augmentation locale et transitoire de pression (le « pouls ») ainsi que de vitesse d'écoulement du sang. C'est cette variation de vitesse circulatoire qui est détectée par l'ultrasonographie en mode Doppler et qui détermine la forme du tracé de vitesse circulatoire, avec son accélération systolique et sa modulation postsystolique. La vitesse du flux sanguin dans cette artère croît rapidement en réponse à la pression systolique de la pulsation cardiaque (vitesse pic à 100 cm/sec), suivie d'une phase de décélération qui fait suite au passage de l'onde artérielle qui poursuit sa propagation vers l'aval (Vs pression postdiastolique = 50 cm/sec), avec une vitesse moyenne d'environ 70 cm/sec chez ce sujet.

À noter que, selon l'échelle de temps présentée sur cette figure, la fréquence du rythme cardiaque de cette personne était d'environ 70 pulsations/min.

Figure 12 Représentation graphique de la variation de la vitesse du flot sanguin dans l'artère cérébrale moyenne en fonction du temps ($V_s(t)$)



Les auteurs indiquent qu'ils devaient fréquemment modifier l'angle ou la position de la sonde pour pouvoir obtenir une fréquence Doppler (f_d) satisfaisante en provenance de vaisseaux, particulièrement pour les vaisseaux les plus profonds : soit les plus éloignés de la sonde comme les artères ACA et ACP. En effet, les enregistrements Doppler des vitesses d'écoulement du sang, qui

circulent dans les ACM des 2 hémisphères, ont été observés pour l'ensemble des 50 sujets. Cependant, l'intensité du signal Doppler n'était pas suffisante pour permettre de déterminer la vitesse d'écoulement dans 20 % des cas pour les ACA. Pour les ACP, ce taux d'échec est de 40 %. En regardant la figure 10, il est évident qu'en s'éloignant de la zone focale (située au cylindre), le faisceau d'ondes s'élargit, rendant plus difficile l'insonification d'une artère cérébrale dont le diamètre est généralement inférieur à 4 mm.

Il faut préciser qu'à l'instar des travaux réalisés avec la technique TSCU, les insonifications réalisées par l'équipe de recherche d'Aaslid sont produites à l'aveugle, c'est-à-dire que l'insonification est effectuée sans pouvoir visualiser les vaisseaux et les structures du parenchyme cérébral, ce qui est jugé nécessaire pour générer des résultats objectifs.

► Évaluation de la résistance circulatoire

La présence de pathologies peut conduire à modifier significativement le profil des courbes de vitesse du sang dans les artères, obtenu à l'aide des techniques Doppler. Ces changements peuvent fournir une indication de l'endroit où est situé le problème, soit proximal ou distal, par rapport au site où le signal Doppler est généré. Au cours des années, différentes méthodes ont été développées pour quantifier des changements dans le profil de l'onde.

À partir de la valeur relative de la vitesse systolique (S) et de la vitesse télédiastolique (D) mesurées sur les tracés Doppler, il est possible d'évaluer la résistance circulatoire en aval d'un site d'insonification. Deux indices ont été proposés, soit l'indice de résistance (IR) et l'indice de pulsativité (IP). Des valeurs de normalité ont également été proposées pour ces indices.

► Détermination des indices IR et IP

L'IR, défini par T. Planiol et L. Pourcelot, est égal au rapport de la vitesse systolique maximale (VS) moins la vitesse télédiastolique (VD) sur la vitesse systolique maximale (VS) :

$$IR = (VS - VD) / VS \quad \text{Équation 5}$$

Une valeur de $IR > 0,8$ indique une augmentation de la résistance en aval du site d'insonification (Vaqui *et al.*, 2013).

Il faut prendre l'exemple du profil de vitesse d'un sujet sain tiré de l'étude de Aaslid *et al.* (1982) et présenté à la figure 12. Sachant que $VS = 100$ cm/sec, $VD = 50$ cm/sec.

$$\text{On obtient : } IR = 100 - \frac{50}{100} = 0,5$$

L'IP, défini par R. Gosling, est formé par le rapport de l'amplitude totale, pic-à-pic, du tracé (VS-DD en valeur absolue), sur la moyenne temporelle de la vitesse circulatoire ($V_s(t)$), établie sur un nombre entier de cycles cardiaques.

$$IP = (VS - VD) / (V_s(t)) \quad \text{Équation 6}$$

IP est considéré comme normal pour les valeurs de 0,5 à 1,19 (Vaqui *et al.*, 2013).

Avec l'exemple du sujet présenté plus tôt provenant de l'étude de Aaslid *et al.* (1982), $\overline{V_s(t)} = 70$ cm/sec est obtenue

$$\text{Et : } IP = (100 - 50) / 70 = 0,71$$

À noter que Belpomme *et al.* (2015) concluaient que, dans 50,5 % des cas, l'indice de résistance ainsi que les valeurs de la vitesse de la systolique et de la diastolique de l'artère cérébrale moyenne étaient associées à une hypoperfusion cérébrale dans l'un ou les deux hémisphères, et ce, quel que soit le groupe de patients considéré (données non présentées).

Le but de présenter la façon de déterminer ces indices IP et IR avec les signaux Doppler était de pouvoir vérifier si l'examen réalisé avec la technique TSCU (encéphaloscan) permet de calculer ces indices, ce qui sera présenté ci-dessous.

► Évolution technique depuis les travaux d'Aaslid *et al.* (1982)

Une description très sommaire de l'évolution de ces techniques est fournie ci-dessous :

- Analyse spectrale des signaux analogiques avec des fonctions de Fourier, ce qui permet de distinguer les fréquences en lien avec des vitesses du sang dans les artères de celles provenant de tissus fixes ou mobiles;
- Filtration permettant d'éliminer des artefacts nuisibles :
- En focalisant sur des volumes de quelques mm³ (ex. : 1 x 1 x 1mm³; 2 x 2 x 2mm³) avec des lentilles optiques ou électroniques qui permettent de viser précisément une artère à une profondeur donnée;
- En annulant les échos fixes (ces échos étant les plus forts et les plus gênants) et en conservant l'information sur les échos de cibles mobiles rapides, c'est-à-dire essentiellement ceux réfléchis par le mouvement du sang, ceci peut se faire par filtration électronique avec les systèmes récents;
- Méthodes d'imagerie utilisant la technique dite « mode couleur », qui permettent d'obtenir en chaque point d'une image échotomographique en deux dimensions (échotomographie), une information visuelle sur la position réelle des vaisseaux et sur la vitesse du flot sanguin, ainsi que de les représenter à l'écran suivant une échelle de couleur correspondant aux différentes vitesses et à leur direction s'approchant ou s'éloignant de la sonde émettrice de l'onde ultrasonore (le transducteur).
- Finalement, le « mode énergie », qui utilise certaines propriétés de la fonction d'autocorrélation décalées dans le temps, soit les fonctions de l'onde transmise par rapport à celle reçue. Cette fonction permet de calculer la valeur de l'énergie d'un écho dont la caractéristique est de montrer l'ensemble des flux sanguins, leurs directions par rapport à la sonde (avec un code couleur), et ce, indépendamment de la vitesse du flot sanguin. La sensibilité de ce mode est plus grande que celle du mode Doppler couleur permettant de voir des flux capillaires, car les cibles mobiles dont les échos sont très faibles et proches du bruit électronique restent visibles avec cette technique. En revanche, en mode Doppler couleur, il est difficile de mesurer la fréquence des signaux faibles.

Un comité international d'experts a été mis sur pied pour établir des lignes directrices pour l'utilisation des techniques transcrâniennes (TCD) afin de s'assurer du maintien des compétences des utilisateurs ainsi que de la performance des équipements écho-dopplers (Alexandrov *et al.*, 2007). Dans cet article, pour faciliter l'interprétation des résultats des tests réalisés avec ces techniques, les experts de ce comité présentent une synthèse des valeurs attendues chez les sujets normaux, adultes et enfants, des vitesses des artères cérébrales qui prennent leur origine à partir du polygone de Willis, et fournissent des données sur la profondeur et la direction du sang dans ces vaisseaux par rapport à la position de la sonde. Les personnes intéressées peuvent se référer aux données des tableaux 1 et 2 de cet article.

Globalement, avec l'ultrasonographie en mode Doppler, que l'émission soit continue ou pulsée, qu'elle soit ou non couplée à l'échotomographie, qu'elle produise de simples tracés des sonogrammes ou des images en couleur, elle ne renseigne que sur un seul paramètre circulatoire : la vitesse d'écoulement du sang.

Tomosphygmographie cérébrale ultrasonore (TSCU)

► **Définition et introduction de la technique TSCU**

La TSCU est définie comme suit dans les publications Lajoix, Bechonnet et Lepetit, 1983; Parini *et al.*, 1984; Lemoine, 1985; Texier *et al.*, 1986 : « c'est la pulsatilité cérébrale par ultrasons qui explore des zones fonctionnelles alimentées par différents systèmes artériels ».

Lors de la conception de cette nouvelle technique d'exploration fonctionnelle cérébrale, ses inventeurs, Lepetit et Chanchole *et al.* (1976), l'avaient baptisé « captage centimétrique ultrasonore de la pulsatilité cérébrale ». Ils introduisaient cette technique comme suit :

Parmi les explorations fonctionnelles non traumatisantes de l'encéphale, peut maintenant prendre place à côté de l'EEG une autre technique permettant de recueillir de manière graphique la pulsatilité ultrasonore du cerveau par zones centimétriques. Elle est un complément de l'EEG, car elle vise, non plus à explorer la fonction électrique, mais à compléter cette information par le recueil d'autres données dynamiques à partir de l'état vasculaire et des modifications de densités tissulaires du cerveau.

Le captage centimétrique ultrasonore est réalisé à l'aide d'un appareil, l'*Echo Pulsatile Monitor*, destiné à l'analyse dynamique du signal échographique recueilli après réflexion par les structures crâniennes et intracrâniennes. Il extrait de ce signal la modulation engendrée par les modifications des structures sous l'action du flux sanguin, et ce, centimètre par centimètre, c'est-à-dire qu'il réalise une véritable tomographie pulsatile centimétrique au travers de l'encéphale.

Un système de trois sommations permet des comparaisons, en tout ou en partie, des deux hémisphères, les zones à comparer étant sélectionnées à l'aide d'un jeu de 16 interrupteurs à trois positions, chaque interrupteur correspondant à un centimètre. L'ensemble des signaux résultants est recueilli sur un enregistreur graphique ($A = f(t)$).

Les échos pulsatiles hémisphériques intracrâniens sont recueillis lorsque la sonde est placée en position sus-auriculaire conventionnelle, mais peuvent être perçus lorsque la sonde est placée un peu plus en avant en position plétagienne haute ou posée sur la région mastoïdienne ou placée sur la région temporale antérieure. Le captage centimétrique ultrasonore permet de recueillir chez les sujets normaux des courbes pulsatiles hémisphériques (hémisommation de 8 canaux centimétriques pour chaque hémisphère) et une pulsatilité zonale centimétrique donnant des images différentes selon les zones cérébrales enregistrées :

- pulsatilité des zones corticales de faible amplitude;
- pulsatilité de la zone sylvienne, généralement ample et très marquée;
- pulsatilité de la substance blanche, généralement beaucoup moins marquée;
- pulsatilité des structures médianes et paramédianes, avec importante pulsatilité de l'écho médian (3^e ventricule).

► Aperçu technique de la TSCU

La TSCU consiste en la détection du pouls cérébral au moyen de deux sondes à ultrasons émettrices-réceptrices, placées chacune en position supraauriculaire, perpendiculaire au plan sagittal du crâne. Ainsi, une sonde explore l'hémisphère droit et l'autre, l'hémisphère gauche. Un dispositif émetteur engendre des trains d'impulsions excitatrices : les sondes émettent à la fréquence de 2 MHz en régime pulsé. Entre les impulsions, un dispositif amplificateur et correcteur de gain recueille le signal échographique. Le gain est augmenté suivant la profondeur de la zone explorée pour compenser l'atténuation des échos par les tissus. Un module de traitement extrait au moyen de la modulation des signaux reçus les échos engendrés par la poussée systolique cardiaque. Un filtre permet la restitution de la modulation à partir des valeurs échantillonnées à la fréquence de récurrence des émissions ultrasonores : la (FRI) n'est pas précisée. Un séquenceur permet l'enregistrement automatique de tous les centimètres successifs jusqu'à une profondeur choisie pendant un temps prédéterminé. Les données collectées sont enregistrées et présentées sous forme graphique.

► Zones cérébrales explorées

La méthode utilisée est de faire l'enregistrement du pouls cérébral zone par zone, en procédant de la surface vers la profondeur. Des « couches » de deux millimètres d'épaisseur sont explorées. À l'intérieur d'une couche, le pouls est détecté sous forme d'une variation du retour ultrasonore à la source. La sommation de cinq couches consécutives de 2 mm d'épaisseur permet de générer un pulsogramme pour chaque zone d'un centimètre d'épaisseur. La technique explore chaque hémisphère à partir du centimètre le plus proche de la surface du crâne (cm 3; cortex) jusqu'au cm 9 qui correspond aux structures profondes, vertébro-basilaires. Un 10^e cm est parfois exploré, en cas de déviation de la ligne médiane ou présence d'un gros crâne. La position de la sonde dirige le faisceau ultrasonore en zone diencephalique. Cette position, en plus d'explorer les zones irriguées par l'artère sylvienne (artère cérébrale moyenne), soit les cm 3 à 7, permet de saisir un pouls cérébral profond (cm 8 + 9) qui dépend du système vertébro-basilaire (VB) (Parini *et al.*, 1984); Lemoine, 1985). Ces auteurs précisent qu'une atteinte d'une artère vertébrale (traumatique par exemple) fait s'effondrer l'amplitude de la pulsation des cm 8 + 9 de façon homolatérale, sans modifier la pulsatilité sylvienne (cm 3 à 7). Inversement, une thrombose carotidienne complète fait s'effondrer la pulsatilité du territoire sylvien homolatéral (cm 3 à 7), mais respecte les valeurs obtenues en cm 8 + 9.

Parini *et al.* (1984) précisent que le signal obtenu, appelé IP, est exprimé en unités arbitraires d'amplitude et, pour des raisons techniques, seule l'amplitude est utilisée dans la caractérisation du signal. Ils précisent que, de ce fait, il y a une perte des informations contenues dans la forme de la courbe recueillie. Parini *et al.* (1984) et Lemoine (1985) indiquaient que l'unité d'amplitude du signal était fixée arbitrairement à 1 = 5 mm d'amplitude.

COMMENTAIRES

Cette précision mérite d'être commentée. En effet, la mesure de l'amplitude du signal échographique cm par cm indique que l'effet Doppler ($f_d = f_r - f_t$) n'est pas évalué avec la technique TSCU, c'est-à-dire qu'elle ne permet pas de déterminer la vitesse de l'écoulement sanguin dans les artères, ni l'indice de résistance des vaisseaux sanguins (IR) défini par Planiol et L. Pourcelot, ni l'indice de pulsatilité (IP) défini par R. Gosling avec la technique Doppler. La résistance circulatoire augmente lorsque le diamètre du vaisseau diminue (vasoconstriction), et diminue lorsque le diamètre augmente (vasorelaxation), c'est cet IR qui est calculé avec les techniques de l'écho-doppler.

Il est important de préciser que l'IP des vaisseaux sanguins défini par R. Gosling dont il est question ici ne correspond en rien à l'index pulsométrique (IP) défini avec la technique TSCU.

À noter également qu'avec la TSCU la zone latérale insonifiée s'accroît avec la profondeur (voir la figure 10) et reçoit des échos de toute cette zone. Cette approche ne permet donc pas d'annuler les échos fixes ou lents, soit les échos étant les plus forts en intensité et les plus gênants : ce qui risque de masquer les échos provenant du flux sanguin dont l'intensité est beaucoup plus faible.

Les auteurs de la technique TSCU ont regroupé les différentes zones centimétriques explorées en zones correspondant à la distribution vasculaire cérébrale. Ils indiquent que ces regroupements s'appuient sur des constatations cliniques, des études sur des cadavres et de constatations artériographiques et scannographiques. Les correspondances sont :

- CM3 : zone corticale;
- CM3 + CM4 : zone corticale et sous-corticale;
- CM3 + CM4 + CM5 : zone sylvienne superficielle;
- CM5 + CM6 + CM7 : zone sylvienne profonde;
- CM7 : zone intermédiaire;
- CM3 + CM4 + CM5 + CM6 + CM7 : sylvien global, CMB + CM9 (10) : vertébro-basilaire
- CM (3 à 9) : pulsatilité globale hémisphérique.

Chez l'adulte, les deux premiers centimètres correspondent aux tissus cutanés, sous-cutanés et osseux. Ces zones ne produisent pas d'écho, donc pas d'IP.

À noter que dans les articles de Lepetit et Chanchole *et al.* (1976), de Lajoix *et al.* (1983) et de Texier *et al.* (1986) ainsi que dans la thèse de doctorat de Lemoine (1985), le regroupement sylvien global (CM3 + CM4 + CM5 + CM6 + CM7) était nommé « IP carotidien total », plutôt que « IP sylvien total ». Dans l'article de Belpomme *et al.* (2015), cette zone est nommée « sylvien global », alors que, dans les encéphaloscans réalisés (représentant les histogrammes des IP zonaux du cerveau) pour les patients qui ont participé à cette étude, le terme « IP carotidien total » est utilisé pour cette zone (voir encéphalocan plus loin). Cette information est fournie pour éviter toute confusion dans l'interprétation des encéphaloscans de patients qui seront analysés plus loin. Précisons que de tels encéphaloscans sont disponibles sur la Toile. Il suffit de taper « *Google Encephaloscans Images* », et les images apparaissent.

La figure 13, tirée de Lemoine (1985), montre les différents regroupements des zones centimétriques explorées en zones correspondant à la distribution vasculaire cérébrale correspondant à la distribution vasculaire cérébrale.

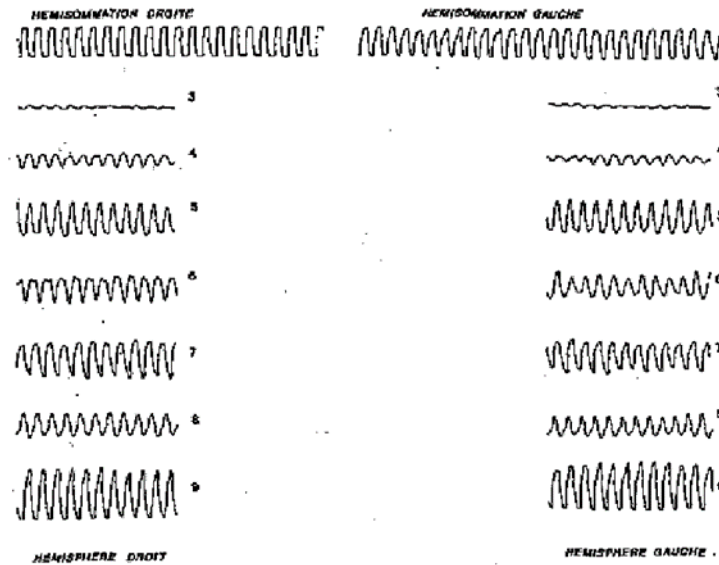
Figure 13 Représentation graphique des regroupements des IP correspondant aux zones cérébrales étudiées avec la TSCU



Tirée de Lemoine (1985).

La figure 14 résume la représentation globale des signaux obtenus chez un sujet normal âgé de 30 ans. Cette figure est présente dans les publications suivantes : Lajoix *et al.* (1983), Parini *et al.* (1984) et Lemoine (1985).

Figure 14 Représentation globale des signaux obtenus avec la TSCU chez un sujet sain âgé de 30 ans



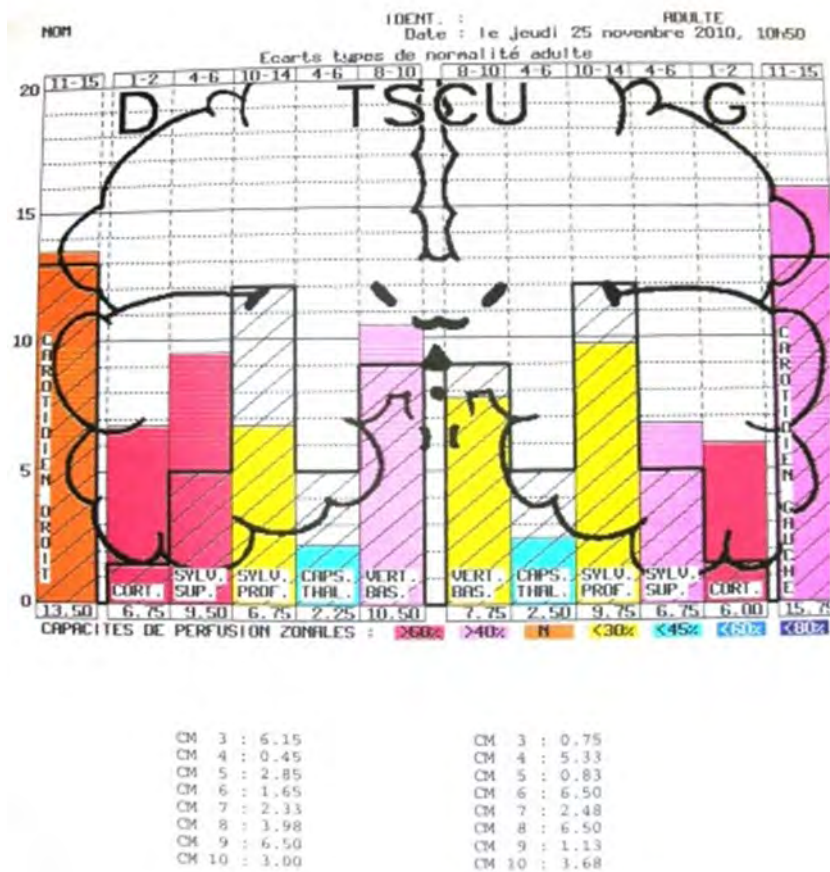
Tirée de Lemoine (1985).

Pour obtenir les IP d'une zone cérébrale spécifique, les amplitudes des IP correspondant aux centimètres de cette zone sont additionnées. Par exemple, pour la zone sylvienne profonde, les amplitudes des cm 5 + 6+ 7 de la figure 14 sont additionnées.

► **Présentation d'un encéphalogramme type réalisé chez les participants de l'étude de Belpomme**

Ci-dessous, un encéphalogramme-type (figure 15) réalisé chez un patient qui a participé à l'étude de Belpomme *et al.* (2015) est présenté. L'ensemble des composantes de l'encéphalogramme est décrit en insistant sur les éléments qui permettent son interprétation : normalité par rapport à anormalité.

Figure 15 Encéphalogramme-type



Tiré de : <http://antennes31.org/premiere-mondiale-scientifique-avec-les-ehs-de-france-la-preuve-des-en/> (6 juin 2016).

En dessous de cette figure, les IP centimétriques obtenus pour chaque hémisphère (cm 3 à cm 9) sont indiqués. Les IP des différentes zones cérébrales décrites plus haut sont représentés par les barres de deux histogrammes séparés l'un de l'autre par le centre de la figure. Les IP de l'hémisphère droit sont présentés, dans l'ordre décrit ci-dessous, à partir de l'extrémité gauche en se dirigeant vers la partie centrale du cerveau et ceux de l'hémisphère gauche, à partir de l'extrémité droite vers la partie centrale.

- $\sum IP(cm3 + cm4 + cm5 + cm6 + cm7)$: carotidien droit/gauche;

- $\sum IP(cm3 + cm4)$: zone corticale et sous-corticale (CORT.);
- $\sum IP(cm3 + cm4 + cm5)$: zone sylvienne superficielle (SYLV. SUP);
- $\sum IP(cm5 + cm6 + cm7)$: zone sylvienne profonde (SYLV. PROF.);
- $IP (cm7)$: zone intermédiaire (CAPS. THAL.);
- $\sum IP(cm8 + cm9 + cm5)$: vertébro-basilaire (VERT. BAS.)

La valeur numérique des IP obtenue pour chaque zone cérébrale étudiée apparaît sous chaque barre.

Les bornes (min.-max.) de l'étendue numérique servant de référence à la normalité des valeurs des IP mesurées dans la cohorte rétrospective de 141 adultes sains sont affichées à l'extrémité de chaque barre des histogrammes (juste au-dessus de la ligne 20) dans la partie supérieure de l'encéphalogramme. Au-dessus de ces valeurs de référence, il faut noter que ces étendues de référence sont nommées *écarts-types de normalité adulte*. La valeur centrale de ces étendues est identifiée dans l'étude de Belpomme *et al.* (2015) comme étant la médiane de la distribution des IP mesurés dans le cerveau de la population de référence. Cette médiane est représentée par un trait noir sur chaque barre des histogrammes (voir la figure 15). Les valeurs médianes indiquées sont identiques pour les deux hémisphères, soit : CAROTDIEN (13); CORT (1,5); SYLV. SUP. (5); SYLV. PROF (12); CAPS. THAL. (5) et VERT. BAS. (9). À remarquer que le signal obtenu est exprimé en unités arbitraires d'amplitude (Parini *et al.* (1984).

Au premier coup d'œil sur ces histogrammes, la présence de plusieurs couleurs (orange, rose, rouge, jaune et bleu) est observée. Un code de diverses couleurs nommé « code de capacité de perfusion zonale » est présenté sous ces histogrammes. Un pourcentage et un signe (<) ou (>) ou (N) est attribué à chaque couleur. De toute évidence, ce code a été établi par le concepteur de l'appareil pour faciliter l'interprétation de l'encéphalogramme. En effet, la couleur assignée à chaque barre de l'histogramme permet de déterminer, d'un seul coup d'œil, la qualité de la pulsativité d'un IP, comparativement à la normalité de l'IP observée dans le groupe de référence, soit une pulsativité normale, une hyperpulsativité ou une hypopulsativité. Ce « code de capacité de perfusion zonale », apparaissant sous la figure, suggère que les IP mesurés chez le sujet à l'étude sont équivalents à un indice de perfusion sanguine de la zone étudiée. Du moins, l'interprétation faite dans l'étude de Belpomme *et al.* (2015) va dans ce sens : manque d'oxygénation dans les zones cérébrales d'hypopulsativité. Voici la description de ce code de couleur :

- La couleur **orange** associée à une zone spécifique correspond à la normalité (N) de la pulsativité de cette zone.
- Les couleurs **rose** ou **rouge** sont utilisées pour indiquer une hyperpulsativité : un IP dont la valeur est 40 % au-dessus de la normale (**rose**), un IP 60 % au-dessus de la normale de 60 % (**rouge**).
- Les couleurs **jaune** ou **bleu** ont été choisies pour indiquer une hypopulsativité d'une zone donnée (IP < 30 % par rapport à la normale, en **jaune**), et IP < 45 %, < 60 % et < 80 % par rapport à la normale sont représentés respectivement en **bleu pâle**, en **bleu modéré** et en **bleu foncé**.

► Analyse des études de Parini *et al.* (1984) et Lemoine (1985)

Texier *et al.* (1986) indiquaient que l'étalonnage du prototype de la TCSU qui existait à cette époque avait été établi en se référant à la normalité définie à partir de 141 sujets étudiés par Parini *et al.* (1984) et Lemoine (1985), ainsi que sur les variations induites par l'inhalation de carbogène à 5 ou à 7 %.

Parini *et al.* (1984) et Lemoine (1985) ont évalué statistiquement la distribution des index pulsométriques cérébraux mesurés dans une population d'adultes (hommes et femmes) en santé. Lemoine (1985) a même établi des bornes de normalité individuelles basées sur la distribution des IP mesurée dans une population de 193 sujets sains.

Ces articles seront décrits et analysés en cherchant à vérifier la valeur des paramètres (moyenne, médiane, étendue des résultats, erreur-type et écart-type) qui définissent la distribution statistique de IP dans cette cohorte rétrospective d'adultes sains qui sert de référence pour l'interprétation individuelle de l'encéphalogramme. La correspondance avec les valeurs de référence de normalité chez l'adulte sain utilisées dans l'interprétation des encéphalogrammes sera vérifiée.

1. Étude de Parini *et al.* (1984)

Dans cette étude, les cerveaux de 141 sujets sains ont été explorés. Cette population se répartit en trois groupes répartis selon l'âge comme suit :

Tableau 12 Répartition des groupes en fonction de l'âge des sujets dans l'étude de Parini *et al.* (1984)

Groupe A	Groupe B	Groupe C
20-30 ans	31-40 ans	41-60 ans
83 sujets	31 sujets	27 sujets dont : 19 âgés de 41 à 50 ans 8 âgés de 51 à 60 ans

La moyenne d'âge n'est pas indiquée, quoique l'on puisse estimer qu'elle est inférieure à 35 ans. Par exemple, en prenant la partie centrale de chaque groupe d'âge (25 ans, 35 ans, 45 ans et 55 ans) et en multipliant ces valeurs par le nombre correspondant de sujets par groupe et en divisant le total par 141 sujets, une moyenne estimée de 32,27 ans est obtenue.

Cette étude rapporte les résultats obtenus en enregistrant, chez des sujets sains, le pouls cérébral de la surface vers la profondeur. La mesure a été réalisée chez un patient couché et immobile. Selon les auteurs, cette condition était suffisante pour éliminer les artéfacts de mouvements et de ventilation. La valeur du signal obtenu (index pulsométrique : IP) est celle de son amplitude moyennée sur une minute d'enregistrement. Les zones explorées pour chaque hémisphère sont :

- cm 3 au repos; Zone corticale
- cm 3 les yeux ouverts; Zone corticale
- cm 3 avec calcul mental; Zone corticale
- cm 3 + 4 CORT ss CORT
- cm 3 + 4 + 5; SYLV. SUP.
- cm 5 + 6+ 7; 8 + 9; SYLV. PROF.
- cm 1 à 7; CAROTIDIEN/SYLVIEEN TOTAL
- cm 3 à 9; HÉMISPHERE TOTAL

Le IP moyen \pm 2 erreurs-types a été déterminé pour chacune des zones étudiées, et ce, dans les trois groupes d'âge à l'étude, séparément. Toutefois, Parini *et al.* (1984) n'ont pas présenté les résultats des IP pour la population globale en regroupant les 3 groupes d'âge (141 sujets). Dans l'étude, les résultats de leurs calculs sont présentés dans 4 tableaux différents (tableaux 1 à 4).

Ci-dessous, la synthèse des données de ces 4 tableaux pour les zones correspondantes à celles analysées avec l'encéphaloscanner est présentée dans les tableaux 13 et 14. Ces données sont comparées avec l'étendue de normalité présentée sur l'encéphalogramme-type (voir la figure 15).

À noter que dans tous les tableaux de l'étude de Parini *et al.* (1984), l'intervalle de confiance sur la moyenne est présenté sur sa forme anglaise ($\bar{m} \pm 2SEM$): mean \pm 2 « standard error of the mean » qui se traduit en français par moyenne \pm 2 erreurs-types : attention de ne pas confondre erreur-type avec écart-type. Ce point important sera expliqué plus loin.

À noter que dans cet article, la médiane de la distribution des IP n'est pas présentée, pas plus que les écarts-types de la distribution globale des IP dans ces groupes, donc seuls les intervalles de confiance sur la moyenne (moy \pm 2 erreurs-types) des IP sont présentés. À noter que dans cette étude les IP des zones intermédiaires (cm 7 des hémisphères droit et gauche) ne sont pas analysés. Donc, dans les tableaux 13 et 14, les données de la moyenne (moy \pm 2 erreurs-types) de cette zone sont tirées de l'étude de Lemoine (1985) basée sur 193 sujets.

Tableau 13 Comparaison des données tirées de l'étude de Parini *et al.* (1984) avec IP de référence de l'encéphalogramme pour l'hémisphère droit

ZONES EXPLORÉES	Valeurs zonales des IP dans Parini <i>et al.</i> (1984) (n = 141)			Encéphalogramme
	HÉMISPHERE DROIT			
	20 à 30 ans (n = 83)	31 à 40 ans (n = 31)	41 à 60 ans (n = 27)	
	Moy \pm 2 erreurs-types (IC 95 % : min. – max.)	Moy \pm 2 erreurs-types (IC 95 % : min. – max.)	Moy \pm 2 erreurs-types (IC 95 % : min. – max.)	
IP carotidien	14,06 \pm 1,16 (12,9 à 15,22)	11,62 \pm 1,37 (11,25 à 13,0)	12,91 \pm 1,73 (11,18 à 14,64)	13 (11 à 15)
IP cortico-ss-cortical	1,88 \pm 0,41 (1,47 à 2,29)	1,45 \pm 0,22 (1,23 à 1,67)	1,47 \pm 0,56 (0,91 à 2,03)	1,5 (1 à 2)
IP sylvien superficiel	5,11 \pm 1,12 (4,99 à 5,23)	4,23 \pm 0,70 (3,53 à 4,93)	4,57 \pm 0,80 (3,77 à 5,37)	5 (4 à 6)
IP sylvien profond	12,18 \pm 2,67 (9,51 à 14,85)	10,17 \pm 0,64 (9,53 à 10,81)	11,51 \pm 1,63 (9,88 à 13,14)	12 (10 à 14)
IP intermédiaire**	4,54 \pm 0,36** (4,18 à 4,90)**	4,16 \pm 0,60** (3,56 à 4,76)**	4,62 \pm 1,06** (3,56 à 5,68)**	5 (4 à 6)
IP vertébro-basilaire	9,11 \pm 2 (8,11 à 11,11)	8,6 \pm 1,27 (7,33 à 9,87)	7,12 \pm 2,74 (4,38 à 9,86)	9 (8 à 10)

** L'article de Parini *et al.* (1984) ne présentait pas de données pour le cm 7, les données présentées ici sont tirées de Lemoine (1985) avec n = 193.

Tableau 14 Comparaison des données tirées de l'étude de Parini *et al.* (1984) avec IP de référence de l'encéphalogramme pour l'hémisphère gauche

ZONES EXPLORÉES	Valeurs zonales des IP dans Parini <i>et al.</i> (1984) – n = 141			Encéphalogramme
	HÉMISPHERE GAUCHE			
	20 à 30 ans (n = 83)	31 à 40 ans (n = 31)	41 à 60 ans (n = 27)	
	moy ± 2 erreurs-types (IC 95 % : min. – max.)	moy ± 2 erreurs-types (IC 95 % : min. – max.)	moy ± 2 erreurs-types (IC 95 % : min. – max.)	
IP carotidien	14,54 ± 1,06 (13,48 à 15,60)	12,46 ± 1,33 (11,13 à 13,79)	13,03 ± 1,56 (11,47 à 14,59)	13 (11 à 15)
IP cortico-ss-cortical	2,03 ± 0,44 (1,59 à 2,47)	1,74 ± 0,33 (1,41 à 2,07)	1,66 ± 0,64 (1,02 à 2,30)	1,5 (1 à 2)
IP sylvien superficiel	5,36 ± 1,17 (4,19 à 6,53)	4,52 ± 0,63 (3,89 à 5,15)	4,69 ± 0,75 (3,94 à 5,44)	5 (4 à 6)
IP sylvien profond	12,50 ± 2,74 (9,76 à 15,24)	10,75 ± 1,29 (9,46 à 12,04)	11,07 ± 1,45 (9,62 à 12,52)	12 (10 à 14)
IP intermédiaire**	4,70 ± 0,36** (4,34 à 5,06)**	4,32 ± 0,29** (4,03 à 4,61)**	4,29 ± 0,84** (3,45 à 5,13)**	5 (4 à 6)
IP vertébro-basilaire	8,74 ± 1,91 (6,83 à 10,65)	8,95 ± 1,30 (7,65 à 10,25)	8,18 ± 0,86 (7,32 à 9,04)	9 (8 à 10)

** L'article de Parini *et al.* (1984) ne présentait pas de données pour le cm 7, les données présentées ici (moy ± 2 erreurs-types) sont tirées de Lemoine (1985) avec n = 193.

En analysant les données de ces tableaux (13 et 14), il est possible de constater qu'à quelques exceptions près les valeurs des étendues utilisées comme référence avec l'encéphalogramme (min.-max.) sont relativement proches des IC95 % sur la distribution de la moyenne (moy ± 2 erreurs-types¹²⁵) des IP calculées pour les diverses zones dans ces trois groupes d'âge.

2. Étude de Lemoine (1985)

Le but de cette thèse était de déterminer la normalité numérique de la TSCU chez l'humain, basée sur l'analyse statistique de la distribution des IP des zones cérébrales mesurés avec la technique TSCU, chez des adultes des 2 sexes en santé, provenant de la population générale.

La population, étudiée d'octobre 1981 à octobre 1982, est issue :

1. Du personnel hospitalier du CHU Dupuytren : Service de Neurologie, Service de Neurochirurgie, Service d'EEG, Service d'Anesthésie réanimation, Service de Gastro-entérologie, Service de Pédiatrie, Service de Chirurgie orthopédique et traumatologique, Service de Radiologie, Service de Radio vasculaire, Service de Radiothérapie, Service Bio-Médical, Laboratoire de Biochimie, Service Technique et Service de sécurité du CHU.
2. Du personnel municipal de la caserne des Sapeurs-Pompiers.
3. Du personnel des Armées.

¹²⁵ À noter que l'expression (IC95 % : moy ± 2 erreurs-types) est une approximation de l'étendue réelle de cet intervalle de confiance qui, en réalité est égal à (moy ± 1,96 erreur-type).

Lemoine a analysé 260 dossiers dont 193 ont été retenus, soit ceux de 100 femmes et de 93 hommes. Tous les sujets devaient répondre à un questionnaire et passer un EEG. Au terme de cette enquête, 67 dossiers ont été exclus de cette étude dont 40 femmes et 27 hommes (sur les 260 étudiés), car ils ne répondaient pas aux critères de normalité définie en raison :

- de pathologies : 26 sujets avec :
 - antécédents pathologiques ou pathologie;
 - pathologie évolutive;
 - traitement médicamenteux actuel;
- d'un tracé d'EEG non satisfaisant à cause :
 - de l'âge : 14 sujets;
 - d'un nombre insuffisant de sujets dans certaines tranches d'âge, avant 20 ans et après 60 ans;
- de difficultés techniques : 27 sujets, à cause :
 - d'artéfacts sur les tracés d'EEG;
 - d'artéfacts sur les tracés de TSCU.

Les examens EEG et les encéphalogrammes ont été réalisés par le même opérateur chez tous les sujets à l'étude.

À l'instar de l'étude de Parini *et al.* (1984), les sujets à l'étude sont âgés de 20 à 60 ans, et les 193 sujets étudiés sont répartis en trois groupes classés par tranches d'âge. La répartition de la population en fonction de l'âge et du sexe se répartit comme suit (tableau 15) :

Tableau 15 Répartition des groupes en fonction de l'âge des sujets dans l'étude de Parini *et al.* (1984)

Groupe A		Groupe B		Groupe C	
20-30 ans		31-40 ans		41 -60 ans	
125 sujets		41 sujets		27 sujets	
77 hommes	16 femmes	16 hommes	25 femmes	21 hommes	6 femmes

Note : L'âge moyen de la population globale retenue est de 30,33 ± 8,15 ans.

Analyse statistique

L'analyse statistique réalisée par Lemoine (1985) est beaucoup plus complète que celle de Parini *et al.* (1984). Les IP des deux hémisphères ont été explorés pour toutes les zones cérébrales suivantes :

- cm 3 = IP cortical (au repos et lors d'un calcul mental);
- cm 3 + 4 = IP cortico-sous-cortical;
- cm 3 + 4 + 5 = IP sylvien superficiel
- cm 5 + 6 + 7 = IP sylvien profond;
- cm 7 = IP intermédiaire;
- cm 8 + 9 = IP vertébro-basilaire;

- cm 3 à 7 = IP carotidien;
- cm 3 à 9 = IP hémisphérique;
- (cm 8 + 9) droit + (cm 8 + 9) gauche = IF vertébro-basilaire tota;
- (cm 3 à 7) droit + (cm 3 à 7) gauche = IP carotidien total;
- (cm 3 à 9) droit + (cm 3 à 9) gauche = IP hémisphérique total.

Les valeurs des IP obtenus chez les 193 sujets sont présentées intégralement dans cette thèse. Les IC95 % de la moyenne (IC95 % : moy ± 2 erreurs-types) et les IC95 % de la distribution des IP mesurés chez tous les sujets à l'étude (IC95 % : moy ± 2 écarts-types) sont analysés. Ces paramètres sont analysés pour la population totale et selon de l'âge, le sexe et la distribution entre droitiers et gauchers. De multiples comparaisons de moyennes des IP obtenus sont réalisées : comparaisons interhémisphériques en fonction des groupes d'âge, du sexe, des droitiers et des gauchers. La distribution des IP de chaque zone analysée dans la population globale est présentée sous forme d'histogramme, et ce, pour chaque hémisphère. Finalement, sur la base de l'ensemble des IP mesurés dans la population totale, Lemoine détermine des normes individuelles pour chacun des IP, et ce, pour chaque hémisphère, basées sur l'IC95 % des distributions de ces IP, soit IC95 % : moy ± écarts-types. Dans le tableau 16, ces normes individuelles sont présentées et comparées aux étendues de normalité utilisées avec l'encéphaloscanner.

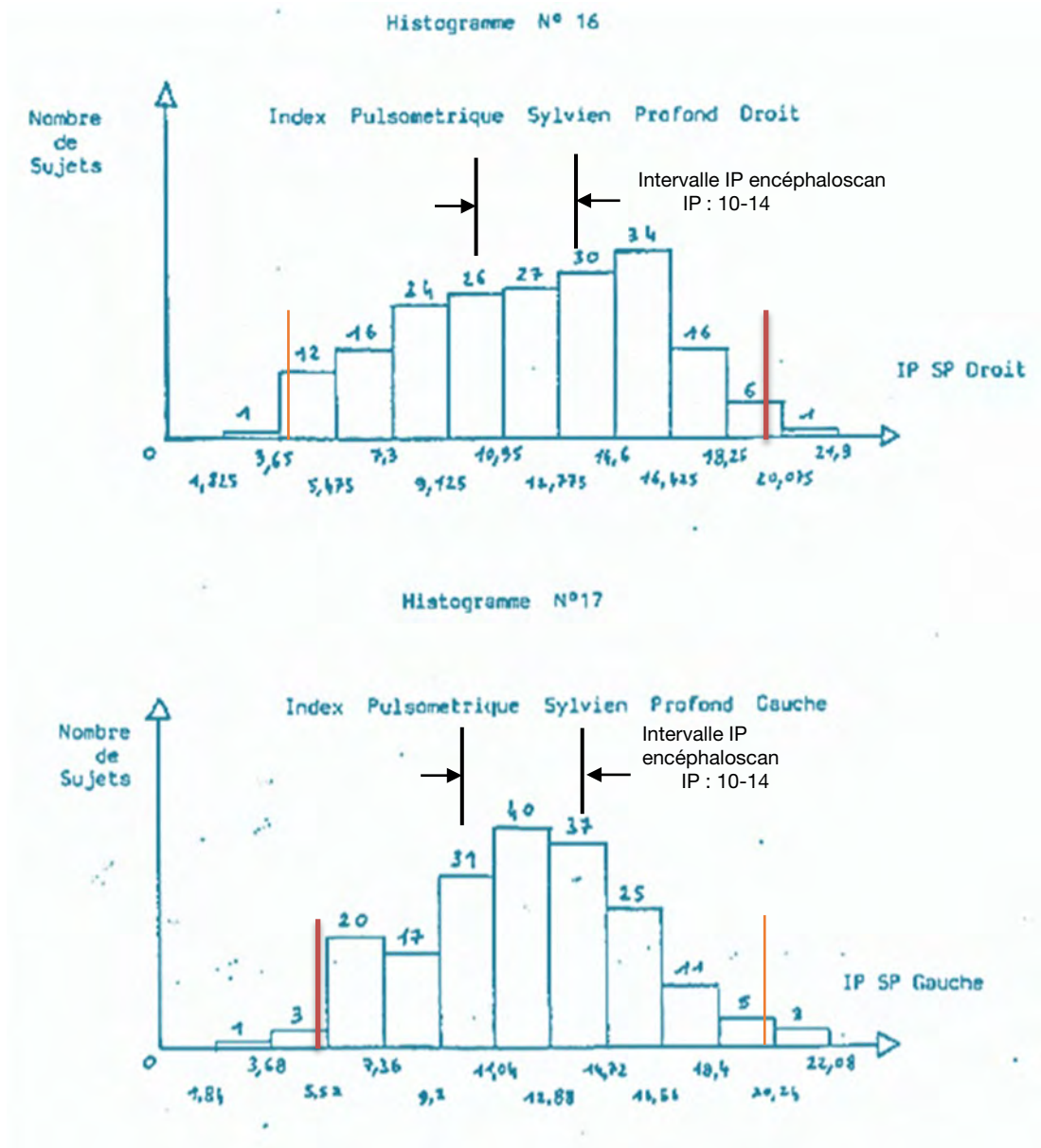
Tableau 16 Comparaison des données de normalité individuelle établies par Lemoine (1985) avec l'étendue des IP de référence de l'encéphaloscanner

ZONES EXPLORÉES	Valeurs zonales des IP (Lemoine, 1985) – n = 193 Étendue de la zone de normalité des IP		Encéphalogramme
	HÉMISPHERE DROIT Moy ± 2 écarts-types (IC 95 % : min. – max.)	HÉMISPHERE GAUCHE Moy ± 2 écarts-types (IC 95 % : min. – max.)	H. droit et gauche Médiane (Étendue)
IP carotidien	13,73 ± 8,74 (4,99 à 22,47)	14,11 ± 8,06 (6,05 à 22,17)	13 (11 à 15)
IP cortico-ss-cortical*	1,69* (0,20 à 4,68)	1,86* (0,35 à 4,50)	1,5 (1 à 2)
IP sylvien superficiel	5,12 ± 4,66 (0,46 à 9,78)	5,31 ± 4,35 (0,96 à 9,66)	5 (4 à 6)
IP sylvien profond	11,88 ± 7,72 (4,16 à 19,60)	12,13 ± 7,10 (5,03 à 19,23)	12 (10 à 14)
IP intermédiaire	4,42 ± 4,02 (0,40 à 8,44)	4,53 ± 3,78 (0,75 à 8,31)	5 (4 à 6)
IP vertébro-basilaire	8,91 ± 5,90 (3,01 à 14,81)	8,82 ± 5,90 (2,92 à 14,72)	9 (8 à 10)

En analysant les données du tableau 16, il est clair que l'étendue des valeurs considérées comme normales pour les IP observés dans cette population adulte (IC95 % : moy ± 2 écarts-types) dépasse largement l'étendue des valeurs de référence de l'encéphaloscanner. En analysant les données de cette thèse de doctorat, il est évident que chez les adultes sains, il existe une grande variation interindividuelle des IP mesurés. Cette variation va bien au-delà de l'étendue présentée dans l'encéphaloscanner. Pour illustrer ce fait, les histogrammes 16, 17, 18 et 19 (tirés de la thèse de Lemoine, 1985) de la distribution des IP pour les zones « sylvienne profonde et intermédiaire » des

deux hémisphères dans cette population de 193 sujets sains sont reproduits à la figure 16, auxquels sont superposées les étendues de référence utilisées sur l'encéphaloscanner.

Figure 16a Histogrammes de la distribution des IP pour les zones « sylvienne profonde » (histogrammes 16 et 17) avec en superposition les étendues de référence utilisées sur l'encéphaloscanner

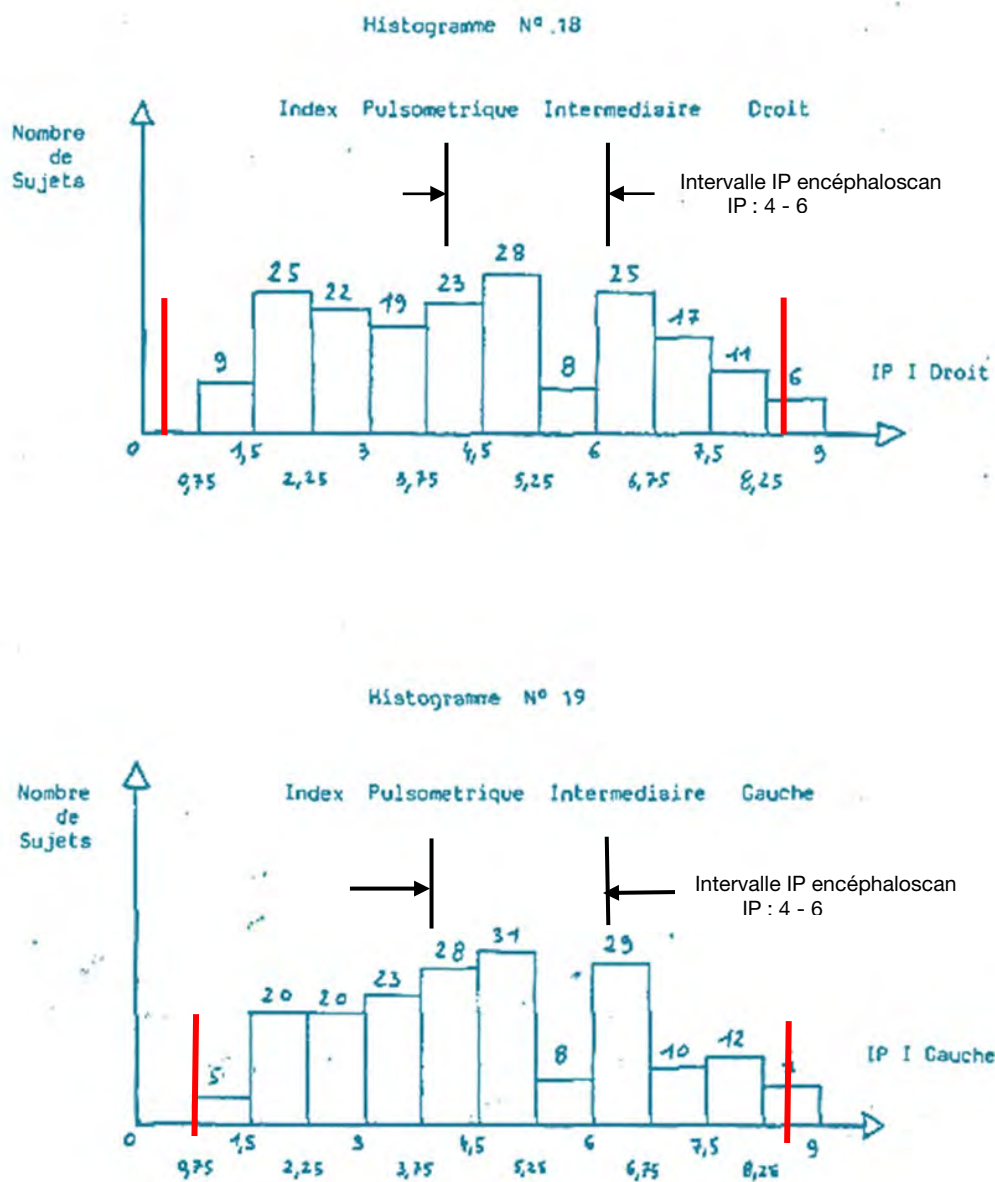


C'est sur la base de ces données que les normes individuelles (moy ± 2 écarts-types en rouge) ont été établies pour l'artère sylvienne profonde :

- de 4,16 à 19,60 pour l'hémisphère droit;
- de 5,03 à 19,23 pour l'hémisphère gauche.

Ces données sont tirées de la thèse de Lemoine (1985).

Figure 16b Histogrammes de la distribution des IP pour les zones « sylvienne (intermédiaire (histogrammes 18 et 19) » avec en superposition les étendues de référence utilisées sur l'encéphaloscanner



C'est sur la base de ces données que les normes individuelles (moy \pm 2 écarts-types, en rouge) ont été établies pour la zone intermédiaire :

- de 0,40 à 8,44 pour l'hémisphère droit;
- de 0,75 à 8,31 pour l'hémisphère gauche.

Ces données sont tirées de la thèse de Lemoine (1985).

En analysant ces figures, il est facile de déduire que l'étendue de normalité couverte par l'encéphalogramme représente une infime partie de celle mesurée chez des sujets sains.

Ci-dessous, aux figures 17 et 18, des encéphalogrammes de sujets qui ont participé à l'étude de Belpomme *et al.* (2015) et que l'on peut trouver sur la Toile sont présentés. Le lecteur est invité à comparer les résultats de ces encéphalogrammes avec les valeurs de normalité établies par Lemoine (1985) présentés dans le tableau 16 et avec les données des histogrammes de la figure 16 tirés de cette étude. De façon générale, il est à remarquer que les encéphalogrammes identifiés comme appartenant à des sujets atteints de SICEM (figure 17) rencontrent les critères de normalité pour la quasi-totalité des IP indiqués « zones d'hypopulsatilité », alors que les encéphalogrammes de sujets considérés comme des témoins, montrent plusieurs valeurs de IP en hyperpulsatilité qui se situent en dehors des zones de normalité définies sur la base de IP mesurés chez 193 sujets adultes en santé (Lemoine, 1985).

Dans l'étude de Belpomme, l'analyse porte exclusivement sur des cas « autodéclarés d'hypersensibilité », sans groupe témoin. En statistique, la médiane représente la valeur de l'élément central dans une gamme de valeurs. Ainsi, la moitié (50 %) des valeurs observées sont en dessous de la médiane et l'autre moitié, au-dessus. Dans l'article de Belpomme *et al.* (2015), il est indiqué que 50,4 % des sujets de leur cohorte avaient au moins une valeur de IP en dessous de la médiane. Ce qui implique que 49,6 % des cas ont, soit toutes des valeurs de IP normales, soit en hyperpulsatilité, donc avec des histogrammes similaires à ceux présentés sur la figure 17 et considérés comme des témoins par les auteurs de l'étude.

Figure 17 Encéphalogrammes de sujets témoins

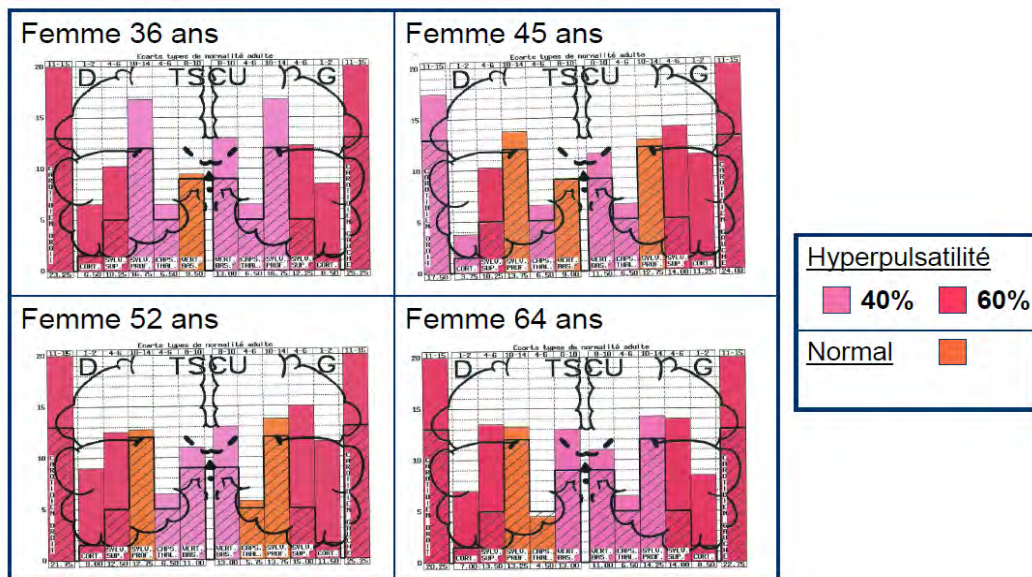


Fig.1 - Contribution du Centre d'imagerie médicale du Dr LEBAR(Paris)

Figure tirée de la Toile en juin 2016 (Fig. 1) sur le site :

http://debouwbioloog.nl/uploads/files/Le_Syndrome_d_Intolerance_aux_Champs_Electromagnetiques_Pr_Belpomme_2011.pdf

Figure 18 Encéphalogrammes de sujets atteints de SICEM

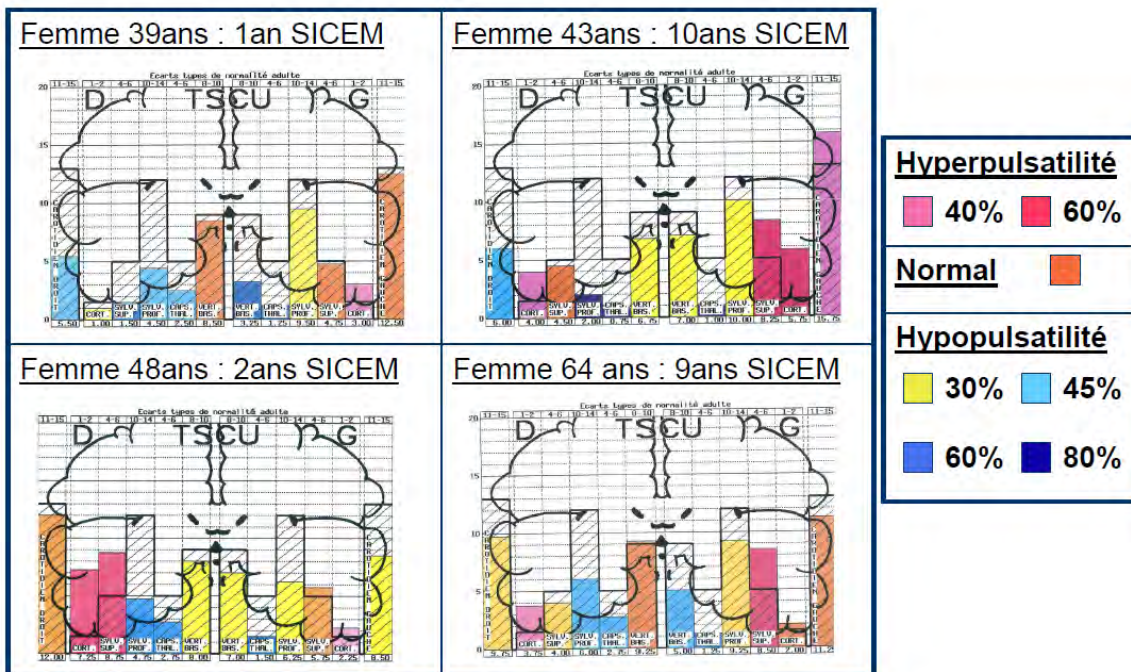


Fig. 2 - Contribution du Centre d'imagerie médicale du Dr LEBAR (Paris)

Figure tirée de la Toile en juin 2016 (Fig. 2) :

http://debouwbioloog.nl/uploads/files/Le_Syndrome_d_Intolerance_aux_Champs_Electromagnetiques_Pr_Belpomme_2011.pdf

► Analyse et discussion sur l'interprétation des mesures de l'encéphaloscanner

À la lumière de ce qui précède, il faut considérer la possibilité que les concepteurs de l'encéphaloscanner aient fait une erreur dans la détermination de l'étendue de normalité des valeurs des IP attendues chez les adultes âgés de 20 à 60 ans. Cette erreur semble provenir de la confusion dans leur interprétation des données présentées dans l'article de Parini *et al.* (1984). En effet, l'analyse suggère que les concepteurs de l'encéphaloscanner ont interprété les intervalles sur la précision de la moyenne des IP (erreur-type) présentées dans l'article de Parini *et al.* (1984) comme étant des intervalles de la dispersion des IP (écart-type). À noter que, selon Belpomme *et al.* (2015), ces données sont tirées de tests réalisés dans la cohorte de 141 sujets en santé qui a servi de référence à la normalité de ce test médical. En réalité, l'analyse des travaux de H. Lemoine, dirigés par l'équipe du CHU de Limoges impliquée dans le développement du test médical, mène à la conclusion que tous les encéphalogrammes de sujets qui ont participé à l'étude publiée par Belpomme *et al.* (2015) se trouvent dans l'étendue des valeurs des IP cérébraux mesurés dans la cohorte de 193 adultes en santé (hommes et femmes âgés de 20 à 60 ans). Selon ces données, les IP des sujets souffrant du syndrome SCM seraient pratiquement tous à l'intérieur de la plage de normalité (moy ± 2 écarts-types) établie par H. Lemoine. D'ailleurs, ces résultats concordent avec les résultats normaux des examens en IRM ou tomographie par émission de positons et l'écho-doppler carotidien de tous les participants de l'étude de Belpomme *et al.* (2015). Il faut rappeler que la normalité de ces examens était un critère exigé pour faire partie de l'étude. Comme l'indiquait Parini *et al.* (1984), il existe une grande variabilité interindividuelle et même intraindividuelle dans les mesures de IP obtenues avec cette technique. À la lumière de cette analyse sur les généralités des « écho-dopplers », et en particulier sur les limites propres à tous les modes d'écho-dopplers, cette variabilité doit être principalement due, d'une part, à la variation de l'épaisseur de l'os du crâne dans la région de la fenêtre temporale et, d'autre part, à la position des sondes sur les tempes droite et gauche du sujet. Comme l'indiquait Aaslid *et al.* (1982), un changement de position de quelques millimètres peut interférer sur les zones insonifiées en profondeur. Ce dernier point peut expliquer que deux encéphalogrammes réalisés chez un même individu en deux temps différents donnent des valeurs de IP cérébraux différentes. Un autre facteur de variation souvent mentionné est le fait que la largeur du crâne n'est pas identique entre personnes, ce qui veut dire que les éléments insonifiés dans le cerveau à une profondeur de 7 cm de la sonde ne sont pas nécessairement les mêmes chez tous les individus, rendant la comparaison entre individus difficile.

L'hypothèse d'une erreur d'interprétation de la normalité par les concepteurs de l'encéphaloscanner s'appuie sur des notions statistiques qui sont résumées ci-dessous.

► Quelques notions statistiques de base utilisées en médecine

Les termes écart-type (standard deviation) et erreur-type de la moyenne (SEM pour « standard error of the mean » en anglais) sont souvent source de confusion en statistique, et particulièrement dans leur utilisation en médecine. La détermination des bornes de la normalité des IP mesurés dans le cerveau d'une population adulte en santé en est un exemple éloquent. Pour cette raison il est important de revenir sur quelques notions statistiques de base utilisées dans les travaux de Parini *et al.* (1984) et Lemoine (1985). Pour aider le lecteur non initié aux statistiques à s'y retrouver, voici comment se différencient ces paramètres, selon que l'on parle de l'échantillon lui-même ou de population dont est issu l'échantillon.

1. Écart-type

On parle d'écart-type (« standard deviation » en anglais) pour une population où un échantillon de sujets provenant de cette population dont toutes les valeurs du paramètre à l'étude sont connues. L'écart-type est un indice de la dispersion de toutes les valeurs mesurées chez les sujets à l'étude.

Dans une distribution de données dispersées autour de la moyenne en suivant une loi normale, également appelée loi gaussienne, environ les deux tiers de toutes les observations se trouvent à l'intérieur d'un écart-type par rapport à la moyenne (le tiers au-dessus et le tiers en dessous) et environ 95 % de toutes les observations sont à plus ou moins 2 écarts-types. En médecine, les bornes de la distribution de la normalité d'un test médical sont définies sur la base de données provenant de sujets en santé dans la population générale. Ces bornes sont généralement établies à ± 2 écarts-types par rapport à la moyenne, ce qui représente 95 % des valeurs observées dans cette population en santé. Par exemple, pour un test diagnostique, si le résultat du test effectué sur une personne se situe dans cet intervalle, le test est considéré comme normal avec un risque d'erreur de 5 %. C'est de cette façon que H Lemoine (1984) a défini les bornes qui permettent de juger de la normalité des sujets au niveau individuel, en utilisant les résultats de 193 adultes (hommes et femmes) âgés de 20 à 30 ans.

2. Erreur-type de la moyenne

L'erreur-type de la moyenne est une mesure de l'importance de l'écart qui peut exister entre l'estimation qu'on va obtenir pour la moyenne du caractère à l'étude dans l'échantillon analysé (ici la moyenne des IP cérébraux chez des adultes travailleurs en santé issus de la population générale) et la vraie valeur de cette moyenne dans la population générale d'où est issu l'échantillon.

Lorsque la moyenne de l'échantillon est calculée en termes statistiques, l'intérêt est de connaître la moyenne de la population à partir de laquelle l'échantillon est issu, plutôt que la moyenne de cet échantillon en particulier. Les données sont généralement recueillies en vue de généraliser à l'ensemble de la population les résultats obtenus à partir des données de l'échantillon, en utilisant la moyenne de l'échantillon et l'erreur-type de cet échantillon comme estimateurs de la moyenne de l'ensemble de la population. Voici une illustration de ce que représente cet estimateur, l'erreur-type. Si, au lieu d'établir la moyenne sur un seul échantillon de n sujets, la moyenne est établie sur des dizaines d'échantillons différents de n sujets en provenance de la même population générale, la moyenne varie d'un échantillon à un autre. La manière dont se distribue la variation de ces valeurs est décrite par la « distribution d'échantillonnage » de toutes les moyennes obtenues de ces échantillons. En statistique, il est possible d'estimer comment cette moyenne varie au moyen de l'écart-type de cette distribution d'échantillonnage, appelé l'erreur-type de la moyenne. Comme l'erreur-type est un type d'écart-type, la confusion est compréhensible. Mais comme nous venons de l'illustrer, contrairement à l'écart-type, l'erreur-type n'est pas une mesure de la variabilité du caractère à l'étude (ici les IP cérébraux).

Toutefois, il existe une relation mathématique entre l'écart-type déterminé par la distribution du paramètre à l'étude (IP) dans l'échantillon de sujets et l'erreur-type de la moyenne de l'échantillon. En effet, l'erreur-type de la moyenne de l'échantillon dépend à la fois l'écart-type et la taille de l'échantillon (n), par la relation suivante : erreur-type = écart-type/la racine carré de la taille de l'échantillon.

+ L'erreur-type de la moyenne (ou SEM pour *standard error of the mean* en anglais) = s/\sqrt{n} où « s » est l'écart-type de la dispersion de l'échantillon.

Cette équation indique que l'erreur-type diminue à mesure que la taille de l'échantillon augmente. En revanche, l'écart-type n'a pas tendance à changer significativement lorsque la taille de l'échantillon augmente¹²⁶. Ainsi, il est évident que si la valeur de l'écart-type des IP mesurés est divisée par $\sqrt{193}$, l'erreur-type est plus petite que si elle est divisée par $\sqrt{141}$ ou $\sqrt{83}$.

Voici la signification de l'intervalle de confiance de la moyenne (IC95 % : moy \pm 2 erreurs-types). Si cette analyse est répétée chez tous les adultes en santé de la population d'où est issu son échantillon, la moyenne réelle se retrouve dans l'IC95 % calculé avec son échantillon. En théorie, lors de la répétition de l'analyse réalisée par Parini *et al.* (1984), avec un échantillon composé du même nombre d'individus adultes en santé puisés dans la population générale, la moyenne obtenue se situe également à l'intérieur de cet intervalle.

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

L'analyse de cette étude soulève plusieurs questions qui tendent à invalider les conclusions soulevées par les auteurs. En effet, il semble assez évident que des erreurs d'unités se soient glissées dans cette étude en ce qui a trait à la concentration plasmatique d'histamine et à celle du métabolite urinaire de la mélatonine, le sulfate de 6-hydroxy-mélatonine (6-OHMS). En effet, l'analyse de la littérature scientifique en lien avec ces molécules suggère que la concentration d'histamine est surestimée par un facteur de 111,5, alors que celle de la 6-OHMS est sous-estimée par un facteur de l'ordre de 1 000.

De plus, l'analyse des résultats du test « tomosphymographie cérébrale ultrasonore informatisée » (TSCU) ou « encéphaloscan » ne permet pas de supporter les conclusions avancées par les auteurs de cette étude, soit que :

- La pulsatilité cérébrale des patients EHS ou SCM serait diminuée ou même complètement abolie dans l'un ou les deux lobes temporaux, *suggérant que le débit sanguin cérébral (DSC) pourrait être spécifiquement diminué ou supprimé dans cette zone du cerveau.*
- La pulsatilité du sang dans le cerveau serait quasi constamment diminuée dans la zone capsulothalamique des lobes temporaux, zone qui comprend le système limbique et le thalamus, correspondant donc à des zones particulièrement vulnérables aux facteurs de stress environnementaux dans le cerveau.
- Le cerveau des sujets EHS et SCM pourrait être la cible principale des CEM ou de SC trouvées dans l'environnement et, que l'hypoperfusion cérébrale et la libération d'histamine subséquente pourraient être les principaux facteurs contribuant aux perturbations de la BHE.

Concernant le test TSCU, les limites techniques de cet appareil et les paramètres utilisés pour établir la normalité dans une population en santé nous amènent à la conclusion qu'il ne devrait plus être utilisé pour ce type de recherche. Il a été démontré que la technique TSCU ne peut mesurer le débit sanguin cérébral. Elle mesure seulement un pouls résultant de la pression pulsée sur les tissus environnants de l'artère cérébrale 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). À part la publication de Belpomme *et al.* (2015), il n'y a pas eu d'autres publications utilisant la technique TSCU depuis 1985. Il faut mentionner que l'appareil utilisé par l'équipe de Belpomme *et al.* (2015), l'encéphaloscan, est un prototype unique qui n'a jamais été commercialisé.

¹²⁶ Altman, D. G.; Martin Bland, J. Statistics Notes. Standard deviations and standard errors. *BMJ*. <http://www.bmj.com/content/bmj/331/7521/903.full.pdf>

La grande variabilité interindividuelle observée pour les IP est due principalement à la position de la sonde et l'épaisseur de l'os crânien sous celle-ci. En effet, avec l'échographie transcrânienne moderne (qui utilise la technique de mesure du flot sanguin développée par Aaslid *et al.* (1982), tous les auteurs qui ont exploré l'hémodynamique du cerveau à travers l'os temporal et ceux qui ont publié des revues de ces études considèrent que l'os est probablement le facteur le plus limitant pour toutes les techniques ultrasonores transcrâniennes. En général, chez environ 10 % des sujets, l'insonification des vaisseaux cérébraux est impossible et chez un autre 10 %, elle est difficile à réaliser, particulièrement pour les vaisseaux profonds. Ce facteur augmenterait avec l'âge et les femmes seraient plus touchées, en particulier les femmes d'origine africaine. C'est probablement ce qui explique la difficulté chez plusieurs sujets de bien détecter l'IP de la zone capsulothalamique située autour de 7 à 8 cm de profondeur par rapport à la sonde avec ce prototype.

À notre avis, le problème le plus important dans cette étude est l'absence d'un groupe témoin en santé, ajusté pour l'âge et le sexe. 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 encéphaloscanner. En effet, les résultats de ces tests auraient également été anormaux s'ils avaient été appliqués à des individus en santé, ce qui aurait certainement remis en question les résultats obtenus et les conclusions pour 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, ceci ayant pour conséquence une perturbation de la barrière hématoencéphalique (BHE). En fait, il y a probablement un stress oxydant, toutefois l'hypothèse capsulothalamique, c'est-à-dire une ischémie ou une hypoxie dans la zone du système limbique, est rejetée.

Pour les participants à l'étude, cette conclusion est très rassurante. Ils ne sont pas aussi malades que les auteurs de l'étude le suggèrent. À l'exclusion des deux biomarqueurs dont les unités sont erronées (histamine et la 6-OHMS), les sujets chez qui les autres paramètres sont en dehors des zones de normalité pourraient vraisemblablement souffrir d'une légère neuroinflammation comparable à celle observée chez des sujets SCM étudiés par Dantoft *et al.* (2014), de De Luca *et al.* (2010, 2014) et Kimata *et al.* (2014). Cette neuroinflammation est aussi probablement similaire à celle des sujets qui souffrent des syndromes FM, SFC, SSPT et de ceux souffrant de désordres d'origine neuropsychiatrique comme les phobies, le syndrome de somatisation, les troubles anxieux, le trouble panique et la dépression.

Finalement, cette étude ne permet pas d'établir un lien de causalité entre un effet toxique des facteurs environnementaux étudiés et les syndromes SCM ou HES. Cependant, le dysfonctionnement de l'homéostasie de l'organisme de certains de ces sujets doit pouvoir s'expliquer par la présence d'une perturbation au niveau neurobiologique. Les données scientifiques modernes démontrent que les changements neurobiologiques qui induisent les symptômes non spécifiques que les sujets étudiés présentent sont associés à des changements qui modulent la plasticité neuronale.

8.7 Bibliographie

- Aaslid, R., Huber, P., & Nornes, H. (1984). Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *Journal of Neurosurgery*, 60(1), 37-41. <https://doi.org/10.3171/jns.1984.60.1.0037>
- Aaslid, R., Markwalder, T.-M., & 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>
- Adcock, J. J. (2009). TRPV1 receptors in sensitisation of cough and pain reflexes. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 22(2), 65-70. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2008.12.014>
- Aguliar-Valles, A., Kim, J., Jung, S., Woodside, B., & Luheshi, G. N. (2014). Role of brain transmigrating neutrophils in depression-like behavior during systemic infection. *Molecular Psychiatry*, 19(5), 599-606. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.137>
- Alevizos, M., Karagkouni, A., Panagiotidou, S., Vasiadi, M., & Theoharides, T. C. (2014). Stress triggers coronary mast cells leading to cardiac events. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 112(4), 309-316. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.09.017>
- Alexandrov, A. V., Sloan, M. A., Wong, L. K. S., Douville, C., Razumovsky, A. Y., Koroshetz, W. J., ... for the American Society of Neuroimaging Practice Guidelines Committee. (2007). Practice Standards for Transcranial Doppler Ultrasound: Part I-Test Performance. *Journal of Neuroimaging*, 17(1), 11-18. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2006.00088.x>
- Aloe, L., Bracci-Laudiero, L., Alleva, E., Lambiase, A., Micera, A., & Tirassa, P. (1994). Emotional stress induced by parachute jumping enhances blood nerve growth factor levels and the distribution of nerve growth factor receptors in lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(22), 10440-10444. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.22.10440>
- Alvarez, E. O. (2009). The role of histamine on cognition. *Behavioural Brain Research*, 199(2), 183-189. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.12.010>
- Anderson, S. D., Bye, P. T., Schoeffel, R. E., Seale, J. P., Taylor, K. M., & Ferris, L. (1981). Arterial plasma histamine levels at rest, and during and after exercise in patients with asthma: effects of terbutaline aerosol. *Thorax*, 36(4), 259-267.
- Andreazza, A. C., Cassini, C., Rosa, A. R., Leite, M. C., de Almeida, L. M. V., Nardin, P., ... Gonçalves, C. A. (2007). Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research*, 41(6), 523-529. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.07.013>
- Bartha L., Baumzweiger W., Buscher D.S., Callender T., Dahl K.A., Davidoff A., ... Ziem G. (1999). Multiple chemical sensitivity: A 1999 consensus. *Archives of Environmental Health*, 54(3), 147-149.
- Baek, D., & Park, Y. (2013). Association between erythrocyte n-3 polyunsaturated fatty acids and biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with and without depression. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*, 89(5), 291-296. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2013.09.008>
- Bailer, J., Rist, F., Witthöft, M., Paul, C., & Bayerl, C. (2004). Symptom patterns, and perceptual and cognitive styles in subjects with multiple chemical sensitivity (MCS). *Journal of Environmental Psychology*, 24(4), 517-525. <https://doi.org/10.1016/j.jenvp.2004.08.002>

- Bailer, J., Witthöft, M., Paul, C., Bayerl, C., & Rist, F. (2005). Evidence for Overlap Between Idiopathic Environmental Intolerance and Somatoform Disorders: *Psychosomatic Medicine*, 67(6), 921-929. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000174170.66109.b7>
- Baliatsas, C., Van Kamp, I., Lebret, E., & Rubin, G. J. (2012). Idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF): A systematic review of identifying criteria. *BMC Public Health*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-643>
- Bascom, R., Meggs, W. J., Frampton, M., Hudnell, K., Killburn, K., Kobal, G., & Rea, W. (1997). [Om Neurogenic Inflammation: With Additional Discussion of Central and Perceptual Integration of Nonneurogenic Inflammation. *Environmental Health Perspectives*, 105, 7.
- Bathala, L., Mehndiratta, M. M., & Sharma, V. K. (2013). Transcranial doppler: Technique and common findings (Part 1). *Annals of Indian Academy of Neurology*, 16(2), 174-179. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.112460>
- Bayliss, W. M. (1923). *The Vaso-Motor System*. by BAYLISS, SIR WILLIAM M.: Longmans Green, London - Klimas Books, Ltd. Consulté 23 août 2018, à l'adresse <https://www.abebooks.com/Vaso-Motor-System-BAYLISS-SIR-WILLIAM-M/22536465034/bd>
- Bazzichi, L., Rossi, A., Massimetti, G., Giannaccini, G., Giuliano, T., Ciapparelli, A., ... Bombardieri, S. (2007). Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations, 6.
- Bell, I. R., Patarca, R., Baldwin, C. M., Klimas, N. G., Schwartz, G. E. R., & 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., & 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). <https://doi.org/10.1515/reveh-2015-0027>
- Black, D. W. (2000). The relationship of mental disorders and idiopathic environmental intolerance. *Occupational Medicine (Philadelphia, Pa.)*, 15(3), 557-570.
- Black, D. W., Okiishi, C., & Schlosser, S. (2001). The Iowa follow-up of chemically sensitive persons. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933, 48-56.
- Black, P. H. (2002). Stress and the inflammatory response: A review of neurogenic inflammation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 16(6), 622-653. [https://doi.org/10.1016/S0889-1591\(02\)00021-1](https://doi.org/10.1016/S0889-1591(02)00021-1)
- Blake, M. J., Gershon, D., Fagnoli, J., & Holbrook, N. J. (1990). Discordant expression of heat shock protein mRNAs in tissues of heat-stressed rats. *The Journal of Biological Chemistry*, 265(25), 15275-15279.
- Bogdahn, U., Becker, G., Winkler, J., Greiner, K., Perez, J., & Meurers, B. (1990). Transcranial Color-Coded Real-time Sonography in Adults. *Stroke* 1990;21:1680-1688, 10.
- Boppana, S. B. (1996). Cytokines in infectious diseases. *The Indian Journal of Pediatrics*, 63(4), 447-452. <https://doi.org/10.1007/BF02905717>
- Borbély, É., Scheich, B., & Helyes, Z. (2013). Neuropeptides in learning and memory. *Neuropeptides*, 47(6), 439-450. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2013.10.012>

- Bornschein, S., Hausteiner, C., Zilker, T., & Förstl, H. (2002). Psychiatric and somatic disorders and multiple chemical sensitivity (MCS) in 264 « environmental patients ». *Psychological Medicine*, 32(8), 1387-1394.
- Brachman, R. A., Lehmann, M. L., Maric, D., & Herkenham, M. (2015). Lymphocytes from Chronically Stressed Mice Confer Antidepressant-Like Effects to Naive Mice. *Journal of Neuroscience*, 35(4), 1530-1538. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2278-14.2015>
- Breslauer, F. (1919). Die Pathogenese der trophischen Gewebsschäden nach der Nervenverletzung. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, 150(1), 50-81. <https://doi.org/10.1007/BF02796922>
- Bruce, A. Ninian. (1913). Vaso-Dilator Axon-Reflexes. *Quarterly Journal of Experimental Physiology*, 6(4), 339-354. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1913.sp000144>
- Bruce, Alexander Ninian. (1910). Über die Beziehung der sensiblen Nervenendigungen zum Entzündungsvorgang. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 63(5), 424-433.
- Bruce, C., Weatherstone, R., Seaton, A., & Taylor, W. H. (1976). Histamine levels in plasma, blood, and urine in severe asthma, and the effect of corticosteroid treatment. *Thorax*, 31(6), 724-729.
- Capuron, L., & 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
- Capuron, L., & Miller, A. H. (2011). Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacology & Therapeutics*, 130(2), 226-238. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.01.014>
- Capuron, L., Schroecksnadel, S., Féart, C., Aubert, A., Higuieret, D., Barberger-Gateau, P., ... Fuchs, D. (2011). Chronic Low-Grade Inflammation in Elderly Persons Is Associated with Altered Tryptophan and Tyrosine Metabolism: Role in Neuropsychiatric Symptoms. *Biological Psychiatry*, 70(2), 175-182. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.12.006>
- Chiu, I. M., von Hehn, C. A., & 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>
- Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(7), 374-381. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>
- Clark, S. M., Pocivavsek, A., Nicholson, J. D., Notarangelo, F. M., Langenberg, P., McMahon, R. P., ... Tonelli, L. H. (2016). Reduced kynurenine pathway metabolism and cytokine expression in the prefrontal cortex of depressed individuals. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 41(6), 386-394. <https://doi.org/10.1503/jpn.150226>
- Bartha L., Baumzweiger W., Buscher D.S., Callender T., Dahl K.A., Davidoff A., ... Ziem G. (1999). Multiple chemical sensitivity: A 1999 consensus. *Archives of Environmental Health*, 54(3), 147-149.
- Chapman, B. P., & 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>

- Copeland, W. E., Shanahan, L., Worthman, C., Angold, A., & Costello, E. J. (2012). Cumulative Depression Episodes Predict Later C-Reactive Protein Levels: A Prospective Analysis. *Biological Psychiatry*, 71(1), 15-21. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.09.023>
- Dankers, W., Colin, E. M., van Hamburg, J. P., & Lubberts, E. (2017). Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Frontiers in Immunology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00697>
- Dantoft, Thomas M, Skovbjerg, S., Andersson, L., Claeson, A.-S., Engkilde, K., Lind, N., ... Hellgren, L. I. (2017). Gene expression profiling in persons with multiple chemical sensitivity before and after a controlled n-butanol exposure session. *BMJ Open*, 7(2), e013879. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013879>
- Dantoft, T.M., Elberling, J., Brix, S., Szecsi, P. B., Vesterhauge, S., & 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>
- Gonçalves, C.-A., Concli Leite, M., & Nardin, P. (2008). Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury. *Clinical Biochemistry*, 41(10-11), 755-763. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2008.04.003>
- Dany, F., Lepetit, J. M., Kim, M., Tapie, P., Christides, C., Gros, J. P., & Rohee, M. (1985). [Pulsatile echography (ultrasonic cerebral tomosphygmography) in carotid and vertebral pathology. Surgical applications]. *Journal Des Maladies Vasculaires*, 10(3), 189-196.
- Davidoff, A. L., Fogarty, L., & Keyl, P. M. (2000). Psychiatric inferences from data on psychologic/psychiatric symptoms in multiple chemical sensitivities syndrome. *Archives of environmental health*, 55(3), 165-175. <https://doi.org/10.1080/00039890009603402>
- De Luca, C., Chung Sheun Thai, J., Raskovic, D., Cesareo, E., Caccamo, D., Trukhanov, A., & 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. <https://doi.org/10.1155/2014/924184>
- 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>
- Dere, E., Zlomuzica, A., De Souza Silva, M. A., Ruocco, L. A., Sadile, A. G., & Huston, J. P. (2010). Neuronal histamine and the interplay of memory, reinforcement and emotions. *Behavioural Brain Research*, 215(2), 209-220. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.12.045>
- De Vlieger, M., & Ridder, H. J. (1959). Use of echoencephalography. *Neurology*, 9(4), 216-223.
- Dietrich, D. E., Hauser, U., Peters, M., Zhang, Y., Wiesmann, M., Hasselmann, M., ... Rothermundt, M. (2004). Target evaluation processing and serum levels of nerve tissue protein S100B in patients with remitted major depression. *Neuroscience Letters*, 354(1), 69-73.
- Donato, R. (2001). S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 33(7), 637-668. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(01\)00046-2](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(01)00046-2)

- Dostal, C. R., Carson Sulzer, M., Kelley, K. W., Freund, G. G., & McCusker, R. H. (2017). Glial and tissue-specific regulation of Kynurenine Pathway dioxygenases by acute stress of mice. *Neurobiology of Stress*, 7, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.02.002>
- Ehrnsperger, M. (1997). Binding of non-native protein to Hsp25 during heat shock creates a reservoir of folding intermediates for reactivation. *The EMBO Journal*, 16(2), 221-229. <https://doi.org/10.1093/emboj/16.2.221>
- Eis, D., Helm, D., Mühlhous, 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>
- Eriksen, H. R., & Ursin, H. (2004). Subjective health complaints, sensitization, and sustained cognitive activation (stress). *Journal of Psychosomatic Research*, 56(4), 445-448. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00629-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00629-9)
- Elovainio, Marko, Aalto, A.-M., Kivimäki, M., Pirkola, S., Sundvall, J., Lönnqvist, J., & Reunanen, A. (2009). Depression and C-reactive protein: population-based Health 2000 Study. *Psychosomatic Medicine*, 71(4), 423-430. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31819e333a>
- Esposito, P., Gheorghe, D., Kandere, K., Pang, X., Connolly, R., Jacobson, S., & Theoharides, T. C. (2001). Acute stress increases permeability of the blood-brain-barrier through activation of brain mast cells. *Brain Research*, 888(1), 117-127. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)03026-2](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)03026-2)
- Etkin, A., & Wager, T. D. (2007). Functional Neuroimaging of Anxiety: A Meta-Analysis of Emotional Processing in PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia. *American Journal of Psychiatry*, 164(10), 1476-1488. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07030504>
- Euteneuer, F., Schwarz, M. J., Hennings, A., Riemer, S., Stapf, T., Selberdinger, V., & 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., & Douglas, S. D. (1997). Substance P as an immune modulator of anxiety. *Neuroimmunomodulation*, 4(1), 42-48. <https://doi.org/10.1159/000097314>
- Ford, D. E., & Erlinger, T. P. (2004). Depression and C-Reactive Protein in US Adults: Data From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Internal Medicine*, 164(9), 1010. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.9.1010>
- Feige, U., Morimoto, R. I., Polla, Y., & Polla, B. (1996). *Stress-Inducible Cellular Responses*. Birkhäuser Basel - Zubal-Books. Consulté à l'adresse <https://www.abebooks.com/Stress-Inducible-Cellular-Responses-Experientia-Supplementum-Volume/22449992063/bd>
- Feige, U., & Polla, B. S. (1994). Hsp70--a multi-gene, multi-structure, multi-function family with potential clinical applications. *Experientia*, 50(11-12), 979-986.
- 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., & 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>

- Ford, D. E., & Erlinger, T. P. (2004). Depression and C-Reactive Protein in US Adults: Data From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Internal Medicine*, 164(9), 1010. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.9.1010>
- Freund, H.-J., & Kapp, H. (1966). Eine Methode zur Registrierung arterieller Pulsationen mittels Ultraschall. *Pflügers Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, 291(3), 268-276. <https://doi.org/10.1007/BF00380583>
- the French Mast Cell Study Group, Georgin-Lavialle, S., Moura, D. S., Salvador, A., Chauvet-Gelinier, J.-C., Launay, J.-M., ... Gaillard, R. (2016). Mast cells' involvement in inflammation pathways linked to depression: evidence in mastocytosis. *Molecular Psychiatry*, 21(11), 1511-1516. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.216>
- Galland, L. (1987). Biochemical abnormalities in patients with multiple chemical sensitivities. *Occupational Medicine (Philadelphia, Pa.)*, 2(4), 713-720.
- Gavva, N. R. (2008). Body-temperature maintenance as the predominant function of the vanilloid receptor TRPV1. *Trends in Pharmacological Sciences*, 29(11), 550-557. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.08.003>
- Gavva, N. R., Treanor, J. J. S., Garami, A., Fang, L., Surapaneni, S., Akrami, A., ... Davar, G. (2008). Pharmacological blockade of the vanilloid receptor TRPV1 elicits marked hyperthermia in humans: *Pain*, 136(1), 202-210. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.01.024>
- Geraciotti, T. D., Carpenter, L. L., Owens, M. J., Baker, D. G., Ekhtator, N. N., Horn, P. S., ... Kinkead, B. (2006). Elevated Cerebrospinal Fluid Substance P Concentrations in Posttraumatic Stress Disorder and Major Depression. *Am J Psychiatry*, 7.
- Leeman, S. E., Ki Chang, M. M., Tregear, G. W., & Niall, H. D. (1975). 3912711. Consulté à l'adresse <http://www.freepatentsonline.com/3912711.html>
- Liukkonen, T., Räsänen, P., Jokelainen, J., Leinonen, M., Järvelin, M.-R., Meyer-Rochow, V. B., & Timonen, M. (2011). The association between anxiety and C-reactive protein (CRP) levels: results from the Northern Finland 1966 birth cohort study. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 26(6), 363-369. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.02.001>
- Lubschez, R. (1950). Chemical Determination Of Histamine In Human Blood, 1950 183.
- Maes, M., Talarowska, M., Gałeczki, P., Anderson, G., & Berk, M. (2015). Mechanisms Underlying Neurocognitive Dysfunctions in Recurrent Major Depression. *Medical Science Monitor*, 21, 1535-1547. <https://doi.org/10.12659/MSM.893176>
- The French Mast Cell Study Group, Georgin-Lavialle, S., Moura, D. S., Salvador, A., Chauvet-Gelinier, J.-C., Launay, J.-M., ... Gaillard, R. (2016). Mast cells' involvement in inflammation pathways linked to depression: evidence in mastocytosis. *Molecular Psychiatry*, 21(11), 1511-1516. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.216>
- Geppetti, P., Materazzi, S., & Nicoletti, P. (2006). The transient receptor potential vanilloid 1: Role in airway inflammation and disease. *European Journal of Pharmacology*, 533(1-3), 207-214. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.12.063>
- Geraciotti, T. D., Carpenter, L. L., Owens, M. J., Baker, D. G., Ekhtator, N. N., Horn, P. S., ... Kinkead, B. (2006). Elevated Cerebrospinal Fluid Substance P Concentrations in Posttraumatic Stress Disorder and Major Depression. *Am J Psychiatry*, 7.

- Gorce, P. (1993). Transcranial Doppler: methodology and indications in 1993. *Annales De Cardiologie Et D'angiologie*, 42(5), A45-55.
- Gray, C. C., Amrani, M., & Yacoub, M. H. (1999). Heat stress proteins and myocardial protection: experimental model or potential clinical tool? *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 31(5), 559-573.
- Gupta, A., & Silman, A. J. (2004). Psychological stress and fibromyalgia : A review of the evidence suggesting a neuroendocrine link. *Arthritis Res Ther*, 6(3), 98.
- Friedland, J. S. (1998). Cytokines in infectious diseases, 32(3), 4.
- Haroon, E., Fleischer, C. C., Felger, J. C., Chen, X., Woolwine, B. J., Patel, T., ... Miller, A. H. (2016). Conceptual convergence: increased inflammation is associated with increased basal ganglia glutamate in patients with major depression. *Molecular Psychiatry*, 21(10), 1351-1357. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.206>
- Harsing, G., Sylvester, E., & Goldiner', P. L. (1986). Determination of Histamine Concentrations Chromatography/Electrochemistry, 5.
- Haumann, K., Kiesswetter, E., Thriel, C., Blaszkewicz, M., & Seeber, A. (2002). Psychophysiological functions of subjects with self-reported multiple chemical sensitivity (sMCS) during experimental solvent exposure. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 204(5-6), 371-373. <https://doi.org/10.1078/1438-4639-00113>
- Hausteiner, C., Bornschein, S., Bickel, H., Zilker, T., & Förstl, H. (2003). PSYCHIATRIC MORBIDITY AND LOW SELF-ATTENTIVENESS IN PATIENTS WITH ENVIRONMENTAL ILLNESS: *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 191(1), 50-55. <https://doi.org/10.1097/00005053-200301000-00009>
- He, J., Hsuchou, H., He, Y., Kastin, A. J., Wang, Y., & Pan, W. (2014). Sleep Restriction Impairs Blood-Brain Barrier Function. *Journal of Neuroscience*, 34(44), 14697-14706. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2111-14.2014>
- Heffner, K. L., Kiecolt-Glaser, J. K., Glaser, R., Malarkey, W. B., & Marshall, G. D. (2014). Stress and anxiety effects on positive skin test responses in young adults with allergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 113(1), 13-18. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.03.008>
- Hetzl, G., Moeller, O., Evers, S., Erfurth, A., Ponath, G., Arolt, V., & Rothermundt, M. (2005). The astroglial protein S100B and visually evoked event-related potentials before and after antidepressant treatment. *Psychopharmacology*, 178(2-3), 161-166. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1999-z>
- Hillert, L., Jovanovic, H., Åhs, F., & Savic, I. (2013). Women with Multiple Chemical Sensitivity Have Increased Harm Avoidance and Reduced 5-HT1A Receptor Binding Potential in the Anterior Cingulate and Amygdala. *PLoS ONE*, 8(1), e54781. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054781>
- Hillert, L., Musabasic, V., Berglund, H., Ciumas, C., & Savic, I. (2007). Odor processing in multiple chemical sensitivity. *Human Brain Mapping*, 28(3), 172-182. <https://doi.org/10.1002/hbm.20266>

- Hetzel, G., Moeller, O., Evers, S., Erfurth, A., Ponath, G., Arolt, V., & Rothermundt, M. (2005). The astroglial protein S100B and visually evoked event-related potentials before and after antidepressant treatment. *Psychopharmacology*, 178(2-3), 161-166. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1999-z>
- Heukelom, R. O., Prins, J. B., Smits, M. G., & G., B. (2006). Influence of melatonin on fatigue severity in patients with chronic fatigue syndrome and late melatonin secretion. *European Journal of Neurology*, 13(1), 55-60. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01132.x>
- Hasselblatt, M., Mooren, F. C., von Ahsen, N., Keyvani, K., Fromme, A., Schwarze-Eicker, K., ... Paulus, W. (2004). Serum S100beta increases in marathon runners reflect extracranial release rather than glial damage. *Neurology*, 62(9), 1634-1636.
- Holst, H., Arendt-Nielsen, L., Mosbech, H., & Elberling, J. (2011b). Increased Capsaicin-induced Secondary Hyperalgesia in Patients With Multiple Chemical Sensitivity: *The Clinical Journal of Pain*, 27(2), 156-162. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181f9d60c>
- Holst, H., Arendt-Nielsen, L., Mosbech, H., Serup, J., & Elberling, J. (2011a). Capsaicin-induced neurogenic inflammation in the skin in patients with symptoms induced by odorous chemicals: Neurogenic inflammation and sensitivity to odorous chemicals. *Skin Research and Technology*, 17(1), 82-90. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0846.2010.00470.x>
- Hoskins, P. R., Martin, K., & Thrush, A. (Éd.). (2010). *Diagnostic ultrasound: physics and equipment* (2nd ed). Cambridge, UK ; New York: Cambridge University Press.
- Howren, M. B., Lamkin, D. M., & Suls, J. (2009). Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 71(2), 171-186. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181907c1b>
- Iwata, M., Ota, K. T., & 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>
- Kadetoff, D., Lampa, J., Westman, M., Andersson, M., & Kosek, E. (2012). Evidence of central inflammation in fibromyalgia — Increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels. *Journal of Neuroimmunology*, 242(1-2), 33-38. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2011.10.013>
- Karshikoff, B., Sundelin, T., & Lasselin, J. (2017). Role of Inflammation in Human Fatigue: Relevance of Multidimensional Assessments and Potential Neuronal Mechanisms. *Frontiers in Immunology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00021>
- Kim, H. J., Kim, J. E., Cho, G., Song, I.-C., Bae, S., Hong, S. J., ... Kim, T.-S. (2009). Associations between anterior cingulate cortex glutamate and γ -aminobutyric acid concentrations and the harm avoidance temperament. *Neuroscience Letters*, 464(2), 103-107. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.07.087>
- McKim, D. B., Niraula, A., Tarr, A. J., Wohleb, E. S., Sheridan, J. F., & Godbout, J. P. (2016a). Neuroinflammatory Dynamics Underlie Memory Impairments after Repeated Social Defeat. *The Journal of Neuroscience*, 36(9), 2590-2604. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2394-15.2016>
- McKim, D. B., Patterson, J. M., Wohleb, E. S., Jarrett, B. L., Reader, B. F., Godbout, J. P., & Sheridan, J. F. (2016b). Sympathetic Release of Splenic Monocytes Promotes Recurring Anxiety Following Repeated Social Defeat. *Biological Psychiatry*, 79(10), 803-813. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.010>

- Kimata, H. (2003a). 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. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2003.01177.x>
- Kimata, Hajime. (2003b). 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. [https://doi.org/10.1016/S0889-1591\(03\)00025-4](https://doi.org/10.1016/S0889-1591(03)00025-4)
- Kimata, Hajime. (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, Hajime. (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>
- Kormos, V., & Gaszner, B. (2013). Role of neuropeptides in anxiety, stress, and depression : From animals to humans. *Neuropeptides*, 47(6), 401-419. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2013.10.014>
- Krogh, A. (1929). THE PROGRESS OF PHYSIOLOGY. *Science (New York, N.Y.)*, 70(1809), 200-204. <https://doi.org/10.1126/science.70.1809.200>
- Lacour, M., Zunder, T., Schmidtke, K., Vaith, P., & Scheidt, C. (2005). Multiple Chemical Sensitivity Syndrome (MCS) – suggestions for an extension of the US MCS-case definition. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 208(3), 141-151. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2005.01.017>
- Laduron, P. M. (1998). Presynaptic receptors: more hetero than auto. *Trends in Pharmacological Sciences*, 19(4), 127-130.
- Lajoix, M., Bechonnet, G., & Lepetit, J. M. (1983). Ultrasonic cerebral tomosphygmography and cerebral perfusion pressure. *Agressologie: Revue Internationale De Physio-Biologie Et De Pharmacologie Appliquees Aux Effets De L'agression*, 24(9), 425-427.
- Laroche, D., Dubois, F., Gérard, J.-L., Lefrançois, C., André, B., Vergnaud, M.-C., ... Bricard, H. (1995). Radioimmunoassay for plasma histamine: a study of false positive and false negative values. *British Journal of Anaesthesia*, 74(4), 430-437. <https://doi.org/10.1093/bja/74.4.430>
- Laroche, D., Dubois, F., Lefran, C., Vergnaud, M. C., Gerard, J. L., Soufarapis, H., ... Bricard, H. (1992). Early biological markers of anaphylactoid reactions occurring, 6.
- Laroche, D., Vergnaud, M.-C., Sillard, B., Soufarapis, H., & Bricard, H. (1991). Biochemical Markers of Anaphylactoid Reactions to Drugs. Consulté à l'adresse <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/pdfaccess.ashx?url=/data/Journals/JASA/931335/>
- Leksell, L. (1956). Echo-encephalography. I. Detection of intracranial complications following head injury. *Acta Chirurgica Scandinavica*, 110(4), 301-315.
- Lembeck, F. (1953). [Central transmission of afferent impulses. III. Incidence and significance of the substance P in the dorsal roots of the spinal cord]. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv Fur Experimentelle Pathologie Und Pharmakologie*, 219(3), 197-213.

- Lemoine, H. (1985). *Thèse: Tomosphygmographie cérébrale ultrasonore (TSCU)*. Université de Limoges, France.
- Lepetit, J. M., Chanchole, S., Dany, A., Ravon, R., Bokor, J., & Pefferkorn, 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)
- Levallois, P., & Dumont, M. (2000). Évaluation De L'excrétion Urinaire De Sulfatoxy Mélatonine Chez Une Population Résidant À Proximité D'une Ligne À 735 Kv-Rapport Final, 125.
- Lipov, E., Kelzenberg, B., Rothfeld, C., & Abdi, S. (2012). Modulation of NGF by cortisol and the Stellate Ganglion Block - is this the missing link between memory consolidation and PTSD? *Medical Hypotheses*, 79(6), 750-753. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.08.019>
- Littlejohn, G. (2015). Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*, 11(11), 639-648. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.100>
- Lewis, T. and Grant, R.T. (1924). Vascular Reactions of the Skin to Injury, Part II. The Liberation of Histamine-like Substance in Injured Skin; the Underlying Cause of Factitious Urticaria and of Wheals Produced by Burning; and Observations upon the Nervous Control of Certain Skin Reactions. *Heart*. 1924; 11: 209
- Lewis, T. (1927). *The blood vessels of the human skin and their response*. Shaw and Sons. London.
- Lorenz, W., Neugebauer, E., & Schmal, A. (1982). Le dosage de l'histamine plasmatique lors de réactions anaphylactoïdes chez le sujet anesthésié. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 1(3), 271-276. [https://doi.org/10.1016/S0750-7658\(82\)80040-3](https://doi.org/10.1016/S0750-7658(82)80040-3)
- Lorenz, W., Seidel, W., Doenicke, A., Tauber, R., Reimann, H. J., Uhlig, R., ... Hamelmann, H. (1974). Elevated plasma histamine concentrations in surgery: causes and clinical significance. *Klinische Wochenschrift*, 52(9), 419-425.
- Lucas, H. J., Brauch, C. M., Settas, L., & Theoharides, T. C. (2006). Fibromyalgia - New Concepts Of Pathogenesis And Treatment_Review, Vol. 19,(no.1,5-9). Consulté à l'adresse <http://mastcellmaster.com/documents/Fibromyalgia-IJIP.pdf>
- Luukinen, H., Jokelainen, J., & Hedberg, P. (2010). The relationships between high-sensitivity C-reactive protein and incident depressed mood among older adults. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 70(2), 75-79. <https://doi.org/10.3109/00365510903410548>
- Ma, T., Hoeffler, C. A., Wong, H., Massaad, C. A., Zhou, P., Iadecola, C., ... Klann, E. (2011). Amyloid -Induced Impairments in Hippocampal Synaptic Plasticity Are Rescued by Decreasing Mitochondrial Superoxide. *Journal of Neuroscience*, 31(15), 5589-5595. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6566-10.2011>
- Machado-Vieira, R., Lara, D. R., Portela, L. V. C., Gonçalves, C. A., Soares, J. C., Kapczinski, F., & Souza, D. O. (2002). Elevated serum S100B protein in drug-free bipolar patients during first manic episode: a pilot study. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 12(3), 269-272.

- Maes, M. (2011). Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(3), 664-675. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.06.014>
- Maes, M., & Rief, W. (2012). Diagnostic classifications in depression and somatization should include biomarkers, such as disorders in the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway. *Psychiatry Research*, 196(2-3), 243-249. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.09.029>
- Maes, M., Anderson, G., Kubera, M., & Berk, M. (2014). Targeting classical IL-6 signalling or IL-6 trans -signalling in depression? *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 18(5), 495-512. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.888417>
- Maes, M., Kubera, M., Mihaylova, I., Geffard, M., Galecki, P., Leunis, J.-C., & Berk, M. (2013). Increased autoimmune responses against auto-epitopes modified by oxidative and nitrosative damage in depression: Implications for the pathways to chronic depression and neuroprogression. *Journal of Affective Disorders*, 149(1-3), 23-29. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.039>
- Maes, M., Mihaylova, I., & Leunis, J.-C. (2006). Chronic fatigue syndrome is accompanied by an IgM-related immune response directed against neopeptides formed by oxidative or nitrosative damage to lipids and proteins. *Neuro Endocrinology Letters*, 27(5), 615-621.
- Maes, M., Galecki, P., Verkerk, R., & Rief, W. (2011a). Somatization, but not depression, is characterized by disorders in the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, indicating increased indoleamine 2,3-dioxygenase and lowered kynurenine aminotransferase activity, 25(4), 22.
- Maes, M., Galecki, P., Chang, Y. S., & Berk, M. (2011b). A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(3), 676-692. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.05.004>
- Maes, M., Mihaylova, I., Kubera, M., & Ringel, K. (2012a). Activation of cell-mediated immunity in depression: Association with inflammation, melancholia, clinical staging and the fatigue and somatic symptom cluster of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 36(1), 169-175. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.09.006>
- Maes, M., Ringel, K., Kubera, M., Berk, M., & Rybakowski, J. (2012b). Increased autoimmune activity against 5-HT: A key component of depression that is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity, and with severity and staging of depression. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 386-392. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.11.016>
- Maes, M., Twisk, F. N. M., Kubera, M., & Ringel, K. (2012c). Evidence for inflammation and activation of cell-mediated immunity in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Increased interleukin-1, tumor necrosis factor- α , PMN-elastase, lysozyme and neopterin. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 933-939. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.09.004>
- Maes, M., Twisk, F. N. M., & Ringel, K. (2012d). 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>

- Maes, M., Kubera, M., Mihaylova, I., Geffard, M., Galecki, P., Leunis, J.-C., & Berk, M. (2013). Increased autoimmune responses against auto-epitopes modified by oxidative and nitrosative damage in depression: Implications for the pathways to chronic depression and neuroprogression. *Journal of Affective Disorders*, 149(1-3), 23-29. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.039>
- Maes, M., Anderson, G., Kubera, M., & Berk, M. (2014). Targeting classical IL-6 signalling or IL-6 trans -signalling in depression? *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 18(5), 495-512. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.888417>
- Maes, M. (2009a). « Functional » or « psychosomatic » symptoms, e.g. a flu-like malaise, aches and pain and fatigue, are major features of major and in particular of melancholic depression. *Neuro Endocrinology Letters*, 30(5), 564-573.
- Maes, M. (2009b). Inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways underpinning chronic fatigue, somatization and psychosomatic symptoms: *Current Opinion in Psychiatry*, 22(1), 75-83. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32831a4728>
- Mahlberg, R., Tilmann, A., Salewski, L., & Kunz, D. (2006). Normative data on the daily profile of urinary 6-sulfatoxymelatonin in healthy subjects between the ages of 20 and 84. *Psychoneuroendocrinology*, 31(5), 634-641. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.01.009>
- McFarlane, A. C., Barton, C. A., Briggs, N., & Kennaway, D. J. (2010). The relationship between urinary melatonin metabolite excretion and posttraumatic symptoms following traumatic injury. *Journal of Affective Disorders*, 127(1-3), 365-369. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.05.002>
- McGovern, J. J., Lazaroni, J. A., Hicks, M. F., Adler, J. C., & Cleary, P. (1983). Food and Chemical Sensitivity: Clinical and Immunologic Correlates. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 109(5), 292-297. <https://doi.org/10.1001/archotol.1983.00800190014004>
- Mayer, M. C., & Meinl, E. (2012). Glycoproteins as targets of autoantibodies in CNS inflammation: MOG and more. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 5(3), 147-159.
- Marchi, N., Cavaglia, M., Fazio, V., Bhudia, S., Hallene, K., & Janigro, D. (2004). Peripheral markers of blood-brain barrier damage. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 342(1-2), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2003.12.008>
- Meggs, W. J. (1993). Neurogenic inflammation and sensitivity to environmental chemicals. *Environmental health perspectives*, 101(3), 234.
- 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.
- Meggs, W. J. (1997). Hypothesis for induction and propagation of chemical sensitivity based on biopsy studies. *Environmental Health Perspectives*, 105(Suppl 2), 473.
- Meggs, W. J., Dunn, K. A., Dunn, K. A., Goodman, P. E., & Davidoff, A. L. (1996). Prevalence and Nature of Allergy and Chemical Sensitivity in a General Population. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 51(4), 275-282. <https://doi.org/10.1080/00039896.1996.9936026>
- Michetti, F., Corvino, V., Geloso, M. C., Lattanzi, W., Bernardini, C., Serpero, L., & Gazzolo, D. (2012). The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress: S100B in biological fluids. *Journal of Neurochemistry*, 120(5), 644-659. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07612.x>

- Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology*, 16(1), 22-34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
- Miura, H., Ozaki, N., Sawada, M., Isobe, K., Ohta, T., & Nagatsu, T. (2008). A link between stress and depression: Shifts in the balance between the kynurenine and serotonin pathways of tryptophan metabolism and the etiology and pathophysiology of depression. *Stress*, 11(3), 198-209. <https://doi.org/10.1080/10253890701754068>
- Miura, M., Hasegawa, N., Noguchi, M., Sugimoto, K., & Touma, M. (2016). The atypical I κ B protein I κ B(NS) is important for Toll-like receptor-induced interleukin-10 production in B cells. *Immunology*, 147(4), 453-463. <https://doi.org/10.1111/imm.12578>
- Moehring, M. A., & Spencer, M. P. (2002). Power M-mode Doppler (PMD) for observing cerebral blood flow and tracking emboli. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 28(1), 49-57. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(01\)00486-0](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(01)00486-0)
- Morris, G., Anderson, G., & Maes, M. (2017). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Hypofunction in Myalgic Encephalomyelitis (ME)/Chronic Fatigue Syndrome (CFS) as a Consequence of Activated Immune-Inflammatory and Oxidative and Nitrosative Pathways. *Molecular Neurobiology*, 54(9), 6806-6819. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0170-2>
- Najjar, S., Pearlman, D. M., Devinsky, O., Najjar, A., & Zagzag, D. (2013). Neurovascular unit dysfunction with blood-brain barrier hyperpermeability contributes to major depressive disorder: a review of clinical and experimental evidence. *Journal of Neuroinflammation*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-142>
- Naqvi, J., Yap, K. H., Ahmad, G., & Ghosh, J. (2013). Transcranial Doppler Ultrasound: A Review of the Physical Principles and Major Applications in Critical Care. *International Journal of Vascular Medicine*, 2013, 1-13. <https://doi.org/10.1155/2013/629378>
- Nautiyal, K. M., Ribeiro, A. C., Pfaff, D. W., & Silver, R. (2008). Brain mast cells link the immune system to anxiety-like behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(46), 18053-18057. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809479105>
- Nicoletto, H. A., & Burkman, M. H. (2009). Transcranial Doppler series part III: interpretation. *American Journal of Electroneurodiagnostic Technology*, 49(3), 244-259.
- Nicoletto, H. A., & Burkman, M. H. (2009). Transcranial Doppler Series Part II: Performing a Transcranial Doppler. *Am J Electroneurodiagnostic Technol*, 15.
- Nordin, S., Martinkauppi, M., Olofsson, J., Hummel, T., Millqvist, E., & Bende, M. (2005). Chemosensory perception and event-related potentials in self-reported chemical hypersensitivity. *International Journal of Psychophysiology*, 55(2), 243-255. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2004.08.003>
- Nordin, S., Millqvist, E., Löwhagen, O., & Bende, M. (2003). The Chemical Sensitivity Scale: Psychometric properties and comparison with the noise sensitivity scale. *Journal of Environmental Psychology*, 23(4), 359-367. [https://doi.org/10.1016/S0272-4944\(03\)00002-1](https://doi.org/10.1016/S0272-4944(03)00002-1)
- Pall, M. L., & Anderson, J. H. (2004). The Vanilloid Receptor as a Putative Target of Diverse Chemicals in Multiple Chemical Sensitivity. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 59(7), 363-375. <https://doi.org/10.3200/AEOH.59.7.363-375>

- Papadopoulou, N., Kalogeromitros, D., Staurianeas, N. G., Tiblalex, D., & 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>
- Papandreou, O., Soldatou, A., Tsitsika, A., Kariyannis, C., Papandreou, T., Zachariadi, A., ... P. Chrousos, G. (2005). Serum S100 β Protein in Children With Acute Recurrent Headache: A Potentially Useful Marker for Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 45(10), 1313-1316. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.00263.x>
- Parini, M., Lepetit, J. M., Dumas, M., Tapie, P., & Lemoine, J. (1984). [Ultrasonic cerebral tomography. Application in 143 healthy subjects]. *Agressologie: Revue Internationale De Physio-Biologie Et De Pharmacologie Appliquees Aux Effets De L'agression*, 25(5), 585-589.
- Pasco, J. A., Nicholson, G. C., Williams, L. J., Jacka, F. N., Henry, M. J., Kotowicz, M. A., ... Berk, M. (2010). Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *British Journal of Psychiatry*, 197(05), 372-377. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.076430>
- Passani, M. B., Giannoni, P., Bucherelli, C., Baldi, E., & Blandina, P. (2007). Histamine in the brain: beyond sleep and memory. *Biochemical Pharmacology*, 73(8), 1113-1122. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.12.002>
- Paus, R., Theoharides, T. C., & Arck, P. C. (2006). Neuroimmunoendocrine circuitry of the 'brain-skin connection'. *Trends in Immunology*, 27(1), 32-39. <https://doi.org/10.1016/j.it.2005.10.002>
- Payan, D. G. (1989). Neuropeptides and inflammation: the role of substance P. *Annual Review of Medicine*, 40, 341-352. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.40.020189.002013>
- Penninx, B. W., Milaneschi, Y., Lamers, F., & Vogelzangs, N. (2013). Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Medicine*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-129>
- Pernow, B. (1983). Substance P. *Pharmacological Reviews*, 35(2), 85-141.
- Profumo, E., Buttari, B., & Riganò, R. (2011). Oxidative stress in cardiovascular inflammation: its involvement in autoimmune responses. *International Journal of Inflammation*, 2011, 295705. <https://doi.org/10.4061/2011/295705>
- Rajdev, S., Hara, K., Kokubo, Y., Mestrlil, R., Dillmann, W., Weinstein, P. R., & Sharp, F. R. (2000). Mice overexpressing rat heat shock protein 70 are protected against cerebral infarction. *Annals of Neurology*, 47(6), 782-791.
- Raison, C. L., Capuron, L., & Miller, A. H. (2006). Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*, 27(1), 24-31. <https://doi.org/10.1016/j.it.2005.11.006>
- Rasch, B., & Born, J. (2013). About Sleep's Role in Memory. *Physiological Reviews*, 93(2), 681-766. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012>
- Reiche, E. M. V., Nunes, S. O. V., & Morimoto, H. K. (2004). Stress, depression, the immune system, and cancer. *The Lancet Oncology*, 5(10), 617-625. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01597-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01597-9)
- Rief, W., & Barsky, A. J. (2005). Psychobiological perspectives on somatoform disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 996-1002. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.03.018>

- Ring, J., & Messmer, K. (1977). Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet (London, England)*, 1(8009), 466-469.
- Rothermundt, M., Arolt, V., & Bayer, T. A. (2001). Review of immunological and immunopathological findings in schizophrenia. *Brain, Behavior, and Immunity*, 15(4), 319-339.
<https://doi.org/10.1006/brbi.2001.0648>
- Ryan, J. A., & Hightower, L. E. (1996). Stress proteins as molecular biomarkers for environmental toxicology. *EXS*, 77, 411-424.
- Sampson, H. A., & Jolie, P. L. (1984). Increased plasma histamine concentrations after food challenges in children with atopic dermatitis. *The New England Journal of Medicine*, 311(6), 372-376. <https://doi.org/10.1056/NEJM198408093110605>
- Santoni, G., Cardinali, C., Morelli, M., Santoni, M., Nabissi, M., & 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>
- Scaccianoce, S., Del Bianco, P., Pannitteri, G., & Passarelli, F. (2004). Relationship between stress and circulating levels of S100B protein. *Brain Research*, 1004(1-2), 208-211.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.01.028>
- Schedlowski, M., Flüge, T., Richter, S., Tewes, U., Schmidt, R. E., & Wagner, T. O. (1995). Beta-endorphin, but not substance-P, is increased by acute stress in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 20(1), 103-110.
- Schell, M. T., Spitzer, A. L., Johnson, J. A., Lee, D., & Harris, H. W. (2005). Heat Shock Inhibits NF-κB Activation in a Dose- and Time-Dependent Manner. *Journal of Surgical Research*, 129(1), 90-93.
<https://doi.org/10.1016/j.jss.2005.05.025>
- Schiavone, S., Jaquet, V., Trabace, L., & Krause, K.-H. (2013). Severe Life Stress and Oxidative Stress in the Brain: From Animal Models to Human Pathology. *Antioxidants & Redox Signaling*, 18(12), 1475-1490. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4720>
- Schreuder, F. H. B. M., Hoeks, A. P. G., & Mess, W. H. (2009). Inadequate Acoustical Temporal Bone Window in Patients with Transient Ischemic Attack or Minor Stroke: Role of Skull Thickness and Bone Density. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 35(7), 1229.
<https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2009.02.001>
- Schroeter, M. L., Abdul-Khaliq, H., Diefenbacher, A., & Blasig, I. E. (2002). S100B is increased in mood disorders and may be reduced by antidepressive treatment. *Neuroreport*, 13(13), 1675-1678.
- Schroeter, M. L., Abdul-Khaliq, H., Krebs, M., Diefenbacher, A., & Blasig, I. E. (2008). Serum markers support disease-specific glial pathology in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 111(2-3), 271-280. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.03.005>

- Schroeter, M. L., Abdul-Khaliq, H., Krebs, M., Diefenbacher, A., & Blasig, I. E. (2009). Neuron-specific enolase is unaltered whereas S100B is elevated in serum of patients with schizophrenia – Original research and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 167(1-2), 66-72. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.01.002>
- Schulpis, K. H., Moukas, M., Parthimos, T., Tsakiris, T., Parthimos, N., & Tsakiris, S. (2007). The effect of alpha-Tocopherol supplementation on training-induced elevation of S100B protein in sera of basketball players. *Clinical Biochemistry*, 40(12), 900-906. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2007.04.010>
- Sedaghat, F., & Notopoulos, A. (2008). S100 protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia*, 12(4), 198-204.
- Sen, J., & Belli, A. (2007). S100B in neuropathologic states: The CRP of the brain? *Journal of Neuroscience Research*, 85(7), 1373-1380. <https://doi.org/10.1002/jnr.21211>
- Silić, A., Karlović, D., & Serretti, A. (2012). Increased inflammation and lower platelet 5-HT in depression with metabolic syndrome. *Journal of Affective Disorders*, 141(1), 72-78. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.02.019>
- Singh, L. K., Pang, X., Alexacos, N., Letourneau, R., & Theoharides, T. C. (1999). Acute Immobilization Stress Triggers Skin Mast Cell Degranulation via Corticotropin Releasing Hormone, Neurotensin, and Substance P: A Link to Neurogenic Skin Disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, 13(3), 225-239. <https://doi.org/10.1006/brbi.1998.0541>
- Skovbjerg, S., Christensen, K. B., Ebstrup, J. F., Linneberg, A., Zachariae, R., & Elberling, J. (2015). Negative affect is associated with development and persistence of chemical intolerance: A prospective population-based study. *Journal of Psychosomatic Research*, 78(5), 509-514. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.02.005>
- Sriram, K., Rodriguez-Fernandez, M., & Doyle, F. J. (2012). A Detailed Modular Analysis of Heat-Shock Protein Dynamics under Acute and Chronic Stress and Its Implication in Anxiety Disorders. *PLoS ONE*, 7(8), e42958. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042958>
- Tanguay, R. M., Wu, Y., & Khandjian, E. W. (1993). Tissue-specific expression of heat shock proteins of the mouse in the absence of stress. *Developmental Genetics*, 14(2), 112-118. <https://doi.org/10.1002/dvg.1020140205>
- Takemura, M., Quarcio, D., Niimi, A., Dinh, Q. T., Geppetti, P., Fischer, A., ... Groneberg, D. A. (2008). Is TRPV1 a useful target in respiratory diseases? *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 21(6), 833-839. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2008.09.005>
- Tausk, F., Elenkov, I., & Moynihan, J. (2008). Psychoneuroimmunology. *Dermatologic Therapy*, 21(1), 22-31. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2008.00166.x>
- Tegeler, C. H., Kremkau, F. W., & Hitchings, L. P. (1991). Color Velocity Imaging: Introduction to a New Ultrasound Technology. *Journal of Neuroimaging*, 1(2), 85-90. <https://doi.org/10.1111/jon19911285>
- ter Braak, J. W. G., & de Vlieger, M. (1965). Cerebral pulsations in echo-encephalography. *Acta Neurochirurgica*, 12(5), 678-694. <https://doi.org/10.1007/BF01404619>

- Texier, J. J., Grunitsky, E., Lepetit, J. M., Lajoix, M., Cognard, J., & Feiss, P. (1986). [Variation in the functional circulatory value measured by ultrasonic cerebral tomosphygmography during the administration of general intravenous anesthesia]. *Agressologie: revue internationale de physiologie et de pharmacologie appliquees aux effets de l'agression*, 27(6), 487-494.
- Theoharides, T. C., Singh, L. K., Boucher, W., Pang, X., Letourneau, R., Webster, E., & 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, Tsilioni, I., Patel, A. B., & Doyle, R. (2016a). Atopic diseases and inflammation of the brain in the pathogenesis of autism spectrum disorders. *Translational Psychiatry*, 6(6), e844-e844. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.77>
- Theoharides, Theoharis 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, Theoharis C., Enakuaa, S., Sismanopoulos, N., Asadi, S., Papadimas, E. C., Angelidou, A., & Alysandratos, K.-D. (2012b). Contribution of stress to asthma worsening through mast cell activation. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 109(1), 14-19. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.03.003>
- Theoharides, Theoharis C., Kempuraj, D., Tagen, M., Conti, P., & 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>
- Theoharides, Theoharis C., Papaliadis, D., Tagen, M., Konstantinidou, A., Kempuraj, D., & 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., & Cochrane, D. E. (2004). Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *Journal of Neuroimmunology*, 146(1-2), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2003.10.041>
- Theoharides, Theoharis C., Stewart, J. M., Panagiotidou, S., & Melamed, I. (2016b). Mast cells, brain inflammation and autism. *European Journal of Pharmacology*, 778, 96-102. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.086>
- Tohgi, H., Abe, T., Yamazaki, K., Murata, T., Ishizaki, E., & Isobe, C. (1999). Alterations of 3-nitrotyrosine concentration in the cerebrospinal fluid during aging and in patients with Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 3.
- Topcuoglu, M. A. (2012). Transcranial Doppler ultrasound in neurovascular diseases: diagnostic and therapeutic aspects. *Journal of Neurochemistry*, 123 Suppl 2, 39-51. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07942.x>
- Torebjörk, H. E., Lundberg, L. E., & LaMotte, R. H. (1992). Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *The Journal of Physiology*, 448(1), 765-780. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1992.sp019069>
- Tracey, I., & Mantyh, P. W. (2007). The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron*, 55(3), 377-391. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.07.012>

- Tran, M. T. D., Arendt-Nielsen, L., Kupers, R., & Elberling, J. (2013). Multiple chemical sensitivity: On the scent of central sensitization. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 216(2), 202-210. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2012.02.010>
- Thuesen, B. H., Cerqueira, C., Aadahl, M., Ebstrup, J. F., Toft, U., Thyssen, J. P., ... Linneberg, A. (2014). Cohort Profile: the Health2006 cohort, research centre for prevention and health. *International Journal of Epidemiology*, 43(2), 568-575. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt009>
- Tsilioni, I., Russell, I. J., Stewart, J. M., Gleason, R. M., & Theoharides, T. C. (2016). Neuropeptides CRH, SP, HK-1, and Inflammatory Cytokines IL-6 and TNF Are Increased in Serum of Patients with Fibromyalgia Syndrome, Implicating Mast Cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 356(3), 664-672. <https://doi.org/10.1124/jpet.115.230060>
- Valentino, R. J., & Van Bockstaele, E. (2008). Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. *European Journal of Pharmacology*, 583(2-3), 194-203. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.062>
- Valkanova, V., Ebmeier, K. P., & Allan, C. L. (2013). CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of Affective Disorders*, 150(3), 736-744. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.004>
- Van Eldik, L. J., & Griffin, W. S. (1994). S100 beta expression in Alzheimer's disease: relation to neuropathology in brain regions. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1223(3), 398-403.
- 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.
- Vidyasagar, A., Wilson, N. A., & Djamali, A. (2012). Heat shock protein 27 (HSP27): biomarker of disease and therapeutic target. *Fibrogenesis & Tissue Repair*, 5(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-5-7>
- Vollert, C., Zagaar, M., Hovatta, I., Taneja, M., Vu, A., Dao, A., ... Salim, S. (2011). Exercise prevents sleep deprivation-associated anxiety-like behavior in rats: Potential role of oxidative stress mechanisms. *Behavioural Brain Research*, 224(2), 233-240. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.05.010>
- Walker, A. K., Kavelaars, A., Heijnen, C. J., & Dantzer, R. (2013). Neuroinflammation and Comorbidity of Pain and Depression. *Pharmacological Reviews*, 66(1), 80-101. <https://doi.org/10.1124/pr.113.008144>
- Wang, Z., Fei, Y., Liu, H., Zheng, S., Ding, Z., Jin, W., ... Yu, Y. (2016). Effects of electromagnetic fields exposure on plasma hormonal and inflammatory pathway biomarkers in male workers of a power plant. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 89(1), 33-42. <https://doi.org/10.1007/s00420-015-1049-7>
- Weber, M. S., Hemmer, B., & Cepok, S. (2011). The role of antibodies in multiple sclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1812(2), 239-245. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.06.009>
- White, D. N. (1992). The early development of neurosonology: III. Pulsatile echoencephalography and Doppler techniques. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 18(4), 323-376. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(92\)90045-C](https://doi.org/10.1016/0301-5629(92)90045-C)

- Wijnhoud, A. D., Franckena, M., van der Lugt, A., Koudstaal, P. J., & Dippel, en D. W. J. (2008). Inadequate Acoustical Temporal Bone Window in Patients with a Transient Ischemic Attack or Minor Stroke: Role of Skull Thickness and Bone Density. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 34(6), 923-929. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2007.11.022>
- Wirth, D., Gustin, P., Drion, P. V., Dessy-Doize, C., & Christians, E. S. (2002). Les protéines de choc thermique (heat shock proteins). I: Classification, structure, fonctions et implications dans les processus pathologiques. *Ann. Méd. Vét.*, 2002, **146**, 201-216 <http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/resume.php?type=fr&id=74>
- Withhöft, M., Gerlach, A. L., & Bailer, J. (2006). Selective attention, memory bias, and symptom perception in idiopathic environmental intolerance and somatoform disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 115(3), 397-407. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.115.3.397>
- Wöbke, T. K., Sorg, B. L., & Steinhilber, D. (2014). Vitamin D in inflammatory diseases. *Frontiers in Physiology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00244>
- Wohleb, E. S., Franklin, T., Iwata, M., & 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>
- Yanai, K., & Tashiro, M. (2007). The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: An insight from human positron emission tomography studies. *Pharmacology & Therapeutics*, 113(1), 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.06.008>
- Yang, K., Xie, G.-R., Hu, Y.-Q., Mao, F.-Q., & Su, L.-Y. (2008). The effects of gender and numbers of depressive episodes on serum S100B levels in patients with major depression. *Journal of Neural Transmission*, 115(12), 1687-1694. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0130-8>
- Yardan, T., Erenler, A. K., Baydin, A., Aydin, K., & Cokluk, C. (2011). Usefulness of S100B Protein in Neurological Disorders. *J Pak Med Assoc*, 61(3), 6.
- Zalli, A., Jovanova, O., Hoogendijk, W. J. G., Tiemeier, H., & Carvalho, L. A. (2016). Low-grade inflammation predicts persistence of depressive symptoms. *Psychopharmacology*, 233(9), 1669-1678. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3919-9>
- Zdravkovic, V., Pantovic, S., Rosic, G., Tomic-Lucic, A., Zdravkovic, N., Colic, M., ... Rosic, M. (2011). Histamine Blood Concentration in Ischemic Heart Disease Patients. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2011/315709>
- Zhang, Y., Leung, D. Y., Richers, B. N., Liu, Y., Remigio, L. K., Riches, D. W., & Goleva, E. (2012). Vitamin D Inhibits Monocyte/macrophage Pro-inflammatory Cytokine Production by Targeting Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphatase-1. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(2), AB146. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.490>
- Zhao, L., Barlinn, K., Sharma, V. K., Tsvigoulis, G., Cava, L. F., Vasdekis, S. N., ... Alexandrov, A. V. (2011). Velocity Criteria for Intracranial Stenosis Revisited: An International Multicenter Study of Transcranial Doppler and Digital Subtraction Angiography. *Stroke*, 42(12), 3429-3434. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.621235>
- Zheng, Z., Kim, J. Y., Ma, H., Lee, J. E., & Yenari, M. A. (2008). Anti-Inflammatory Effects of the 70 kDa Heat Shock Protein in Experimental Stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 28(1), 53-63. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600502>

- Zhornitsky, S., McKay, K. A., Metz, L. M., Teunissen, C. E., & Rangachari, M. (2016). Cholesterol and markers of cholesterol turnover in multiple sclerosis: relationship with disease outcomes. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 5, 53-65. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.10.005>
- Zimmer, D. B., & Van Eldik, L. J. (1989). Analysis of the calcium-modulated proteins, S100 and calmodulin, and their target proteins during C6 glioma cell differentiation. *The Journal of Cell Biology*, 108(1), 141-151. <https://doi.org/10.1083/jcb.108.1.141>

Chapitre 9

**Hypothèse olfactive :
Sensibilité accrue aux stimuli olfactifs ou
dysfonctionnement de structures neuronales
impliquées dans le sens de l'odorat**

Table des matières du chapitre 9

Liste des tableaux.....	467
Liste des figures.....	469
9 Hypothèse olfactive : sensibilité accrue aux stimuli olfactifs ou dysfonctionnement de structures neuronales impliquées dans le sens de l'odorat	471
9.1 Introduction.....	471
9.2 Objectifs.....	475
9.3 Méthodologie.....	475
9.4 Résumé des connaissances actuelles sur le sens de l'odorat.....	475
9.4.1 Problèmes médicaux associés au sens de l'odorat	476
9.4.2 Attributs qui caractérisent la façon dont les odeurs sont perçues.....	477
9.5 Système olfactif	478
9.5.1 Fondements historiques des recherches sur les mécanismes physiologiques qui activent le système olfactif (mode de détection des odeurs), sur son anatomie et son fonctionnement	478
9.5.2 Résumé des connaissances actuelles sur l'anatomie et le fonctionnement du système olfactif (SO)	480
9.5.3 Rôles des principales structures impliquées dans l'odorat.....	489
9.5.4 Particularités du système olfactif	492
9.6 Système trigéminal	494
9.6.1 Détection des stimuli, transduction et transmission au cerveau	494
9.6.2 Structures et fonctionnement.....	494
9.6.3 Activations neuronales des systèmes olfactif et trigéminal par les odeurs unimodales et bimodales chez des sujets sains.....	495
9.6.4 Analyse et commentaires des auteurs du présent rapport.....	496
9.6.5 Activité des structures cérébrales chez les sujets sains durant l'exécution de tâches impliquant un jugement sur les odeurs	497
9.7 Analyse des travaux de recherche en lien avec l'hypothèse olfactive et le syndrome SCM.....	504
9.7.1 Première phase : résumé des recherches réalisées avant l'utilisation de l'imagerie fonctionnelle	505
9.7.2 Deuxième phase : Analyse des études utilisant des techniques d'imagerie fonctionnelle	509
9.8 Études visant à vérifier la possibilité d'une absorption des produits chimiques à faibles concentrations par les voies olfactives.....	546
9.9 Discussion et conclusion.....	562
9.9.1 Première phase : avant l'utilisation des techniques d'imagerie fonctionnelle... 562	
9.9.2 Deuxième phase : analyse des études utilisant des techniques d'imagerie fonctionnelle	563
9.10 Bibliographie.....	572
Annexe 1 Description des diverses techniques d'imagerie fonctionnelle.....	597
Annexe 2 À savoir sur la sérotonine	609

Liste des tableaux

Tableau 1	Termes médicaux associés au sens de l'odorat	476
Tableau 2	Rôles des structures du système olfactif, leurs interrelations et les liens avec les cortex sensoriels associatifs présentés aux figures 4 et 5	489
Tableau 3	Résumé des techniques, des mécanismes et des marqueurs utilisés en imagerie cérébrale fonctionnelle selon les auteurs.....	511
Tableau 4	Différence d'activité cérébrale dans diverses régions du cerveau entre les sujets SCM et les témoins	524
Tableau 5	Mesures de l'activité de la ¹⁸ FDG (moyennes et écarts-types) chez les groupes témoin et SCM durant l'exposition olfactive neutre et l'exposition à la VA (P < 0,01), normalisées à la moyenne d'activité dans le thalamus.....	529
Tableau 6	Calcul de la différence d'activité dans les cortex olfactifs droit et gauche pendant l'exposition à la VA et de la différence d'activité durant l'olfaction neutre	531
Tableau 7	Activité du FDG dans les différentes zones du cerveau durant l'exposition à la VA par rapport au niveau de base chez les témoins et les SCM.....	532
Tableau 8	Diminution de la captation des récepteurs 5-HT _{1A} chez des sujets	546

Liste des figures

Figure 1	Innervation du nerf olfactif (NC-I) et du nerf trijumeau (NC-V).....	472
Figure 2	Représentation graphique de la captation des odeurs dans la cavité nasale par les neurones récepteurs olfactifs (NRO) et transport vers le cerveau de l'influx nerveux induit par ces odeurs	481
Figure 3	Étapes conduisant à la perception d'une odeur et à la réponse de l'organisme.....	485
Figure 4	Représentation graphique des structures du système olfactif, leurs interrelations et les liens avec les cortex sensoriels associatifs des autres sens de l'organisme.....	486
Figure 5	Vue macroscopique de l'anatomie du système olfactif primaire et du cortex orbitofrontal humain.....	487
Figure 6	Système limbique.....	492
Figure 7	Coupe frontale par IRM représentant les principales structures du système limbique	492
Figure 8	Schéma des régions corticales et sous-corticales impliquées dans la perception de stimuli somatosensoriels, leur interconnectivité et leurs voies ascendantes	494
Figure 9	Régions corticales et sous-corticales impliquées dans la perception de stimuli somatosensoriels, leur interconnectivité et leurs voies ascendantes	495
Figure 10	Position du précunéus et du cunéus dans le cerveau.....	518
Figure 11	Plan d'étude de la stimulation.....	528
Figure 12	Réglage expérimental et orientation de canal SPIR	537
Figure 13	Séquence temporelle de la présentation de chaque stimulation en 2013	538
Figure 14	Séquence temporelle de la présentation de chaque stimulation en 2015	539
Figure 15	Séquence temporelle des stimulations de l'expérience d'Azuma <i>et al.</i> (2016).....	541
Figure 16	Diagramme schématique d'un moule de la cavité naso-orale humaine	554
Figure 17	Schéma présentant les altérations neurobiologiques induites par le stress chronique chez les personnes atteintes du syndrome SCM et la polysymptomatologie associée	571

9 Hypothèse olfactive : sensibilité accrue aux stimuli olfactifs ou dysfonctionnement de structures neuronales impliquées dans le sens de l'odorat

9.1 Introduction

L'odorat joue un rôle central dans la vie de tous les jours. Avec la vision et l'ouïe, il permet de surveiller notre environnement, de détecter des situations dangereuses provenant de substances potentiellement toxiques qui pourraient être contenues dans l'air inspiré ou dans de la nourriture avariée. Plus important encore, l'olfaction contribue grandement aux comportements sociaux et émotionnels, en permettant de se remémorer vividement des expériences anciennes jugées agréables ou désagréables (Zald et Pardo, 1997; Zatorre *et al.*, 2000; Royet *et al.*, 2003; Kim *et al.*, 2009; Djordjevic *et al.*, 2012; Patin et Pause, 2015; Sorokowska *et al.*, 2016; Yamaguchi, 2017; Milardi *et al.*, 2017). Plusieurs auteurs mentionnent qu'une plainte fréquente, si non prédominante, rapportée par les personnes présentant des symptômes associés au syndrome de SCM serait une sensibilité accrue, ou exagérée, aux odeurs (Doty *et al.*, 1988; Shusterman, 1992; Ross *et al.*, 1999; Winder, 2002).

Le syndrome de sensibilité chimique multiple (SCM) est un désordre chronique acquis, caractérisé par des symptômes non spécifiques récurrents, associés à de multiples systèmes d'organes, qui seraient provoqués ou exacerbés par une exposition environnementale à de multiples substances chimiques de structures moléculaires et mécanismes toxicologiques différents, à des concentrations (voisines du seuil de détection olfactif – Hummel *et al.*, 1996) bien inférieures à celles tolérées par la majorité des personnes de la population générale. Sur le plan médical, la SCM est considérée comme un syndrome inexplicable parce que l'examen clinique ne révèle aucune anomalie au niveau d'un organe ou d'un système pouvant expliquer les symptômes. Chez les sujets souffrant de ce syndrome, les symptômes sont généralement provoqués par la détection olfactive d'une odeur. Conséquemment, l'hypothèse d'une sensibilité accrue aux odeurs comme facteur causal du syndrome SCM a d'abord été soulevée par les patients eux-mêmes et par la communauté scientifique.

Plusieurs travaux de recherche ont été réalisés pour vérifier la validité de cette hypothèse. Les approches utilisées mettent en cause deux systèmes distincts situés dans le système nerveux central (SNC), le système olfactif (SO) et le système trigéminal (ST). Ces deux systèmes sont activés par des substances chimiques odorantes volatiles qui atteignent les fosses nasales à l'intérieur du nez (Hummel *et al.*, 1996; Ross *et al.*, 1999; Dalton, 1999; Hummel, 2000; Dalton, 2001; Hummel et Livermore, 2002; Nordin *et al.*, 2005; Doty, 2009; Viana, 2011). En fait l'habilité à détecter, à percevoir et à réagir aux substances volatiles est traitée par ces deux systèmes.

Le système olfactif (SO) est le système physiologique qui contrôle le sens de l'odorat. Ce système regroupe un ensemble de structures du système nerveux qui gèrent les opérations impliquées dans la détection et la perception des odeurs, leur traitement et les réactions associées. Les stimuli qui activent le SO sont transmis par le nerf crânien numéro I (NC I), aussi appelé nerf olfactif (voir la figure 1).

Le système trigéminal (ST) est considéré comme étant un mécanisme de défense contre les irritants et les substances toxiques qui peuvent provoquer des sensations multiples - brûlure, démangeaisons, picotements ou froid - et des réponses protectrices lors de son activation – ex. : le larmolement, la toux et les étternuements (Viana, 2011). Ce système appartient au système somatosensoriel du corps qui regroupe tous les stimuli sensoriels provenant des structures

somatiques de l'organisme : la peau, les muqueuses, les viscères et les organes du système locomoteur. C'est le nerf crânien numéro V (NC V) ou nerf trijumeau, qui transmet 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 au système somatosensoriel dédié au traitement des entrées sensorielles du corps. Chez les mammifères la muqueuse nasale est innervée par les branches ophtalmique (V1) et maxillaire (V2) du nerf trijumeau (voir la figure 1).

Figure 1 Innervation du nerf olfactif (NC-I) et du nerf trijumeau (NC-V)

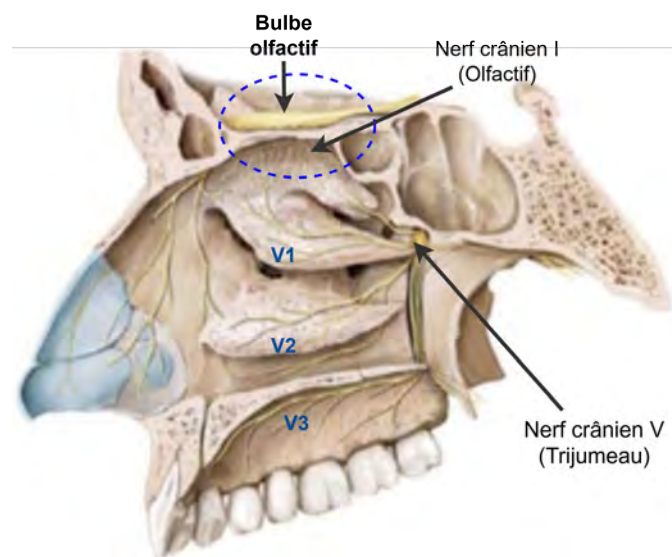


Figure tirée et traduite de : Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U. et Voll, M. (Éd.). (2009). *Kopf, Hals et Neuroanatomie : 115 Tabellen* (2., überarb. und erw. Aufl). Stuttgart:Thieme.

Les extrémités de ce NC-V possèdent divers récepteurs activés par des stimuli chimiques et physiques qui évoquent une sensation de toucher – sensations tactiles, de température – sensation de chaud ou froid ou de douleur – forces mécaniques, sensation d'irritation, picotements, prurit, âcreté (Frasnelli *et al.*, 2011). Ce qui intéresse les chercheurs et la médecine, en lien avec le sens de l'odorat, ce sont les réactions provoquées sur ce ST par les molécules chimiques qui parviennent au nez et non par les stimuli physiques.

La capacité des terminaisons somatosensorielles à détecter des produits chimiques est connue sous le nom de chimesthésie¹²⁷ ou chimiosensibilité. Les récepteurs qui permettent cette détection sont de type thermorécepteur ou nocirécepteur. Les fibres nerveuses chimiosensibles glossopharyngiennes (NC IX) et vagales (NC X) innervant l'oropharynx et les voies respiratoires entrent dans la même catégorie que le NC V. La chimiosensibilité orale explique la sensation piquante de nombreux aliments et épices comme les piments, les racines de wasabi et le poivre de Sichuan, la fraîcheur de la menthe poivrée, le picotement des boissons gazeuses et l'irritation produite par des substances telles que la nicotine ou les extraits d'ail (Viana, 2011).

Le terme « odeur » désigne généralement la sensation perçue, provoquée par une ou plusieurs molécules chimiques volatiles qui atteignent les fosses nasales et qui possèdent la propriété de stimuler le SO. Les substances qui possèdent cette propriété sont appelées « substances odorantes ou odorants ». Pour qu'une substance chimique possède des propriétés odorantes, il faut qu'elle ait un poids moléculaire faible et soit volatile de manière à se trouver dans l'air inhalé. De plus, elle doit

¹²⁷ Chimesthésie : Toute sensation produite lorsqu'un composé chimique active un récepteur particulier.

posséder une structure moléculaire qui lui permet de se lier à des neurones récepteurs olfactifs (NRO), première porte d'entrée du SO. Ces neurones olfactifs sont distribués dans une zone appelée épithélium olfactif, située au plafond de l'intérieur du nez sur une surface qui varie de 1 à 5 cm² selon les individus (Morrison et Constanzo, 1990). La liaison « structure moléculaire-récepteur olfactif » active le neurone olfactif auquel ce récepteur appartient. Le neurone activé transmet un signal électrique (influx nerveux) au SO qui stimule spécifiquement les structures du SO primaire et provoque dans le cerveau la perception d'une odeur qui est propre à ce neurone. La structure moléculaire qui se lie spécifiquement à un type de récepteur olfactif est généralement un court segment de la molécule odorante volatile qui atteint la zone du nez. À noter que les mécanismes de détection, de perception et de traitement des odeurs seront expliqués plus en détail dans les sections suivantes.

Une substance chimique volatile peut être un « odorant pur » qui stimule seulement le nerf olfactif ou une substance possédant des caractéristiques bimodales, c'est-à-dire qu'elle stimule simultanément les nerfs olfactifs et trijumeaux (Hummel et Livermore, 2002). En conséquence, les substances chimiques volatiles de type bimodal possèdent des segments moléculaires qui peuvent se lier spécifiquement aux récepteurs olfactifs dont les stimuli sont transmis au SO par le NC I. Elles possèdent également d'autres types de segments moléculaires qui ont une affinité pour les thermorécepteurs ou les nocirécepteurs situés sur les terminaisons nerveuses des racines sensorielles du NC V qui se trouvent également dans les muqueuses du nez.

Il est maintenant accepté qu'à des concentrations suffisantes, plus de 95 % des substances volatiles odorantes entrent dans la catégorie de substances de type bimodal (Hummel *et al.*, 1996; Laska *et al.*, 1997; Ross *et al.*, 1999; Dalton, 1999, 2001; Nordin *et al.*, 2005; Viana, 2011) comme : menthol, cinéole¹²⁸, acétone, acide acétique, éthanol, n-propanol, citron, SO₂, NO₃. Il existe des molécules chimiques qui activent seulement le système trigéminal et qui ont un pouvoir irritant, mais non odorant, par exemple la capsaïcine, ou d'autres molécules qui stimulent exclusivement le trijumeau par leur âcreté et leur sensation piquante telles que le CO₂ (Doty, 1995; Petrova, *et al.*, 2008). Ces dernières substances ne peuvent donc pas être qualifiées d'odorantes parce qu'elles ne se lient pas aux récepteurs des neurones récepteurs olfactifs (NRO) qui possèdent la propriété de convertir le stimulus induit par cette liaison en une perception d'odeur par le SO. En revanche, la captation de cette irritation nasale par le ST a le mérite d'informer de la présence d'un danger potentiel. Des efforts de recherche considérables au cours des dernières décennies ont tenté d'isoler fonctionnellement ces systèmes sensoriels afin d'évaluer l'apparition d'une irritation sensorielle causée par des substances volatiles sans la possible influence confusionnelle produite par la perception de l'odeur du produit chimique. D'ailleurs, des irritants ou stimulants purs, avec ou sans odorants purs, ont été utilisés en recherche afin d'identifier les structures neuronales activées spécifiquement par la stimulation du ST (Laska *et al.*, 1997; Boyle *et al.*, 2007; Bensafi *et al.*, 2008; Andersson *et al.*, 2009; Hummel *et al.*, 2009).

Dans la littérature scientifique, les substances volatiles de type bimodal sont souvent nommées « substances odorantes bimodales ». Sur la base des explications précédentes, il est possible de déduire que cette appellation pourrait être une source de confusion. En effet, la propriété de bimodalité associée à une substance volatile implique que cette substance possède à la fois la caractéristique d'être odorante et irritante. C'est donc la substance chimique volatile qui est bimodale et non la substance odorante. Il est donc plus approprié de parler de stimuli olfactifs/trigéminaux mixtes (Boyle *et al.*, 2007).

¹²⁸ Cinéole : huile essentielle d'eucalyptol.

Le SO et le ST ont chacun une région cérébrale dédiée au traitement de leurs entrées sensorielles. Ainsi, les molécules chimiques possédant des caractéristiques qui provoquent dans le cerveau la perception d'odeurs activent des structures cérébrales distinctes de celles qui induisent une sensation d'irritation, de chaud ou de froid. En particulier, les structures du SO et du système somatosensoriel sont respectivement recrutées par ces deux systèmes. Toutefois, ces deux systèmes interviennent de façon difficilement dissociable dans notre perception des effets des odorants lorsqu'il s'agit de stimuli olfactifs mixtes. Pour les scientifiques, il était donc important de comprendre la fonction de chacun de ces systèmes et leurs interactions.

Les chapitres précédents traitant des autres hypothèses étiopathologiques d'origine biologique du syndrome de SCM, soit les hypothèses génétique, neurobiologique, immunologique, de perturbation de l'homéostasie oxydative de l'organisme et de la neuroinflammation, ont montré l'essor des connaissances scientifiques des deux dernières décennies et l'avancement considérable que cela a permis dans la recherche médicale. Ces connaissances récentes ont largement contribué au développement des nouvelles technologies de mesures utilisées en recherche pour l'étude du fonctionnement des grands systèmes de l'organisme humain ainsi que pour l'étude de l'effet des perturbations de ces systèmes au niveau moléculaire, cellulaire et des organes. Ces technologies ont été utilisées abondamment en recherche pour l'étude des causes physiopathologiques à l'origine des maladies, y compris les syndromes d'origine inexplicables, comme le syndrome de la fatigue chronique (SFC), la fibromyalgie (FM), le syndrome du stress post-traumatique (SSPT), les syndromes SCM et d'hypersensibilité aux champs électromagnétiques (HCEM). L'étude du fonctionnement et des perturbations du sens de l'odorat n'a pas échappé à cette révolution scientifique. Ainsi, les nouvelles approches d'investigation utilisées pour l'étude de l'hypothèse d'une sensibilité accrue aux odeurs comme facteur causal du syndrome SCM sont basées sur des corrélations entre les résultats de tests psychométriques et physiologiques appliqués aux sujets atteints et sur des mesures objectives de l'activité des différentes structures cérébrales en présence de stimuli olfactifs (biologiques et imagerie). Ces résultats sont comparés avec ceux observés chez des groupes témoins en santé exposés aux mêmes conditions.

Ces approches sont de type multidisciplinaire et s'appuient sur trois postulats centraux :

- Les désordres observés par rapport à la normalité attendue dans la population sont présumés être des désordres neurologiques, puisque le SO et le ST sont composés de structures cérébrales.
- Les outils des neurosciences, incluant l'électrophysiologie, la neuroimagerie et les nouvelles méthodes pour mesurer les connexions nerveuses entre diverses zones du cerveau peuvent être utilisées pour vérifier s'il existe, entre des groupes de sujets atteints du syndrome SCM et de sujets témoins, des différences d'activités cérébrales dans les structures cérébrales impliquées dans le sens de l'odorat qui pourraient suggérer, ou mettre en évidence, un dysfonctionnement de ces structures chez les sujets souffrant du syndrome SCM.
- Les données provenant des neurosciences cliniques et des recherches génétiques peuvent aider à expliquer les symptômes et fournir des données pour aider à définir les interventions cliniques et les traitements appropriés pour ces patients.

Les recherches en lien avec l'hypothèse olfactive du syndrome SCM ont été réalisées avec deux types d'approches. Une première série d'études avait comme objectif principal de confirmer ou d'infirmer avec des tests subjectifs, l'existence chez les sujets souffrant du syndrome SCM d'une sensibilité accrue aux odeurs ou d'une perception altérée aux odeurs ou aux irritants. La seconde a consisté à rechercher, avec des mesures objectives, la présence possible d'un dysfonctionnement d'une ou plusieurs structures neuronales qui composent le SO et le ST, dans le but d'identifier un mécanisme physiopathologique qui pourrait expliquer ce syndrome.

9.2 Objectifs

Les objectifs de ce chapitre sont de :

- Vérifier si les recherches scientifiques permettent de démontrer que les sujets SCM possèdent, sur le plan biologique, des caractéristiques qui expliqueraient une hypersensibilité aux stimuli olfactifs.
- Vérifier si ce syndrome pourrait être causé par un dysfonctionnement neuronal au niveau des structures du cerveau impliquées dans le traitement des stimuli olfactifs.
- 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.

9.3 Méthodologie

L'atteinte de ces objectifs a été réalisée à l'aide d'une revue systématique et d'une analyse critique de la littérature scientifique visant à confirmer ou infirmer cette hypothèse olfactive. Ces revue et analyse seront divisées en deux parties :

- La première partie comprendra un résumé des connaissances actuelles sur le sens de l'odorat :
 - Une description des différents problèmes médicaux associés au sens de l'odorat en utilisant les définitions médicales reconnues.
 - Une description des principaux attributs utilisés en clinique et en recherche pour décrire la façon dont les odeurs sont perçues.
 - Une description du système olfactif : les mécanismes physiologiques qui l'activent (mode de détection des odeurs), son anatomie et son fonctionnement.
 - Une description du système trigéminal : les mécanismes physiologiques de la détection de stimuli somatosensoriels affectant les voies respiratoires chez l'humain, son anatomie et son fonctionnement.
- La deuxième partie portera sur la présentation des résultats de notre analyse des études publiées dans la littérature scientifique en lien avec l'hypothèse olfactive comme facteur causal potentiel du syndrome SCM.

9.4 Résumé des connaissances actuelles sur le sens de l'odorat

Un nombre considérable d'études scientifiques ont été réalisées sur le sujet depuis les années 1990. Elles ont permis d'explorer les mystères de l'odorat, de comprendre comment l'alliance de la chimie et de l'odorat permettent de percevoir les odeurs et ainsi de susciter des émotions en lien avec notre mémoire olfactive ancienne. Ces études mettent en évidence un système olfactif ultra sophistiqué d'un niveau de complexité insoupçonné jusqu'alors. Alors que le système somatosensoriel (système trigéminal – ST) est connu depuis longtemps, ce n'est que depuis les années 1990 que les recherches permettent de mieux comprendre l'anatomie et le fonctionnement global du système olfactif (SO) et les recherches sur les interactions entre les deux systèmes se poursuivent encore aujourd'hui. Les recherches se sont accélérées ces dernières années grâce aux progrès immenses réalisés dans les disciplines des neurosciences. Bien que la description détaillée des études publiées sur l'anatomie et le fonctionnement du SO chez les sujets normaux dépasse largement le cadre de ce rapport, cette section présentera les éléments essentiels pour faciliter la compréhension du contenu des études par le lecteur, réalisées pour vérifier l'hypothèse d'une sensibilité accrue aux odeurs ou d'une perturbation du SO comme facteur causal du syndrome SCM.

En effet, pour pouvoir faire l'analyse de ces études, il est nécessaire de connaître les concepts sur lesquels les auteurs appuient leur recherche pour vérifier leur hypothèse, de comprendre les mécanismes proposés pour expliquer la présence du syndrome SCM, de connaître la démarche suivie et les outils utilisés, et finalement les résultats observés et les conclusions qui sont proposées par ces études.

9.4.1 PROBLÈMES MÉDICAUX ASSOCIÉS AU SENS DE L'ODORAT

En médecine, le trouble de l'odorat qui se traduit par une augmentation de la sensibilité de l'odorat est appelé hyperosmie. Elle réfère à une habilité olfactive qui est supérieure à la normale (normosmie), par opposition à une perte totale ou une diminution partielle de la sensibilité aux odeurs nommées respectivement anosmie et hyposmie (Knaapila et Tuorila, 2014). En plus de ces troubles, qualifiés de troubles quantitatifs parce qu'ils peuvent être détectés cliniquement par des tests, il y a également des troubles qualitatifs : la parosmie, la cacosmie, la phantosmie et la presbyosmie. La parosmie (Scangas et Bleier, 2017), antérieurement la cacosmie, est un trouble de l'olfaction dans lequel la perception ne correspond pas au stimulus réel (ex. : parfum perçu comme étant nauséabond). La phantosmie est une hallucination olfactive, une sensation d'odeur perçue uniquement par le patient, mais non sentie par l'entourage, car il s'agit d'une odeur qui n'existe pas. La presbyosmie est une anosmie reliée au vieillissement. Le tableau 1 résume ces termes médicaux.

Tableau 1 Termes médicaux associés au sens de l'odorat

Troubles détectables cliniquement par des tests	
■ Normosmie	Odorat normal
■ Anosmie	Perte totale de la sensibilité aux odeurs
■ Hyposmie	Diminution partielle de la sensibilité aux odeurs
■ Hyperosmie	Augmentation de la sensibilité de l'odorat. Renvoie à une habilité olfactive qui est supérieure à la normale
Troubles qualitatifs diagnostiqués par questionnaire	
■ Parosmie	Perception altérée d'une odeur après la présentation d'un stimulus olfactif.
■ Phantosmie	Hallucination olfactive, une sensation d'odeur perçue uniquement par le sujet, mais pas par l'entourage, odeur inexistante.
■ Presbyosmie	Anosmie ou hyposmie reliée au vieillissement.

L'hyposmie et l'anosmie sont davantage étudiées en clinique que l'hyperosmie, probablement parce que les déficits olfactifs ont souvent des conséquences négatives évidentes sur la qualité de vie (Hummel et Nordin, 2005) et qu'elles sont quelques fois associées aux maladies comme l'Alzheimer et l'épilepsie (Morgan et Murphy, 2002) ou à des traumatismes. En revanche, l'hyperosmie est considérée comme un avantage dans l'industrie des parfums et des vins. D'ailleurs, la plupart des outils utilisés en clinique pour évaluer les troubles de l'odorat ont été développés pour faire une distinction entre les sujets souffrants d'anosmie ou d'hyposmie et ceux ayant un odorat normal ou une hyperosmie. Ces outils ne permettaient pas de faire une distinction entre l'odorat normal et l'hyperosmie (Doty *et al.*, 1994; Nordin *et al.*, 1998; Koskinen *et al.*, 2004).

Hummel *et al.* (1997) ont développé le Sniffin' Sticks, test conçu pour évaluer le seuil de détection, l'identification et la discrimination des odeurs. Ce test a été utilisé pour l'évaluation de la perception des odeurs dans les études associées au syndrome SCM dont il sera question plus loin. Dans un article publié en 2007, Hummel *et al.* proposaient un indice composé des scores de la mesure du seuil de détection, de l'identification et de la discrimination des odeurs (TDI : Threshold, Discrimination, Identification) obtenus de tests réalisés sur 3 000 sujets en santé. Pour estimer si un individu présente une altération d'un de ces attributs, le résultat du test pour chaque attribut est comparé avec le 95^e centile observé dans la population en santé. Au-delà de la valeur correspondant à ce 95^e centile, le test est considéré comme anormal. Ce score est largement utilisé en clinique.

Fait intéressant, un anosmique ne détecte pas les odeurs (perte totale de la sensibilité aux odeurs), mais si sa perception trigéminal est intacte, il détectera une irritation ou une sensation de fraîcheur ou de chaleur, provoquée par une substance chimique dont la structure chimique est bimodale – menthol, cinéole, acétone, acide acétique, éthanol, n-propanol), ou une substance qui a la propriété de stimuler seulement le ST – ex. : CO₂ (Laska *et al.*, 1997). La perception trigéminal est cependant réduite en présence d'anosmie. À noter que certains odorants bimodaux à faibles concentrations activent le SO (perception d'odeur sans irritation) alors qu'à concentrations plus élevées, ils activent davantage le ST parce que le seuil de détection du ST est beaucoup élevé que celui du SO – la perception d'irritation domine (Dalton, 1999, 2001).

+ Les études réalisées initialement sur les sujets SCM ont d'abord cherché à mettre en évidence la présence d'hyperosmie ou sensibilité accrue aux odeurs. Sur la base des résultats obtenus lors de leurs recherches, certains auteurs ont aussi voulu éliminer la présence d'une parosmie chez ces sujets.

9.4.2 ATTRIBUTS QUI CARACTÉRISENT LA FAÇON DONT LES ODEURS SONT PERÇUES

Les principaux attributs servant à la description du fonctionnement du système olfactif et des mécanismes par lesquels les odeurs émanant d'une substance ou d'un mélange de substances odorantes (odorant) sont perçus sont les suivants :

- **Le seuil olfactif** : Il y a deux types de seuil olfactif :
 - Le seuil de la détection : représente la plus faible concentration d'odorant nécessaire pour percevoir la présence d'une odeur.
 - Le seuil de la reconnaissance et de l'identification qui représente la limite inférieure de concentration d'un odorant permettant au sujet de déceler la qualité particulière de son odeur. Ce seuil est plus élevé que le seuil de détection.
- **L'intensité** : La force de la sensation perçue, appelée intensité, croît avec la concentration des molécules odorantes selon une loi de puissance, lorsque le seuil de perception est atteint.
- **L'identification ou la qualité des odeurs** : Les odeurs naturelles sont plus souvent produites par des mélanges moléculaires de composition chimique hétérogène que par des corps purs. La distinction mélange/corps pur n'est pas toujours perceptible pour celui qui sent. Les études d'identification des odeurs montrent que l'humain détecte normalement moins de 5 odorants contenus dans un mélange complexe, et ce, même chez les professionnels de la composition de préparations aromatisantes, ou de parfums (Livermore et Laing, 1998a, 1998b; Hummel *et al.*, 2013).
- **La discrimination** : Capacité de distinguer un odorant parmi plusieurs odorants présentés aléatoirement ou simultanément.

- **L'attribution d'une valence hédonique ou affective** : Attribution d'un caractère agréable ou désagréable, et même aversif à l'odeur inhalée.
- **La familiarité** : La reconnaissance des odeurs est évaluée par le niveau de familiarité de l'odorant. Cette caractéristique peut influencer la réponse du sujet sur d'autres attributs. Par exemple, une relation positive entre la familiarité et la valence est bien établie (Jellinek et Koher, 1983; Rabin et Cain, 1989). Elle est associée à la mémoire à long terme d'un phénomène mémorisé antérieurement.

À noter que les seuils de perception, l'intensité et la valence hédonique des odeurs sont sujets à de grandes différences individuelles pour une même substance. C'est la raison pour laquelle, dans les études cherchant à vérifier si des différences de perception de ces attributs olfactifs existent entre des groupes de sujets ayant un sens de l'odorat normal (groupes témoins) et des groupes de sujets autodéclarés atteints d'un syndrome SCM, ce sont les paramètres statistiques utilisés pour définir les distributions de ces attributs dans chacun des groupes à l'étude qui sont comparés (moyenne, écarts-types, erreurs-types, etc.).

9.5 Système olfactif

9.5.1 FONDEMENTS HISTORIQUES DES RECHERCHES SUR LES MÉCANISMES PHYSIOLOGIQUES QUI ACTIVENT LE SYSTÈME OLFACTIF (MODE DE DÉTECTION DES ODEURS), SUR SON ANATOMIE ET SON FONCTIONNEMENT

C'est grâce à l'essor important survenu dans le domaine de la génétique et des neurosciences que les travaux de recherche sur le fonctionnement du sens de l'odorat chez l'humain ont rapidement évolué au cours des dernières décennies. Le principal moteur de cette accélération a été la découverte des récepteurs des odorants par Buck et Axel (1991) et du grand nombre de gènes consacrés à l'expression de ces récepteurs permettant d'expliquer comment les mammifères, incluant l'humain, peuvent détecter et identifier des dizaines de milliers d'odorants différents (Buck, 2005). Sur la base d'une analyse statistique des résultats des tests psychophysiques de discrimination d'un mélange d'odorants, Bushdid *et al.* (2014) ont calculé que les humains peuvent discriminer au moins 1 mille milliards (10^{12}) de stimuli olfactifs. C'est beaucoup plus que les estimations précédentes de stimuli olfactifs discernables (estimation d'environ 10 000 odeurs). Ils démontrèrent que le système olfactif humain, avec ses centaines de récepteurs olfactifs différents, surpasse de loin les autres sens par le nombre de stimuli physiquement différents qu'il peut discriminer.

+ En 2004, Linda Buck et Richard Axel ont été lauréats du prix Nobel de physiologie et de médecine pour avoir cloné et caractérisé la famille de gènes qui encodent ces récepteurs des odorants, ainsi que pour avoir créé les fondements moléculaires de la reconnaissance des odeurs (Buck, 2005).

Avant la découverte de Buck et Axel (1991), les connaissances sur l'anatomie et le fonctionnement du système olfactif étaient assez limitées. Elles provenaient principalement de recherches réalisées chez l'animal (dissection en microchirurgie, études neurobiologiques), d'études sur l'anatomie du cerveau humain chez des cadavres, d'observations cliniques sur le lien entre les symptômes reliés à des altérations du sens de l'odorat dans des maladies telles que la maladie d'Alzheimer (Ferreira-Moyano et Barragan, 1989), le Parkinson (Doty *et al.*, 1988; Hawkes *et al.*, 1997, 1999; Bohnen *et al.*, 2008), la sclérose en plaques (Uecker *et al.*, 2017) et la maladie d'Huntington (Barrios *et al.*, 2007) ou encore de lésions neurologiques subies lors d'un traumatisme ou en présence d'une tumeur du

cerveau. Il arrivait que l'existence du lien entre l'altération de l'odorat détectée cliniquement et la zone de la lésion ou de la tumeur soit identifiée lors d'interventions chirurgicales. La transposition des données anatomiques de l'animal à l'humain suscitait des controverses dans la communauté scientifique, et la précision du lien entre symptômes et lésions était considérée comme assez limitée.

Par la suite pour étudier les attributs du sens de l'odorat de sujets en santé et malades, des approches méthodologiques de type subjectif ont été utilisées. Les sujets étaient exposés à divers odorants et ils devaient attribuer verbalement un score sur la façon dont ils percevaient ces attributs à l'intérieur d'une échelle de scores qui était assignée pour chaque attribut par les auteurs des tests. S'ajoutait souvent à cette démarche une analyse de corrélation entre les scores d'attributs alloués et des tests psychométriques réalisés en parallèle chez les mêmes sujets. Ce type d'approches a été utilisé par plusieurs auteurs pour l'étude d'un lien possible entre le syndrome SCM ou la recherche d'une modification du fonctionnement normal du système olfactif. Les résultats de ces études sont résumés plus loin dans le présent chapitre.

Finalement, grâce aux nouvelles technologies développées au cours des dernières décennies dans les disciplines des neurosciences, il est devenu possible d'explorer objectivement le cerveau humain de façon non invasive. En effet, ces techniques permettent d'accéder au fonctionnement des neurones de diverses structures du système nerveux et de recueillir les messages électriques qu'ils émettent ou de mesurer l'activité cérébrale produite par ces structures qui se traduit par des changements chimiques et biologiques détectables, lorsque stimulés par des substances odorantes.

Ces techniques incluent :

- Les techniques électrophysiologiques, soit l'électroencéphalogramme (EEG) et le magnétoencéphalogramme (MEG) et les techniques de mesure des potentiels évoqués (chemosensory Event-Related Potentials (ERP) provoqués lors d'un stimulus olfactif.
- L'imagerie fonctionnelle cérébrale, soit l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), la tomographie par émission de positrons (TEP), la tomoscintigraphie par émission monophotonique (TEMP), la spectroscopie infrarouge rapprochée (Near InfraRed Spectrescopy : NIRS).
- Méthodes de mesures des connexions des circuits neuronaux entre eux, soit l'identification des voies axonales de ces circuits neuronaux entre différentes structures du cerveau et leurs directions (*Constrained Spherical Deconvolution Based-Tractography* et la technologie d'optogénique).

TECHNIQUES UTILISÉES DANS LES ÉTUDES EN LIEN AVEC LA VÉRIFICATION DE L'HYPOTHÈSE OLFACTIVE DU SYNDROME SCM

Les techniques électrophysiologiques :

- Électroencéphalogramme (EEG)
- Magnétoencéphalogramme (MEG)
- Mesure des potentiels évoqués (*Chemosensory Event-Related Potentials* – ERP)

Techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale :

- Résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)
- Tomographie par émission de positrons (TEP)
- Tomographie par émission monophotonique (TEMP), traduit de l'anglais *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT)
- Spectroscopie proche infrarouge (*Near Infrared Spectrescopy* – NIRS)

Ces nouvelles techniques de mesure ont d'abord été utilisées pour étudier l'anatomie et le fonctionnement du système olfactif chez des sujets ayant un sens de l'odorat considéré comme normal. En particulier, les études cérébrales d'imagerie fonctionnelle et les méthodes de mesure des connexions des circuits neuronaux réalisées chez les sujets normaux ont permis d'identifier les différentes structures nerveuses qui composent le SO, leur localisation, les interconnexions et de mieux comprendre le rôle que ces structures jouent dans les fonctions fondamentales associées au sens de l'odorat, soit : la détection, l'identification et la discrimination. Elles ont également permis d'étudier les zones cérébrales activées lors de la détection des odeurs, de l'attribution de la valence hédonique, de la mémorisation des odorants lors d'une exposition, de la reconnaissance de substances familières (mémorisées antérieurement) et également celles activées lors de nos réactions émotives résultant de la perception des odeurs (sensation de plaisir, de joie, de peur, d'aversion et d'intensité).

Ces études seront analysées dans ce chapitre après avoir présenté un résumé des connaissances actuelles sur l'anatomie et le fonctionnement du SO.

9.5.2 RÉSUMÉ DES CONNAISSANCES ACTUELLES SUR L'ANATOMIE ET LE FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME OLFACTIF (SO)

Cette section présente de l'information sur la façon dont les odeurs sont captées et transmises au cerveau, sur l'anatomie du système olfactif de même qu'une description du fonctionnement de ses structures, des mécanismes qui les activent et de leur rôle. Les découvertes et les observations réalisées chez des sujets qui possèdent un sens de l'odorat normal serviront de point de référence pour l'analyse des études réalisées chez les sujets atteints du syndrome SCM, les approches méthodologiques utilisées étant les mêmes.

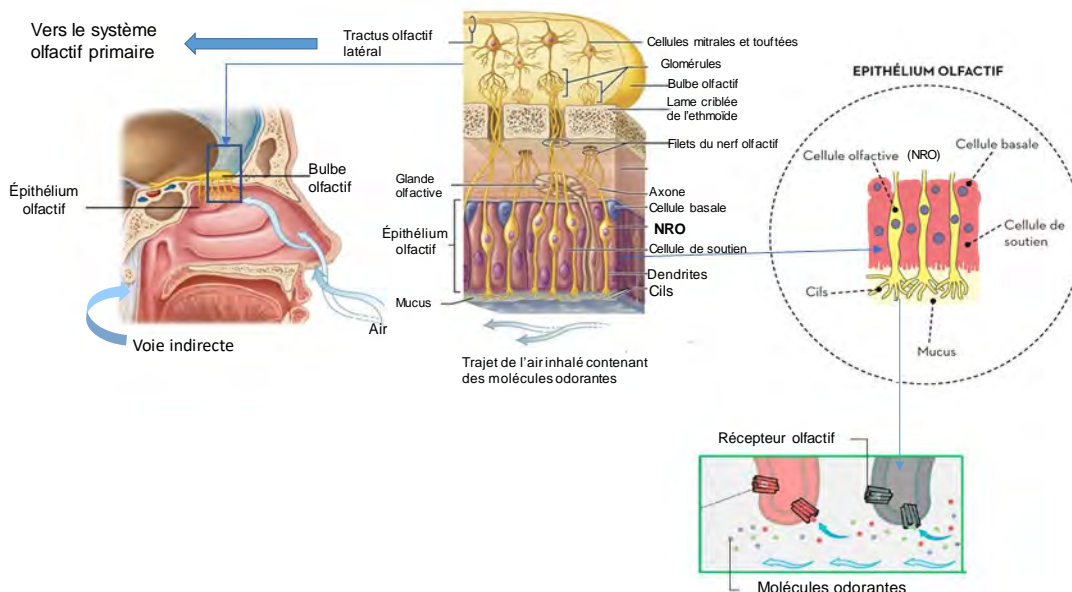
9.5.2.1 Mécanisme de captation des odeurs : transduction périphérique des stimuli chimiques en odeurs

À l'instar des autres sens qui détectent les stimuli provenant de notre environnement externe et interne (la vue, l'ouïe, le goûter et le toucher¹²⁹ ou sensibilité somatique), l'odorat dépend de récepteurs associés à des neurones spécialisés qui transforment les informations sur l'environnement en influx nerveux (séquences de potentiels d'action électrique) qui sont transmis et interprétés par le cerveau en odeur. En effet, chaque récepteur sensoriel présent dans l'organisme capte un stimulus, soit une forme d'énergie particulière à laquelle il est plus sensible. Par exemple, les photorécepteurs de l'œil sont sensibles à la lumière, les récepteurs de la sensibilité somatique comme les chimiorécepteurs sont sensibles à la structure des molécules chimiques (odorat et goûter), les thermorécepteurs, à la température, les mécanorécepteurs, à la déformation des membranes ainsi que les nocicepteurs, aux stimuli chimiques, thermiques et mécaniques intenses (perçus comme de la douleur). Une fois capté par les récepteurs sensoriels, chaque stimulus est transformé en un influx nerveux dont la fréquence varie selon l'intensité du stimulus, et il est transmis au cerveau par des réseaux de neurones afin d'être traité. Cette transformation en influx nerveux est appelée « transduction ». La synthèse des étapes concernant le sens de l'odorat est présentée ci-dessous.

¹²⁹ Quoique l'on parle du sens du toucher comme faisant partie des cinq sens de l'organisme, il est plus juste de parler de sensations somatiques. En effet, en neurosciences, on classe le toucher (ou les sensations somatiques) par rapport aux types de récepteurs impliqués : 1) les sensations mécaniques liées au déplacement de tissus (sensations extéroceptives qu'on perçoit à la surface du corps ou des muqueuses et sensations proprioceptives inconscientes qui renseignent sur la position du corps dans l'espace, l'équilibre, les sensations viscérales et des tissus profonds; 2) les sensations thermiques pour détecter le chaud et le froid; et 3) les sensations de douleur.

La figure 2 représente les étapes allant de la captation des odeurs dans la cavité nasale jusqu'à leur transduction en influx nerveux par les neurones récepteurs présents dans l'épithélium olfactif et leur transmission au bulbe olfactif, la structure d'entrée du SO dans le cerveau.

Figure 2 Représentation graphique de la captation des odeurs dans la cavité nasale par les neurones récepteurs olfactifs (NRO) et transport vers le cerveau de l'influx nerveux induit par ces odeurs



Images adaptées de la figure 15.21 de Marieb, E. et Hoehn, K. (2010). *Anatomie et physiologie humaines*. Éditions ERPI.

L'étape initiale de la transduction olfactive est le mouvement des odorants de la phase aérienne dans la cavité nasale vers la phase aqueuse du mucus olfactif à la base de l'épithélium olfactif par la voie ortho-nasale (Dalton, 2001). La voie rétro-nasale ou indirecte associe une sensation olfactive aux sensations gustatives lorsqu'un aliment est ingéré (voir la figure 2).

Les principales fonctions de l'épithélium olfactif comprennent la chémoréception olfactive et la protection du système nerveux central et des voies respiratoires contre les xénobiotiques en suspension dans l'air. L'épithélium olfactif est la région de tissus sensible aux substances odorantes dans le nez. Il est situé à la partie supérieure des cavités nasales de chaque narine et occupe une superficie totale d'environ 8 cm² (Dalton, 2001). Les odorants, dont la plupart sont hydrophiles, diffusent ou sont transportés à travers le milieu aqueux pour atteindre des protéines réceptrices olfactives situées sur des cils reliés aux dendrites de neurones récepteurs olfactifs – NRO (voir la figure 2 encadré épithélium olfactif). Ces NRO sont bipolaires, c'est-à-dire qu'ils possèdent une entrée dendritique et une sortie axonale. 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. Il y aurait de 3 à 50 cils porteurs de ces récepteurs par NRO. Les extrémités dendritiques des NRO se projettent dans le mucus sous-jacent, irradiant dans certains cas sur 30 µm. Chez l'humain, la surface des cils est de 25 mm² (Doty, 2009). Les axones des NRO font saillies à travers la lame criblée¹³⁰ de l'os ethmoïde et font synapse dans la couche glomérulaire du bulbe olfactif après la

¹³⁰ La lame criblée (du grec « semblable à un crible ») est une partie de l'éthmoïde, os médian de la base du crâne. Elle est composée de deux parties horizontales percées de petits orifices (une trentaine de foramina) laissant passer les filets nerveux des voies olfactives entourés de la dure-mère et de l'arachnoïde.

formation en faisceaux¹³¹ constituant le nerf olfactif – NC I (Hummel *et al.*, 1996; Ross *et al.*, 1999; Dalton, 1999; 2001 – voir la figure 2).

Ces NRO assurent à eux seuls les fonctions de réception, de transduction¹³² et de transmission de l'information olfactive. Lorsqu'un segment chimique d'un odorant se lie à un récepteur (voir la figure 2, encadré vert) pour lequel il y a une affinité réciproque, cela déclenche une cascade de réactions chimiques à l'intérieur du neurone. Ces réactions chimiques ont pour effet de dépolariser la membrane externe du NRO, ce qui cause la formation d'un signal électrique (influx nerveux) qui est transmis à travers son axone jusqu'au bulbe olfactif qui est la structure d'entrée des axones des NRO dans le système nerveux central (Doty, 2009).

Ces NRO sont hautement spécialisés, exprimant individuellement des récepteurs qui ne répondent qu'à certains éléments des ligands odorants : chaque NRO ne possède qu'un seul type de récepteur qui lui est unique. Il y a une diversité génétique marquée reliée aux récepteurs olfactifs des NRO, mais, chez tous les mammifères, un NRO correspond à un gène. Chez les rongeurs, une famille de 1 000 gènes coderait pour les protéines réceptrices olfactives avec sept domaines transmembranaires. Chez les humains, plus de la moitié des membres de cette famille de gènes récepteurs sont des pseudogènes¹³³ (Le Bon *et al.*, 2008), ce qui indique que le nombre de récepteurs fonctionnels est inférieur à 500 et que chaque NRO exprime seulement un type de récepteur olfactif (Buck et Axel, 1991; Glusman *et al.*, 2014; Antunes et de Souza, 2016).

Le sens de l'odorat est très développé et extrêmement complexe. Si chacun de ces NRO différents ne permettait de détecter qu'une seule odeur, moins de 500 odeurs seraient détectables. En fait, la reconnaissance entre les récepteurs olfactifs et les molécules odorantes est l'objet d'une logique combinatoire qui peut générer plusieurs milliards de combinaisons possibles. L'humain peut sentir potentiellement plus de 1 000 milliards d'odeurs différentes (Bushdid *et al.*, 2014). Par comparaison, il n'y a que 4 gènes qui codent les récepteurs de la lumière dans le sens de la vision, cela permettant de voir des millions de couleurs.

La plupart des odeurs sont complexes, c'est-à-dire qu'elles sont composées d'un mélange de plusieurs molécules odorantes. Bien que seuls quelques NRO aient été étudiés, ces différentes études ont permis de proposer un modèle de codage combinatoire dans lequel un récepteur donné reconnaît de nombreux odorants et un odorant est capable d'activer différents récepteurs (Le Bon *et al.*, 2008).

Les NRO sont physiquement isolés les uns des autres au sein de l'épithélium olfactif par des cellules de soutien. Ces dernières sécrètent des mucopolysaccharides dans le mucus, détoxifient et dégradent les substances odorantes, et transportent certaines molécules hors de l'épithélium. La plus grande partie du mucus qui recouvre la surface de l'épithélium olfactif provient des glandes de Bowman, des glandes spécialisées que l'on retrouve seulement dans l'épithélium olfactif. Parmi les autres types de cellules qui constituent cet épithélium, on trouve des cellules souches basales (précurseurs de tous les principaux types de cellules de l'épithélium) et des cellules microvillaires au rôle encore mal compris, dont le nombre est de 600 000 chez l'homme et qui transmettent des microvillosités dans le mucus nasal (Morrisson et Constanzo, 1990; Doty, 2009) – voir la figure 1. Les fonctions des cellules de soutien (cellules sustentaculaires) incluent également la biotransformation

¹³¹ Le faisceau est aussi appelé la fila olfactive ou filet d'axones.

¹³² Les NRO sont des transducteurs de stimuli, c'est-à-dire qu'ils convertissent l'énergie d'un stimulus chimique en information perçue et traitée comme une odeur par le SO. Les stimuli captés par ces récepteurs sont convertis en information électrique (influx nerveux) et transmis au cerveau par le nerf crânien numéro I (NC I).

¹³³ Les pseudogènes sont des gènes ayant subi des mutations invalidantes qui rendent leur expression impossible ou altèrent la fonction des protéines exprimées.

de certains xénobiotiques¹³⁴ en métabolites afin de protéger le système nerveux central et les voies respiratoires contre des xénobiotiques volatils potentiellement toxiques (Fernandez-Salguero, 1996; Su *et al.*, 1996; Werner et Nies, 2018).

Chaque NRO sert à la fois de cellule réceptrice et de neurone de premier ordre du SO, projetant un axone directement de la cavité nasale jusqu'au bulbe olfactif, la structure d'entrée du SO vers le système olfactif primaire dans le cerveau (voir la figure 2).

1. Trois caractéristiques distinguent les NRO des autres neurones dédiés au fonctionnement des autres sens dans le système nerveux central : le corps des NRO est en contact direct avec l'environnement externe, alors que, pour les autres sens, les neurones sensoriels qui captent les stimuli associés sont plus centralisés et donc protégés.
2. Les NRO ont un seul axone non ramifié qui se projette directement au cerveau sans synapse sur des neurones intermédiaires, contrairement aux neurones associés aux récepteurs des stimuli des autres sens.
3. La neurogenèse¹³⁵ des neurones récepteurs olfactifs et du bulbe olfactif (cellules mitrales, touffues et granulaires) se produit durant toute la vie chez les mammifères. Cependant, chez l'humain cette neurogenèse est considérée très faible comparativement aux autres animaux ne permettant le renouvellement que de 1 % et moins en 100 ans, contrairement à certains animaux où elle atteindrait 50 % (ex. : rat, souris).

Avant 2012, la littérature indiquait que le taux de remplacement de NRO chez l'humain était élevé tout au long de la durée de vie normale. Ceci était basé sur les observations animales (Kornack et Rakic, 2001; Dalton, 2001). Cependant, le taux de neurogenèse dans le bulbe olfactif et l'épithélium nasal humain n'avait pas été démontré, mais inféré.

Or récemment, une équipe composée de chercheurs suédois, français et autrichiens a utilisé une ingénieuse stratégie pour dater la naissance des neurones présents dans les tissus des bulbes olfactifs chez 15 adultes d'âge différent après leur décès (Bergmann *et al.*, 2012). La technique est basée sur le niveau de ¹⁴C dans l'ADN, des neurones du bulbe de ces sujets au décès. Puisque le ¹⁴C est incorporé dans l'ADN durant la division cellulaire, son contenu dans une cellule reflète le niveau de ¹⁴C contenu dans l'atmosphère au moment de la naissance de la cellule (Bergmann *et al.*, 2012). Ils ont montré que dans les 15 cas, les cellules nerveuses étaient aussi âgées que les personnes examinées; elles étaient donc déjà présentes à leur naissance. La même technique a été utilisée chez des rongeurs. Ils concluent que, d'un point de vue statistique, moins de 1 % des cellules nerveuses est renouvelé en 100 ans chez l'humain contre une cellule sur deux chez les rongeurs. Ce résultat indique que, contrairement aux autres mammifères, il n'y a pas de génération significative de nouveaux neurones dans le bulbe olfactif chez l'humain.

À SAVOIR

Il n'y a que deux types de neurones qui se renouvellent chez tous les mammifères, soit les neurones du bulbe olfactif et du gyrus denté de l'hippocampe qui est la zone de la mémoire à long terme. Il est intéressant de noter que chez l'humain environ 80 % des neurones du gyrus denté se renouvellent, comparativement à 10 % chez la souris (Spalding *et al.*, 2013). Chez l'humain, il y a un ajout de 700 nouveaux neurones par jour, pour un renouvellement annuel de 1,75 %. Les auteurs mentionnent un léger déclin de la neurogenèse dans l'hippocampe humain avec l'âge, alors qu'elle croît chez la souris.

¹³⁴ Les xénobiotiques sont des substances étrangères présentes dans le corps ou les tissus d'un organisme vivant.

¹³⁵ Production de nouveaux neurones.

9.5.2.2 Bulbes olfactifs et leurs projections

Chaque bulbe olfactif ovoïde est situé à la base du lobe frontal recouvrant la lame criblée (perforée) de l'os ethmoïde (voir la figure 2). Comme indiqué auparavant, le bulbe olfactif est la région du système nerveux central qui reçoit les influx nerveux olfactifs en provenance de l'épithélium olfactif. Les axones NRO provenant de l'épithélium olfactif traversent cette lame criblée et font synapse avec les dendrites des cellules mitrales et touffues¹³⁶ à l'intérieur des glomérules du bulbe olfactif. Ces cellules sont les principaux neurones de sortie du bulbe.

Un NRO donné se projette sur un ou deux glomérules. Les glomérules sont des représentations fonctionnelles des types de récepteurs. En effet, les axones provenant d'environ 1 000 NRO de même type font synapse dans un seul glomérule avec la dendrite d'une seule cellule mitrale ou d'une seule cellule touffue (Dalton, 2001). Les glomérules sont disposés en une ou deux couches dans le bulbe. Ils se comptent par milliers chez les plus jeunes et constituent une caractéristique déterminante du système olfactif. Avec l'âge, cependant, le nombre et l'intégrité des glomérules diminuent fortement, étant presque absents chez les personnes âgées (Doty, 2009). Le développement et le maintien des glomérules dépendent des influences trophiques exercées par les cellules réceptrices (Doty, 2009).

+ En se basant sur la description des mécanismes décrits ci-dessus, aux faibles concentrations couramment présentes dans l'environnement de tous les jours, la substance chimique odorante ne pénètre pas dans le cerveau. En effet, lorsque le bulbe olfactif est activé par la liaison d'un récepteur situé sur la dendrite du NRO avec un segment moléculaire de la substance chimique odorante à l'intérieur du nez, c'est l'influx nerveux qui est transmis au bulbe olfactif dans le cerveau par le NRO et non la substance elle-même. C'est donc la réception de cet influx nerveux dans le SO qui provoque la perception d'une odeur spécifique par le cerveau.

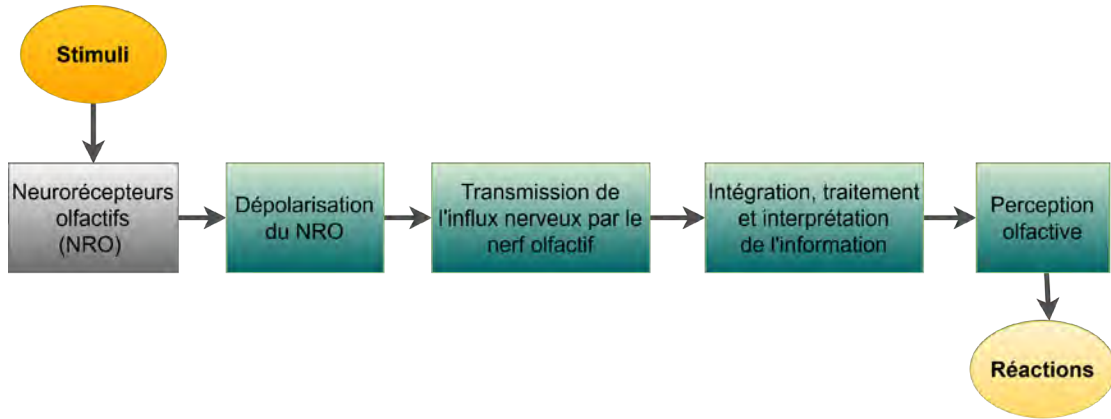
Généralement, lorsqu'en milieu de travail les concentrations sont suffisamment élevées pour induire des effets toxiques sur l'épithélium olfactif et en altérer la structure, ceci cause une anosmie ou une hyposmie et non une hyperosmie (Werner et Nies, 2018).

¹³⁶ Les cellules touffues sont également nommées cellules à panache.

9.5.2.3 Vue d'ensemble du système olfactif central

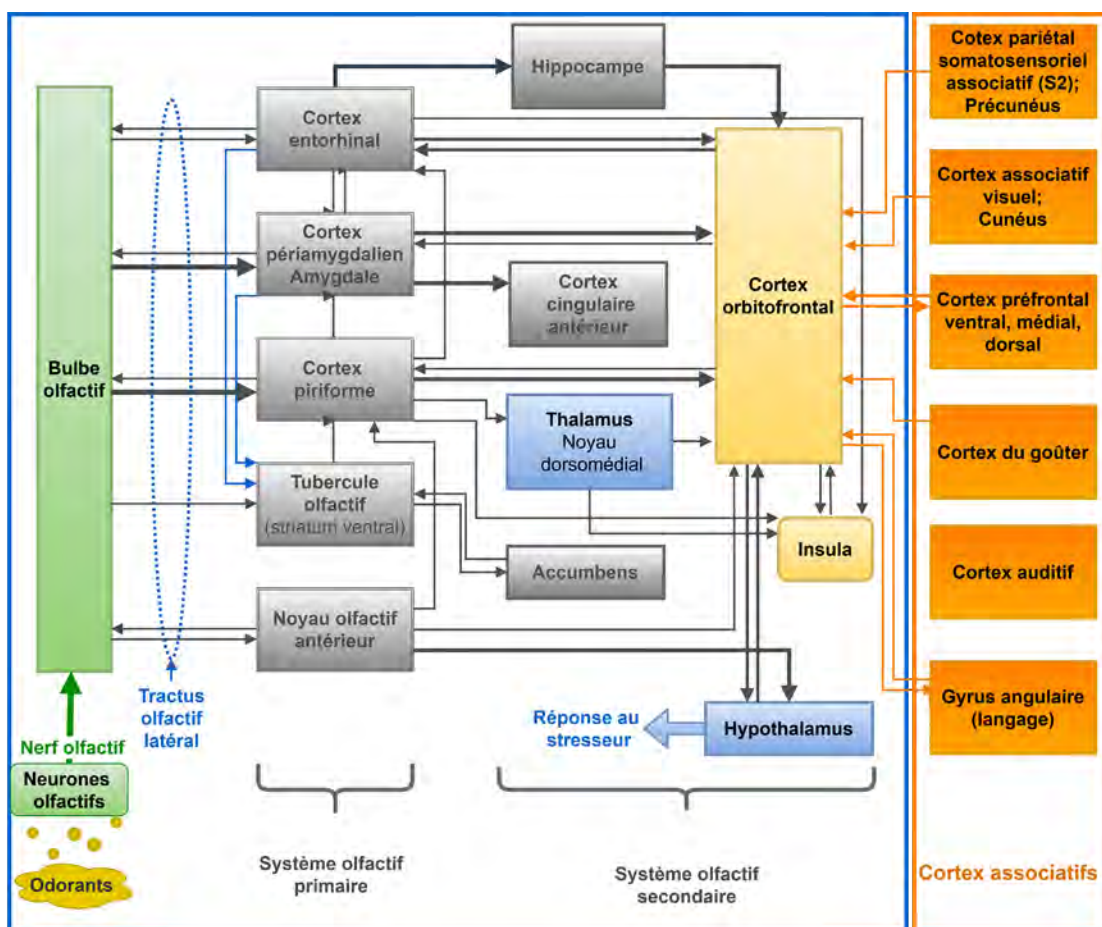
Les étapes qui conduisent à la perception d'une odeur par le cerveau et à une réponse de l'organisme en réaction à cette perception sont présentées schématiquement à la figure 3.

Figure 3 Étapes conduisant à la perception d'une odeur et à la réponse de l'organisme



Les fonctions d'intégration, de traitement et d'interprétation des stimuli olfactifs par le cerveau, représentées dans l'avant-dernier rectangle de la figure 3, sont produites dans l'ensemble des structures qui composent le système olfactif montrées plus en détail sous forme schématique à la figure 4. Ces structures y apparaissent : le bulbe olfactif, le système olfactif primaire et le système olfactif secondaire. Dans l'encadré orangé à droite se trouvent les cortex associatifs des autres sens de l'organisme (somatosensoriel, visuel et goûter) et le cortex préfrontal qui ont des projections sur le cortex orbitofrontal, élément principal du système olfactif secondaire.

Figure 4 Représentation graphique des structures du système olfactif, leurs interrelations et les liens avec les cortex sensoriels associatifs des autres sens de l'organisme



Note : La construction de la figure est le résultat de la synthèse d'études publiées sur le sujet de 1992 à 2017 inclusivement. Ce graphique intègre les développements les plus récents sur les liens entre l'anatomie et la physiologie de divers sous-systèmes du SO et sur les liens avec les cortex associatifs des autres sens qui perçoivent l'environnement. Les structures du SO ont été cartographiées à l'aide de méthodes d'études anatomiques, d'imagerie cérébrale fonctionnelle et de dépistage neuronal chez des animaux et les humains (Swanson et Kohler, 1986; Zatorre *et al.*, 1992; Zald et Kim, 1996; Zald et Pardo, 1997; Zatorre *et al.*, 2000; Poellinger *et al.*, 2001; Royet *et al.*, 2001, 2003; Zald *et al.*, 2002; Gottfried *et al.*, 2002a, 2002b; Price, 2003, 2007; Boyle *et al.*, 2007; Savic, 2005; Zelano *et al.*, 2007; Kringelbach, 2005; Petrova *et al.*, 2008; Benuzzi *et al.*, 2008; Wilson, 2009; Kim *et al.*, 2009; Gottfried, 2010; Wilson et Sullivan, 2011; Kjelvik *et al.*, 2012; Hummel *et al.*, 2013; Bekkers et Suzuki, 2013; Cauthron et Stripling, 2014; Riga *et al.*, 2014; Patin et Pause, 2015; Yamaguchi, 2017; Milardi *et al.*, 2017; Aqrabawi et Kim, 2018a).

Description sommaire du contenu de la figure 4

La figure 4 présente l'organisation hautement complexe des structures anatomiques du système olfactif, avec leurs interrelations représentées par des flèches. Tel que mentionné précédemment, le traitement sensoriel des substances odorantes commence à l'épithélium olfactif situé sur la partie supérieure de la cavité nasale. Les molécules chimiques qui possèdent des caractéristiques odorantes se lient aux cellules primaires de détection, les neurones récepteurs olfactifs (NRO). Leurs axones forment le nerf olfactif, se projetant sur les cellules touffues et mitrales du bulbe olfactif (Carmichael *et al.*, 1994; Hummel *et al.*, 1996; Ross *et al.*, 1999; Dalton, 1999; Hummel, 2000; Dalton, 2001; Hummel et Livermore, 2002; Nordin *et al.*, 2005; Doty, 2009). Le regroupement des axones de ces cellules compose le tractus olfactif latéral. Ils se projettent dans des structures adjacentes,

constituant le *système olfactif primaire*. Celui-ci est formé par le cortex piriforme, le noyau olfactif antérieur, le tubercule olfactif (striatum ventral), le cortex périamygdaloïde contenant l'amygdale, et du cortex entorhinal associé à l'hippocampe (Price, 2003, 2007; Gottfried, 2010; Milardi *et al.*, 2017). Ainsi par définition, le système olfactif primaire regroupe l'ensemble des structures cérébrales qui reçoivent directement leur entrée neuronale en provenance du bulbe olfactif. Une vue macroscopique des éléments qui composent le système olfactif primaire et le cortex frontal est présentée à la figure 5.

Figure 5 Vue macroscopique de l'anatomie du système olfactif primaire et du cortex orbitofrontal humain

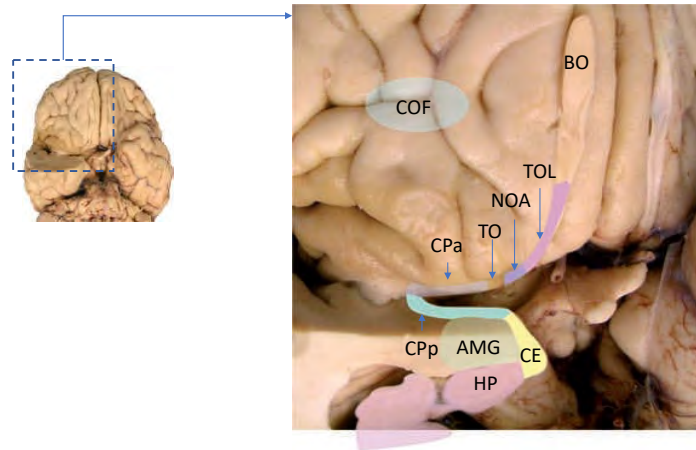


Figure tirée et adaptée de Gottfried (2010).

Note : Une vue ventrale du cerveau humain dans laquelle le lobe temporal antérieur droit a été réséqué dans le plan coronal pour exposer les zones olfactives limbiques. La zone délimitée par un encadré dans la partie (a) est agrandie dans la partie (b) après une seconde résection le long du plan axial du lobe temporal droit (représenté par la ligne pointillée blanche).

BO : Bulbe olfactif; TOL : tractus olfactif latéral; NOA : noyau olfactif antérieur; TO : tubercule olfactif; CPa et CPa : cortex piriforme antérieur et postérieur; AMG : amygdale; CE : cortex entorhinal; HP : hippocampe; COF : cortex orbitofrontal.

Les études neuroanatomiques et électrophysiologiques chez les primates ont démontré systématiquement que les zones traditionnellement définies comme les zones du *système olfactif primaire* projettent vers une série de structures secondaires (le *système olfactif secondaire*), incluant le cortex orbitofrontal - COF, le cortex cingulaire antérieur - CCa, l'insula - IN, l'hippocampe - HP (Leutgeb *et al.*, 2005), mais aussi le noyau dorsomédial du thalamus - DMT, l'hypothalamus - Hyp (médial et latéral) et le striatum ventral, comprenant le tubercule olfactif, l'accumbens et le pallidum (Carmichael *et al.*, 1994; Price, 2003, 2007). Plusieurs structures secondaires communiquent de façon bilatérale avec des structures primaires. De plus, il existe plusieurs liens de communication bilatérale entre les diverses structures du *système olfactif primaire* (Bekkers et Suzuki, 2013; Patin et Pause, 2015; Sadrian et Wilson, 2015; Yamaguchi, 2017). Tous ces liens jouent un rôle important. En effet, des zones cérébrales supérieures (système olfactif secondaire) peuvent réduire ou augmenter l'activité du bulbe olfactif en réponse à un stimulus odorant, en activant ou inhibant des cellules intermédiaires dans le bulbe olfactif qui interagissent avec les cellules mitrales ou touffues. Des liens entre les structures primaires peuvent également avoir des effets similaires : le piriforme peut aussi activer ou inhiber des cellules intermédiaires du BO (Bekkers et Suzuki, 2013; Yamaguchi, 2017).

De plus, comme illustré dans l'encadré à droite de la figure 4, il existe de multiples connexions, souvent réciproques, entre les structures du système olfactif et de nombreuses régions du cerveau : le cortex associatif somatosensoriel et le cortex précunéus (Buckner *et al.*, 2008; Cavanna, 2007; Margulies *et al.*, 2009; Zang et Li, 2012) situés dans le lobe pariétal, le cortex associatif visuel (cunéus : Buckner *et al.*, 2008; Cavanna, 2007; Margulies *et al.*, 2009; Zang et Li, 2012) situé dans le lobe orbital, le cortex du goûter et le gyrus angulaire situés dans le lobe temporal et le cortex préfrontal situé dans le lobe frontal. Le cortex préfrontal regroupe un ensemble de fonctions motrices, exécutives et cognitives qui font le lien entre le cognitif, les émotions et les réactions des personnes en réponse à divers stimuli sensoriels. Le cortex orbitofrontal est la seule région du cortex préfrontal qui possède une forte association avec l'amygdale. Selon le rôle joué par ces structures dans le cerveau, ces dernières sont activées lorsqu'elles sont sollicitées au cours des expériences vécues quotidiennement. Ce qui sera observé plus loin dans ce chapitre dans diverses études d'imageries en lien avec l'olfaction (section 9.7.2).

Grâce aux études anatomiques et aux techniques de mesure des connexions des circuits (*Constrained Spherical Deconvolution-Based Tractography* et la technologie d'optogénique), la présence de ces liaisons a été démontrée chez l'humain (Rolls *et al.*, 2009; Cauthron et Stripling, 2014; Sadrian et Wilson, 2015; Milardi *et al.*, 2017; Yamaguchi, 2017).

S'il y avait une sensibilité accrue aux odeurs chez les sujets SCM, l'activité des structures neuronales du système olfactif primaire devait théoriquement être augmentée par rapport à celle observée chez des sujets ayant une sensibilité normale. Cette hypothèse a été vérifiée méticuleusement avec des approches objectives (techniques électrophysiologiques et imagerie fonctionnelle). Le résultat de ces études sera présenté plus loin dans ce chapitre.

9.5.3 RÔLES DES PRINCIPALES STRUCTURES IMPLIQUÉES DANS L'ODORAT

Les descriptions des rôles des structures du système olfactif sont présentées au tableau 2.

Tableau 2 Rôles des structures du système olfactif, leurs interrelations et les liens avec les cortex sensoriels associatifs présentés aux figures 4 et 5

Structure	Rôle principal	Références
Système olfactif primaire		
Cortex piriforme (CP)	<ul style="list-style-type: none"> Reçoit la plus grande partie des signaux neuronaux en provenance du bulbe olfactif. Structure et codifie l'information captée par les cellules mitrales et touffues de façon à rendre l'odeur perceptible (au niveau cognitif) par le cerveau. 	Zatorre <i>et al.</i> (1992); Seubert <i>et al.</i> (2013); Carmichael <i>et al.</i> (1994), Rolls <i>et al.</i> (1996); Bekkers et Suzuki (2013); Cauthron et Strippling (2014); Chen <i>et al.</i> (2014)
Amygdale et périamygdalien (AMG, périAMG)	<ul style="list-style-type: none"> Joue un rôle dans l'émotion (peur, colère, anxiété, agressivité). Impliquée dans le processus d'évaluation de la signification affective ou comportementale des stimuli. Elle est principalement impliquée dans la détection de l'intensité de l'odeur, quelle que soit sa valence. 	Zald et Kim (1996); Zald et Pardo (1997); Rouet <i>et al.</i> (2003); Sadrian et Wilson (2015); Anderson <i>et al.</i> (2003)
Cortex entorhinal	<ul style="list-style-type: none"> Porte d'entrée privilégiée des informations odorantes en provenance du bulbe olfactif qu'il va prétraiter avant de les communiquer à l'hippocampe (rôle essentiel dans la consolidation de la mémoire). Relation avec le cortex orbitofrontal, l'insula et l'amygdale. 	Price (2003, 2007); Gottfried (2010); Milardi <i>et al.</i> (2017)
Tubercule olfactif (striatum ventral) (TO)	<ul style="list-style-type: none"> Interprétation des signaux odorants vers la recherche du plaisir et de la récompense, comprend l'accumbens et le pallidum. 	Yamaguchi (2017); Price (2003, 2007); Carmichael <i>et al.</i> (1994)
Noyau olfactif antérieur (NOA)	<ul style="list-style-type: none"> Production de populations cellulaires qui représentent les odeurs déjà rencontrées dans le contexte dans lequel elles se sont produites. 	Agrabawi <i>et al.</i> (2016); Agrabawi et Kim (2018a, 2018b);
Système olfactif secondaire		
Cortex orbitofrontal (COF)	<ul style="list-style-type: none"> Comme illustré à la figure 4, de multiples projections convergent vers le COF en provenance des systèmes olfactifs primaires et secondaires et des cortex associatifs somatosensoriel, visuel, auditif et du goût; de l'insula; du thalamus et de l'hypothalamus. En retour, plusieurs projections partent du COF pour se diriger vers ces structures. Importantes projections bilatérales avec les autres régions du cortex frontal (cortex ventromédian, dorso-médian et dorsolatéral). 	Tanabe <i>et al.</i> (1976); Zatorre et Jones-Gotman (1991); Zald et Kim (1996); Hummel <i>et al.</i> (2007); Buck (2000); Price (2003); Anderson <i>et al.</i> (2003); Gottfried <i>et al.</i> (2002); Caminiti <i>et al.</i> (2013); Deak (2011)

Tableau 2 Rôles des structures du système olfactif, leurs interrelations et les liens avec les cortex sensoriels associatifs présentés aux figures 4 et 5 (suite)

Structure	Rôle principal	Références
Système olfactif secondaire (suite)		
Cortex orbitofrontal (COF) – Suite	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rôle de premier plan à travers lequel les informations provenant des différentes modalités sensorielles sont intégrées avec des états de motivations internes. ■ Rôle dominant dans la perception et le traitement de l'odorat, et il est impliqué dans l'identification et la discrimination des odeurs. ■ Rôle majeur dans la détermination de la valence (agréable, désagréable). ■ Il a été constaté que les lésions du COF entraînaient une diminution significative de la discrimination olfactive chez les primates et les humains. ■ Modulation sensorielle et cognitive par rétroaction avec l'insula, l'accumbens, l'hippocampe et cortex préfrontal influençant la réponse motrice et autonome (endocrinien et cholinergique). ■ Le COF est la seule région du cortex préfrontal qui possède une forte association avec l'amygdale (voir les figures 4, 8 et 9). ■ Rôle dans l'émotion, active l'hypothalamus. 	
Hippocampe (HIP)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rôle dans l'émotion et rôle central dans la mémorisation à long terme et dans l'apprentissage. ■ Code aussi les odeurs, l'état corporel et les émotions. 	Agrabawi <i>et al.</i> (2016); Agrabawi et Kim (2018a, 2018b); Euston <i>et al.</i> (2012)
Cortex cingulaire antérieur (CCA)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rôle dans l'émotion. ■ Modulation du cognitif, de l'exécutif et de l'émotionnel pour gérer les conflits entre une activité en cours et une réaction adéquate, de manière à obtenir une de l'organisme. 	Djordjevic <i>et al.</i> (2012); Bush <i>et al.</i> (2000)
Insula (IN)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Implication dans la gestion des informations sur la peur, le dégoût, dans les réactions autonomes à des stimuli nocifs ■ Implication dans les aspects affectifs de l'apprentissage et de la mémoire liés à la douleur. 	Deak (2011)
Accumbens	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fonction liée au plaisir et à la récompense. 	Yamaguchi (2017); Price (2003, 2007); Carmichael <i>et al.</i> (1994)
Thalamus	<ul style="list-style-type: none"> ■ Implication dans le relais et la modification des signaux sensoriels du corps et du visage. ■ Rôle crucial pour la perception de la douleur. 	Buck (2000); Courtiol et Wilson (2015)

Tableau 2 Rôles des structures du système olfactif, leurs interrelations et les liens avec les cortex sensoriels associatifs présentés aux figures 4 et 5 (suite)

Structure	Rôle principal	Références
Système olfactif secondaire (suite)		
Hypothalamus	<ul style="list-style-type: none"> Intégration des multiples systèmes biologiques pour la régulation de l'homéostasie de l'organisme devant différents facteurs de stress. Contrôle les systèmes endocrinien, nerveux autonome (faim, soif, sommeil, thermorégulation, reproduction) et limbique. 	Jankord et Herman (2008)
Cortex associatifs		
Cortex pariétal somatosensoriel associatif (S2)	<ul style="list-style-type: none"> Rôle important dans la reconnaissance, l'apprentissage et la mémoire d'événements nociceptifs douloureux. 	Carmichael <i>et al.</i> (1994); Price (2003, 2007); Viana (2011); Albrecht <i>et al.</i> (2010); Lundström <i>et al.</i> (2011)
Précunéus	<ul style="list-style-type: none"> Un des domaines clés de l'organisation globale du cerveau en mode repos par défaut Module les fonctions de mémorisation, d'intégration d'informations relatives à la perception de l'environnement, des réponses motrices directrices, des stratégies d'imagerie mentale, de la récupération de mémoires épisodiques et des réponses affectives et la conscience de soi 	Buckner <i>et al.</i> (2008); Cavanna (2007); Margulies <i>et al.</i> (2009); Zang et Li (2012); Andrews-Hanna <i>et al.</i> (2010); Boly <i>et al.</i> (2011)
Cortex associatif visuel	<ul style="list-style-type: none"> Reconnaissance, apprentissage et mémoire d'événements visuels. 	
Cunéus	<ul style="list-style-type: none"> Associé aux réactions visuospatiales, à l'attention et au recouvrement de la mémoire épisodique incluant la mémoire des odeurs et la valence désagréable 	Maddock <i>et al.</i> (2001); Savic <i>et al.</i> (2000); Carretié <i>et al.</i> (2011)
Cortex du goût	<ul style="list-style-type: none"> Reconnaissance, apprentissage et mémoire d'événements gustatifs. 	Lundström <i>et al.</i> (2011)
Cortex préfrontal (ventral, médial et dorsal)	<ul style="list-style-type: none"> Assure des fonctions comme l'attention, le raisonnement, la pensée stratégique, la régulation des émotions et le comportement social. 	Euston <i>et al.</i> (2012); Riga <i>et al.</i> (2014); Arnsten et Rubia (2012)
Gyrus angulaire	<ul style="list-style-type: none"> Région associative multimodale recevant des stimuli à la fois auditifs, visuels et somatosensoriels. Traite l'aspect phonologique et sémantique du langage qui permet l'identification et la catégorisation des objets. 	Buckner <i>et al.</i> (2008); Cavanna (2007); Margulies <i>et al.</i> (2009); Zang et Li (2012); Pereira-Pedro et Bruner (2016); Tomasi et Volkow (2011); Utevsky <i>et al.</i> (2014).

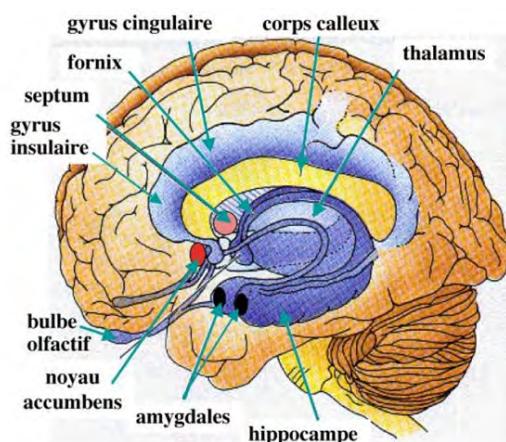
9.5.4 PARTICULARITÉS DU SYSTÈME OLFACTIF

9.5.4.1 Relation avec le système limbique

L'olfaction est considérée comme le sens le plus ancien du point de vue de l'évolution, comme en témoignent les connexions anatomiques directes entre le cortex olfactif et le système limbique. En fait, le système limbique est une partie intégrante du système olfactif comme montré en bleu à la figure 6.

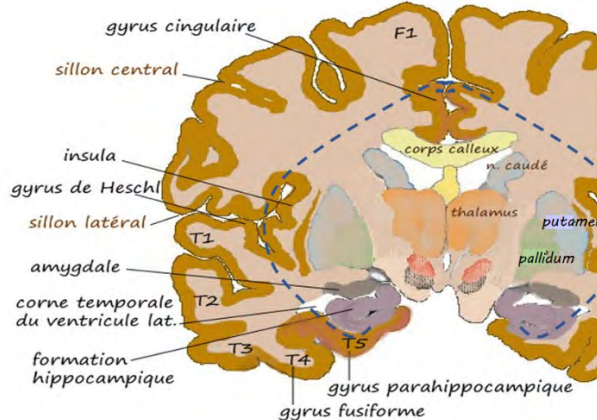
Du point de vue anatomique, le système limbique est constitué par un ensemble de structures corticales (insula, cortex cingulaire) et sous-corticales (amygdale, cortex entorhinal, hippocampe, cortex piriforme, cortex cingulaire, accumbens) qui sont des structures neuronales anciennes situées au centre du cerveau et autour du diencephale - thalamus et hypothalamus (Hillert *et al.*, 2013; Zald et Pardo, 1997; Royet *et al.*, 2001, 2003). La figure 7 montre la localisation de la plupart des structures du système olfactif sur une coupe d'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau, effectuée dans le plan frontal.

Figure 6 Système limbique



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

Figure 7 Coupe frontale par IRM représentant les principales structures du système limbique



[https://fr.wikipedia.org/wiki/Amygdale_\(cerveau\)#/media/File:Coronal_hippocampe.png](https://fr.wikipedia.org/wiki/Amygdale_(cerveau)#/media/File:Coronal_hippocampe.png)

Le système limbique joue un rôle majeur dans l'apprentissage et la mémoire à long terme (cortex entorhinal et hippocampe) et exerce une importante fonction dans la régulation des émotions (amygdale, cortex cingulaire antérieur, accumbens) et dans l'adaptation à l'environnement notamment social – réponse au stress (Yamaguchi, 2017; Billot *et al.*, 2017; Soudry *et al.*, 2011). Il exerce également une influence sur le système endocrinien (organes sécréteurs d'hormones) et le système nerveux autonome sympathique en activant l'hypothalamus (Palazidou, 2012).

Grâce à l'intégration du système limbique dans le système olfactif, l'imagerie de l'activation cérébrale pendant l'inhalation des odeurs fournit une approche unique pour les investigations du fonctionnement des circuits limbiques chez l'humain (voir les figures 4, 6 et 7). Cette approche a l'avantage de présenter une charge cognitive minimale et elle est particulièrement intéressante en tant que méthode permettant de voir des perturbations du fonctionnement limbique. Elle a été utilisée pour l'investigation dans diverses pathologies qui présentent aussi des dysfonctionnements olfactifs comme l'anxiété chronique (Jovanovic *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2009), l'épilepsie du lobe temporal

médian (Ciumas *et al.*, 2008) et la dépression (Maletic *et al.*, 2007; Palazidou, 2012). Les zones cérébrales de la régulation des émotions induites par des odeurs (Billot *et al.*, 2017) désagréables et des images perturbantes (Adolph et Pause, 2012) ont été aussi étudiées. Ces zones sont celles du système limbique avec les cortex orbitofrontal et préfrontal.

Les odorants captés par le système olfactif provoquent une émotion qui est associée à l'intensité, à la valence et à la familiarité des odeurs déjà mémorisées (Pollatos *et al.*, 2007; Deak, 2011; Weber et Heuberger, 2008; Zald *et al.*, 2002; Rolls *et al.*, 2010; Yeshurun *et al.*, 2009; Yeshurun et Sobel, 2010). Ces émotions sont perçues et ressenties grâce à l'activation de l'hypothalamus en réponse à l'activation des structures du système limbique se trouvant principalement dans le système olfactif secondaire.

9.5.4.2 Complexité de son organisation

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 comprend une zone corticale immédiatement adjacente au cortex sensoriel primaire, ce qui n'est pas le cas pour l'olfaction.

9.5.4.3 Connexion directe avec le thalamus

Les connexions anatomiques suggèrent que le thalamus joue un rôle différent dans l'olfaction de celui qu'il exerce dans les autres modalités sensorielles. Les informations olfactives sont transmises de l'épithélium olfactif au bulbe olfactif, puis directement au cortex olfactif primaire sans relais par le thalamus. La figure 4 montre que du cortex olfactif primaire, l'information se projette au cortex orbitofrontal selon deux voies : *une voie directe* en provenance des cortex piriforme, amygdalien, entorhinal, du noyau olfactif antérieur, de l'accumbens ainsi que du cortex cingulaire antérieur, et *une voie indirecte* (moins importante) par le noyau médiodorsal du thalamus (Courtiol et Wilson, 2015 – voir la figure 4). Pour les autres sens, les informations sensorielles se projettent généralement de la périphérie, par le thalamus, vers leur cortex cérébral sensoriel primaire.

9.5.4.4 Connexion avec la périphérie

Le premier neurone des voies olfactives est en contact direct avec l'environnement extérieur, alors que ceux des autres modalités sensorielles sont en position plus centrale et donc davantage protégés.

9.5.4.5 Projection homolatérale des signaux nerveux associés aux odeurs

En outre, alors que les neurones de tous les autres sens se projettent de manière contralatérale des organes sensoriels vers le cerveau, les neurones de l'olfaction se projettent de manière homolatérale. Conséquemment, le signal provenant de la narine gauche se projette dans l'hémisphère gauche et vice-versa.

9.6 Système trigéminal

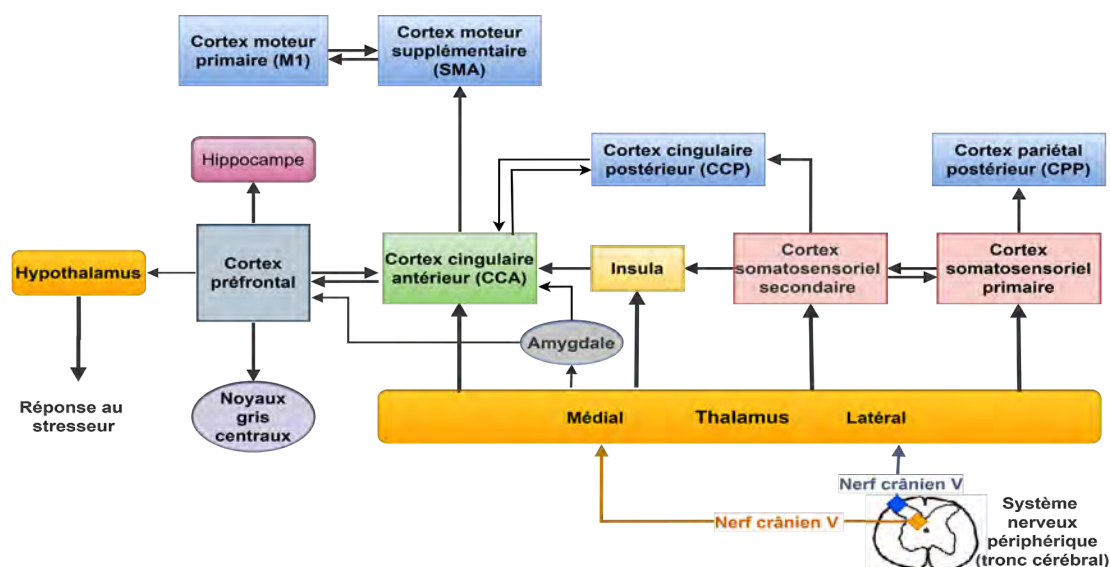
9.6.1 DÉTECTION DES STIMULI, TRANSDUCTION ET TRANSMISSION AU CERVEAU

Il a été démontré que la perception du trijumeau résulte de l'interaction d'un ligand avec des récepteurs spécifiques localisés sur les extrémités de ce nerf, similaires au système olfactif. Diverses sous-familles de récepteurs ont été identifiées comme transmettant des informations chimiosensorielles ainsi que des changements de température (Frasnelli *et al.*, 2011; Viana 2010; Scheibe *et al.*, 2008).

9.6.2 STRUCTURES ET FONCTIONNEMENT

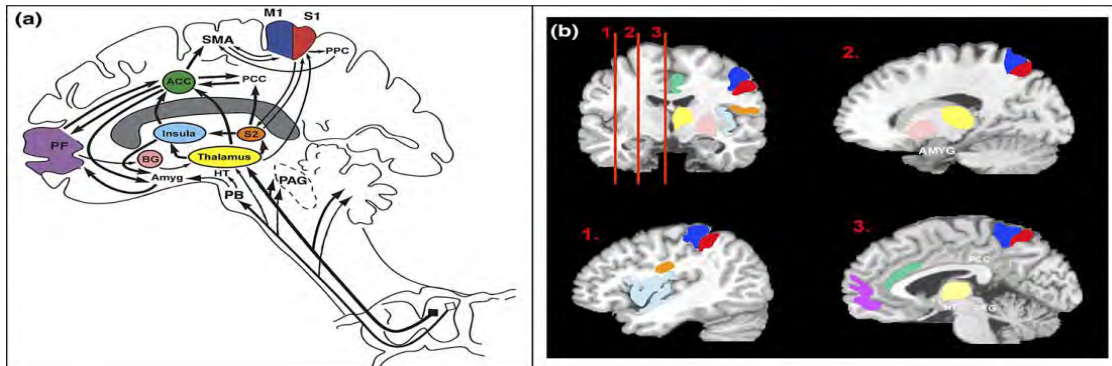
Les structures du système trigéminal sont représentées de façon schématique aux figures 8 et 9.

Figure 8 Schéma des régions corticales et sous-corticales impliquées dans la perception de stimuli somatosensoriels, leur interconnectivité et leurs voies ascendantes



Inspirée de Apkarian *et al.* (2005).

Figure 9 Régions corticales et sous-corticales impliquées dans la perception de stimuli somatosensoriels, leur interconnectivité et leurs voies ascendantes



Tirée de Apkarian *et al.* (2005).

Légende pour les figures 8 et 9 :

Les structures impliquées dans la perception de ces stimuli sont codées par couleur dans un dessin schématique et dans un exemple IRM.

Les zones présentées en couleur sont les cortex somatosensoriel primaire (S1, rouge) et secondaire (S2, orange), le cingulaire antérieur (ACC, vert), l'insula (bleu pâle), le thalamus (jaune) et le cortex préfrontal (PF, violet), les cortex moteurs primaires (M1 en bleu foncé) et les ganglions de la base ainsi que les noyaux gris centraux (rose).

Les autres régions indiquées comprennent : le cortex pariétal postérieur (PPC), le cingulum postérieur (PCC), le cortex moteur complémentaire (SMA) l'hypothalamus (HT), l'amygdale (AMYG), les noyaux parabrachial (PB) et le noyau gris périaqueductal (PAG).

Les informations sont relayées par l'intermédiaire des zones latérale et médiale du thalamus, deux régions organisées parallèlement avec des projections distinctes (voir les figures 8 et 9). La zone latérale transmet des informations aux structures thalamiques latérales, qui se projettent sur les cortex somatosensoriels primaire (S1) et secondaire (S2). La zone médiale transmet des informations aux noyaux thalamiques médians, et de là, au cortex préfrontal (incluant l'orbitofrontal, une zone de traitement chimiosensoriel), à l'insula, au gyrus cingulaire, aux noyaux gris centraux (caudé et pallidum), à l'hypothalamus et à l'amygdale.

Un chevauchement entre les systèmes olfactif et trigéminal est constaté. Les deux systèmes activent des zones du système limbique associées aux émotions comme l'insula, l'amygdale, l'orbitofrontal, le cortex cingulaire, l'hippocampe et l'hypothalamus (voir les zones de chevauchement aux figures 4 et 8).

9.6.3 ACTIVATIONS NEURONALES DES SYSTÈMES OLFACTIF ET TRIGÉMINAL PAR LES ODEURS UNIMODALES ET BIMODALES CHEZ DES SUJETS SAINS

Des études d'imagerie cérébrale chez des sujets sains avec un sens de l'odorat normal ont montré que les substances odorantes pures activent le bulbe olfactif et les zones typiques du cortex olfactif primaire (l'amygdale, le cortex piriforme, le cortex entorhinal et l'hippocampe) et secondaire normal (cortex orbitofrontal, insula, cortex cingulaire, hypothalamus) illustrés à la figure 4 (Zatorre *et al.*, 1992; Zald et Pardo, 1997; Zatorre *et al.*, 2000; Poellinger *et al.*, 2001; Royet *et al.*, 2001, 2003; Gottfried *et al.*, 2002a, 2002b; Boyle *et al.*, 2005; Savic, 2005; Zelano *et al.*, 2007; Petrova, 2008; Kim *et al.*, 2009; Gottfried, 2010; Wilson et Sullivan, 2011; Kjellvik *et al.*, 2012; Hummel *et al.*, 2013; Riga *et al.*, 2014; Yamaguchi, 2017; Milardi *et al.*, 2017).

En revanche, les odorants fortement somatosensoriels engagent principalement le tronc cérébral, le thalamus, le cortex somatosensoriel primaire (S1) et secondaire (S2), le cortex insulaire, la partie dorsale du cingulaire antérieur et le cervelet (Apkarian *et al.*, 2005; Iannilli *et al.*, 2007; Bensafi *et al.*, 2008; Hummel *et al.*, 2013; Albrecht *et al.*, 2010 – voir les figures 8 et 9).

Les odeurs bimodales (par exemple, l'acétone) interagissent avec les systèmes olfactif et trijumeau (Savic *et al.*, 2000a, 2000b, 2002; Hillert *et al.*, 2007). Elles induisent une activation étendue des régions du cerveau incluant l'insula, le claustrum, le cortex cingulaire antérieur, le cortex somatosensoriel primaire et secondaire (S1 et S2), le cervelet, le thalamus, l'hypothalamus ainsi que la protubérance (noyau du NC-V)/médulla.

Les comparaisons entre sujets normosmiques et anosmiques apportent une preuve supplémentaire d'un lien étroit entre ces deux systèmes chimiosensoriels : les informations transmises par le nerf trijumeau sont traitées différemment selon que le sens de l'odorat soit intact ou pas (Iannilli *et al.*, 2007; Frasnelli *et al.*, 2006). Les comparaisons des données d'imagerie trigéminal et olfactive ont en outre révélé que les activations cérébrales du trijumeau sont souvent plus prononcées que leurs homologues olfactifs, ce qui démontre que les deux systèmes diffèrent en codage d'intensité (Iannilli *et al.*, 2007).

De plus, les études d'imagerie qui ont exploré les activations perceptuelles et nerveuses centrales en réponse à des odeurs unimodales ou bimodales montrent que les structures activées et leur degré d'activation dépendent de plusieurs facteurs tels que la perception par le sujet de la valence hédonique (agréable ou désagréable) et de l'intensité qu'il attribue à l'odeur détectée ou la reconnaissance d'une odeur qui lui rappelle la présence ou non d'un danger potentiel (Pellegrino *et al.*, 2017; Djordjevic *et al.*, 2012).

9.6.4 ANALYSE ET COMMENTAIRES DES AUTEURS DU PRÉSENT RAPPORT

Un point important à signaler est qu'à faibles concentrations, telles que celles rencontrées généralement dans l'environnement courant, les molécules chimiques odorantes n'atteignent pas le cerveau. Pour qu'une substance volatile soit perçue, il faut d'abord que des récepteurs existent pour la détecter. Les molécules volatiles agissent sur l'épithélium olfactif situé au plafond des fosses nasales dont les neurones olfactifs possèdent des récepteurs auxquels les odorants se lient de façon réversible grâce à des liaisons de faible énergie. Cette interaction stimule les neurones en les dépolarisant : c'est la première étape vers la genèse d'un signal électrique. Ces neurones agissent alors comme des transducteurs, convertissant le stimulus induit par cette interaction « structure chimique-récepteur » en un potentiel d'action électrique qui est transmis par l'intermédiaire de leurs axones qui se projettent dans le bulbe olfactif. Ces axones font synapse avec des neurones relais qui, à leur tour, se projettent des signaux électriques sur le cortex primaire. De là, le message nerveux est transmis à plusieurs structures cérébrales qui permettent de percevoir consciemment l'odeur; de porter un jugement sur sa valence hédonique, son intensité; de la mémoriser et de réagir. Ainsi, ce n'est donc pas la molécule chimique qui se rend au cerveau, mais une information codée qui est transmise par le neurone stimulé par cette molécule à d'autres neurones avec lesquels il forme un réseau.

9.6.5 ACTIVITÉ DES STRUCTURES CÉRÉBRALES CHEZ LES SUJETS SAINS DURANT L'EXÉCUTION DE TÂCHES IMPLIQUANT UN JUGEMENT SUR LES ODEURS

Plusieurs auteurs ont cherché à identifier et à comprendre, chez des sujets sains avec un odorat normal, le fonctionnement des structures cérébrales impliquées dans les différentes tâches qui caractérisent la façon dont les odeurs sont perçues. Il n'est pas surprenant de constater que ces tâches sont reliées aux attributs servant à décrire le fonctionnement du système olfactif détaillé à la section 9.4.2, soit le seuil de détection, l'identification, la discrimination, la familiarité, la perception de la valeur hédonique et de l'intensité des odeurs. Avec des techniques variées d'imagerie cérébrale, divers corrélats de l'activité neuronale (augmentation ou inhibition) ont été mesurés lorsque les participants portaient des jugements sur les caractéristiques des odeurs en comparaison avec l'activité neuronale mesurée sans exposition aux odorants. La connaissance des structures cérébrales impliquées dans ces tâches et leur fonctionnement chez des sujets en santé est utile pour mieux comprendre l'origine des altérations de l'odorat observées dans certaines pathologies. En particulier, elles seront utiles pour vérifier l'hypothèse d'un dysfonctionnement dans les structures cérébrales impliquées dans l'odorat chez les sujets SCM. Un résumé de ces études est présenté ci-dessous. Les techniques d'imagerie énumérées dans la présente section sont décrites en détail à l'annexe 1.

9.6.5.1 Identification des odeurs

a) Kjelvik *et al.* (2012)

Le but de cette étude était de mesurer directement l'activité des structures cérébrales (les corrélats neuronaux) en comparant les résultats obtenus pour les odeurs identifiées (IO) et les odeurs non identifiées (nIO) lorsque le sujet respire normalement. Dix-sept femmes avec un odorat normal ont participé à l'étude. Une analyse événementielle a été réalisée pour comparer l'activité intrasujet, en réponse aux odeurs identifiées spontanément par rapport aux odeurs non identifiées, au niveau du cerveau entier (cortex frontal, visuel et auditif) et dans les régions anatomiques et fonctionnelles d'intérêt (RAI), soit les structures du système olfactif primaire et secondaire. Les odeurs étaient : citron, anis, banane, musc, menthe poivrée, caramel au chocolat, vanilline et fumée. L'IO peut être considérée comme une tâche de nomination sémantique. Étant donné qu'il avait été démontré que les informations sémantiques sur les odeurs présentées influent sur l'activité cérébrale (de Araujo *et al.*, 2005; Kjelvik *et al.*, 2012), les chercheurs ont réalisé leur étude sans aide visuelle ou auditive afin d'éviter que les effets sémantiques associés à ces sens influencent les résultats.

Résultats

1. Durant l'olfaction passive des odeurs

L'analyse de l'activité cérébrale globale liée à la perception de toutes les odeurs a montré que les structures anatomiques liées à l'olfaction étaient activées : les zones olfactives primaires avec apport direct du bulbe ainsi que le cortex piriforme et l'amygdale. Les zones olfactives secondaires principales, soit le cortex orbitofrontal (COF) et le thalamus (TA) bilatéralement ainsi que le cortex cingulaire droit (CCd) et l'insula gauche (INg), étaient également activées.

De plus, des activations étendues ont été observées dans plusieurs autres régions corticales, notamment le cervelet bilatéral, le gyrus frontal précentral, le gyrus frontal supérieur, le gyrus paracingulaire et le putamen droit. Le groupe avec le changement de signal le plus élevé avait une activité maximale dans le cortex orbitofrontal gauche et incluait une activité dans le cortex piriforme, l'amygdale et l'insula. Le groupe d'activation le plus important avait ses coordonnées de pointe dans le thalamus médiodorsal. Aucune activation n'a été observée dans l'hippocampe ou le cortex

entorhinal, ni dans les zones de la mémoire pendant cette inhalation passive. Durant l'inhalation, il n'était pas demandé de porter un jugement sur les odeurs, ce qui explique que la mémoire n'ait pas été sollicitée.

2. Durant l'identification spontanée des odeurs (IO)

L'analyse par événement de l'activation liée aux odeurs identifiées spontanément par rapport aux odeurs non identifiées a révélé une activation des zones olfactives primaires et secondaires ainsi que dans un certain nombre d'autres régions corticales. Dans l'ensemble du cerveau, les odeurs identifiées spontanément ont entraîné une activation accrue dans le cortex entorhinal gauche et une activité accrue dans les deux pôles temporaux. Un certain nombre de structures olfactives secondaires étaient également activées davantage par des odeurs identifiées spontanément que par des odeurs non identifiées. Une activité accrue significativement a été observée bilatéralement dans le cortex orbitofrontal, le thalamus et l'insula. Dans le cortex orbitofrontal, une dominance de l'hémisphère droit a été observée; elle est particulièrement importante dans sa partie dorsale. De plus, une activité accrue était présente bilatéralement dans le putamen et le cortex visuel, le cortex prémoteur ainsi que dans les cortex secondaires somatosensoriels et le cervelet.

Le gyrus cingulaire droit et le pallidum droit étaient également plus actifs pour les odeurs identifiées. Dans l'hémisphère gauche, des activations étendues ont été observées dans le cortex fusiforme, le pôle frontal, le gyrus paracingulaire, le gyrus frontal inférieur, le gyrus temporal inférieur, le cortex auditif primaire et l'opercule frontal. L'activation générale était nettement plus forte et plus répandue dans l'hémisphère gauche que dans l'hémisphère droit pour les odeurs identifiées par rapport aux odeurs non identifiées.

L'analyse anatomique comparant les odeurs spontanément identifiées et non identifiées a montré une activation accrue dans le cortex entorhinal rostral gauche ainsi que dans l'hippocampe droit et les gyri parahippocampiques postérieurs gauche et droit.

Selon les auteurs de cette étude, ces résultats confirment le rôle spécifique du cortex entorhinal et de l'hippocampe dans l'identification des odeurs. En effet, la réussite de l'IO dépend de l'activité de ces structures. Toutefois, les cortex piriformes et orbitofrontaux jouent également un rôle, car ils sont actifs à la fois pour la détection et l'identification des odeurs. De plus, les cortex orbitofrontaux peuvent également être impliqués dans la catégorisation des odeurs et l'activité associative des odeurs d'ordre supérieur, entre autres, le cortex frontal impliqué dans plusieurs fonctions cognitives (voir la figure 4).

Les auteurs concluent que les systèmes de mémoire épisodiques et sémantiques semblaient prendre en charge l'IO. En plus du cortex entorhinal et de l'hippocampe, le lobe temporal postérieur et le cortex préfrontal ventrolatéral devraient participer à l'IO. En outre, le réseau prenant en charge le traitement sémantique dans le lobe temporal postérieur et le cortex préfrontal ventrolatéral participaient à l'IO.

Selon Kjelvik *et al.* (2012), ces résultats peuvent être interprétés comme appuyant une composante perceptuelle, épisodique et sémantique dans une IO réussie. L'activité hippocampique est nécessaire à la réactivation de traces de mémoire épisodique. Une activité hippocampique significative n'était présente que pour les odeurs identifiées avec succès. De plus, l'augmentation spécifique de l'activité dans les cortex visuels et auditifs primaires et dans les régions somatosensorielles d'ordre supérieur pendant l'IO peut représenter la récupération de détails sensoriels spécifiques d'expériences antérieures avec les odeurs identifiées. En effet, les régions visuelles d'ordre supérieur, le gyrus fusiforme, le gyrus temporal inférieur et les cortex parahippocampiques postérieurs étaient également plus actifs dans l'IO.

En outre, les gyri fusiformes et temporaux inférieurs sont considérés comme centraux dans la mémoire sémantique, car ils soutiennent la représentation et le traitement d'objets conceptuels. En effet, le gyrus fusiforme et le gyrus temporal inférieur sont sous le contrôle descendant du gyrus frontal inférieur, qui était également plus actif au cours de l'IO. Le gyrus frontal inférieur guide activement la récupération et la sélection de la représentation correcte.

Une activité dans le gyrus temporal inférieur gauche et dans le gyrus frontal inférieur avait déjà été rapportée dans des études sur la capacité de nommer des odeurs (Kareken *et al.*, 2003; Suzuki *et al.*, 2001; Zelano *et al.*, 2009).

9.6.5.2 Familiarité

a) Savic et Berglund (2004)

Cette étude s'inscrit dans le prolongement d'efforts antérieurs (Royet *et al.*, 1999, 2001; Bengtsson *et al.*, 2001; Savic *et al.*, 2000, 2001; Savic, 2002) pour évaluer la contribution de diverses structures cérébrales sur des aspects donnés de la perception olfactive, dans ce cas, la familiarité avec les odeurs avait démontré que les odeurs familières sont plus faciles à identifier, à mémoriser et à discriminer que celles qui sont inconnues (Savic et Berglund, 2000; Schab et Crowder, 1995).

L'objectif de Savic et Berglund (2004) était de déterminer si les odeurs familières sont traitées par des structures cérébrales différentes de celles qui traitent des odeurs inconnues. Des mesures de tomographie par émission de positrons (TEP) avec le marqueur radioactif du débit sanguin cérébral $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ ont été effectuées chez 14 hommes en bonne santé. La tâche consistait à inhaler passivement, par voie nasale bilatérale, 4 odeurs familières (FAM), 4 odeurs inconnues (nFAM) et l'air sans odeur (AIR). Les activations significatives ($P < 0,05$) ont été calculées à l'aide des différences d'activités entre FAM – AIR, nFAM – AIR et FAM – nFAM, et les désactivations ont été inversées.

- En présence de substances FAM et nFAM, en comparaison avec l'air libre, l'amygdale, le cortex piriforme et certaines parties du cortex cingulaire antérieur ont été davantage activés.
- Le FAM a également activé le cortex frontal gauche, le cortex pariétal gauche incorporant le précunéus et le gyrus parahippocampique droit situé dans le lobe temporal.
- L'activation du cortex frontal inférieur gauche et du parahippocampe droit était en corrélation positive avec les notations de familiarité (FAM – AIR).
- Le parahippocampe et le précunéus ont davantage été activés dans FAM que nFAM (FAM – nFAM).

Les auteurs concluent qu'en plus de l'engagement du cortex olfactif, l'odeur des odorants familiers, mais non celle des odorants inconnus, semble impliquer des circuits cérébraux médiateurs des fonctions de la mémoire et du langage. Ce qui est normal puisque, pour être familière, une odeur doit déjà avoir été mémorisée dans le passé.

9.6.5.3 Détection de la présence d'une odeur, de l'intensité, de l'hédonicité affective (agréable et désagréable), de la familiarité et de la comestibilité

a) Royet *et al.* (1999, 2000, 2001 et 2003)

Dans ces études, l'objectif des auteurs était d'étudier les zones cérébrales impliquées dans différentes tâches olfactives qui exigent de porter un jugement sur les stimuli olfactifs, soit sur la détection de la présence d'une odeur, l'intensité, l'hédonicité affective (agréable et désagréable), la familiarité ou la comestibilité.

Royet *et al.* (1999) avaient constaté que la familiarité avec les odeurs était un puissant facteur prédictif de la désignation des odeurs. Ils avaient également observé que la perception passive d'odeurs (sans tâche additionnelle), qui est déjà la forme la plus élémentaire de traitement des odeurs, semble engager des circuits sémantiques. Ils indiquaient que ceci est produit par la capacité des odorants à susciter immédiatement des associations et des jugements sur les caractéristiques des odeurs.

En 2000, ils ont réalisé une étude visant à étudier les corrélats neuronaux des réponses émotionnelles (valence agréable et désagréable) à des stimuli olfactifs, visuels et auditifs à l'aide de la tomographie par émission de positrons (TEP). Pour les trois modalités sensorielles, des stimuli avec une valeur hédonique affective ont provoqué une augmentation du débit sanguin dans le cortex orbitofrontal, le pôle temporal et le gyrus frontal supérieur de l'hémisphère gauche. Les stimuli olfactifs et visuels, mais non auditifs, ont entraîné une augmentation additionnelle du débit sanguin régional au niveau de l'hypothalamus et du gyrus sous-caleux (situé dans la partie médiale du frontal en avant du cortex cingulaire. Seuls les stimuli olfactifs hédoniques induisent des augmentations bilatérales du débit sanguin dans l'amygdale. Ces résultats suggèrent que les jugements émotionnels agréables et désagréables recrutent le même réseau central dans l'hémisphère gauche, quelle que soit la modalité sensorielle. Ce réseau central est activé en plus d'un certain nombre de circuits spécifiques de modalités sensorielles individuelles. Enfin, les données suggèrent une puissance supérieure des stimuli olfactifs chargés d'une valence affective par rapport aux stimuli visuels et auditifs lors de l'activation de l'amygdale.

En 2001, les auteurs ont utilisé une technologie plus performante pour effectuer une nouvelle étude pour définir l'anatomie fonctionnelle impliquée dans les tâches olfactives. Ils ont demandé à 12 sujets normaux de porter différents jugements sur les stimuli olfactifs, alors que le débit sanguin cérébral régional (FBC) était mesuré avec de la TEP. Dans des conditions distinctes, les sujets ont émis des jugements en lien avec ces différentes tâches en utilisant 185 odorants différents et de l'air libre présentés aléatoirement. Une tâche auditive servait de condition de contrôle.

Résultats de 2001

- Globalement, l'étude a démontré que l'activité du COF était latéralisée et dépendante de la tâche à accomplir.
- Les cinq tâches olfactives ont induit des augmentations de débit sanguin régional dans le cortex orbitofrontal droit (COF-d), mais l'activité du COF droit était maximale lors des jugements de familiarité et minimale lors de la tâche de détection.
- L'activité d'une partie du COF droit a augmenté de manière significative pendant les jugements d'hédonicité et de familiarité, mais pas pendant les jugements de la détection de la présence d'odeur.
- L'activité du COF gauche était significativement plus élevée pendant les jugements d'hédonicité que pendant les jugements de familiarité ou d'autres jugements olfactifs.
- Les aires visuelles primaires ont également montré une implication différentielle dans le traitement olfactif en fonction du type de tâche réalisée. En effet, des augmentations significatives du débit sanguin ont été observées lorsque les sujets portaient des jugements d'hédonicité et de comestibilité, alors qu'aucune augmentation significative du débit sanguin n'a été constatée dans les trois autres formes de jugements (détection, intensité, familiarité) dans cette zone. Ces données indiquent que les jugements d'hédonicité sur les stimuli olfactifs activent des circuits impliqués dans le traitement visuel, contrairement aux jugements de détection, d'intensité et de familiarité.

Ces données démontrent aussi que les aspects du traitement des odeurs dans le COF sont latéralisés en fonction du type de tâche olfactive. Elles soutiennent un modèle de traitement parallèle des données dans les COF gauche et droit dans lequel le niveau d'activation relatif dépend du fait que le jugement implique une reconnaissance des odeurs ou provoquent des réactions émotionnelles.

L'objectif de l'étude de Royet *et al.* (2003) était d'évaluer à l'aide de la technique IRMf l'influence du genre et le fait d'être droitier ou gaucher sur les zones cérébrales activées pendant le jugement hédonique associé à un stimuli olfactif. En utilisant la tomographie par émission de positrons (TEP) chez des individus droitiers Royet *et al.* (2000) avaient observé que le COF gauche était dominant lors du traitement de la qualité émotionnelle des odeurs. Royet *et al.* (2003) ont recueilli des données d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle auprès de 28 sujets pour étudier ce réseau en fonction de la valence hédonique des odeurs des jugements actifs sur l'hédonicité et de l'inhalation passive d'odeurs chargées émotionnellement en fonction du côté dominant et du genre du sujet.

Résultats de 2003

Deux cycles fonctionnels ont été réalisés, avec des odeurs agréables et désagréables présentées à différents moments. Lors du premier cycle, les sujets devaient inhaler passivement une odeur, tandis que, lors du second cycle, ils devaient évaluer le degré d'agréabilité ou de désagrément des odeurs en utilisant une échelle d'évaluation visuelle. Les réponses électrodermiques et pléthysmographiques ont été enregistrées simultanément pour contrôler les manifestations physiologiques inconscientes de la réponse émotionnelle.

La zone piriforme-amygdale et l'insula ventrale ont plus été activées pour les odeurs désagréables que pour les odeurs agréables. Des notes plus extrêmes étaient également associées à une amplitude électrodermale plus élevée, suggérant que l'activation provenait davantage de l'intensité émotionnelle ou hédonique que de la valence et que les odeurs désagréables induisaient plus d'excitation que les odeurs agréables.

Les odeurs désagréables activaient l'insula ventrale gauche chez les droitiers et l'insula ventrale droite chez les gauchers, suggérant un traitement latéralisé de l'émotion induite par les odeurs en fonction de la valence. Des décisions actives concernant la valeur hédonique attribuée aux odeurs ont induit une activation spécifique du cortex orbitofrontal gauche, impliquant le rôle de cette zone dans l'évaluation consciente de la qualité émotionnelle des odeurs. Enfin, le cortex orbitofrontal gauche était plus actif chez les femmes que les hommes, potentiellement en relation avec l'avantage bien documenté des femmes pour l'identification des odeurs.

9.6.5.4 Activité des structures cérébrales chez les sujets malades

Détection et discrimination d'odeurs chez des patients ayant subi un accident cérébral

a) Zatorre *et al.* (1991)

Des équipes de chercheurs avaient constaté que les lésions du cortex orbitofrontal (COF) entraînaient une diminution significative de la discrimination olfactive chez l'humain (Zatorre et Jones-Gotman, 1991). Ces derniers avaient étudié avec des techniques d'imagerie fonctionnelle la capacité de détecter les seuils olfactifs et de discriminer les odorants chez 106 patients présentant une excision cérébrale unilatérale dans le lobe temporal droit ou gauche, le lobe frontal droit ou gauche, le lobe pariétal gauche ou les lobes frontaux et temporaux droits et chez 20 sujets de contrôle normaux.

Les seuils de détection de l'alcool n-butyle, mesurés séparément dans chaque narine, ne différaient pas d'un groupe de sujets à l'autre et d'une narine à l'autre, excluant ainsi toute perte

sensorielle primaire. La tâche de discrimination impliquait la présentation à chaque narine de paires d'odorants inconnus, que les sujets jugeaient être de qualité identique ou différente.

Résultats

1. Chez les sujets normaux

Les sujets normaux ont constamment montré de meilleures performances avec l'inhalation par la narine droite. Les résultats ont été interprétés par les auteurs de l'étude comme reflétant l'importance du cortex orbitofrontal droit dans la discrimination olfactive.

2. Chez les patients

Un déficit significatif de la discrimination confinée à la narine ipsilatérale à la lésion des patients ayant subi une excision de leur lobe temporal. Les auteurs indiquent que des lésions des lobes temporaux peuvent perturber l'entrée des odeurs du bulbe olfactif vers le cortex orbitofrontal, entraînant ainsi des performances médiocres.

Les patients ayant subi une excision du lobe frontal ont également été affectés : ceux présentant des lésions frontales droites incluant le cortex orbital, une déficience dans la discrimination a été constatée lors de l'inhalation, et ceci par les deux narines prises séparément.

Les patients présentant des lésions pariétales gauches ne présentaient aucun déficit significatif.

Conclusion

Les résultats ont été interprétés par les auteurs de l'étude comme reflétant l'importance du cortex orbitofrontal dans la discrimination olfactive. Cette interprétation s'appuie sur le fait que la différence selon la narine utilisée pour inhaler les odeurs chez les sujets normaux, associée à la déficience nasale bilatérale chez les patients présentant des lésions orbitofrontales droites, suppose un avantage relatif de la région orbitofrontale droite dans le traitement olfactif au niveau cérébral.

Troubles d'identification et discrimination dans d'autres pathologies

a) Malaspina *et al.* (1998)

Les auteurs indiquent que des déficits d'identification olfactive se retrouvent dans certains troubles neuropsychiatriques, comme dans la schizophrénie, malgré une perception normale des odeurs. Ils ont examiné si, lors de l'identification de l'odeur, le débit sanguin cérébral régional (DSCr) variait entre des patients schizophréniques et des témoins en santé. Six sujets atteints de schizophrénie et sept témoins ont été sélectionnés pour participer à l'étude. La tomographie monophotonique TEMP a été utilisée pour examiner le débit sanguin cérébral régional. Ils ont comparé le débit sanguin lors d'un test d'identification de correspondance entre des images et des odeurs avec le débit sanguin mesuré pendant un test d'identification d'odeur. Les scanners TEMP cérébraux de sujets normaux et de patients schizophrènes utilisant le marqueur ^{99m}Tc-HMPAO (voir l'annexe 1) ont été comparés à l'aide de la cartographie statistique paramétrique SPM (Friston *et al.*, 1995) afin de déterminer si des zones du cerveau avaient été activées de manière différentielle entre les deux groupes.

Résultats

- Il n'y avait pas de différence d'activité cérébrale entre les patients et le groupe témoin pour le test de comparaison d'image TEMP de base, c.-à-d. durant l'inhalation de l'air ambiant sans odorants.

- Pour l'identification des odeurs, les patients schizophrènes présentaient une région corticale droite hypométabolique comprenant le lobe frontal, la région de Broca, le lobe temporal supérieur et les gyri supramarginaux et angulaires.
- Chez les témoins, il y avait une augmentation du débit sanguin dans l'hippocampe et dans la zone d'association visuelle, phénomène non observé chez les patients.
- Chez les témoins, les contrastes d'images TEMP entre l'identification d'odeurs et ceux obtenus durant la tâche de correspondance « image-odeur » ont montré que le débit sanguin augmentait de manière significative dans le gyrus fusiforme temporal inférieur droit ainsi que dans les zones d'association visuelle et dans les deux hippocampes pour le test d'odeur par rapport à l'activité de base. Chez le groupe de sujets schizophrènes il n'y avait aucune différence d'activité cérébrale entre ces deux tâches.
- Ces derniers ont présenté un hypométabolisme significatif dans les zones corticales du côté droit pour l'identification des odeurs.

Dépression et troubles olfactifs

a) Kohli *et al.* (2016)

Dans une revue systématique sur l'association entre l'olfaction et la dépression, Kohli *et al.* (2016) ont regroupé les moyennes pondérées et les écarts-types du test d'identification d'odeurs sur bâtonnets (Sniffin 'Sticks) et du test d'identification des odeurs à 40 éléments à l'aide de 10 études comparant les attributs olfactifs de patients déprimés avec des groupes témoins.

L'objectif principal de cette étude était de rapporter la prévalence de la dysfonction olfactive dans une population souffrant de dépression et d'analyser les différences de performance olfactive entre les patients déprimés et les témoins. Ils ont constaté que les personnes déprimées avaient un fonctionnement olfactif réduit par rapport aux témoins non déprimés dans de nombreux aspects de l'olfaction, notamment le seuil, la discrimination et l'identification. Ils ont obtenu les résultats suivants.

Les patients déprimés ont montré une diminution des scores d'évaluation du seuil olfactif des odeurs ($6,31 \pm 1,38$ vs $6,78 \pm 0,88$, $P = 0,0005$), de la capacité de discrimination ($12,05 \pm 1,44$ contre $12,66 \pm 1,36$, $P = 0,0073$), d'identification ($12,57 \pm 0,74$ contre $12,98 \pm 0,90$, $p < 0,0001$). Le test d'identification des odeurs à 40 éléments montrait aussi une diminution significative ($35,31 \pm 1,91$ vs $37,41 \pm 1,45$, $P < 0,0001$).

Ils déplorait alors l'absence d'étude d'imagerie pour élucider les mécanismes physiopathologiques à la base de leurs observations.

b) Gul *et al.* (2016)

Dans une étude d'imagerie par résonance magnétique, Gul *et al.* (2016) ont étudié le volume du bulbe olfactif chez des patients souffrant de dépression majeure chronique, diagnostiquée conformément au Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, quatrième édition (DSM-IV), et ils l'ont comparé avec ceux d'un groupe témoin en santé.

Les volumes du bulbe olfactif ont été calculés séparément pour les groupes déprimés et les groupes témoins. Les mesures de l'IRM ont révélé un volume de bulbe olfactif significativement plus faible chez les patients atteints de dépression majeure chronique par rapport au groupe témoin. De plus, ils ont observé une corrélation négative entre le score BDI (*Beck Depression Inventory* – BDI) et le volume du bulbe olfactif chez les patients déprimés, les plus atteints montrant une atrophie plus marquée.

À noter que le bulbe olfactif joue un rôle central dans le traitement de l'information olfactive. C'est la première structure cérébrale à recevoir des informations de neurones sensoriels situés dans l'épithélium olfactif qui réagissent aux odeurs avant d'acheminer cette information au système olfactif primaire. À la connaissance des auteurs du présent rapport, le volume n'a pas été mesuré chez les sujets SCM.

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

Les recherches en lien avec l'hypothèse olfactive comme facteur causal du syndrome SCM ont été réalisées en deux phases complémentaires. Durant la première phase, les auteurs avaient pour objectif de confirmer ou d'infirmer l'existence d'une sensibilité accrue ou d'une perception altérée aux odeurs ou aux irritants chez les sujets SCM. Durant la seconde phase, l'objectif des chercheurs était de chercher à identifier un mécanisme physiopathologique en lien avec l'hypothèse.

Le passage de la première à la deuxième phase coïncide historiquement avec l'avènement des technologies d'imageries cérébrales fonctionnelles qui permettaient d'identifier les structures neuronales qui composent les systèmes olfactif (SO) et trigéminal (ST) et d'analyser en temps réel leur activité. De plus, en combinant l'utilisation de marqueurs radioactifs, tel le carbone 11 (^{11}C), avec les techniques d'imagerie, il est devenu possible d'étudier des modifications dans le fonctionnement des récepteurs spécifiques de différents neurotransmetteurs (sérotonine, adrénaline, noradrénaline, glutamate, etc.) présents dans diverses structures du cerveau. Cela a permis d'analyser de façon objective le fonctionnement d'une ou plusieurs structures neuronales qui composent ces deux systèmes (SO et ST) et d'autres systèmes qui leur sont associés. De même, cela a permis de détecter la présence d'un dysfonctionnement de ces structures dans le but d'identifier un mécanisme physiopathologique qui pourrait expliquer ce syndrome. Il convient de préciser que l'utilisation des techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle dans les travaux de recherche en lien avec le syndrome SCM n'a débuté qu'en 2007 avec l'étude de Hillert *et al.* et elles n'ont pas cessé d'être utilisées depuis ce temps.

L'analyse de l'ensemble des recherches en lien avec cette hypothèse sera présentée en deux sections distinctes. Il est évident que si l'énigme des causes physiopathologiques de ce syndrome avait été résolue lors de la première phase de ces recherches, il n'aurait pas été nécessaire d'aller plus loin. En effet, quoique plusieurs observations de la première phase soient intéressantes et proposent plusieurs hypothèses quant aux mécanismes physiologiques sous-jacents, généralement d'ordre neurologique, aux phénomènes observés, elles n'apportaient pas de preuves satisfaisantes. Ce qui a amené la majorité des auteurs de ces études à recommander la poursuite des recherches dans le futur pour vérifier ces hypothèses lorsque de nouvelles techniques permettront d'explorer de façon plus précise le fonctionnement du système nerveux.

Pour cette raison, la première section ne comprendra qu'un résumé synthèse des résultats des études réalisées lors de la première phase ainsi que des conclusions et des recommandations qui en découlent. En revanche, la deuxième section comprendra une analyse beaucoup plus détaillée des études utilisant ces technologies d'imagerie fonctionnelle et d'imagerie moléculaire, qui permettent aujourd'hui d'étudier en temps réel le fonctionnement du cerveau des sujets affectés par le syndrome SCM et de comparer le fonctionnement de leur cerveau avec celui des sujets en santé non affectés par le syndrome SCM.

Il convient également de préciser que l'ensemble des recherches réalisées dans le cadre de ces deux phases couvre les réactions des sujets en réponse aux différents stimuli olfactifs associés aux substances volatiles qui atteignent les voies nasales, soit des composés purement olfactifs (activation du nerf olfactif : NC-I), purement somatosensoriels (activation du nerf trijumeau : NC-V), ou bimodaux (activation des NC-I et NC-V).

9.7.1 PREMIÈRE PHASE : RÉSUMÉ DES RECHERCHES RÉALISÉES AVANT L'UTILISATION DE L'IMAGERIE FONCTIONNELLE

Comme indiqué précédemment, l'objectif des auteurs de ces recherches visait à confirmer ou à infirmer l'existence chez les sujets souffrant du syndrome SCM, d'une sensibilité accrue ou d'une perception altérée aux odeurs ou aux stimuli somatosensoriels au niveau nasal. Les méthodes utilisées étaient :

9.7.1.1 Tests subjectifs

Plusieurs tests subjectifs ont été utilisés avec des groupes de sujets SCM et des groupes de témoins dans le but de vérifier s'il existait des différences dans la perception des attributs des odeurs entre ces groupes. Les sujets à l'étude devaient répondre à diverses questions, avant, pendant ou après l'exposition à divers stimuli.

- **Seuil de détection** : La recherche du seuil en augmentant la concentration graduellement, le participant indique quand il perçoit l'odeur.
- **Symptômes** : Le participant indique les symptômes ressentis s'il y a lieu.
- **Intensité et valence** : Le participant se prononce sur le degré d'intensité de l'odeur perçue sur une échelle prédéterminée. Il se prononce également sur sa valence : agréable ou désagréable.
- **Familiarité et identification des odeurs** : Le participant est exposé à plusieurs odeurs considérées comme familières dans la population et doit indiquer lesquelles lui sont familières et s'il les reconnaît.
- **Discrimination** : Plusieurs odorants sont présentés séquentiellement par paire pendant 10 ou 20 secondes, et le participant indique s'il perçoit une différence ou non entre les deux odorants paires. Pour chaque groupe, SCM et témoins, le nombre de paires correctement discriminées est compilé et comparé. Avec ce test, la discrimination est maximale, car le jugement humain de type « pareil/différent » est alors très performant (Holley, 2006). D'autres tests de discrimination sont réalisés avec des triplets d'odorants : un à mémoriser et ensuite avec deux autres présentés aléatoirement.
- **Tests psychométriques** : Tous les participants ont réalisé des tests psychométriques standardisés. Ces tests sont utilisés : pour détecter des problèmes psychologiques ou psychiatriques dans les travaux de recherche en lien avec le syndrome SCM (dépression, anxiété, dysfonctionnement social, somatisation, etc.); pour dépister certains traits de personnalité et de tempérament (évitement, affect négatif); pour dépister le style cognitif ou encore pour tenter de mettre en évidence chez les sujets SCM une relation entre les symptômes qu'ils ressentent et les odeurs de produits chimiques courants. La majorité des tests d'évaluation utilisés et leurs acronymes usuels, accompagnés d'une brève description, sont répertoriés au tableau 2 en annexe 1 du chapitre 10 sur l'hypothèse psychogénique.

Pour chacun des groupes à l'étude (SCM ou témoin), les résultats des tests psychométriques étaient confrontés aux résultats de leur évaluation subjective des attributs afin de vérifier l'existence ou non d'associations entre eux. De plus, les résultats de chaque test psychométrique étaient comparés entre les deux groupes.

9.7.1.2 Mesures objectives

Dans certaines études, en plus des tests subjectifs susmentionnés, des mesures objectives ont été réalisées au moyen de :

- Technique électrophysiologique : Potentiels évoqués lors d'un stimulus (ERP) disponibles à l'époque pour vérifier si des différences d'activités cérébrales étaient observées entre les groupes lors de stimuli olfactifs.

Les résultats des potentiels évoqués étaient également confrontés à ceux des attributs évalués subjectivement dans la même étude pour vérifier l'existence d'une association ou d'une dissociation entre l'évaluation des attributs et ces tests objectifs.

- Examen médical : Recherche de signes cliniques généralement associés avec les symptômes rapportés par le participant. Recherche de signes cliniques à l'examen médical comme le fait d'avoir les yeux rouges quand le participant se plaignait d'irritation des yeux. Les auteurs vérifiaient s'il y avait concordance entre les symptômes rapportés par les participants et les observations cliniques.

9.7.1.3 Synthèse des résultats, conclusions et recommandations des études de la première phase

Avant les années 1980, il n'y avait que très peu d'outils standards d'évaluation des capacités olfactives, ce qui rendait difficile la vérification d'une atteinte olfactive chez les sujets SCM par les cliniciens et les chercheurs. En 1984, Doty et collègues ont développé de tels outils permettant de faire des bilans d'évaluation de ces systèmes. Cette équipe a été la première à publier une étude sur l'évaluation de la sensibilité olfactive des sujets SCM, ce qui a été un tournant marquant dans la poursuite des recherches sur le sujet (Doty *et al.*, 1988). Une description sommaire est présentée ci-dessous.

a) Doty *et al.* (1988)

Afin de vérifier si les sujets SCM avaient une sensibilité accrue aux odeurs qui pourrait expliquer leurs multiples symptômes, ils ont réalisé l'étude suivante : 18 sujets SCM et 18 témoins appariés pour l'âge et le sexe ont été exposés à deux molécules : le phényl-éthyl alcool (PAE) qui a une odeur de rose et active le nerf olfactif et le méthyl-éthyl cétone (MEK), un solvant courant qui est bimodal et active les nerfs olfactif et trigéminal. Ils ont mesuré le seuil de détection de ces odeurs et effectué des mesures physiologiques (rythme respiratoire, pression artérielle et résistance intranasale). Avant le début de l'expérience, tous les participants complétaient leur histoire médicale et le *Beck Depression Inventory* – BDI (questionnaire qui donne une estimation quantitative de l'intensité des sentiments dépressifs).

Résultats

Le seuil de détection des sujets SCM n'était pas différent de celui des témoins. Toutefois, le score du test BDI des sujets SCM était élevé, ceci étant un indicateur de la présence marquée de sentiments dépressifs. Quant aux mesures physiologiques, le rythme respiratoire et la résistance intranasale étaient plus élevés chez le groupe SCM par rapport au groupe témoin.

Les auteurs concluent que malgré le fait que tous les participants SCM croyaient avoir une capacité olfactive plus développée que la normale, aucune différence n'a été mesurée par rapport au seuil de détection. Selon eux, ce résultat est en désaccord avec la croyance d'avoir une sensibilité accrue.

Les auteurs proposent quatre explications possibles à ces résultats jugés inattendus :

1. Les symptômes pourraient être attribuables à une sensibilité accrue à des concentrations supérieures à celle du seuil de détection.
2. Leurs symptômes pourraient être dus à une stimulation trigéminale plutôt qu'olfactive.
3. Le traitement cognitif des odeurs serait altéré.
4. Les deux molécules odorantes testées ne seraient pas représentatives des odeurs courantes.

Ces propositions servent de base par la suite pour l'élaboration de divers protocoles de recherche visant à en vérifier la validité. Les résultats de ces recherches sont résumés ci-dessous.

Seuil de détection

Plusieurs chercheurs ont également vérifié, avec plusieurs autres molécules, si le seuil de détection des odeurs des groupes SCM était différent de celui de sujets sains (Hummel *et al.*, 1996; Dalton *et al.*, 1997; Dalton et Hummel, 2000; Caccappolo *et al.*, 2000; Dalton, 2001; Ross *et al.*, 2005; Papo *et al.*, 2006). Tous ces auteurs ont observé qu'il n'y avait aucune différence significative dans la distribution des seuils de détection des odeurs évaluées entre les groupes de sujets SCM et groupe de témoins.

De plus, il a été démontré que le seuil de détection des stimuli somatosensoriels détectés par le trijumeau était bien supérieur à celui des stimuli olfactifs (NC-I), environ d'un facteur de plus de 10 à 1 000 (Cometto-Muñiz et Cain, 1991, 1995). Cette différence implique que lors de l'exposition à une substance de type bimodal, l'odeur est détectée par le SO bien avant que l'effet de la composante somatosensorielle du trijumeau se manifeste.

Identification et discrimination

La capacité d'identification et de discrimination des odeurs a été étudiée chez des sujets SCM par Hummel *et al.* (1996, 1999) au moyen d'une approche subjective par questionnaire et d'une approche objective par le test *Chemosensory Event-Related Potentials* (ERP).

Même si le seuil de détection n'était pas différent entre les groupes, ces études ont démontré que la performance d'identification et la discrimination d'odeurs familières par les sujets SCM étaient inférieures à celles des témoins, alors que les auteurs de ces études s'attendaient à une meilleure performance en ce qui concerne l'hypothèse selon laquelle les sujets SCM ont réellement eu une sensibilité accrue aux odeurs. Les auteurs proposent comme explication de ce phénomène que les différences observées entre les sujets SCM et les témoins semblent refléter des changements dans le traitement cognitif plutôt que des différences dans la sensibilité ou dans le traitement sensoriel des stimuli odorants. Ce phénomène a été aussi observé chez les personnes fibromyalgiques (revue de Dalton et Hummel, 2000). Les auteurs de cette revue indiquent que, considérant les similarités entre les sujets SCM et fibromyalgiques, ces données justifient l'importance d'obtenir des mesures objectives de la sensibilité olfactive. Pour eux, ces observations semblent être en contradiction avec la première explication proposée par Doty *et al.* (1988) voulant que les symptômes pourraient être attribuables à une sensibilité accrue à des concentrations supérieures à celles du seuil de détection. De plus, Jovanovic *et al.* (2011) ont vu que l'altération de la discrimination est présente chez les

personnes stressées de façon chronique tout en ayant un seuil de détection normal : ces personnes ne souffraient pas de SCM.

Intensité, valence et symptômes

Dans la grande majorité des études, les sujets SCM ont tendance à percevoir la valence de l'odeur de façon plus négative (plus désagréable), et l'intensité beaucoup plus intense que les sujets témoins. Lors des tests d'exposition aux odorants purs et bimodaux, les sujets SCM rapportent beaucoup plus de symptômes que les témoins (Grabenhorst *et al.*, 2007; Djordjevic *et al.*, 2012; Anderson *et al.*, 2003; Pollatos *et al.*, 2007; Royet *et al.*, 2001, 2003; Holley, 2006). Des auteurs suggèrent que l'anticipation jouerait un rôle de premier plan dans les réactions des sujets SCM (Nordin *et al.*, 2005; Andersson *et al.*, 2016). Par exemple, Andersson *et al.* (2016) ont observé qu'au début de séances d'exposition dans une enceinte fermée les symptômes et la perception plus intense et plus désagréable apparaissaient avant même que les substances chimiques volatiles soient émises dans l'air ambiant (période d'adaptation sans émission de substances dans l'enceinte).

À noter que dans les études, ces aspects négatifs sont pratiquement toujours en corrélation avec les résultats d'anomalies dans les tests psychométriques (anxiété, dépression, tempérament d'évitement des dangers) et physiologiques (modification du rythme cardiaque ou respiratoire) ainsi qu'avec des questionnaires sur leur état mental général dans leur vie courante (anxiété, anhédonie, etc.).

Facteurs cognitifs

Il a été démontré que la réponse à des stimuli chimiques odorants est très variable d'une personne à l'autre et qu'elle était influencée non seulement par l'environnement complexe lors d'une exposition, mais aussi par l'état émotif et cognitif des sujets (Dalton, 1996; Dalton *et al.*, 1997a, 1997b; Dalton et Hummel, 2000). En effet, lorsque la fonction olfactive des patients SCM est évaluée à l'aide de tests objectifs, les résultats sont normaux (voir la section 9.7.1). En revanche, lorsque la sensibilité aux odeurs est évaluée à l'aide de mesures subjectives, les sujets SCM semblent réagir plus fortement et présenter plus d'effets indésirables que des sujets témoins en santé. Ces résultats ont amené les chercheurs à émettre l'hypothèse que des facteurs cognitifs pourraient moduler la perception sensorielle globale de l'exposition aux odeurs.

Selon ce modèle, les individus attribueraient leurs symptômes aux propriétés toxiques présumées des produits chimiques, mais les symptômes seraient induits par des processus psychologiques comme l'anxiété et la peur. Les processus cognitifs essentiels de ce modèle sont une affectivité négative, un style d'attribution dysfonctionnel, une attention sélective centrée sur les sensations corporelles ou les symptômes non spécifiques, l'amplification somatosensorielle, une attribution erronée à des causes environnementales, des cognitions catastrophiques (biais cognitifs) sur les conséquences de l'exposition environnementale et un tempérament d'évitement des dangers (Barsky *et al.*, 1988; Bailer *et al.*, 2004, 2007, 2008; Nordin *et al.*, 2005; Witthöft *et al.*, 2006, 2008, 2009; Witthöft et Hiller, 2010; Hausteiner *et al.*, 2007; Skovbjerg *et al.*, 2010, 2015; Köteles *et al.*, 2011; Köteles et Simor, 2013; Andersson *et al.*, 2009, 2016). Tous ces processus cognitifs ont été mis en évidence chez les sujets SCM dans les nombreuses études citées dans ce chapitre et au chapitre 10. Selon les auteurs mentionnés ci-dessus, les sensations corporelles ou les symptômes médicalement inexpliqués sont d'abord ressentis par les sujets, puis ils sont attribués de manière erronée aux facteurs environnementaux présents lors du déclenchement des symptômes et les personnes finissent par s'identifier comme étant intolérantes à ces facteurs (les produits chimiques odorants dans le cas de la SCM).

Ces auteurs ajoutent que les facteurs cognitifs et les symptômes interagissent dans un cercle vicieux au cours duquel une pensée catastrophique et la préconception que l'environnement est dangereux (biais cognitifs) conduisent à une hypervigilance chronique (biais d'attention) aux stimuli externes (l'environnement) et internes (les sensations corporelles). Conséquemment, cette attention accrue centrée sur les symptômes entraîne davantage de symptômes (amplification somatosensorielle). Puis, l'affect négatif (inquiétude, anxiété) influence le traitement de l'information et les symptômes sont alors attribués à des facteurs externes environnementaux (biais d'attribution). Finalement, les personnes se déclarant intolérantes recherchent la sécurité en adoptant un comportement d'évitement de ce qu'elles perçoivent comme un danger et peuvent en arriver à modifier considérablement leur style de vie.

9.7.2 DEUXIÈME PHASE : ANALYSE DES ÉTUDES UTILISANT DES TECHNIQUES D'IMAGERIE FONCTIONNELLE

L'imagerie fonctionnelle cérébrale rend compte de l'activité des zones cérébrales durant l'exécution de tâches: parler, bouger, réagir à des stimuli sensoriels (gustatifs, olfactifs, visuels, auditifs, toucher, douleur), aux stimuli mentaux (calculer, discriminer, mémoriser, identifier, nommer, porter un jugement sur l'intensité ou la valeur hédonique d'une odeur; aux émotions, etc.).

En neurologie, les techniques d'imagerie fonctionnelle permettent d'évaluer les fonctions cérébrales et l'intégrité du cerveau et de détecter certaines anomalies inaccessibles aux autres techniques qui existaient avant leurs créations. En effet, avec les techniques électrophysiologiques utilisées antérieurement, soit l'électroencéphalogramme (EEG) et la mesure des potentiels évoqués (*Chemosensory Event-Related Potentials* – ERP), on obtenait des tracés d'activité pour chaque électrode placée sur le crâne durant le sommeil, au repos ou lors d'une tâche (lecture, calcul, réaction à un stimulus extérieur, etc.). Même s'il était possible de voir des différences dans les tracés dans diverses conditions, il était impossible de reconstituer une image des structures qui émettaient les signaux qui produisaient ces tracés à cause du manque de précision à propos de leur source, qu'elle soit superficielle ou en profondeur.

Les études d'imagerie fonctionnelle menées dans le cadre des recherches en lien avec l'hypothèse olfactive du syndrome SCM avaient en commun de chercher à valider l'hypothèse selon laquelle la SCM pouvait être associée à un dysfonctionnement fonctionnel ou structurel des structures neuronales qui composent les systèmes olfactif et trigéminal ou bien les structures cérébrales d'autres systèmes, dysfonctionnement qui agirait comme mécanisme physiopathologique à l'origine de ce syndrome.

Deux approches distinctes ont été utilisées pour chercher à atteindre cet objectif général :

- La première approche regroupe une série d'études dans lesquelles l'activité des structures du cerveau, pendant l'exposition à divers stimuli olfactifs et trigéminaux chez des groupes de sujets SCM et de témoins en santé, a été mesurée et comparée à l'activité mesurée pendant l'inhalation de l'air ambiant sans odorants (Hillert *et al.*, 2007; Orriols *et al.*, 2009; Andersson *et al.*, 2014; Chiaravalloti *et al.*, 2015; Alessandrini *et al.*, 2015; Azuma *et al.*, 2015; Azuma *et al.*, 2016). Dans chaque étude, le protocole était établi de façon à vérifier s'il existe, entre les sujets SCM et les sujets en santé, des différences d'activités neuronales dans les structures des systèmes olfactif et trigéminal et d'autres structures impliquées dans la perception des odorants et des réactions qu'ils produisent.
- La seconde approche concerne une seule étude, celle de Hillert *et al.* (2013), qui a utilisé une technique d'imagerie dite « moléculaire » pour mesurer l'affinité des récepteurs 5-HT_{1A} de la famille de la sérotonine. Ces récepteurs 5-HT_{1A} sont connus pour être impliqués dans les

fonctions cognitives du cerveau (apprentissage, mémoire, raisonnement, jugement, concentration, perception, attention, décision) et être associés, entre autres, aux phénomènes d'anxiété et de dépression. Ils sont abondants dans les structures du système limbique et le cortex préfrontal. Le but d'Hillert *et al.* (2013) était de vérifier si l'affinité de ces récepteurs était altérée chez les sujets SCM à l'état de base, c'est-à-dire sans exposition à un stimulus extérieur, autant odorant que visuel ou auditif.

Dans cette section, l'analyse des études réalisées avec ces deux approches sera présentée en deux parties distinctes. Mais, avant de présenter un résumé du contenu de ces études et d'en faire une analyse individuelle et globale, il apparaît utile à ce stade-ci de :

- Décrire les différentes techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle utilisées dans ces études, en insistant sur les concepts à la base de chaque technique, soit les paramètres qu'elle permet de mesurer (débit sanguin, métabolisme du glucose, affinité pour les lipides), les mécanismes d'action utilisés pour mesurer ces paramètres, la précision, les avantages et les limites de ces techniques. En effet, la lecture de ces études amène rapidement à conclure que sans la compréhension de ces concepts, une analyse critique devient pratiquement impossible, entre autres, parce que certaines observations dépendent de la technique de mesure utilisée, de sa précision et d'autres facteurs qui seront discutés.
- Présenter quelques résultats d'études d'imagerie fonctionnelle réalisées chez des sujets en santé, qui montrent les zones d'activités observées en fonction de certaines tâches telles que le fait d'inhaler de l'air ambiant comparativement à sentir passivement une odeur, de l'identifier, de la discriminer parmi d'autres, de porter un jugement sur sa valeur hédonique, sur sa familiarité ou sa non-familiarité, et le fait d'être exposé à une seule odeur ou à un mélange d'odeurs. En effet, ces données montrent que, selon le protocole de l'étude, les structures cérébrales activées peuvent varier considérablement.

Ces données faciliteront l'interprétation des études d'activité cérébrale réalisées en lien avec l'hypothèse olfactive du syndrome SCM (Hillert *et al.*, 2007; Orriols *et al.*, 2009; Andersson *et al.*, 2014; Chiaravalloti *et al.*, 2015; Alessandrini *et al.*, 2015; Azuma *et al.*, 2013, 2015, 2016). En effet, si chez les sujets SCM un dysfonctionnement était observé dans l'activité d'une structure cérébrale associée à l'une ou à l'autre de ces tâches, il serait alors possible d'identifier la cause biologique des problèmes déjà identifiés chez les sujets SCM dans les études de la phase I : troubles d'identification et de discrimination des odeurs ainsi que tendance à l'attribution à une valence négative.

9.7.2.1 Énumération des techniques d'imagerie fonctionnelle utilisées pour la mesure de l'activité cérébrale et de l'affinité des récepteurs 5-HT_{1A}

Dans la plupart des conditions physiologiques et pathologiques, sauf lors de la présence d'accidents vasculaires cérébraux subaigus ou de certaines tumeurs, chaque région cérébrale est alimentée en oxygène et en glucose en fonction de ses besoins métaboliques, lesquels sont déterminés par l'intensité de l'activité neuronale. Ainsi, le débit sanguin cérébral est couplé à l'activité neuronale (Miller, 1987).

Le cerveau est un tissu biologique complexe et hétérogène où la diffusion des molécules d'eau présentes dans le sang qui irrigue le cerveau varie selon les zones cérébrales. C'est ce métabolisme qui guidait les équipes de chercheurs qui ont étudié les changements d'activité des structures cérébrales des sujets SCM et témoins durant l'exposition à divers stimuli olfactifs par rapport à l'absence de stimuli (air libre) en utilisant les techniques qui étaient disponibles au moment des recherches.

Le tableau 3 présente les techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle utilisées par les différents auteurs qui ont étudié l'activité cérébrale et l'affinité des récepteurs de sérotonine 5-HT_{1A} des sujets affectés par le syndrome SCM. Les mécanismes physiologiques étudiés ainsi que les marqueurs utilisés pour l'étude de ces mécanismes sont également présentés.

Tableau 3 Résumé des techniques, des mécanismes et des marqueurs utilisés en imagerie cérébrale fonctionnelle selon les auteurs

Technique	Mécanisme	Marqueur	Auteurs
Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)	Mesure de débit sanguin local	Désoxyhémoglobine ou dHb	Andersson <i>et al.</i> (2014)
Tomographie par émission de positrons (TEP) ou PET Scan	Mesure du débit sanguin	H ₂ ¹⁵ O	Hillert <i>et al.</i> (2007)
	Consommation de glucose	¹⁸ FDG	Chiaravalloti <i>et al.</i> (2015) Alessandrini <i>et al.</i> (2015)
	Affinité des récepteurs 5-HT _{1A}	[¹¹ C]WAY100635	Hillert <i>et al.</i> (2013)
Tomographie par émission monophotonique (TEMP) ^A	Affinité des lipides (<i>Proxi du débit sanguin au moment de l'injection IV du marqueur</i>)	[^{99m} Tc]-ECD	Orriols <i>et al.</i> (2009)
La spectroscopie infrarouge rapprochée (Near InfraRed Spectrescopy) (NIRS)	Mesure les changements dans le taux d'oxy- et désoxy-Hb dans le sang qui irrigue le cerveau.	Sang	Azuma <i>et al.</i> (2015); Azuma <i>et al.</i> (2016)

^A Traduit de l'anglais *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT), aussi appelé tomoscintigraphie par émission monophotonique.

La description détaillée des techniques d'imagerie fonctionnelle utilisées par les auteurs cités au tableau précédent est présentée en annexe 1.

9.7.2.2 Commentaire général sur l'utilisation des statistiques dans les études d'imagerie cérébrale

Pour toutes les études d'imagerie en lien avec le syndrome SCM qui seront analysées dans cette section, il faut préciser que, lorsque des mesures sont effectuées dans des conditions variées et sont ensuite comparées pour voir si elles sont différentes, seuls les changements démontrés statistiquement significatifs à $p < 0,05$ ont été considérés comme différents (erreur de première espèce : rejeter l'hypothèse nulle si $p \geq 0,05$). Par exemple, ceci s'applique autant au niveau individuel qu'au niveau de groupe quand l'activité cérébrale mesurée à l'air ambiant (niveau de base) est comparée à celle mesurée en présence de stimuli olfactifs. Toutefois, aucune étude ne tient compte de l'erreur possible associée à la puissance des études (le nombre de participants comparés). Ce qui induit une erreur statistique de deuxième espèce qui peut être importante dans les études avec de petits nombres de participants qui varient d'une étude à l'autre.

De plus, les différences statistiquement significatives d'absorption du traceur cérébral entre les groupes sont basées sur les valeurs moyennes et les différences moyennes ne sont pas toujours équivalentes aux différences individuelles. En effet, lorsque les calculs statistiques montrent des différences significatives entre les groupes, certains sujets du groupe témoin peuvent avoir des

valeurs équivalentes ou supérieures à la moyenne du groupe SCM, et l'inverse est également observé, avec des sujets SCM qui peuvent avoir des valeurs observées chez le groupe témoin.

9.7.2.3 Étude de l'activité des structures cérébrales chez les sujets SCM

L'hétérogénéité des méthodes utilisées dans les études reliées à l'activité cérébrale est vraiment frappante (Hillert *et al.*, 2007; Orriols *et al.*, 2009; Andersson *et al.*, 2014; Chiaravalloti *et al.*, 2015; Alessandrini *et al.*, 2015; Azuma *et al.*, 2015; Azuma *et al.*, 2013, 2015, 2016). Cela en rend l'interprétation et la comparaison difficile. En effet, ces études se sont révélées différentes par leurs objectifs, la taille de la population à l'étude, les caractéristiques des sujets, le nombre et le type d'odorant utilisés, les conditions d'exposition, les tâches effectuées par les sujets, le protocole de recherche et les techniques d'imagerie utilisées.

Il est important de préciser dès maintenant que dans toutes les études d'imagerie fonctionnelle, dans lesquelles le seuil de détection des odeurs a été déterminé en mesurant la variation de l'activité neuronale en fonction de la concentration des odorants chez des groupes de sujets SCM et témoins, les conclusions sont les mêmes que celles obtenues avec des approches utilisées durant la première phase : elles confirment qu'il n'y a pas de différence entre les groupes (Hillert *et al.*, 2007; Orriols *et al.*, 2009; Azuma *et al.*, 2016). L'analyse de ces articles ne reviendra pas sur ces aspects.

Les études décrites et analysées sont présentées dans l'ordre chronologique de leur publication : Hillert *et al.* (2007); Orriols *et al.* (2009); Andersson *et al.* (2014); Chiaravalloti *et al.* (2015); Alessandrini *et al.* (2015); Azuma *et al.* (2013, 2015, 2016).

a) Hillert *et al.* (2007)

Traitement des odeurs dans la SCM

Cette étude visait à étudier les mécanismes potentiels, jusque-là inexpliqués, à l'origine des symptômes attribués à des facteurs environnementaux. Les auteurs indiquent avoir choisi d'étudier les sujets ayant un syndrome autodéclaré SCM, car ces sujets présentent des symptômes similaires à ceux d'autres intolérances environnementales idiopathiques, avec l'avantage que le facteur déclenchant est bien défini : l'odeur. Selon eux, l'identification et le fonctionnement des structures cérébrales impliquées dans le traitement des odeurs chez les sujets SCM pourraient aider à comprendre les mécanismes expliquant ces syndromes.

Population à l'étude et démarche générale suivie

Un groupe de 12 femmes autodéclarées SCM (22-42 ans, 22 ± 6) et un groupe témoin composé de 12 femmes en santé (22-28 ans, 26 ± 3) ont été exposés à plusieurs substances odorantes pour la réalisation de cette étude. À l'aide de stimuli olfactifs, des études d'activation ou de désactivation des structures cérébrales reliées au système olfactif (zones primaire et secondaire) et au système trigéminal ont été réalisées avec la technique d'imagerie par tomographie par émission de positrons (PET scan¹³⁷). L'activation d'une structure neuronale était définie comme une augmentation statistiquement significative du débit sanguin cérébral régional dans ces structures pendant l'exposition à un odorant par rapport au débit mesuré pendant l'inhalation d'air inodore (niveau de base), alors que la désactivation correspond à une réduction significative par rapport au 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 la valence et l'intensité accordées à chacune des substances à l'étude.

¹³⁷ TEP en français ou PET scan en anglais, abréviation plus connue.

Dans le groupe SCM, tous occupaient un emploi mais évitaient activement l'exposition aux produits chimiques odorants, 4 avaient des antécédents d'exposition professionnelle à des produits chimiques, 4, dont seulement 2 exposés à des produits chimiques, ont pu identifier un épisode déclenchant les premiers symptômes de SCM, mais aucun sujet n'a rapporté d'exposition toxique accidentelle. Tous ont signalé que chacune des expositions suivantes provoquait des symptômes chez eux : gaz d'échappement de diesel, essence, peinture, dissolvant pour vernis à ongles, parfums et fumée de cigarette. Les symptômes les plus courants étaient la céphalée et les nausées. La durée médiane du MCS était de 6 ans. Aucun des sujets du groupe témoin ne s'est plaint d'une sensibilité anormale aux odeurs.

Substances utilisées

Les auteurs de cette étude ont sélectionné à la fois des odorants censés être plus neutres, telle la vanilline, ainsi que deux composés analogues aux phéromones masculine et féminine et des substances qui étaient très susceptibles d'évoquer des symptômes, soit l'acétone, un odorant bimodal à forte activité trigéminal et un mélange de quatre autres substances odorantes désignées par OO (huile de cèdre, huile de lavande, eugénol et butanol). Les concentrations utilisées étaient juste au-dessus du seuil de détection de l'odeur. Il faut préciser que, pour toutes ces substances, le seuil de détection mesuré était le même pour les deux groupes des sujets à l'étude.

Objectif général

- Vérifier si les sujets SCM perçoivent subjectivement les odeurs à l'étude différemment des sujets en santé.
- Vérifier également si la réponse du système nerveux sympathique est différente entre les deux groupes.
- Vérifier si les sujets SCM ont, dans les circuits neuronaux de traitement des odeurs, une réponse « odeur-signal-activité » différente de celle observée chez des sujets en santé autodéclarés non sensibles aux odorants, qui pourrait expliquer ce syndrome.

Objectifs spécifiques

- Évaluation des cotes attribuées à la valence et l'intensité des odeurs par les deux groupes.
- Évaluation de paramètres physiologiques (fréquences cardiaque et respiratoire).
- Vérifier si la technique « PET scan » peut enfin permettre de valider ou d'invalider deux hypothèses biologiques théoriques avancées précédemment pour expliquer l'origine du syndrome SCM, hypothèses continuellement amenées à l'avant-plan depuis leur émission, soit :
 - La SCM serait associée à une sensibilisation neuronale olfacto- limbique : hypothèse proposée par Bell *et al.* (1992, 1996).

Bell *et al.* (1992) soutenaient que la polysymptomatologie présentée par les sujets SCM était le résultat d'un dysfonctionnement du système limbique induit par un effet toxique des substances chimiques odorantes chez ces sujets : la théorie de l'embrasement olfacto- limbique partiel (voir le chapitre 5, section 5.3.1).

Comme l'hypothèse d'une sensibilisation neuronale laisse croire qu'un signal odorant provoquerait une réponse neuronale accrue dans les zones de traitement du signal suivant la détection d'une odeur, Hillert *et al.* (2007) s'attendaient à observer une augmentation anormale du flux sanguin cérébral dans la zone du système olfactif primaire du cerveau chez les sujets SCM par rapport à celle des témoins.

- L'hypothèse théorique proposée par Meggs et Cleveland (1993) et Meggs (1995) selon laquelle le traitement de stimuli olfactifs purs entraînerait également une activation trigéminal (inflammation neurogène).

Selon Hillert *et al.* (2007), si cette hypothèse était avérée, l'exposition à un odorant pur activerait également des structures spécifiques du système trigéminal en plus d'activer les structures appartenant au système olfactif, ce qu'ils voulaient vérifier.

Hillert *et al.* (2007) ont également vérifié avec la technique PET scan si une réponse présumée anormale chez les sujets SCM était indépendante du type de substance odorante. Selon eux, si une réaction anormale était associée à un traitement altéré dans les circuits cérébraux primaires en réponse à un odorant quelconque, il y aurait également une altération de l'activation des structures secondaires interconnectées à ces circuits primaires.

Méthodologie pour la mesure de l'activation neuronale

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 l'amygdale et le cortex piriforme en PET scan. L'activité des noyaux médian et central de l'amygdale était analysée de façon distincte.

À cette fin, ils ont déterminé : 1) si des régions cérébrales strictement 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 grappe de tronc cérébral recouvrant les noyaux des trijumeaux, et 2) si, chez les SCM, le débit sanguin normalisé dans les structures secondaires (le cortex orbitofrontal, le cortex singulaire et l'insula) des sujets SCM était différent de celui des témoins.

Durant l'expérience, les participants étaient exposés aux substances chimiques (vanilline, acétone, mélange OO) de façon aléatoire pendant une séance d'une durée de 80 secondes chacune, suivie à chaque fois par une séance d'inhalation d'air ambiant d'une durée de 80 secondes, soit un total de trois séances d'inhalation à l'air ambiant. Afin d'évaluer l'activité des structures neuronales pendant cette expérience, le traceur radioactif utilisé pour mesurer le débit sanguin ($^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}\text{-TEP}$) était injectée 5 secondes après le début de l'exposition, et la mesure de l'activité des régions cérébrales visées était effectuée en temps réel pendant 60 secondes durant l'exposition, suivie de 15 secondes où les sujets devaient qualifier leur perception (valence et intensité). Les données de l'activité neuronale recueillies durant les 3 séances d'inhalation d'air pur ont servi de données de base pour chaque sujet. Elles ont servi comme référence à titre de comparaison avec l'activité mesurée chez chaque sujet durant l'exposition aux substances chimiques. La compilation de ces données a permis de vérifier pour chaque sujet si, dans les structures étudiées, l'activité neuronale variait entre l'exposition aux différentes substances chimiques et l'exposition à l'air ambiant. Elles ont également permis de comparer l'activité de base (inhalation à l'air ambiant) des deux groupes à l'étude.

Résultats

1. Attribution de valence et d'intensité

Ces travaux indiquent que, par rapport aux témoins, les sujets SCM perçoivent: 1) la vanilline et le mélange de substances OO comme étant plus irritants; 2) la vanilline et l'acétone comme étant moins agréables et 3) le mélange OO comme étant moins familier.

2. Rythme cardiaque

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

3. Symptômes

Les sujets SCM ont présenté des céphalées et des nausées pour toutes les expositions aux odorants, alors que les témoins n'ont présenté aucun symptôme.

4. Activité neuronale à l'état de base (en inhalant de l'air ambiant seulement)

À l'état de base, le modèle d'activation ne montrait aucune différence statistiquement significative à $p < 0,05$ entre les sujets SCM et les témoins pour l'activité de l'amygdale ($53,5 \pm 2,5$ ml/min chez SCM et $54,6 \pm 2$ ml/min chez témoins), du piriforme ($64,7 \pm 14,6$ ml/min chez SCM et $59,4 \pm 3,1$ ml/min chez 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 \pm écart-type était de $67,2 \pm 17,9$ ml/min/100 g chez les SCM contre $60,8 \pm 3,2$ chez les témoins à $p = 0,1$), quoique cette différence a été considérée comme non significative statistiquement par les auteurs. Ceci parce que le critère de décision statistique pour ne pas rejeter l'hypothèse nulle (absence de différence) utilisé avait un risque d'erreur de moins de 5 % ($p < 5$ %). Pour le CCA, il y aurait eu un risque de se tromper de 10 % en acceptant l'hypothèse nulle, soit 5 % au-delà de leur critère de décision. Même s'il y a un chevauchement sur la distribution statistique des données de débit sanguin régional normalisé (rCBF) des deux groupes concernant l'activité du CCA à l'état de base (avant exposition), il faut noter que l'étendue de la distribution des données provenant des sujets SCM est beaucoup plus grande. Ainsi, pour le groupe SCM, le calcul de la moyenne plus ± 2 écarts-types montrerait un fort pourcentage de sujets SCM dont les valeurs de rCBF de cette structure seraient bien au-delà des valeurs observées chez les témoins, et ce, dans les deux directions, soit aux valeurs inférieures et supérieures à celles mesurées chez le groupe témoin).

Activité neuronale durant l'exposition

- Activation du nerf crânien 1 : l'exposition aux odeurs de vanilline et phéromones masculine (AND) et féminine (EST).

Contrairement à la réponse attendue, l'exposition à l'odeur de la vanilline activait l'amygdale, le cortex piriforme et une portion de cortex insulaire, et ce, de manière plus marquée chez le groupe témoin que chez les sujets SCM. De plus chez les témoins le cortex frontal droit était désactivé alors que le gyrus temporal inférieur, le gyrus fusiforme étaient activés.

En revanche, les sujets SCM montraient une augmentation de l'activité du cortex cingulaire antérieur (CCA) par rapport au niveau mesuré pendant l'inhalation à l'air ambiant au cours de la séance d'exposition. Quant aux stimuli de l'odeur des phéromones sexuelles, comme pour la vanilline, les structures du système olfactif primaire (amygdale et cortex piriforme) étaient davantage activées chez le groupe témoin que chez le groupe SCM et l'activité du CCA était davantage augmentée chez le groupe SCM. De plus, chez le groupe de sujets SCM, le cunéus-précunéus était également plus activé.

Activation avec l'acétone, un odorant bimodal

À l'instar de l'exposition à la vanilline, avec l'acétone les sujets SC ont présenté une activation réduite plutôt qu'une activation accrue des régions cérébrales traitant les signaux d'odeur, soit l'amygdale, le cortex piriforme et le cortex insulaire. Comme attendu, à cause de l'activation du nerf trijumeau, la partie dorsale du cortex cingulaire antérieur (dCCA), 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.

Conclusions de Hillert *et al.* (2007)

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

En inhalant la vanilline, le système trigéminal n'était pas activé par cet odorant pur, venant selon eux invalider l'hypothèse de Meggs et Cleveland (1993) et de Meggs (1995).

Chez plusieurs sujets SCM, le cortex cingulaire antérieur (CCA) et le précunéus-cunéus étaient activés (vanilline et phéromones), ce qui n'a pas été observé chez le groupe témoin. En dépit d'une capacité normale à détecter les odorants, les sujets SCM différaient des témoins par la détresse manifestée lors de l'exposition à plusieurs odorants (présence de symptômes).

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

Commentaires de Hillert *et al.* (2007) suivant leur conclusion

La perception d'un odorant est déterminée en intégrant les informations du stimulus volatil (traitement ascendant¹³⁸) avec les informations mémorisées antérieurement (traitement descendant¹³⁹). 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 ainsi que les attentes et même l'état affectif ou émotionnel de celui qui les perçoit (Hillert *et al.*, 2007).

Hillert *et al.* ajoutent que les données de la littérature du moment indiquaient que le syndrome SCM était lié à l'exposition aux odeurs et pourrait être relié à une hypersensibilité aux odeurs. Or, contrairement à l'opinion qui prévalait chez les individus SCM, ils considèrent que leur étude ne démontre aucun signe de la présence d'une hypersensibilité neuronale aux odeurs, puisque les structures olfactives primaires étaient désactivées par rapport à l'activité de base avant exposition. Aussi, ils avancent que le mécanisme sous-jacent à la SCM est 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, en particulier par le cortex cingulaire antérieur, la région médiane du cortex préfrontal. Ainsi, ces auteurs avancent l'hypothèse que l'hyperactivation du cortex cingulaire antérieur et l'hypoactivation des circuits olfactifs traduiraient une réaction d'évitement des dangers et la sélection du stimulus chez les sujets SCM.

¹³⁸ Traitement ascendant traduit de l'expression anglaise *bottom-up*, soit l'information provenant de la périphérie et transmise au néocortex.

¹³⁹ Traitement descendant traduit de l'expression anglaise *top-down*, soit le contrôle des structures du néocortex (cortex préfrontal) sur les structures périphériques (bulbe olfactif et système olfactif primaire).

Analyse et commentaires sur l'étude d'Hillert *et al.* (2007)

Voici quelques informations pertinentes sur le rôle joué par les structures neuronales dont l'activité était augmentée chez les sujets SCM pendant l'exposition aux odorants par rapport à leur exposition à l'air ambiant. Étant donné que le rôle du précunéus et du cunéus n'avaient pas été encore abordé jusqu'ici, quelques données sur leur rôle dans le cerveau sont ajoutées pour permettre aux lecteurs de comprendre comment ces structures peuvent être activées.

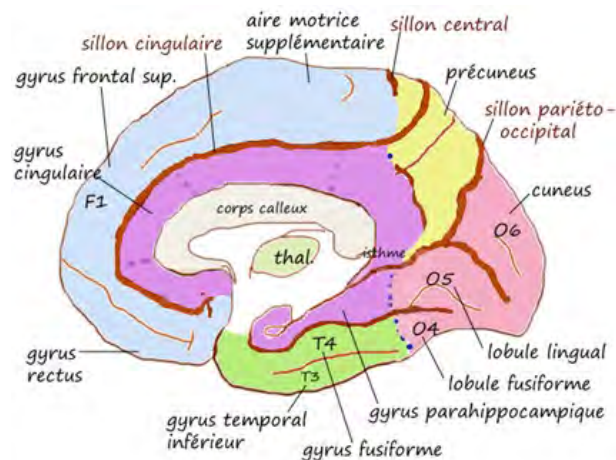
Il convient de rappeler que le cortex cingulaire (CCA) est principalement impliqué dans le signalement de la présence d'un danger et jouerait un rôle dans l'attention, l'anticipation, le conditionnement et la sélection perceptuelle (Djordjevic *et al.*, 2012; Bush *et al.*, 2000). Il faut noter que, à l'état basal dans l'étude de Hillert *et al.* (2007), l'activité du CCA chez le groupe SCM était déjà légèrement augmentée par rapport au groupe témoin ($p = 0,1$). Or, durant l'exposition, par rapport à l'état basal, l'activité de cette structure a augmenté davantage chez le groupe SCM que chez le groupe témoin.

Le précunéus est situé à la face interne (médiale) du lobe pariétal du cortex cérébral et est adjacent à la partie dorso-postérieure du cortex cingulaire qui lui est intimement connecté, comme illustré à la figure 10. C'est ce qui explique que leurs activités soient intimement corrélées. Les recherches récentes ont révélé qu'il était l'un des domaines clés de l'organisation globale du cerveau en mode repos par défaut (DMN : default mode network), et peut-être la structure la plus connectée du cortex. Une spécialisation fonctionnelle a été identifiée dans les quatre principales sous-structures du précunéus: *le noyau dorsal-antérieur* pour le traitement somato-moteur; *le noyau dorsal-postérieur* pour le visuel et spatial, *le noyau ventral postérieur* pour la mémoire épisodique et *le noyau central* pour les processus associatifs cognitifs (Margulies *et al.*, 2009; Zhang et Li, 2012). Ces sous-structures sont interconnectées à plusieurs structures cérébrales, selon leurs spécialisations, qui jouent un rôle dans plusieurs fonctions cognitives associées aux expériences conscientes : soit le cortex somatosensoriel et moteur, l'insula, la partie dorsolatérale du cortex frontal et la partie dorsale du cortex cingulaire, le gyrus temporal supérieur et le gyrus angulaire (Buckner *et al.*, 2008; Cavanna, 2007; Margulies *et al.*, 2009; Zang et Li, 2012; Pereira-Pedro et Bruner, 2016; Bruner *et al.*, 2017; Tomasi et Volkow, 2011a, 2011b; Utevsky *et al.*, 2014). Ces multiples interconnexions expliquent son dynamisme et son implication dans diverses fonctions complexes, notamment la mémorisation, l'intégration d'informations relatives à la perception de l'environnement, les réponses motrices directrices, les stratégies d'imagerie mentale, la récupération de mémoire épisodique, les réponses affectives et la conscience de soi (Andrews-Hanna *et al.*, 2010; Boly *et al.*, 2011; Cavanna et Trimble, 2006; Zhang et Li, 2012).

Le cunéus est situé dans le lobe occipital, postérieurement au précunéus (voir la figure 10). Il serait associé aux réactions visuo-spatiales, à l'attention et au recouvrement de la mémoire épisodique, incluant la mémoire aux odeurs (Maddock *et al.*, 2001; Savic *et al.*, 2000). Selon Carretié *et al.* (2011), l'activation du cunéus est également associée à l'attention apportée à la valence désagréable, telle la perception de dégoût.

Dans l'étude de Hillert *et al.* (2007), il a été observé que l'activité des régions cérébrales traitant les signaux d'odeur était réduite pendant l'exposition aux substances odorantes pures et bimodales, même au niveau du cortex olfactif primaire (cortex piriforme, amygdale). Partant de ces observations, les auteurs de l'étude rejetaient la présence d'une sensibilisation neuronale de ces régions chez les sujets SCM.

Figure 10 Position du précunéus et du cunéus dans le cerveau



Tirée de : Houdé, O., Mazoyer, B., Tzourio-Mazoyer, N. et Crivello, F. (2002). *Cerveau et psychologie : introduction à l'imagerie cérébrale anatomique et fonctionnelle*. Presses universitaires de France.

À noter que le bulbe olfactif est la région du système nerveux central qui reçoit les influx nerveux olfactifs en provenance de l'épithélium olfactif et que le système olfactif primaire regroupe l'ensemble des structures cérébrales qui reçoivent directement leur entrée neuronale en provenance du bulbe olfactif.

Comme décrit plus tôt dans ce chapitre, plusieurs structures secondaires communiquent de façon bilatérale avec des structures primaires. Il existe également plusieurs liens de communication bilatérale entre les diverses structures du *système olfactif primaire* (Bekkers et Suzuki, 2013; Patin et Pause, 2015; Sadrian et Wilson, 2015; Yamaguchi, 2017). Tous ces liens jouent un rôle important. En effet, des zones cérébrales supérieures (système olfactif secondaire et cortex frontal) peuvent réduire ou augmenter l'activité du bulbe olfactif en réponse à un stimulus odorant, en activant ou en inhibant des cellules intermédiaires dans le bulbe olfactif qui interagissent avec les cellules mitrales ou touffues. Des liens entre les structures primaires entre elles peuvent également avoir des effets similaires : le piriforme peut aussi activer ou inhiber des cellules intermédiaires du BO (Bekkers et Suzuki, 2013; Yamaguchi, 2017). Dans cette étude d'Hillert *et al.*, la réduction des signaux au niveau du cortex primaire chez les sujets du groupe SCM suggère la présence d'un contrôle inhibiteur de zones cérébrales supérieures telles que le cortex frontal sur le bulbe olfactif et le cortex piriforme. Ce qui pourrait expliquer les difficultés d'identification et de discrimination des odeurs observées dans les études de la première phase décrites plus tôt, puisque la transmission des signaux (influx nerveux) vers les structures secondaires impliquées dans la perception des odeurs était réduite.

Devant les altérations de ces attributs, Dalton et Hummel (2000) avaient émis l'hypothèse que les différences observées entre les sujets SCM et les témoins semblent refléter des changements dans le traitement cognitif plutôt que des différences dans la sensibilité ou dans le traitement sensoriel des stimuli odorants. Il est à préciser toutefois que dans l'étude d'Hillert *et al.* (2007) ces attributs n'ont pas été testés. En revanche, l'intensité perçue des odeurs était augmentée, et la valence était considérée comme désagréable par les sujets de ce groupe SCM.

b) Orriols et al. (2009)

Le but de cette étude était de déterminer si des patients SCM présentaient des changements neurobiologiques mesurables dans le cerveau avec la technique tomographie par émission monophotonique (TEMP) et des changements d'échelle psychométrique après une stimulation avec des substances chimiques jusqu'à provocation des symptômes qu'ils associent à leurs symptômes.

Participants à l'étude

Huit patients chez lesquels une SCM était suspectée ont été dirigés pour évaluation vers une unité de maladies respiratoires professionnelles pour une évaluation médicale et neuropsychologique. Chaque cas 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. Chaque témoin a été recruté dans le même lieu de travail que le cas et lorsque cela n'était pas possible (les témoins des cas 3 et 7), dans une entreprise similaire de la même ville. Tous les sujets ont été vus par un médecin expérimenté et par le même neuropsychologue.

Protocole

1. Tests psychométriques utilisés

L'évaluation neuropsychologique portait, d'une part, sur la personnalité (test MCMI-II), la qualité de vie (test SF-36), l'état émotionnel (test HDA) et d'autres symptômes psychopathologiques (test SCL-90-R) et, d'autre part, sur des domaines cognitifs tels que l'attention et les fonctions exécutives, l'apprentissage et la mémoire (WMS-III, COWAT, PASAT, test verbal de Rey, test de Stroop, tests de détermination de trajectoire A et B, test de la Tour de Londres, test de la planche à trous rainurés - *Grooved Pegboard*). Une brève description de ces tests est présentée dans le tableau 2 du chapitre 10 (*Hypothèse psychogénique*).

Tous les tests ont été complétés avant et après l'expérience de stimulation aux odorants, sauf les tests de personnalité (MCMI-II) et de qualité de vie (SF-36) qui ont été réalisés seulement avant.

2. Technique d'imagerie fonctionnelle utilisée

Le composé éthylcystéinate dimère (ECD) marqué au technétium-99 (^{99m}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. En théorie, la TEMP reflète la distribution du débit sanguin régional au moment de l'injection, indépendamment du moment choisi pour l'acquisition des images (voir l'annexe 1 pour plus de détails sur les mécanismes d'action, les avantages et les limites de cette technique).

Activité cérébrale à l'état de base

Chez tous les participants (8 cas et 8 témoins), une mesure de l'activité neuronale du cerveau à l'aide de la TEMP a été réalisée une semaine avant l'expérience de stimulation olfactive avec des substances chimiques odorantes.

Activité cérébrale mesurée durant l'exposition à des odorants

L'exposition a été réalisée dans une chambre d'environ 7 m³ équipée d'un système d'échappement approprié. Au moment de remplir le questionnaire médical, chaque cas SCM avait indiqué le type, le produit chimique qui provoquait plus facilement chez lui des symptômes qu'il associe à ce syndrome. Ces produits ont été utilisés comme stimulants olfactifs pour cette étude à des

concentrations non toxiques. L'expérience consistait en huit séances d'exposition distinctes, une séance par paire cas-témoin dans laquelle les deux sujets étaient exposés au produit identifié par le cas SCM comme induisant facilement ses symptômes. Cinq cas SCM et leurs témoins respectifs ont été exposés à une peinture à base de plastique pendant 9, 15, 17, 23 et 35 minutes, respectivement. Trois autres paires cas-témoin ont été exposées au parfum, à l'essence et au glutaraldéhyde pendant 15, 20 et 3 minutes, respectivement.

Avant d'être exposés au produit, le sujet SCM et son témoin demeuraient ensemble dans la chambre, suffisamment longtemps pour se sentir à l'aise. Ensuite, le produit était doucement agité et injecté dans la chambre afin que les deux sujets puissent percevoir l'odeur. Les sujets devaient respirer passivement. Le sujet SCM ainsi que le témoin devaient rester dans la chambre jusqu'à ce que le sujet SCM déclare qu'il présentait des symptômes. Des échantillonneurs d'air personnels fixés sur les vêtements ont permis de déterminer les concentrations des composants chimiques de la peinture dégagés dans l'air (acétone, acétate de méthyle, méthyléthylcétone, toluène, acétate de butyle, xylène et méthanol) pour les paires 1 à 5, celles des composants de parfum (éthanol et limonène) pour la paire 6, celles des produits dans l'essence (hexanes, heptanes, octanes et benzène) pour la paire 7 et celles du glutaraldéhyde pour la paire 8. Les auteurs indiquent qu'aucune concentration toxique n'a été atteinte. Pendant que le sujet SCM présentait des symptômes, le marqueur radioactif ^{99m}Tc-ECD a été injecté. La mesure de l'activité des structures neuronales avec la TEMP dans le cerveau a été réalisée de 15 à 30 minutes plus tard pour chaque cas et son témoin. L'évaluation neuropsychologique a été réalisée après cet examen.

Résultats

1. Tests psychométriques

Une semaine avant l'exposition aux odorants, l'imagerie TEMP montrait déjà un dysfonctionnement cérébral chez les sujets SCM, de même que les tests psychométriques montraient 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.

2. TEMP à l'état de base

Les auteurs indiquent qu'en comparaison avec les témoins, 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. À noter que ces données n'étaient pas présentées dans l'article d'Orriols *et al.* (2009).

3. 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 rolandiques D et G (zone de l'insula), les lobes frontaux, pariétaux et temporaux ($p \leq 0,01$) en comparaison avec le groupe témoin. Toutefois, les données montrent des variations notables. Par exemple, l'analyse des résultats de l'activation des zones olfactives montre que l'activité est moindre pour 4 cas comparés à leurs témoins appariés (4 vrais positifs sur 8 cas), elle est similaire dans 1 paire (cas-témoin apparié) et est plus importante chez les témoins que chez les cas pour les 2 autres paires (2 faux positifs parmi les 8 témoins). Toutefois, en comparant le somme des activations mesurées chez les 8 cas SCM avec celle mesurée chez les 8 témoins, 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 étudiée de la même façon, les auteurs indiquent que seule l'activité des régions olfactives, de l'hippocampe D, de Rolando D et du thalamus D était significativement plus

faible ou désactivée chez les sujets SCM par rapport à celle des témoins, et ce, à un niveau statistiquement significatif.

En revanche, les témoins présentaient une plus 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, pour chacune de ces régions, le total de l'activité mesurée avec la TEMP chez les 8 témoins était plus élevée que chez les cas ($p = 0,012$).

Analyse et commentaires sur l'étude d'Orriols *et al.* (2009)

Dans cette étude, le protocole utilisé était vraiment différent de celui de Hillert *et al.* (2007). Dans l'étude d'Orriols *et al.* (2009), la concentration était beaucoup plus élevée que dans l'étude d'Hillert *et al.* (2007). En effet, les concentrations utilisées et la durée d'exposition devaient induire des symptômes chez les sujets SCM durant l'exposition : la durée de l'exposition aux odorants était de 3 à 35 minutes selon le produit utilisé pour provoquer des symptômes. Dans l'étude d'Hillert *et al.* (2007), les sujets ont été exposés à 4 odorants pendant 60 secondes, chacun avec des concentrations justes au-dessus du seuil de détection, qui sont insuffisantes pour provoquer des symptômes chez les participantes.

De plus, selon l'information fournie sur les sujets SCM dans ces études, il semble que le degré de sévérité de l'atteinte des sujets SCM qui ont participé à l'étude d'Orriols soit plus élevé que celui des sujets de l'étude d'Hillert. Les sujets de l'étude d'Orriols avaient été référés pour investigation de problèmes respiratoires dans une clinique de médecine du travail et ont été suspectés de SCM lors de leur investigation. Ils se plaignaient de 9 des 10 symptômes suivants: inconfort pharyngé, dyspnée, conjonctivite, nausées, maux de tête, confusion, difficultés de concentration, paresthésies, anxiété et faiblesse. En revanche, les participantes du groupe SCM de l'étude d'Hillert *et al.* (2007) ont été recrutées par une annonce dans un journal local. Elles travaillaient toutes, mais évitaient activement l'exposition aux produits odorants. Leurs symptômes les plus courants étaient les maux de tête et les nausées.

Quoiqu'il en soit, dans les deux études, des différences d'activité neuronale, mesurée dans les structures cérébrales associées au traitement primaire des odorants, ont été observées entre les sujets SCM et les témoins. Dans l'étude d'Orriols *et al.*, les substances chimiques utilisées 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 du comportement d'évitement. Ce qui peut expliquer l'activité dans les lobes frontaux, pariétaux et temporaux.

c) Andersson *et al.* (2014)

Le but de cette étude était de vérifier si l'activité cérébrale des différentes régions du cerveau diffère entre les personnes atteintes de IEI/SCM et les témoins lorsque ces groupes sont exposés à de faibles concentrations de stimuli olfactifs ou trigéminaux.

Participantes

Vingt-cinq femmes autodéclarées IEI/SCM et vingt-six femmes en santé, déclarées non sensibles aux odeurs ont participé à cette étude. En réponse à des annonces publiées dans un journal local invitant des femmes droitières et non enceintes, qui se considéraient comme sensibles ou non sensibles aux odeurs, à faire partie d'une étude sur l'odorat, 91 femmes ont manifesté leur intérêt à participer à cette étude. Elles ont rempli un questionnaire en ligne portant sur les informations démographiques,

l'état de santé général et l'intolérance chimique autodéclarée. Elles devaient répondre aux 3 critères suivants pour pouvoir faire partie du groupe IEI/SCM :

1. Répondre de façon affirmative à la question « Rencontrez-vous un inconfort causé par des substances odorantes, ou sensation de piquant ou irritante (qui ne se limitent pas au « syndrome du bâtiment malsain »), pour lesquelles, selon vous, la plupart des gens ne sont pas troublés, par exemple des parfums ou des détergents ? »
2. Avoir ressenti au moins deux symptômes une fois par semaine au cours des trois derniers mois attribués à une exposition chimique.
3. Avoir rapporté ne pas avoir eu ces problèmes durant toute leur vie (c'est-à-dire avoir acquis les problèmes).

Finalement, sur la base de ces critères, vingt-cinq femmes ont été sélectionnées pour faire partie du groupe IEI/SCM, et vingt-six femmes qui ne répondaient pas à ces critères ont été choisies pour constituer le groupe témoin. Les analyses se sont donc basées sur les données provenant de ces femmes.

Dans le questionnaire portant sur leur état de santé et détaillant les diagnostics reçus au cours de leur vie, des vingt-cinq femmes du groupe IEI/SCM, une rapportait avoir un diagnostic d'asthme allergique, deux avaient une rhinite allergique, quatre avaient de l'asthme d'une cause inconnue, six ont déclaré un syndrome du bâtiment malsain, trois un syndrome de fatigue chronique et trois une dépression. Parmi le groupe témoin, quatre femmes disaient avoir eu un diagnostic de dépression et une d'anxiété chronique, mais aucune n'a indiqué avoir reçu un diagnostic d'allergie ou d'un autre syndrome.

Protocole

Les réponses cérébrales à l'acétate d'isoamyle (AA), un stimulant du SO à l'odeur de banane, et au dioxyde de carbone (CO₂), un stimulant du système trigéminal, délivrés par voie intranasale ont été évaluées chez les 25 femmes IEI/SCM et les 26 témoins non malades à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Les stimuli olfactifs ont été administrés avec un olfactomètre dynamique qui permet d'alterner rapidement entre un stimulus d'air ambiant et divers stimuli odorants délivrés dans la narine à l'aide d'un tube.

La session de mesures d'imagerie IRMf a débuté par une séquence de 15 minutes d'analyses structurales au cours desquelles les participantes pouvaient se détendre et écouter la radio. Ensuite, une séquence de 20 expositions consécutives à l'AA et une séquence de 20 expositions consécutives au CO₂, par période de 30 secondes chacune ont été faites, chaque période suivie d'un temps de repos de 30 secondes (60 secondes au total par exposition à un odorant). L'activité durant les périodes de repos a servi de référence pour établir le contraste entre l'activité durant la stimulation olfactive et l'état de base sans odorant. L'ordre des séquences AA-repos et CO₂-repos a été équilibré entre les participants.

Pendant l'expérience, les participantes devaient exécuter des tâches pour indiquer leur évaluation du niveau d'intensité de l'odorant présenté à la narine à un débit de 3 l/min. À chaque stimulation, deux invites d'évaluation de l'intensité apparaissaient sur un écran d'ordinateur placé dans le tunnel du scanner, 5 et 18 secondes après le début de chaque stimulus. L'invite consistait en une version courte de l'échelle de Borg CR10 (Borg, 1982), allant de 0 (rien) à 7 (très fort) avec des étapes qui apparaissaient à l'écran pendant 7 secondes. Ces évaluations ont été effectuées à l'aide de deux claviers, un pour chaque main, avec quatre touches sur chaque clavier. Ainsi, les sujets devaient visualiser l'ordinateur, porter attention à l'invite, porter un jugement sur l'intensité, faire une action

motrice avec les 2 mains pour fournir le résultat de leur évaluation, et cela à 2 reprises pour chaque stimulation.

Technique de mesure de l'activité cérébrale (IRMf)

L'appareil utilisé est un scanner 3T de la compagnie General Electric avec 32 canaux. L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle est non invasive. Elle repose sur la mesure du signal BOLD (de l'anglais *Blood-Oxygen-Level Dependent*, soit « dépendant du niveau d'oxygène sanguin »). Ce signal reflète avec une bonne précision l'activité neuronale sous-jacente aux vaisseaux sanguins qui alimentent les structures du cerveau, à la fois en temps et en amplitude. Contrairement aux TEP et TEMP, avec l'IRMf, le même appareil permet de reconstituer à la fois une image structurelle et une image fonctionnelle du même cerveau, facilitant ainsi les correspondances anatomo-fonctionnelles *in vivo*. Une information détaillée sur le mécanisme d'action, la précision, les avantages et les limites de cette technique est présentée à l'annexe 1; le lecteur est invité à s'y référer.

Les résultats d'imagerie cérébrale obtenus avec cette technique ont fait l'objet d'une analyse statistique complexe par la suite. Les résultats présentés dans l'article sont ceux pour lesquels le seuil statistique obtenu entre l'activité mesurée durant la stimulation avec un odorant et celle mesurée à l'état de base respectait le critère de $p < 0,001$.

Résultats

1. Évaluation subjective de l'intensité

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les 2 groupes, toutefois, l'exposition aux AA a été jugée plus intense que l'exposition au CO₂ pour les 2 groupes.

2. Étude de l'activité cérébrale

Les résultats des régions du cerveau pour lesquelles une différence de l'activité cérébrale était observée à $p < 0,001$, entre les sujets SCM et les témoins, sont présentés au tableau 4. Les histogrammes représentant l'activation neuronale de structures indiquées comparée à l'activité de l'état de base de ces mêmes structures sont tirés de la figure 1 de l'étude d'Andersson *et al.* (2014).

L'analyse des données du tableau 4 conduit aux observations suivantes :

- Durant l'exposition à AA, l'activité neuronale dans le gyrus frontal supérieur des sujets SCM était plus faible que chez les témoins, et il n'y avait pas de différences ailleurs. Cependant, pour les deux groupes, l'activité neuronale du gyrus frontal supérieur était réduite par rapport au niveau de base, et ce, même si l'activité était plus forte chez le groupe témoin.
- En revanche, chez le groupe IEI/SCM par rapport au groupe témoin durant la stimulation au CO₂, l'activité neuronale était plus élevée dans plusieurs structures : gyrus frontal G (cortex moteur primaire), gyrus précentral G (cortex prémoteur et aire motrice supplémentaire), gyrus angulaire D, précunéus D, cortex somatosensoriel associatif (S2) G, gyrus supramarginal D, gyrus temporal médian G, culmen G et thalamus G.
- Toutefois, même si, dans ces structures, l'activité cérébrale du groupe IEI/SCM était toujours plus élevée, des variantes sont à noter entre les groupes en lien avec les changements observés durant l'activité. En effet, dans certaines structures, l'activité est supérieure à celle du niveau de base pour le groupe IEI/SCM et inférieure pour le groupe témoin. Par ailleurs, l'activité est inférieure au niveau de base pour les 2 groupes pour certaines structures.

- L'activité neuronale du groupe IEI/SCM et du groupe témoin ne diffèrait ni dans le cortex piriforme (PI), ni dans le cortex orbitofrontal (COF). Étant donné l'absence de différence statistiquement significative pour ces structures, ces données n'apparaissent pas au tableau 4. Toutefois, dans l'étude d'Andersson *et al.* (2014), l'analyse statistique de ces 2 structures est présentée graphiquement sous la forme de la variation de l'activité en fonction du temps dans une figure séparée (figure 3 dans Andersson *et al.*, 2014). La superposition des valeurs moyennes de l'activité cérébrale des piriformes et orbito- frontaux D et G en fonction du temps des deux groupes montre clairement l'absence de différence d'activité entre les deux groupes.

Tableau 4 Différence d'activité cérébrale dans diverses régions du cerveau entre les sujets SCM et les témoins

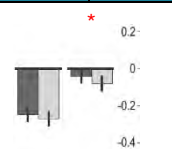
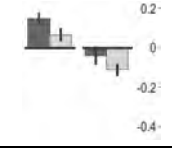
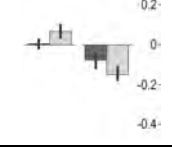
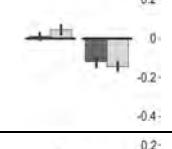
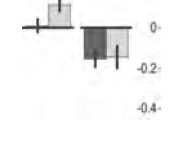
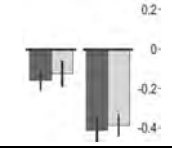
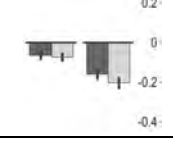
Lobe	Région		Rôle	Odorant	Activité	
	D ou G	Sous-région	Description		IEI/SCM > Témoins	
					IEI	Tém.
Frontal	G	Gyrus préfrontal sup. (cortex préfrontal dorsolatéral)	Impliqué dans les fonctions exécutives et la mémoire (récupération). Permet la planification et le contrôle de l'action et des fonctions mentales, de même que leur coordination. (Palazidou, 2012)	AA		
	G	Gyrus frontal sup. (Cortex moteur primaire)	Projection motrice qui active les muscles de l'organisme.	CO ₂		
	D	Gyrus précentral (Cortex prémoteur et aire motrice supplémentaire)	Rôle dans la planification de tâches complexes et mouvements coordonnés.	CO ₂		
Pariétal	D	Gyrus angulaire	Rôle dans la compréhension du langage. Contribution sémantique de l'hémisphère droit.	CO ₂		
	D	Précunéus	Module les fonctions d'intégration d'informations dans : perception de l'environnement, réponses motrices, stratégies d'imagerie mentale, récupération de mémoires épisodiques, réponses affectives, conscience de soi.	CO ₂		
	G	Cortex somatosensoriel associatif (S2)	Rôle important dans la reconnaissance, l'apprentissage et la mémoire d'événements nociceptifs douloureux	CO ₂		
	G	Gyrus supramarginal	Rôle dans la lecture, tant pour la sémantique (signification) que la phonologie.	CO ₂		

Tableau 4 Différence d'activité cérébrale dans diverses régions du cerveau entre les sujets SCM et les témoins (suite)

Région			Rôle	Odorant	Activité	
Lobe	D ou G	Sous-région	Description		IEI/SCM > Témoins	
					IEI	Tém
Temporal	G	Gyrus temp médian	Cette région est connue pour jouer un rôle dans le traitement auditif, notamment des sons de la langue. Chez la plupart des individus, cette fonction est fortement latéralisée à gauche.	CO ₂		
Cervelet	G	Culmen	Le culmen est le sommet du vermis supérieur du cervelet, il est impliqué dans la coordination des mouvements.	CO ₂		
Diencéphale	G	Thalamus	Implication dans le relais et la modification des signaux sensoriels du corps et du visage. Rôle crucial pour la perception de la douleur.	CO ₂		

* Les histogrammes représentant l'activation neuronale de structures indiquées comparée à l'activité de l'état de base de ces mêmes structures sont tirés de la figure 1 de l'étude d'Andersson *et al.* (2014). L'histogramme de gauche présente les résultats du groupe IEI, et celui de droite, ceux du groupe témoin à droite. L'activation par le CO₂ apparaît en noir, et ceux par le AA en gris pâle. Pour chaque histogramme, le zéro des échelles d'activation correspond au niveau d'activation mesuré à l'état de base.

Commentaires d'Andersson *et al.* (2014)

Pour ces auteurs, l'absence de différences dans l'activité du piriforme et du cortex orbitofrontal les amène à conclure à l'absence d'hyperréactivité du système olfactif chez les sujets IEI/SCM. Ils rappellent qu'Hillert *et al.* (2007) de même qu'Orriols *et al.* (2009) avaient observé une diminution de l'activité de ces zones durant la stimulation olfactive, alors qu'eux ne voient pas de différences entre les 2 groupes pour ces structures. Selon eux, ces disparités seraient dues au fait qu'ils ont utilisé un protocole et des odorants différents, mais surtout à des concentrations beaucoup plus faibles qu'Hillert *et al.* (2007) et Orriols *et al.* (2009).

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 faire ces évaluations expliqueraient l'excitation de plusieurs structures cérébrales autre que celles activées par l'action du CO₂ 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. Ces observations les amènent à conclure que cette activité motrice et le processus décisionnel dans la tâche d'évaluation de l'intensité peuvent être un facteur de confusion comparativement à l'évaluation de l'activité associée exclusivement à la stimulation passive des odorants par rapport au niveau à l'état de base.

Analyse et commentaires sur l'étude d'Andersson *et al.* (2014)

Plusieurs éléments relevés par les auteurs de cette étude viennent compliquer l'interprétation de leurs observations relativement à l'activité cérébrale des participantes. Le protocole utilisé et particulièrement l'exécution de tâches qui exigent une implication sur le plan cognitif sont certainement des facteurs de confusion dans cette interprétation.

Dans une revue sur le rôle du cortex piriforme, Bensafi (2012) indiquent que de nombreuses études suggèrent qu'une tâche cognitive en cours peut moduler l'activation de ce cortex.

- Savic *et al.* (2000a) ont montré qu'une inhalation passive d'odeurs active le piriforme, cependant lorsque des sujets s'engageaient dans une tâche leur demandant de distinguer l'intensité ou la qualité des perceptions olfactives, l'activation du cortex piriforme était inhibée.
- Dans une autre étude, Kareken *et al.* (2003) ont demandé à des participants d'effectuer une tâche de détection, une tâche de discrimination et une tâche d'identification des odeurs. L'activation du cortex piriforme n'a été observée que pendant la tâche de détection, mais pas pour les deux autres jugements cognitifs (discrimination et identification).
- Qureshy *et al.* (2000) ont observé une activation du cortex piriforme pendant l'inhalation passive d'odeurs, mais pas pendant une tâche de dénomination d'odeurs.
- L'utilisation de séquences de stimulation répétées par blocs peut causer un phénomène d'habituation qui a pour effet de diminuer l'activité du piriforme après environ 15 secondes de stimulation, même si la stimulation est plus longue. Ce phénomène a été observé par Poellinger *et al.* (2001).
- L'exposition par air forcée dans la narine à un odorant purement olfactif induit une pression sur les muqueuses intranasales, qui produit une réponse du nerf trijumeau en plus de celle du nerf olfactif (Sobel *et al.*, 1998, Bensafi, 2012).

Un facteur également important concerne l'influence d'autres systèmes sensoriels, notamment les systèmes visuels et auditifs, sur l'activité cérébrale. En effet, plusieurs études ont montré que ces systèmes modulent l'activité cérébrale dans plusieurs régions du cerveau chez les sujets en santé et dans diverses pathologies (voir la section *Activations neuronales des systèmes olfactif et trigéminal par les odeurs unimodales et bimodales chez des sujets sains* présentée plus haut dans le document).

En conclusion, dans cette étude d'Andersson *et al.* (2014), des différences dans l'activité cérébrale sont toujours observées entre des groupes de sujets SCM et des groupes de sujets en santé, et ce, malgré tous les facteurs énumérés ci-dessus pouvant moduler l'activité cérébrale des humains. Les mêmes observations ont été faites dans les études d'Hillert *et al.* (2007) et d'Orriols *et al.* (2009) et aussi dans l'étude d'Alessandrini *et al.* (2016) qui sera analysée plus loin. Toutefois, parmi ces études, aucune n'a permis d'observer une augmentation de l'activité des structures des cortex piriforme et orbitofrontal. Ces cortex jouent un rôle fondamental dans le traitement des signaux olfactifs provenant des bulbes olfactifs. Sur cette base, tous les auteurs concluent en l'absence d'hyperréactivité olfactive chez les sujets SCM.

d) Chiaravalloti *et al.* (2015) et Alessandrini *et al.* (2016)

Dans ces deux études complémentaires réalisées par la même équipe de chercheurs, un groupe de 26 sujets présentant une SCM (20 femmes et 6 hommes) et un groupe de 11 témoins en santé (6 femmes et 5 hommes) ont participé à l'étude. Lors d'un examen clinique, en utilisant des tests subjectifs, tous les participants avaient été considérés comme normosmiques (odorat normal), toutefois le seuil de détection d'odeurs était plus élevé chez le groupe SCM que chez le groupe témoin.

Objectif

Vérifier s'il existait des différences entre ces deux groupes dans l'activité cérébrale pendant l'exposition à un odorant pur, la vanilline (VA), par rapport à une exposition olfactive neutre (sans odorant) en utilisant une technique d'imagerie fonctionnelle qui n'avait pas été utilisée auparavant dans les études associées au syndrome SCM : la ^{18}F -FDG-TEP. Chiaravalloti *et al.* (2015) se sont intéressés à l'étude de l'activité cérébrale des participants au niveau cortical, et Alessandrini *et al.* (2016), à l'activité sous-corticale chez ces mêmes groupes.

Description de la technique d'imagerie fonctionnelle ^{18}F -FDG-TEP

La technique d'imagerie fonctionnelle utilisée dans ces deux études est la TEP¹⁴⁰ avec un analogue radiopharmaceutique du glucose, le FDG marqué au fluor 18 (^{18}F -FDG). Dans cette molécule, l'hydroxyle du carbone 2 du glucose est remplacé par du fluor 18, un radioisotope du fluor, qui se désintègre en oxygène 18 par radioactivité β^+ , c'est-à-dire en émettant des positrons avec une demi-vie radioactive de 110 minutes (voir l'annexe I). La ^{18}F -FDG-TEP a une résolution spatiale et temporelle bien inférieure à celles de l'IRMf et du ^{15}O -H₂O-TEP utilisées respectivement par Andersson *et al.* (2014) et Hillert *et al.* (2007). C'est une technique moins précise que ces dernières.

Le FDG est métabolisé par les cellules grandes consommatrices de glucose, comme celles du cerveau, et les cellules cancéreuses. Le FDG y est phosphorylé par l'hexokinase en fluorodésoxyglucose-6-phosphate, forme sous laquelle il demeure dans les cellules. L'hydroxyle 2 étant nécessaire au métabolisme complet du glucose, son absence dans le FDG empêche la dégradation. De ce fait, la fixation du ^{18}F -FDG, observée par TEP, produit une image assez fidèle de la façon dont sont distribuées dans l'organisme l'absorption et la phosphorylation du glucose (Ido *et al.*, 1978).

Ainsi, cette technique permet d'étudier les différences de consommation du FDG dans le cerveau pendant la stimulation olfactive entre des sujets SCM et un groupe de témoins et pendant l'exposition olfactive en condition neutre. Le métabolisme du FDG est utilisé comme indicateur de l'activité neuronale dans les diverses zones du cerveau.

Protocoles

Chiaravalloti *et al.* (2015) ont mesuré et comparé l'activité neuronale au niveau cortical, dans les lobes frontaux, temporaux et occipitaux des sujets des deux groupes durant l'exposition olfactive neutre et durant l'exposition à la VA.

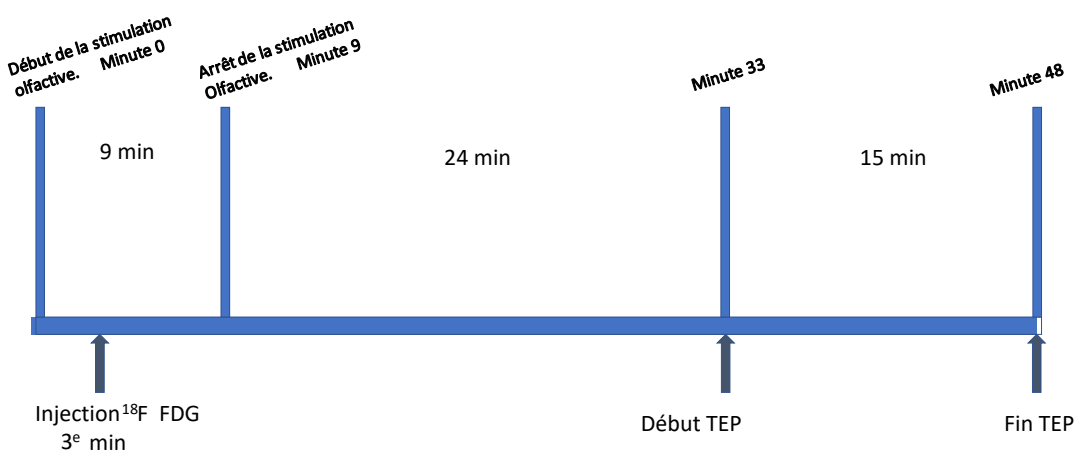
Alessandrini *et al.* (2016) ont mesuré chez ces deux groupes, en condition neutre et durant l'exposition à la VA, l'activité neuronale dans 12 zones sous-corticales consistant en 6 zones bilatérales (cortex olfactif, amygdale, noyaux caudés, pallidum, putamen et hippocampe).

Dans un premier temps, tous les sujets ont eu une TEP au ^{18}F -FDG après avoir inhalé l'air ambiant avec un masque facial pour aérosol contenant une ampoule de 5 ml de solution saline (0,9 % de NaCl). Les résultats de cette analyse représentaient l'activité cérébrale à l'état de base que les auteurs qualifiaient de condition olfactive neutre à cause de l'ajout d'une solution saline à l'air inhalée. Dans la suite de cette analyse, la condition neutre sera utilisée comme point de référence par rapport à une exposition avec odorant. Un mois plus tard, les mesures ont été répétées lors de l'inhalation de l'air ambiant avec un masque facial pour aérosol contenant une ampoule de 1,5 ml de VA à 100 % et une ampoule de 5 ml de solution saline. Dans les deux conditions, le débit d'oxygène à travers le masque était de 3,5 l/min.

¹⁴⁰ Tomographie par émission de positrons; voir la description à l'annexe 1.

Puisque la consommation par les cellules du glucose contenues dans la molécule ^{18}F -FDG prend quelques minutes, le temps écoulé entre l'injection du marqueur et la prise de mesures de la TEP est retardé de plusieurs minutes. Dans les études de Chiaravalloti *et al.* (2015) et d'Alessandrini *et al.* (2016), le plan d'étude de la stimulation olfactive suivante a été appliqué pour tenir compte de ce facteur (voir la figure 11). L'exposition à la VA a duré 9 minutes. La molécule ^{18}F -FDG a été injectée 3 minutes après le début de l'exposition à la VA jusqu'à la fin de la stimulation, soit 6 minutes. Pendant les 24 minutes qui ont suivi, les participants étaient invités à se reposer en fermant les yeux. Ensuite, l'analyse TEP a débuté et a duré 15 minutes, le temps d'accumuler plusieurs images.

Figure 11 Plan d'étude de la stimulation



Adaptation française de la figure 1 de Chiaravalloti *et al.* (2015).

Dans l'étude d'Alessandrini *et al.* (2016), en plus de participer au protocole d'imagerie fonctionnelle, les participants devaient répondre à différents questionnaires validés : mesure des désordres olfactifs, mesure du degré d'anxiété, perception de l'intensité et de la valence perçues durant l'exposition au mélange d'air et de vanilline et au mélange de la condition neutre. De plus, ils ont fait des tests du seuil de détection, d'identification et de discrimination d'odeurs.

Résultats d'Alessandrini *et al.* (2016)

Les résultats de l'étude d'Alessandrini *et al.* (2016) sont présentés en premier dans cette analyse parce que les odeurs inhalées qui atteignent l'épithélium nasal sont d'abord converties en signaux électriques par les neurones olfactifs récepteurs et transmis et traités dans les zones sous-corticales (systèmes olfactifs primaire et secondaire) avant d'être perçus cognitivement au niveau cortical par le sujet. Ce dernier porte alors ses propres jugements sur l'odeur perçue et réagit affectivement et émotionnellement selon sa personnalité et ses expériences personnelles. L'activité neuronale dans les zones corticales est étudiée par Chiaravalloti *et al.* (2015) et sera analysée par la suite.

Le tableau 5 présente la synthèse des mesures de l'activité de la ^{18}F FDG mesurée d'Alessandrini *et al.* (2016) dans les 12 zones sous-corticales analysées chez les groupes témoin et SCM pendant l'exposition olfactive neutre et l'exposition à la vanilline (VA).

Tableau 5 Mesures de l'activité de la ¹⁸FDG (moyennes et écarts-types) chez les groupes témoin et SCM durant l'exposition olfactive neutre et l'exposition à la VA (P < 0,01), normalisées à la moyenne d'activité dans le thalamus

Structures	Activité de la ¹⁸ FDG Exposition olfactive neutre (moy ± écart – type)		Activité de la ¹⁸ FDG Exposition à la VA (moy ± écart – type)	
	Colonne 1	Colonne 2	Colonne 3	Colonne 4
	Témoin N = 11	SCM N = 26	Témoin N = 11	SCM N = 26
Amygdale gauche	0,79 ± 0,05	0,77 ± 0,03	0,86 ± 0,05†	0,87 ± 0,06†
Amygdale droite	0,77 ± 0,05	0,76 ± 0,04	0,86 ± 0,05†	0,87 ± 0,03†
Noyau caudé gauche	0,81 ± 0,05	0,78 ± 0,06	1,14 ± 0,04†	1,13 ± 0,07†
Noyau caudé droit	0,80 ± 0,04	0,78 ± 0,05	1,13 ± 0,04†	1,12 ± 0,05†
Cortex olfactif gauche	0,76 ± 0,06	0,78 ± 0,04	1,11 ± 0,05†	1,11 ± 0,05†
Cortex olfactif droit	0,74 ± 0,06	0,77 ± 0,04	1,11 ± 0,05†	1,10 ± 0,06†
Pallidum gauche	0,87 ± 0,03	0,87 ± 0,03	1,14 ± 0,02†	1,12 ± 0,04†
Pallidum droit	0,86 ± 0,04	0,86 ± 0,04	1,13 ± 0,05†	1,11 ± 0,05†
Putamen gauche	0,90 ± 0,06	0,89 ± 0,04	0,79 ± 0,06*	0,77 ± 0,05*
Putamen droit	0,89 ± 0,06	0,88 ± 0,05	0,78 ± 0,06*	0,76 ± 0,06*
Hippocampe gauche	0,94 ± 0,05	0,93 ± 0,03	0,76 ± 0,05*	0,75 ± 0,06*
Hippocampe droit	0,94 ± 0,05	0,92 ± 0,04	0,75 ± 0,05*	0,74 ± 0,04*

† Augmentation intragroupe de l'activité de la ¹⁸FDG dans cette structure durant l'exposition à la VA par rapport à l'exposition olfactive neutre. Témoin : Colonne 3 -colonne 1; SCM : et colonne 4-colonne 2.

* Réduction intragroupe de l'activité de la ¹⁸FDG dans cette structure durant l'exposition à la VA par rapport à l'exposition olfactive neutre. Témoin : Colonne 3-colonne 1; SCM : et colonne 4-colonne 2.

En se basant sur les données du tableau 5, Alessandrini *et al.* (2016) ont réalisé les comparaisons des moyennes intergroupes et intragroupes suivantes à l'aide de tests statistiques.

1. Comparaisons intergroupes

Comparaisons intergroupes de l'activité de la ¹⁸FDG mesurée, soit pendant l'exposition olfactive neutre (colonne 2–1), soit pendant l'exposition à la VA (colonne 4–3). L'analyse ANOVA intergroupes a mis en évidence :

- Une activité significativement plus élevée dans les cortex olfactifs droit et gauche (p < 0,05) chez le groupe SCM durant l'exposition neutre.
- En revanche, aucune différence intergroupes statistiquement significative n'a été observée dans les 10 autres zones durant cette exposition neutre.
- L'absence de différence statistiquement significative intergroupes de l'activité de la ¹⁸FDG dans les 12 zones durant l'exposition à la VA.

2. Comparaisons intragroupes

Comparaisons intragroupes de l'activité de la ¹⁸FDG mesurée dans les 12 zones durant l'exposition à la VA par rapport à celle mesurée à l'état neutre (colonne 4–2). Les tests statistiques (analyse ANOVA intrasujets) ont mis en évidence :

- Une diminution statistiquement significative de l'activité de la ^{18}F FDG des noyaux putamen droit et gauche et des hippocampes droit et gauche a été observée dans les 2 groupes.
- Une augmentation statistiquement significative de l'activité de la ^{18}F FDG a été observée bilatéralement dans les amygdales, les cortex olfactifs (OLF), les noyaux caudés et le pallidum des 2 groupes.

3. Questionnaires subjectifs remplis avant l'expérience

- Les sujets SCM avaient un score statistiquement beaucoup plus élevé que les sujets du groupe témoin pour le questionnaire sur les troubles olfactifs (*Questionnaire of Olfactory Disorders* : QOD).
- Le groupe SCM avait également un score statistiquement plus élevé pour le questionnaire sur le niveau d'anxiété autoévalué (*Self Rating Anxiety Scale*).
- Les odeurs étaient détectées à des concentrations plus élevées chez le groupe SCM.
- Le test de valence montrait une perception plus négative chez le groupe SCM.

Analyse et commentaires sur l'étude Alessandrini *et al.* (2015)

Parmi les zones sous-corticales étudiées dans l'étude d'Alessandrini *et al.* (2015), seule l'activité des cortex olfactifs droit et gauche était augmentée durant l'exposition neutre chez le groupe SCM par rapport à celle mesurée chez le groupe témoin (colonne 2–1). Les deux zones (cortex olfactifs droit et gauche), mises en évidence en caractères gras sur fond gris dans le tableau 5, sont celles pour lesquelles les auteurs indiquent l'existence d'une différence statistiquement significative à $p < 0,05$ entre les 2 groupes. Ce résultat mérite d'être regardé de plus près. Il représente les valeurs moyennes de l'activité de la ^{18}F FDG ± 1 écart-type mesurée à l'état neutre chez les groupes témoin et SCM. Pour le cortex olfactif gauche, ces valeurs sont de $0,76 \pm 0,06$ pour le groupe témoin et de $0,78 \pm 0,04$ pour le groupe SCM. Pour le cortex olfactif droit, elles sont de $0,74 \pm 0,06$ pour le groupe témoin et de $0,77 \pm 0,04$ pour le groupe SCM.

L'analyse visuelle de ces données permet de voir un chevauchement des étendues des 2 moyennes ± 1 seul écart-type. La signification statistique de la différence entre ces moyennes avec les écarts-types présentés dans ce tableau n'est pas convaincante.

Il faut rappeler que le cortex olfactif comprend l'ensemble des structures du système olfactif primaire : le tubercule olfactif, le noyau olfactif antérieur, le cortex piriforme, le noyau antérieur de l'amygdale, le gyrus périamygdalien et le cortex entorhinal. Contrairement aux techniques d'IRMf et de H_2^{15}O , dont la résolution spatiale permet de mesurer l'activité de chaque zone individuellement, la précision des techniques utilisées par Alessandrini *et al.* (2015) – ^{18}F -FDG-TEP – et Orriols *et al.* (2009) – $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD-TEMP – ne permet pas de mesurer l'activité de chacune des sous-structures qui composent le cortex olfactif parce qu'elles sont trop rapprochées les unes des autres. C'est la raison pour laquelle l'activité de l'ensemble de ces structures est mesurée comme étant une seule zone.

Dans l'étude d'Orriols *et al.* (2009) analysée plus tôt, l'activité globale du cortex olfactif à l'état de base était plus faible chez les sujets SCM que chez le groupe témoin. En revanche, dans cette même étude, lorsque l'activité cérébrale mesurée dans cette zone durant l'exposition aux odorants était comparée à celle mesurée à l'état de base, la différence observée chez le groupe SCM était plus faible que celle observée chez le groupe témoin. Cette observation était considérée comme une absence d'hyperréactivité aux odeurs chez les SCM en présence d'odeurs.

Or, dans l'étude d'Alessandrini *et al.* (2015), en exécutant pour cette zone (le cortex olfactif) la même comparaison qu'Orriols *et al.* (2009) ont effectuée entre les groupes SCM et témoin (activité durant la stimulation olfactive moins celle à l'état de base), la différence d'activité intergroupes est plus faible chez le groupe SCM que celle du groupe témoin. En se référant aux données du tableau 5, les résultats suivants sont obtenus (tableau 6) :

Tableau 6 Calcul de la différence d'activité dans les cortex olfactifs droit et gauche pendant l'exposition à la VA et de la différence d'activité durant l'olfaction neutre

Groupe	Cortex olfactif droit Activité VA–activité neutre	Cortex olfactif gauche Activité VA–activité neutre
Témoin (n = 11)	1,11–0,76 = 0,35	1,10–0,74 = 0,36
SCM (n = 26)	1,11–0,78 = 0,33	1,10–0,77 = 0,33

Ce résultat s'explique comme suit : durant l'exposition neutre, l'activité du ¹⁸FDG est plus élevée chez le groupe SCM que chez le groupe témoin, tandis que durant l'exposition à la VA, les valeurs de l'activité de la ¹⁸FDG des deux cortex olfactifs sont identiques dans les deux groupes. Toutefois, en tenant compte des écarts-types associés à ces valeurs, il est possible que les différences obtenues en faveur du groupe témoin ne soient pas statistiquement significatives.

Il faut souligner cependant que les conditions d'exposition aux odorants étaient très différentes entre ces deux études. Dans l'étude d'Alessandrini *et al.* (2015), les participants étaient exposés à une faible concentration de vanilline (un stimulant du système olfactif) pendant 9 minutes, alors que, dans l'étude Orriols *et al.* (2009), les sujets étaient exposés à des mélanges de substances (stimulants olfactifs et trigéminaux) jusqu'à l'apparition de symptômes que les sujets associaient à la SCM (de 3 à 35 minutes selon le produit utilisé). Dans l'étude d'Alessandrini *et al.* (2015), aucun symptôme n'est signalé parmi le groupe SCM durant l'exposition à la vanilline. Ce qui rend la comparaison difficile.

Toutefois, dans l'étude d'Hillert *et al.* (2007), la VA avait également été utilisée comme stimulant olfactif. Les auteurs avaient observé qu'en comparant l'activation mesurée avec la technique du H₂¹⁵O-TEP dans le piriforme (la principale zone du système olfactif primaire de traitement) chez le groupe SCM avec celle du groupe témoin, l'activité chez les sujets SCM était moindre que celle du groupe témoin. Hillert *et al.* (2007) concluaient que, contrairement à la description des symptômes rapportés par le groupe SCM suggérant une sensibilisation neuronale, les données montraient une réduction plutôt qu'une activation accrue du piriforme, ce qui les amenait à conclure à une hypoactivité du sens de l'odorat chez le groupe SCM contrairement à l'hypothèse olfactive proposée comme facteur causal à l'origine de la SCM.

En conclusion, il faut être prudent dans l'interprétation des différences observées dans l'étude d'Alessandrini *et al.* (2016) entre les valeurs moyennes intergroupes observées dans toutes les zones étudiées dans une condition précise, soit l'exposition neutre ou celle à la VA. Elles sont si faibles que l'effet du hasard ne peut être écarté. Ainsi, ces données sont à interpréter avec prudence.

Ce qui est frappant dans cette étude, c'est la cohérence intergroupes et intragroupe des résultats observés dans l'activité de la ¹⁸FDG (relative à celle du thalamus) de l'ensemble des zones sous-corticales étudiées. En effet, lors de l'exposition olfactive neutre des 26 sujets SCM et 11 sujets témoins, les valeurs moyennes de l'activité de la ¹⁸FDG mesurées dans chacune des zones étaient pratiquement identiques chez les deux groupes. De plus, pendant l'exposition à la VA, l'étendue des changements de l'activité de la ¹⁸FDG par rapport à la condition neutre était également presque

identique, dans toutes les zones et chez les deux groupes, même si, dans certaines zones, l'activité augmentait ou bien diminuait dans d'autres. Tous ces changements sont statistiquement significatifs. Il est théoriquement impossible que cette cohérence multiple soit due du hasard.

Résultats de Chiaravalotti *et al.* (2015)

Les résultats de cette étude sont réunis et présentés au tableau 7. Les changements de l'activité neuronale observés dans différentes structures du cerveau des sujets des groupes SCM et témoin pendant l'exposition à la VA sont présentés. Les mesures d'activité ont été effectuées 24 minutes postexposition avec la technique ¹⁸F-FDG -TEP. L'élément radioactif ¹⁸F-FDG avait été injecté 3 minutes après le début de l'exposition.

Tableau 7 Activité du FDG dans les différentes zones du cerveau durant l'exposition à la VA par rapport au niveau de base chez les témoins et les SCM

Témoins		SCM	
Augmentation	Diminution	Augmentation	Diminution
<p><i>Lobes occipitaux :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ cunéus G dans l'aire AB¹⁴¹ 18 ■ gyrus lingual G AB 18 ■ gyrus lingual D AB 18 ■ cortex visuel associatif AB 19¹⁴² 	<p><i>Lobe frontal G :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ gyrus préfrontal moyen ant. AB 10 ■ gyrus préfrontal médian AB 10 ■ cortex orbitofrontal AB 11 ■ gyrus préfrontal orbital AB 47 	<p><i>Lobes occipitaux :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ cunéus G AB 18 ■ gyrus lingual D AB18 	<p><i>Lobes frontaux D et G :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ gyrus médian D : cortex prémoteur/associatif AB 8 ■ gyrus préfrontaux D et G dorsolatéraux AB 9 ■ gyrus préfrontal antérieur G AB 10
<ul style="list-style-type: none"> ■ Cervelet D 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cortex cingulaire antérieur G AB 32. 	<p><i>Lobe temporal G :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ gyrus temporal inférieur AB 20 ■ gyrus fusiforme AB 37) 	
		<p><i>Cortex cingulaire</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ postérieur AB 23 (partie ventrale) 	

¹⁴¹ Aires de Brodmann : Les aires de Brodmann sont des délimitations du cortex du cerveau humain définies par le neurologue et neurophysiologiste Korbinian Brodmann sur une base cytoarchitectonique. Cela signifie que les aires correspondent à l'organisation structurale apparente du cortex : nombre de couches, épaisseurs des couches, arborisation dendritique, etc. Ainsi, chaque région du cortex ayant la même organisation cellulaire a un numéro allant de 1 à 52. Brodmann a également relié chacune de ces 52 aires à une fonction propre (voir <https://www.rvd-psychologue.com/cerveau-cartographie.html>).

¹⁴² Dans leur article, Chiaravalotti *et al.* (2015) associent l'aire 19 de Brodmann au gyrus parahippocampique situé dans le lobe temporal, alors qu'en réalité l'AB 9 est située dans le lobe occipital et correspond à l'aire visuelle tertiaire située dans le lobe occipital autour de l'aire 18 de Brodmann, correspondant à l'aire visuelle secondaire. L'analyse de la figure 2 (a, b, c) des auteurs du présent rapport, présentée dans l'article à la page 737 démontre une activation seulement dans les lobes occipitaux D et G et dans le cervelet chez les témoins.

Conclusion de Chiaravalotti *et al.* (2015)

Les auteurs indiquent que les résultats de leur étude laissent penser que l'activité corticale chez les sujets SCM diffère de celle des témoins lors de la stimulation olfactive avec la VA. En particulier, par rapport à la condition neutre, le traitement cortical des odeurs chez les sujets SCM est caractérisé par une désactivation impliquant principalement les cortex frontaux et par l'augmentation de l'activité dans le gyrus temporal inférieur gauche appartenant au lobe temporal.

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

L'analyse des données du tableau 7 montre que, parmi les structures neuronales activées ou désactivées dans le cerveau pendant l'exposition à la VA par rapport à l'activation pendant la condition neutre, certaines sont identiques dans les deux groupes et d'autres sont différentes.

1. Lobes occipitaux

- L'activité du cunéus gauche et du gyrus lingual droit est augmentée significativement chez les deux groupes.
- L'activité du gyrus lingual droit et du cortex visuel associatif est augmentée significativement seulement chez les témoins.

2. Lobe temporal

- Les gyri temporaux inférieur et fusiforme gauche sont augmentés significativement seulement chez le groupe SCM.

3. Cortex cingulaire

- L'activité du cortex cingulaire antérieur gauche est diminuée significativement chez le groupe témoin alors que le cingulaire postérieur est augmenté chez le groupe SCM.

4. Lobes frontaux

- Chez les deux groupes, des structures appartenant à ces lobes sont désactivées significativement par rapport à l'état de base. Cependant, seule l'activité des gyrus préfrontaux médians gauche est commune aux deux groupes.

Parmi les autres auteurs qui ont étudié l'activité cérébrale chez les SCM, seule l'équipe d'Hillert *et al.* (2007) avait également analysé l'effet de la VA. Au cours de cette exposition, aucune désactivation n'avait été observée au niveau cortical chez le groupe SCM. En revanche, chez les témoins, le cortex frontal droit était désactivé, alors que le gyrus temporal inférieur, le gyrus fusiforme et l'insula étaient activés.

Il faut toutefois noter que les protocoles d'exposition étaient très différents entre ces deux études. Dans l'étude d'Hillert *et al.* (2007), la VA-AIR était inhalée de façon passive par bloc de 60 secondes, alors que, dans l'étude de Chiaravalloti *et al.* (2015), l'exposition à la VA était présentée pendant 9 minutes consécutives à l'aide d'un masque aérosol avec un débit de 3,5/min. D'ailleurs, l'activation du cervelet dans l'étude de Chiaravalloti *et al.* (2015) pourrait s'expliquer par l'utilisation du débit forcé de 3,5 l/min qui active le nerf trigéminal.

Contrairement aux résultats de l'étude d'Alessandrini où l'activité des zones *sous-corticales* étudiées était chez les deux groupes quasiment identiques pendant l'exposition olfactive neutre et celle à la vanilline, dans l'étude de Chiaravalloti *et al.* (2015), l'analyse aléatoire des données présentées dans

le tableau 7, sur l'activité neuronale de diverses *régions corticales* pendant l'exposition neutre ou à la VA, a montré des différences entre les sujets SCM et des témoins à plusieurs égards.

Dans les études analysées précédemment, de nombreux résultats chez des sujets en santé et des sujets SCM corroborent l'idée selon laquelle les corrélats neuronaux du traitement des odeurs dépendent fortement de la tâche et impliquent un réseau de structures même réparties en dehors des régions centrales olfactives. L'activité neuronale de ces structures est déterminée par la nature du contexte et de la tâche olfactive et sensorielle, des jugements d'hédonicité et d'intensité sur les stimuli olfactifs, de la récupération de détails sensoriels d'expériences antérieures, de l'appréhension de sensations négatives et l'état affectif et émotionnel du sujet.

Royet *et al.* (1999) avaient observé chez des sujets en santé que la perception passive d'odeurs (sans tâche additionnelle), qui est déjà la forme la plus élémentaire de traitement des odeurs, engageait des circuits sémantiques. Ils indiquaient que ceci est réalisé par la capacité des odorants à susciter immédiatement des associations et des jugements sur les caractéristiques des odeurs. Royet *et al.* (2000) avaient observé que les jugements d'hédonicité sur les stimuli olfactifs activent des circuits impliqués dans le traitement visuel, phénomène aussi observé dans l'étude de Chiaravalloti *et al.* (2015). En effet, les cunéus et gyrus linguaux sont activés chez les deux groupes.

Kjelvik *et al.* (2012) indiquaient que l'augmentation spécifique de l'activité dans les cortex visuels et auditifs primaires et dans les régions somatosensorielles d'ordre supérieur pouvait représenter la récupération de détails sensoriels spécifiques d'expériences antérieures avec les odeurs identifiées. En effet, les régions visuelles d'ordre supérieur, le gyrus fusiforme, le gyrus temporal inférieur, les cortex parahippocampiques postérieurs, le gyrus cingulaire droit et le pallidum droit étaient également plus actifs pour les odeurs identifiées. Dans l'étude de Chiaravalloti *et al.* (2015), dans laquelle l'exposition à la vanilline a duré 9 minutes, les participants avaient certainement identifié cette odeur familière pour la majorité des gens.

Dans l'étude d'Hillert *et al.* (2007), pendant l'exposition à la VA, le cortex frontal droit des sujets du groupe témoin était désactivé, alors que le gyrus temporal inférieur, le gyrus fusiforme gauche, le gyrus lingual, le cortex cingulaire antérieur et l'insula étaient activés.

Il faut se rappeler que les régions corticales du cerveau englobent les fonctions cognitives et exécutives impliquant la perception consciente, la pensée, l'attention, la mémoire à long terme, le contrôle des émotions, les jugements, l'intégration des informations provenant de tous les sens et le contrôle des réactions. Les réactions au niveau cérébral dépendent de la personnalité des sujets et des expériences personnelles antérieures. Ce n'est donc pas par hasard que des différences interindividuelles dans les régions corticales ont été observées et qu'elles impliquent plusieurs structures dans Chiaravallotti *et al.* (2015).

Lors des réponses aux questionnaires subjectifs remplis par tous les participants avant la réalisation de ces deux études, les sujets SCM avaient un score statistiquement beaucoup plus élevé que les sujets du groupe témoin pour le questionnaire sur les troubles olfactifs (Questionnaire of Olfactory Disorders : QOD). Ce groupe avait également un score statistiquement plus élevé pour le questionnaire sur le niveau d'anxiété autoévalué (Self Rating Anxiety Scale). De plus, le test de valence montrait une perception plus négative chez le groupe SCM. Ce qui peut expliquer les différences d'activité dans les zones corticales du cerveau (données tirées de l'étude d'Alessandrini *et al.*, 2016).

En 2004, une équipe de chercheurs (Micarelli *et al.*, 2004), faisant partie de la grande équipe qui a réalisé les deux études de Chiaravalloti *et al.* (2015) et Alessandrini *et al.* (2016), avait réalisé une étude de faisabilité de l'utilisation de cette technique ^{18}F -FDG -TEP chez 26 sujets en bonne santé, en préparation de ce grand projet. À l'instar de Chiaravalloti *et al.* (2015), ils avaient réalisé l'analyse de l'activité des zones corticales de ces sujets, en appliquant le même protocole pendant les expositions neutres et à la VA que Chiaravalloti *et al.* (2015) et Alessandrini *et al.* (2016). Il est surprenant, et par surcroît intéressant, de constater qu'avec ces 26 sujets en santé les zones dont l'activité ^{18}F FDG est activée ou diminuée durant l'exposition à la VA par rapport à l'exposition neutre sont identiques aux zones observées chez le groupe témoin composé de 11 sujets de l'étude de Chiaravalloti *et al.* (2015). La reproductibilité de ce type d'étude est donc démontrée chez des sujets en santé (Alessandrini *et al.*, 2016).

En conclusion, malgré le peu de variations intergroupes observées dans les régions sous-corticales avec ces études, il est démontré que la condition des sujets influence largement l'activité des régions corticales, régions où les odeurs sont perçues de façon consciente, interprétées et jugées par le sujet, contrairement aux zones sous-corticales qui traitent l'information associée aux odeurs de façon inconsciente avant de la transmettre vers des zones supérieures.

e) Azuma *et al.* (2013, 2015, 2016)

Chacune de ces 3 études comprenait deux volets qui étaient réalisés avec un groupe de sujets SCM et un groupe témoin de sujets en santé.

1. Une évaluation subjective de l'état physique et psychologique réalisée à l'aide de questionnaires autoadministrés que les participants devaient remplir avant les stimulations olfactives.
2. Une étude expérimentale comprenant :
 - L'étude de l'activité neuronale dans les lobes frontaux de sujets diagnostiqués SCM et de sujets témoins en santé en présence de divers stimulants, à l'aide de la spectroscopie proche infrarouge (SPIR).
 - Une évaluation subjective des odeurs pendant les tests de stimulation aux stimulants olfactifs: perception du degré d'irritation et de la valeur hédonique des odeurs ressentis par les participants.

L'objectif général de ces études était de vérifier si des différences existaient entre les groupes de sujets SCM et témoins.

Avant de présenter les protocoles expérimentaux de chaque étude, voici des éléments communs à ces trois études.

Liste des questionnaires d'autoévaluation de l'état physique et psychologique

Les informations sur les questions et les échelles physique et psychologique de la majorité des tests psychogéniques, utilisés dans les études en lien avec le syndrome SCM et d'autres syndromes présentant une symptomatologie similaire, sont compilées dans l'annexe 1 du chapitre 10 – *Hypothèse psychogénique*. Voici la liste des questionnaires utilisés par l'équipe d'Azuma *et al.* (2013, 2015, 2016) avec une description succincte de leur utilisation tirée de cette annexe.

- **QEESI** : L'outil d'investigation dans le syndrome d'intolérance aux produits chimiques (MCS/IEI) mesure la sévérité des symptômes, l'intolérance attribuée par les répondants aux produits chimiques ou d'autres intolérances et l'impact sur la vie quotidienne.

- **CSS-SHR** (version courte du CSS-21) : L'échelle de sensibilité chimique pour l'hyperréactivité sensorielle mesure les réactions affectives et les perturbations comportementales dans les activités quotidiennes attribuées à des substances chimiques odorantes dans l'environnement.
- **APQ** : Le questionnaire sur la perception des réponses physiologiques autonomes (conscience intéroceptive) associée à l'anxiété; utilisé pour évaluer l'attention portée aux réactions physiques lors de situations provoquant l'anxiété.
- **TAS-20** : L'échelle d'alexithymie de Toronto mesure la détresse psychologique générale; les alexithymies peuvent être évaluées en utilisant à la fois le score total et les scores des trois sous-échelles qui évaluent :
 - les difficultés d'identification des sentiments (TAS-20 DIF);
 - les difficultés de description des sentiments (TAS-20 DDF);
 - la pensée orientée vers l'extérieur (TAS-20 EOT).
- **SSAS** : L'échelle de l'amplification somatosensorielle mesure la tendance à ressentir des sensations physiques de manière intense et dérangement; l'amplification somatosensorielle joue un rôle dans la présentation des symptômes somatiques et est étroitement associée à l'anxiété, à la dépression et à l'alexithymie.
- **TAS** : L'échelle d'absorption de Tellegen est utilisée pour mesurer l'absorption, c'est-à-dire cette caractéristique de la personnalité qui reflète la capacité cognitive d'un individu à participer à des expériences sensorielles et imaginaires de manière à altérer la perception, la mémoire et l'humeur avec des conséquences comportementales et biologiques.
- **MC-SDS** : L'échelle de désirabilité sociale de Marlowe-Crowne évalue l'adaptation répressive; ce test est utile dans la détermination du mode de fonctionnement d'un individu selon les biais de la désirabilité sociale, soit pour faire en sorte d'agir en adéquation avec ce qu'il juge comme les réactions attendues de lui par autrui ou par la société.
- **TMAS** : L'échelle d'anxiété manifeste de Taylor évalue chez les sujets la peur des symptômes liés à l'anxiété.
- **NAS** : L'échelle d'affectivité négative est utilisée pour évaluer la tendance à ressentir et à signaler des émotions négatives, notamment l'anxiété, la culpabilité, l'hostilité et la dépression, avec un affect peu négatif reflétant un état de calme.

Les informations sur ces questions et sur les échelles physique et psychologique de la majorité des tests psychogéniques utilisés dans les études en lien avec le syndrome SCM et les autres syndromes présentant une symptomatologie similaire sont compilées dans l'annexe 1 du chapitre 10 – *Hypothèse psychogénique*.

Technique utilisée dans ces études : le système de topographie par spectroscopie proche infrarouge fonctionnelle (SPIRf)

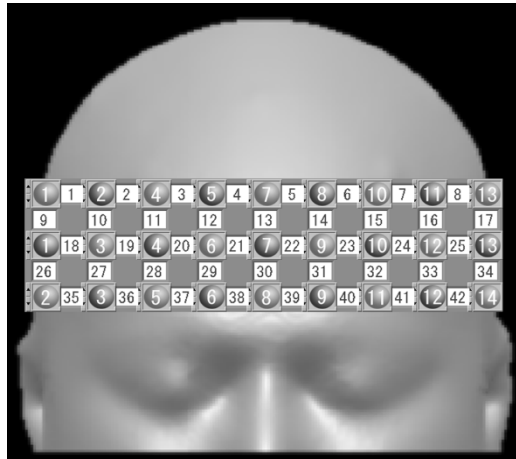
La SPIRf est décrite en détail à l'annexe 2. C'est une mesure métabolique indirecte de l'activité neuronale. Elle permet de détecter des changements relatifs des concentrations en oxyhémoglobine (oxyHb) et en déoxyhémoglobine (déoxyHb). En théorie, ces changements reflètent les modifications en temps réel de l'activité des neurones. Elle permet seulement l'exploration des zones du cerveau situées à une profondeur 2 à 3 cm sous la surface du cuir chevelu. Ceci inclut les zones superficielles des lobes frontaux, pariétaux, occipitaux et temporaux. Toutefois, cette technique ne permet pas d'explorer les structures sous-corticales telles que le télencéphale (thalamus et hypothalamus), les noyaux centraux et les structures du système limbique, qui comprennent, entre autres, les structures du système olfactif primaire, de la mémoire à court terme et de l'émotion.

En ce qui concerne ces trois études, seules les zones appartenant aux lobes frontaux ont été analysées.

Les changements de concentration en oxyHb, désoxyHb et totalHb ont été mesurés et enregistrés toutes les 130 ms au moyen du système de topographie SPIR fonctionnel¹⁴³, soit le moniteur optique multicanal OMM-3000 (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japon), qui utilise une lumière proche infrarouge avec des longueurs d'onde de 780, de 805 et de 830 nm. Cependant, dans ces trois études, seule l'oxyHb a été analysée, car ces changements sont les indicateurs les plus sensibles des modifications du débit sanguin cortical régional (DSCr) et fournissent la corrélation la plus forte avec les signaux dépendants du niveau d'oxygénation du sang parmi les trois paramètres SPIR. Les données optiques ont été analysées sur la base de la loi de Beer-Lambert modifiée, et les signaux reflétant les changements de concentration en oxyHb dans une unité arbitraire ont été calculés (millimoles/millimètres).

Des paires d'illuminateurs et de détecteurs ont été espacées de 3 cm dans un réseau formant 42 canaux à travers un support placé sur la surface du cortex préfrontal comme illustré à la figure 12.

Figure 12 Réglage expérimental et orientation de canal SPIR



Légende : Les détecteurs et les illumineurs sont représentés sous forme de cercles gris (1 à 14). Les canaux sont représentés sous forme de carrés blancs (1 à 42). Un support avec 42 canaux SPIR a été fixé sur le PFC de chaque patient de sorte que le milieu des canaux 38 et 39 correspondait au point d'intersection du système F7, F8 et Fz du système international 10-20¹⁴⁴ et des canaux 35 38 et 39 à 42 alignés avec F8 et F7, respectivement (F pour frontal).

Évaluation subjective des odeurs

Dans les trois études, durant les tests de stimulation olfactive, l'irritation a été évaluée sur une échelle visuelle analogique avec des réponses allant de « pas du tout » à « forte ». Les réponses hédoniques ont été notées sur une échelle de Likert sur 5 points, allant du confort (1) à l'inconfort (5).

¹⁴³ Les systèmes de topographie recueillent un échantillonnage à deux dimensions à partir de la surface du cortex. Dans les systèmes de topographie, un réseau d'optodes, placées à une certaine distance les unes des autres, forme ainsi les canaux.

¹⁴⁴ Le système international 10/20 de placement des électrodes à la surface du crâne est le système le plus couramment utilisé en EEG et potentiels évoqués. Les chiffres 10 et 20 dénotent le fait que la distance entre deux électrodes adjacentes est de 10 % à 20 % de la distance totale, soit entre le devant et le derrière de la tête ou entre le côté gauche et le côté droit du crâne.

Azuma *et al.* (2013)

1. Participants

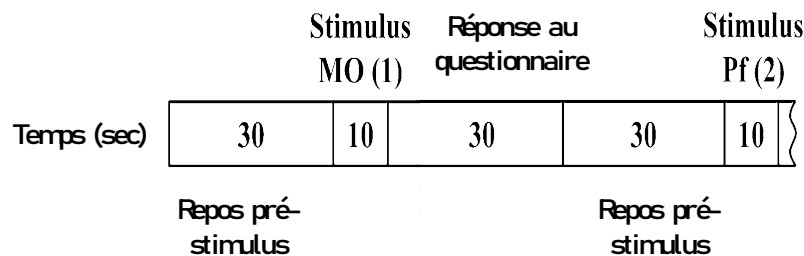
Douze sujets SCM non-fumeurs (âgés de 47 à 65 ans; moyenne, 55, 1 ± 6,8 ans; toutes les femmes) et 11 témoins non-fumeurs (âgés de 39 à 61 ans; moyenne, 48,0 ± 8,0 ans; 1 homme, 10 femmes).

2. Protocole expérimental de l'étude de l'activité neuronale des lobes frontaux des participants pendant la stimulation olfactive et de l'évaluation subjective des odeurs

Les sujets ont été exposés à 4 odorants : mandarine orange (MO), parfum (Pf), cyprès japonais (JC) et menthol (Mt) et un non odorant (NO), à l'aide d'une trousse de test olfactif de type *carte odorante* que les sujets devaient renifler pendant le test de stimulation olfactive. La perception de ces odeurs a été testée en plaçant la carte à environ 30 mm du nez des sujets.

Le test de stimulation consistait en une répétition en continu de 10 stimulations olfactives de 70 secondes chacune, où chacun des 4 odorants et le non odorant étaient répétés deux fois de façon non consécutive, ceci afin de s'assurer d'un espace-temps significatif entre deux stimulations d'un même odorant. Les dix stimulations (1 à 10) étaient présentées dans l'ordre suivant : MO (1), Pf (2), NO (3), JC (4), Mt (5), Pf (6), JC (7), NO (8), Mt (9) et MO (10). La séquence temporelle utilisée pour la stimulation de chaque odorant est présentée à la figure 13.

Figure 13 Séquence temporelle de la présentation de chaque stimulation en 2013



La stimulation olfactive comprenait une période de repos de 30 secondes, une période de stimulation olfactive de 10 secondes et d'une période 30 secondes pour fournir une évaluation subjective des odeurs (perception du degré d'irritation et de la valeur hédonique des odeurs ressentis par les participants), soit une durée de 70 secondes par stimulation.

3. Résultats de l'activité neuronale

Des modifications significatives du débit sanguin ont été observées dans le cortex préfrontal droit et gauche des sujets SCM par rapport aux témoins. L'activation a été définie comme une augmentation significative de la concentration de CPF due à la stimulation olfactive.

Lors de la stimulation NO (3) - la stimulation 3 avec la condition non odorante chez le groupe SCM, les réponses étaient normales, c'est-à-dire que la différence de réponse n'était pas significative entre les patients SCM et les témoins. En revanche, l'activation des CPF du groupe SCM était évidente pour le NO (8), c'est-à-dire la huitième répétition avec la condition non odorante. Toujours chez le groupe SCM, l'activation des CPF pour MO (1) était supérieure à celle pour MO (10). Cependant, aucune activation des CPF n'a été observée pour ces odeurs chez les témoins, le débit sanguin cérébral est resté stable jusqu'à la dernière répétition : MO (10).

4. Résultats de l'évaluation subjective des odeurs

Les résultats de l'évaluation subjective à l'aide de l'échelle d'irritation ont indiqué que les scores Pf (6) et Mt (9) des sujets CSM étaient significativement plus élevés que ceux des témoins. Cependant, aucune différence n'a été trouvée pour les autres odeurs.

Les résultats de l'évaluation utilisant l'échelle hédonique ont indiqué que les scores des patients atteints de MCS étaient significativement plus élevés que ceux des témoins (perception des odeurs plus désagréables), à l'exception des scores pour l'odorant JC. Les scores pour MO étaient inférieurs à ceux des autres odorants chez les patients atteints de MCS et chez les témoins.

5. Résultats des questionnaires d'autoévaluation de l'état physique et psychologique

Les tests QEESI, CSS-SHR, APQ et TAS-20 étaient anormaux chez les sujets SCM par rapport aux sujets témoins. Les autres tests étaient normaux.

Azuma *et al.* (2015)

1. Participantes

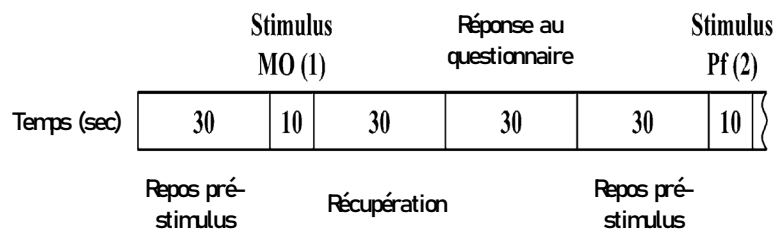
Six femmes non fumeuses déclarées SCM (âgées de 49 à 64 ans; moyenne: 54,5 ± 5,9 ans) et six témoins, toutes les femmes non fumeuses (âgées de 36 à 58 ans; moyenne, 45,7 ± 8,3 ans). Les six femmes SCM avaient toutes participé à la précédente étude (Azuma *et al.*, 2013). Sur les six témoins, deux avaient participé à l'étude précédente.

2. Protocole expérimental de l'étude de l'activité neuronale des lobes frontaux des participantes pendant la stimulation olfactive et de l'évaluation subjective des odeurs

Dans cette étude, le test de stimulation olfactive appliqué aux participantes est le même que celui utilisé dans l'étude de Azuma *et al.* (2013), soit une répétition en continu de 10 stimulations olfactives de 70 secondes avec les mêmes odorants présentés avec la même séquence : MO (1), Pf (2), NO (3), JC (4), Mt (5), Pf (6), JC (7), NO (8), Mt (9) et MO (10). Cependant, cette fois, à l'aide de la technique SPIRf, les auteurs ont examiné le processus de récupération de l'activité cérébrale des lobes frontaux après la stimulation olfactive des participantes SCM et des témoins. L'objectif étant de vérifier si les femmes SCM traitent les odeurs différemment des femmes en santé après une stimulation olfactive.

La séquence temporelle appliquée pour ce test est présentée à la figure 14. Ce processus de récupération de l'activité cérébrale a été réalisé pendant les 30 secondes suivant la stimulation olfactive de 10 secondes et juste avant la période de 30 secondes pour fournir une évaluation subjective des odeurs. Cette durée de 100 secondes par stimulation pour chaque odorant a été répétée 10 fois.

Figure 14 Séquence temporelle de la présentation de chaque stimulation en 2015



3. Résultats de l'activité cérébrale durant la période de récupération

Cette étude expérimentale a détecté une activation qui subsistait même après une stimulation olfactive, en particulier dans les cortex préfrontaux des patients atteints de MCS.

Selon les auteurs de l'étude, ces résultats suggèrent que le traitement préfrontal de l'information associée aux circuits de traitement des odeurs neuronaux et aux processus de mémoire et de cognition résultant d'expositions chimiques antérieures joue un rôle important dans la pathologie de la SCM.

4. Résultats de l'évaluation subjective des odeurs

Les résultats sont similaires à ceux observés dans l'étude d'Azuma *et al.* (2013)

5. Résultats des questionnaires d'autoévaluation de l'état physique et psychologique

Pour cette étude, les résultats des questionnaires sont les mêmes que dans l'étude d'Azuma *et al.* (2013) avec quelques variantes dans le degré de signification statistique. Les résultats des tests QEESI, CSS-SHR, APQ et TAS-20 étaient anormaux chez les sujets SCM par rapport aux sujets témoins. Les résultats des autres tests étaient normaux.

Azuma *et al.* (2016)

1. Participantes

12 femmes déclarées SCM (âge : 29 ± 65 ans; moyenne : $53,7 \pm 9,9$ ans; et sept femmes en santé (âge : 27 ± 55 ans; moyenne, $45,3 \pm 9,3$ ans).

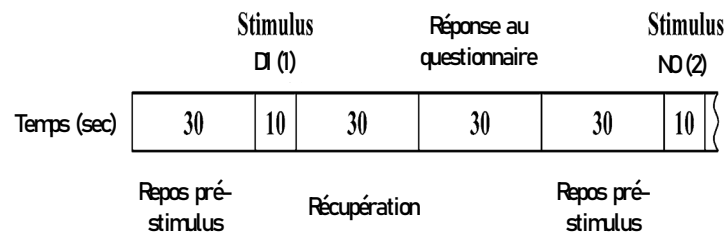
2. Protocole expérimental de l'étude de l'activité neuronale des lobes frontaux des participantes pendant la stimulation olfactive et de l'évaluation subjective des odeurs

Le test de stimulation olfactive pour chaque personne a été limité à un total de six répétitions (deux odorants à deux concentrations chacune, intercalés d'un non odorant à deux reprises). Les odorants utilisés dans cette étude sont communément perçus au cours des activités quotidiennes ordinaires, soit les odorants D (γ -undécalactone [fruits, lourds et sucrés]) et E (skatole : croustilles végétales, odeurs fécales). La perception de ces odeurs a été évaluée en plaçant la bandelette réactive en papier buvard immergée dans les solutions odorantes à une distance d'environ 10 mm du nez des deux patients atteints de MCS et des témoins. Les niveaux de concentration des deux substances odorantes D et E ont été fixés au seuil de reconnaissance d'odeur (1) et au niveau d'odeur normalement perçue (4), avec un contrôle non odorant (une bande de papier buvard sans odeur) utilisé comme placebo.

Les 6 stimuli olfactifs ont été appliqués dans l'ordre suivant : D1, non odorant (NO), E1, D4, NO et E4. Les cycles de 130 secondes ont été répétés six fois de suite. Ainsi, l'ordre des six répétitions (1 \pm 6) était le suivant : D1 (1), NO (2), E1 (3), D4 (4), NO (5) et E4 (6).

La séquence temporelle utilisée pour chaque stimulation dans ce protocole expérimental est similaire à celle de l'étude de Azuma *et al.* (2015). Elle est représentée à la figure 15.

Figure 15 Séquence temporelle des stimulations de l'expérience d'Azuma *et al.* (2016)



Au début, les sujets ont eu une période de repos de 30 secondes. Les sujets ont ensuite reçu un stimulus olfactif pendant 10 secondes, suivi d'une période de 30 secondes de repos et d'une période de 30 secondes pour remplir un questionnaire sur les évaluations subjectives de l'intensité et de la valeur hédonique et irritante des odeurs. Les cycles de 100 secondes pour chaque odorant ont été répétés six fois de suite.

Des tests à l'olfactomètre des seuils de détection et de reconnaissance des odeurs et l'évaluation subjective du caractère irritant et hédonique des odeurs ont également été effectués.

3. Résultats de l'activité cérébrale durant la période stimulation olfactive

Aucune différence significative dans les seuils de détection et de reconnaissance des odeurs et les scores d'intensité des odeurs n'a été observée entre les deux groupes. Cependant, les réponses du cortex préfrontal au seuil de reconnaissance (odeur fécale) et aux niveaux perçus normaux (odeurs douce et fécale) étaient plus fortes chez les patients SCM que chez les témoins.

Les auteurs concluent que ces réponses cérébrales peuvent impliquer des systèmes de traitement cognitif et de la mémoire rappelant des expositions passées à des substances chimiques.

4. Résultats des questionnaires d'autoévaluation de l'état physique et psychologique

Les observations sont similaires à celles des études précédentes (Azuma *et al.*, 2013, 2015).

5. Résultats de l'évaluation subjective des odeurs

Les scores des odeurs perçues comme désagréables et âcres étaient significativement plus élevés que les odeurs sucrées chez les patients SCM que chez les témoins.

6. Commentaires de Azuma *et al.* (2016)

Les auteurs concluent que ces réponses cérébrales peuvent impliquer des systèmes de traitement cognitif et de la mémoire rappelant des expositions passées à des substances chimiques. Ils ajoutent que des recherches supplémentaires sur les caractéristiques cognitives de la perception sensorielle et de la mémoire dues à une exposition antérieure à des produits chimiques et sur leurs associations avec les symptômes du SCM sont nécessaires.

Analyse et commentaires sur les études d'Azuma *et al.* (2013, 2015, 2016)

À l'instar de toutes les études analysées antérieurement (Hillert *et al.*, 2007; Orriols *et al.*, 2009; Andersson *et al.*, 2014; Chiaravalloti *et al.*, 2015; Alessandrini *et al.*, 2015), les études d'Azuma *et al.* observent des différences d'activité cérébrale dans les cortex préfrontaux entre les sujets SCM et les sujets en santé. Il y a donc une cohérence entre toutes ces études au niveau cognitif.

Les images de l'activité cérébrale préfrontale obtenue avec la topographie, la SPIRf dans les études d'Azuma *et al.* (2013, 2015), montrent que l'activation dominante observée chez les sujets SCM est principalement dans la partie inférieure des lobes préfrontaux droit et gauche. Le cortex préfrontal a une fonction hétéromodale. Il intègre consciemment des informations sensorielles complexes avec les émotions et la motivation des sujets (Palazidou, 2012). Cet auteur indique que les parties ventromédiales et inférieures du cortex préfrontal (cortex orbitofrontal) jouent un rôle fondamental dans la régulation des émotions et modulent les réponses autonomiques et neuroendocriniennes.

Considérant les résultats négatifs des questionnaires d'autoévaluation de l'état physique et psychologique et ceux de l'évaluation de la valeur hédonique et du caractère irritant des odeurs par les sujets SCM, les observations de réponses cérébrales chez ces sujets dans les études d'Azuma *et al.* (2013, 2015, 2016) pourraient s'expliquer par l'état mental de ces sujets durant les expériences d'exposition à des odorants qu'ils considèrent comme une menace pour leur santé.

L'étude expérimentale d'Azuma *et al.* (2015) détectait, dans le cortex préfrontal des sujets SCM, une activation qui subsistait même après une stimulation olfactive. Ce qui suggère la présence d'une inquiétude, probablement en raison de la peur de ressentir des réactions désagréables, et l'apparition de symptômes que les odorants induisent chez eux, caractéristiques spécifiques de ce syndrome.

Bien sûr, la principale faiblesse de la technique SPIRf est son impossibilité à mesurer l'activité neuronale des zones sous-corticales, en particulier celles du système limbique et des zones corticales profondes telles que les cortex cingulaires antérieurs qui sont en interaction constante avec le cortex préfrontal, le système limbique et l'hypothalamus. Heureusement, dans les autres études, les techniques utilisées permettaient de mesurer l'activité de l'ensemble du cerveau avec une précision variable selon les techniques utilisées.

9.7.2.4 Étude de l'affinité des récepteurs de sérotonine dans les structures cérébrales combinant la technique d'imagerie et celle des marqueurs moléculaires

a) Hillert *et al.* (2013)

En 2007, l'équipe de chercheurs dirigée par Ivanka Savic avait observé que les sujets SCM traitaient les odeurs différemment des sujets du groupe témoin en santé (Hillert *et al.*, 2007). Des régions des systèmes olfactifs primaire (amygdale, cortex piriforme) et secondaire (cortex insulaire) étaient moins activées chez ces derniers pendant l'exposition par rapport au niveau d'activité avant exposition, alors que l'activation du cortex cingulaire antérieur (CCA) et celle du cunéus-précunéus étaient accrues.

Comme explication possible de ces résultats, les auteurs suggéraient que les sujets SCM contrôlaient la réponse aux odeurs par voie descendante en raison de la présence du trait de personnalité d'évitement des dangers les amenant à réduire l'activité des structures cérébrales olfactives par voie descendante. Cette réduction pourrait être le résultat d'une rétroaction négative produite par le cortex préfrontal sur les structures des régions périphériques (bulbe olfactif et structures primaires) avant que l'information électrique associée aux odeurs soit transmise vers les zones de traitement supérieures où elles sont perçues et interprétées consciemment.

Dans cette étude, Hillert *et al.* (2013) ont d'abord analysé la littérature scientifique récente dans le but de recenser le plus d'éléments possible afin d'appuyer leur hypothèse sur des fondements solides et proposer un protocole de recherche pour en vérifier la validité.

Résumé de la littérature scientifique sur laquelle Hillert *et al.* (2013) basaient leur hypothèse

1. Études animales

Des études réalisées chez les mammifères ont montré que l'amygdale et le cortex cingulaire antérieur possèdent des densités élevées du récepteur de la sérotonine 5-HT_{1A} (Jovanovic *et al.*, 2008).

2. Études humaines

Des études ont montré que l'affinité de liaison du récepteur 5-HT_{1A} était réduite dans les conditions associées à l'évitement, telles que l'anxiété et la dépression (Hansenne *et al.*, 1997; Lanzemberger *et al.*, 2007; Hesselgrave et Parsey, 2013; Langenecker *et al.*, 2019) qui sont des comorbidités de la SCM (Hausteiner *et al.*, 2003). Des études cliniques ont également démontré que les sujets SCM présentaient des scores significativement plus élevés de traits anxieux/névrotiques par rapport à des témoins sains (Osterberg *et al.*, 2007). 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 (Andiné *et al.*, 2007).

La 5-HT_{1A} 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 libérant l'acide γ -aminobutyrique (GABA), le neurotransmetteur de l'anxiété.

Selon les études animales, lorsque le nombre de récepteurs 5-HT_{1A} diminue, l'activité des neurones glutamatergiques qui projettent au noyau du raphé augmente, inhibant la production de sérotonine et altérant ainsi l'humeur. Chez la souris, l'élimination transgénique du récepteur 5-HT_{1A}, sélectivement dans les neurones pyramidaux du cortex frontal, a confirmé son rôle dans la réponse au stress et la dépression (Garcia-Garcia *et al.*, 2017), ce qui avait été démontré chez l'humain par Savitz *et al.* (2009).

D'autres études ont montré que la modulation descendante des stimuli émotionnels ainsi que l'évitement des dangers sont traités par le cortex préfrontal médian (mCPF), le CCA et l'amygdale (Sarter *et al.*, 2006; Whittle *et al.*, 2006; Cisler *et al.*, 2009; Enge *et al.*, 2011; Javanovic *et al.*, 2010). Kim *et al.* (2009) ont constaté que les scores d'évitement des dangers étaient inversement corrélés à la concentration en glutamate (neurotransmetteur exciteur le plus important du système nerveux central) dans le CCA et corrélés positivement avec sa concentration en GABA (le neurotransmetteur de l'anxiété). En utilisant l'IRM en relation avec les scores d'un inventaire de tempérament et de caractères (TCI), Pujol *et al.* (2002) ont constaté que l'activité du CCA droit représentait 24 % de la variance du score obtenu pour l'évitement des dangers. Le CCA serait principalement impliqué dans le signalement de la présence d'un conflit (Aupperle *et al.*, 2010; Chiew *et al.*, 2011) et pourrait donc très bien montrer une activation accrue lorsque des sujets SCM seraient exposés à des odeurs. Dans une étude par IRMf de l'inhibition de la tâche par signal d'arrêt, Yang *et al.* (2009) ont rapporté une plus grande activation du corps géniculé du CCA chez les personnes présentant des niveaux élevés d'évitement des dangers, par rapport à celles ayant un faible niveau.

lidaka *et al.* (2006) avaient observé une corrélation positive entre les scores d'évitement des dangers et le volume des amygdales, ce qui suggérait que l'amygdale joue un rôle favorisant l'évitement des dangers. En revanche, Machado *et al.* (2010) ont observé que les lésions neurotoxiques de l'amygdale réduisent le comportement évitant nocif chez les singes rhésus. Ce qui soutient l'hypothèse de lidaka *et al.* (2006).

Le résultat de leur analyse de la littérature scientifique militait fortement en faveur d'un engagement du système de la sérotonine dans la physiopathologie du syndrome SCM et d'un comportement d'évitement des situations jugées potentiellement dangereuses par les sujets qui en sont affectés (voir l'annexe 2 pour des informations générales sur la sérotonine).

À la lumière de ces informations, Hillert *et al.* (2013) ont déduit que les récepteurs inhibiteurs 5-HT_{1A} influençaient fortement les effets de type sérotoninergique sur les neurones glutaminergiques et GABAergiques dans le cortex frontal et dans l'amygdale. Ils ont alors émis l'hypothèse apparaissant dans le texte ci-dessous.

Hypothèse

Compte tenu du fait que les impulsions inhibitrices du cortex préfrontal (et conséquemment les niveaux de GABA) sont augmentées dans les tempéraments d'évitement des dangers, Hillert et al. ont vérifié l'hypothèse selon laquelle les niveaux d'expression des récepteurs 5-HT_{1A} 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 cortex cingulaire antérieur (contrôle descendant) est élevée dans le tempérament d'évitement des dangers, ils ont émis l'hypothèse que la liaison du récepteur 5-HT_{1A} serait également régulée à la baisse dans ces structures.

Participants

Un groupe de 12 femmes autodéclarées SCM et un groupe témoin composé de 11 femmes, toutes âgées de 22 à 44 ans, ont participé à l'étude.

Méthodologie

À la lumière des données présentées précédemment, cette étude d'Hillert *et al.* (2013) combine la technologie PET scan avec un traceur radioactif (¹¹C WAY 100635) qui est un marqueur spécifique des récepteurs 5-HT_{1A} pour mesurer leur affinité de liaison (associée aux niveaux d'expression). Ils ont effectué des expériences avec lesquelles ils voulaient vérifier la validité des hypothèses suivantes :

1. Les sujets SCM présenteraient des scores plus élevés pour les traits de personnalité suivants : évitement, anxiété et somatisation.
2. Les sujets SCM auraient des modifications de la liaison du récepteur 5-HT_{1A}, en particulier dans les régions signalées comme engagées dans l'évitement (principalement le CCA), et leurs scores d'évitement causés par ces traits seraient liés à la réduction de l'affinité de liaison des récepteurs 5-HT_{1A} dans ces régions.
3. Chez les sujets SCM, l'affinité de liaison des récepteurs 5-HT_{1A} serait modifiée dans la région de l'amygdale, cet énoncé découlant de leur découverte précédente en 2007 d'une réduction de l'activation de l'amygdale chez ceux-ci.

Résultats

1. Profils psychologiques

En conformité avec l'hypothèse émise, les sujets SCM ont obtenu un score d'évitement des dangers significativement plus élevé par rapport au groupe témoin, et c'était la seule différence parmi les traits de personnalité étudiés avec le test psychométrique utilisé (TCI¹⁴⁵). L'évitement des dangers est

¹⁴⁵ TCI : *Temperament and Character Inventory*.

associé aux comportements d'inhibition de nouveaux stimuli et prédispose au comportement visant à éviter la peur. De plus, les sujets SCM ont obtenu un score significativement plus élevé pour les traits d'anxiété somatique et psychique dans les échelles de SSP¹⁴⁶. Des scores plus élevés pour le trait d'anxiété impliquent un plus haut degré d'inquiétude chez les sujets SCM.

2. Données PET

Les résultats ont montré que les sujets SCM diffèrent des témoins sains en ce qui concerne le système de la sérotonine. Les sujets SCM présentaient un potentiel de liaison au récepteur 5-HT_{1A} significativement plus faible dans l'amygdale, le cortex cingulaire antérieur et l'insula.

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

Ces auteurs concluent que les personnes SCM ont un comportement d'évitement des dangers et ont une réduction de l'affinité de liaison des récepteurs 5-HT_{1A} dans l'amygdale, le CCA et l'insula.

Ils ajoutent que ces résultats appuient les hypothèses avancées et impliquent que des modifications du système sérotoninergique peuvent fournir un substrat neurophysiologique stable à l'augmentation de l'évitement des dangers et, éventuellement, de la modulation descendante de la réponse aux stimuli d'odeur par le néocortex (dorso-frontal et cingulaire).

De plus, les auteurs indiquent que la présence de modifications de l'affinité de liaison des récepteurs 5-HT_{1A} dans le cortex insulaire est un élément de plus qui vient appuyer leur hypothèse en soulignant que les personnes atteintes de SCM présentent des modifications cérébrales chroniques plutôt qu'une réaction accrue aux odeurs. En effet, selon eux, le CCA est impliqué dans les réponses de dégoût et les stimuli somatosensoriels ou émotionnels désagréables.

Analyse et commentaires sur l'étude d'Hillert *et al.* (2013)

Une diminution de liaison au récepteur 5-HT_{1A} a été observée en imagerie fonctionnelle chez les individus atteints de dépression (Savic *et al.*, 2009), d'un trouble panique (Neumeister *et al.*, 2004), du syndrome de fatigue chronique (Cleare *et al.*, 2005), d'anxiété sociale (Lanzenberger *et al.*, 2007) et chez des individus en bonne santé, mais ayant des traits de personnalité anxieux et des tempéraments d'évitement des dangers. La symptomatologie associée à ces problèmes de santé est semblable à celle de la SCM. Ces problèmes sont d'ailleurs présents en comorbidité avec la SCM.

Un fait intéressant est la réplication d'observations similaires chez l'animal. En effet, chez la souris, l'élimination transgénique des récepteurs 5-HT_{1A} produit un modèle d'anxiété avec un évitement des environnements non familiers et nouveaux et cause une augmentation de la réaction de peur, une activation du système nerveux autonome et une réponse de stress, accompagnés d'anomalies neuroendocrines (Toth, 2003).

Les résultats de l'étude d'Hillert *et al.* (2013) sur la réduction de l'affinité de liaison des récepteurs 5-HT_{1A} dans diverses structures cérébrales analysées sont présentés au tableau 8, et ils sont comparés à ceux observés dans les études susmentionnées.

¹⁴⁶ SSP : *Swedish Universities Scales of Personality*.

Tableau 8 Diminution de la captation des récepteurs 5-HT_{1A} chez des sujets

	SCM (Hillert <i>et al.</i> , 2013)	Dépression (Savic <i>et al.</i> , 2009)	Stress chronique (Jovanovic <i>et al.</i> , 2011)	Anxiété sociale (Lanzenberger <i>et al.</i> , 2007)	Fatigue chronique (Cleare <i>et al.</i> , 2005)	Panique (Neumeister <i>et al.</i> , 2004)
Amygdale	↓	↓	-	↓	↓	-
Hippocampe	↓	↓	↓	-	↓	-
Cortex cingulaire antérieur	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Insula	↓	↓	↓	↓	↓	-
Cortex orbitofrontal	↓	-	-	↓	↔	-
Cortex ventro médio et dorso frontal	↓	↓	-	-	↓	-
Noyau raphé	-	↓	-	↓	↓	↓

Les observations de Hillert *et al.* (2013) et celles des autres études présentées au tableau 4 sont cohérentes avec les conclusions de l'analyse faite au chapitre 7 sur l'altération de l'homéostasie oxydative où il est démontré qu'un stress oxydatif chronique conduit à une réduction de la concentration des neurotransmetteurs sérotonine, noradrénaline, adrénaline et mélatonine (voir la figure 3 du chapitre 7). Comme indiqué au chapitre 7, ce phénomène peut expliquer l'ensemble des symptômes rapportés par les sujets SCM (détresse psychologique, difficulté de concentration, perte de mémoire, fatigue chronique, trouble du sommeil, etc.). Ce phénomène s'observe également dans les problèmes de santé médicalement inexplicables et tous ceux présents en comorbidité avec le syndrome SCM. Bien que la possibilité que les sujets SCM présentent des modifications cérébrales chroniques plutôt qu'une réaction accrue aux odeurs est discutée depuis longtemps entre chercheurs, l'équipe de Hillert *et al.* est la seule à avoir conçu un protocole de recherche dans le but d'identifier de façon objective ces modifications à l'état de base sans exposition à des odorants, suggérant un état chronique. En effet, les autres études utilisant les techniques d'imagerie chez les sujets atteints de SCM étaient plutôt de type exploratoire et visaient à vérifier la présence de différences d'activités cérébrales entre sujets SCM et des groupes témoins avant, pendant ou tout de suite après une exposition (Hillert *et al.*, 2007; Orriols *et al.*, 2009; Andersson *et al.*, 2014; Chiaravalloti *et al.* 2015; Alessandrini *et al.*, 2015; Azuma *et al.*, 2015, 2016).

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

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 2) comme cela est expliqué précédemment. C'est plutôt un signal électrique sous forme d'influx nerveux qui est transmis au cerveau par un neurone récepteur olfactif (NRO). 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.

Il est également connu que le seuil de détection des stimuli qui activent le système olfactif chez les sujets atteints de SCM n'est pas différent de celui de sujets des groupes témoins (Doty *et al.*, 1988; Hummel *et al.*, 1996; Ross *et al.*, 1999; Dalton et Hummel., 2000; Hillert *et al.*, 2007).

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 (Cain, 1974; Shipley, 1985; Cheng *et al.*, 1988; Ryan *et al.*, 1988; Ghantous *et al.*, 1990) et limbiques (Gilbert et Mack, 1989). Ces substances pouvaient y induire des changements durables de l'activité des neurones du système limbique et d'autres régions du cerveau, notamment corticales (Lorig et Schwartz, 1988; Lorig *et al.*, 1988), qui altéreraient les fonctions comportementales et physiologiques chez l'animal. Pour Bell *et al.* (1992), ces travaux venaient appuyer leur hypothèse d'embrassements limbiques partiels comme mécanisme à l'origine du syndrome SCM. Les sept études auxquelles ils faisaient référence ont été publiées 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, qui 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.

Dans le cadre de la présente analyse, il était primordial de vérifier si ces études démontraient effectivement qu'à faibles doses les substances odorantes pénètrent dans le cerveau par les voies olfactives lorsqu'elles sont inhalées.

a) Cain (1974)

Dans cette étude, le but de l'auteur était de vérifier si, en plus de son rôle sensoriel spécifique comme relais initial de l'information olfactive, le bulbe olfactif pouvait jouer également un rôle général spécifique comme modulateur de l'activité limbique. Il réalisa une revue des études qui pouvaient répondre à son questionnement. Il voulait vérifier si le seul effet produit par l'ablation du bulbe olfactif ou de la muqueuse olfactive était une anosmie. Des études antérieures en neurophysiologie utilisant un support électrophysiologique montraient qu'en réponse à des stimuli olfactifs, le bulbe olfactif avait une influence sur d'autres régions cérébrales, en particulier sur le cortex piriforme et diverses structures du système limbique et l'hypothalamus. Il cite plusieurs études réalisées entre 1942 et 1972 qui font ces observations. Il cite, entre autres, une étude réalisée par Adrian (1942) qui montrait que deux types d'activité électrique étaient observés : une activité intrinsèque dans l'étendue de 0 à 100 hertz généralement enregistrés dans le bulbe olfactif et le cortex piriforme en l'absence de stimulation olfactive et un second type, « sinusoïdal » induit à des fréquences de 15 à 60 hertz qui apparaissaient durant l'inspiration d'air odorant de la chambre où les rats étaient exposés et même durant l'inspiration d'air dans la chambre dans laquelle aucun odorant n'était ajouté.

Il indique également que, durant la décennie 1970, plusieurs données étaient disponibles montrant que l'ablation ou la stimulation électrique du bulbe olfactif conduisaient à des altérations de divers comportements chez l'animal : irritabilité; agression; copulation; modification du comportement maternel, des contacts sociaux, de l'activité et de l'exploration spatiale, du sommeil; et réduction de la capacité d'apprentissage. Dans d'autres études, chez ces animaux ayant subi une bulbectomie, le niveau cérébral en noradrénaline et l'activité électrophysiologique (EEG) de plusieurs structures limbiques étaient altérés.

Analyse et commentaires sur l'étude de Cain (1974)

Cette étude montrait que le bulbe olfactif joue un rôle sur d'autres structures cérébrales, en particulier les structures du système limbique. Mais en aucun temps, cette étude ne démontre que des substances chimiques sont absorbées dans le cerveau par les voies olfactives. D'ailleurs, aucune des études citées par l'auteur ne visait à en faire la démonstration.

b) Shipley (1985)

Il s'agit ici d'une étude sur le transport, dans le système olfactif du rat, de conjugués peroxydase de raifort (HRP) avec de l'agglutinine de lectine de germe de blé (WGA) appliqués dans l'épithélium nasal.

Le conjugué HRP-WGA est une protéine « traceur trans-synaptique » efficacement absorbée par les neurones et transportée de manière antérograde et rétrograde vers les axones et les dendrites (Jennings et Stuber, 2014). Elle a été développée au cours de la décennie 1970 après que Kristensson et Olsson (1971) et LaVail et LaVail (1972) ont découvert qu'en injectant de la peroxydase de raifort (HRP) dans des circuits neuronaux de jeunes poulets naissants, il devenait possible de cartographier la connectivité et l'activité de circuits neurologiques de façon assez précise sans avoir recours à la dissection. En effet, grâce à la microscopie optique et l'utilisation de molécules d'aldéhydes comme colorants qui réagissaient avec la peroxydase, ces auteurs découvraient que la HRP pouvait servir de traceur des neurones et leurs axones situés à proximité du site d'injection de HRP.

De nombreux chercheurs ont rapidement commencé à utiliser la peroxydase de raifort (HRP) comme traceur neuroanatomique rétrograde, antérograde et transganglionnaire. Par exemple, Kuypers *et al.* (1974) l'ont étudiée dans différentes zones corticales de rats, de jeunes et d'adultes, en injectant de la HRP dans différentes parties de la zone frontale du cerveau. Après injection de HRP, des granules de réaction de HRP ont été découvertes dans les corps cellulaires neuronaux des noyaux thalamiques correspondants. Ils concluaient que la méthode d'injection HRP représente une technique prometteuse pour déterminer les niveaux d'origine distants des systèmes de fibres dans le cerveau de rats, jeunes et adultes, et qu'elle produit des résultats particulièrement frappants lorsque le matériau est examiné sous un éclairage en champ sombre. Nauta *et al.* (1974) ont cherché à identifier l'origine de connexions interneurales dans le système nerveux central qui vont vers les noyaux centraux, caudés et putamens. Sakai *et al.* (1977) ont injecté de la HRP dans la partie dorsale du locus coeruleus de chats pour étudier ses projections sur d'autres tissus. Mesulam et Brushart (1979) l'ont utilisée pour étudier les connexions sensorielles de muscles et de nerfs périphériques de la jambe de rats.

Toutefois, Gonatas *et al.* (1979) et Trojanowski *et al.* (1981) ont démontré par la suite que les conjugués de HRP avec l'agglutinine de germe de blé (WGA) étaient des traceurs neuroanatomiques beaucoup plus sensibles que les HRP non conjuguées. Les neurones et leurs synapses marqués avec des traceurs à base de WGA-HRP étaient visualisés histochimiquement par des réactions à la peroxydase dans lesquelles un chromogène soluble, telles la diaminobenzidine (DAB) ou la tétraméthylbenzidine (TMB), est oxydé en un produit de réaction détectable grâce à l'activité de HRP sur son substrat – peroxyde d'hydrogène (Mesulam, 1978; Mesulam *et al.*, 1980).

Ce traceur a été largement utilisé pour l'étude des interconnexions entre des structures cérébrales appartenant à divers systèmes sensoriels. Par exemple, de Olmos *et al.* (1978) et Shipley et Adamec (1984) ont étudié respectivement les interconnexions des structures du système olfactif de rats et de souris après son injection dans le bulbe olfactif. Ils ont identifié le marquage d'interconnexions entre les neurones du bulbe olfactif (cellules mitrales et touffues) et les neurones des structures du système olfactif primaire décrites au début de ce chapitre. En injectant ce conjugué dans le thalamus de

chats, Kazuo Itoh *et al.* (1984) voulaient vérifier s'il existait une interconnexion entre les noyaux de neurones de la colonne postérieure du chat et les neurones dans le noyau réticulaire du thalamus. Ils ont en effet observé le traçage d'un transport transneuronal antérograde-rétrograde de conjugués WGA-HRP de neurones dans le noyau réticulaire du thalamus jusqu'aux noyaux de la colonne postérieure des chats qui transmettent au thalamus les sensations somatosensorielles (douleur, pression, chaleur, vibrations, toucher) captées en périphérie. Mantyh et Peschanski (1983) ont observé que le transport transneuronal après injection du conjugué WGA-HRP survenait autant sur les axones sectionnés que sur les corps (somas) de neurones intacts.

Dans les expériences précédentes, le conjugué WGA-HRP a été appliqué à des régions qui normalement ne sont pas en contact avec l'environnement externe, soit directement dans le cerveau. Toutefois, dans l'introduction de son article, Shipley (1985) indique qu'un transport transneuronal de WGA-HRP dans le système visuel des mammifères et de l'oiseau immature a été observé après l'administration intraoculaire de ce conjugué (Itaya et Van Hoesen, 1982; Gerfen *et al.*, 1982). Il précise que le marquage transneuronal rétinien n'était significatif que chez le poussin, et ce, après plusieurs heures de survie postadministration (Gerfen *et al.*, 1985). Ces observations l'ont inspiré pour la réalisation de son étude. Il s'est dit que l'épithélium olfactif était un site unique pour l'application du conjugué WGA-HRP, car il est continuellement baigné par les molécules dans l'air inspiré grâce à sa fonction de détection des odeurs.

Voici donc la description de l'article de Shipley (1985) : Transport de molécules du nez vers le cerveau : marquage antérograde et rétrograde dans le système olfactif de rats par l'agglutinine-peroxydase de germe de blé, appliqué sur l'épithélium nasal.

Introduction

Dans cet article, l'auteur fait d'abord référence au fait qu'un marquage antérograde avec de la WGA-HRP avait été documenté dans le système visuel des mammifères (rat et singe) et de l'oiseau immature (Itaya et Van Hoesen, 1982; Gerfen *et al.*, 1985) et que le marquage transneuronal rétinien n'était significatif que chez le poussin. Il indique qu'avec cette étude il vise à déterminer si le marquage transneuronal peut être démontré dans le système olfactif des mammifères à partir de la périphérie, si le phénomène est robuste chez les adultes et si le transport transneuronal rétrograde peut marquer plusieurs projections afférentes centrifuges spécifiques du transmetteur vers le bulbe olfactif. De plus, il voulait vérifier si les molécules qui pénètrent dans la cavité nasale pouvaient être transportées vers les neurones du cerveau. Pour réaliser cet objectif, il a réalisé l'expérience suivante chez le rat.

Méthodologie

Des rats Sprague-Dawley mâles adultes ont été anesthésiés et placés dans un cadre stéréotaxique. Les deux tiers caudaux de l'os nasal ont été retirés d'un côté pour exposer la surface dorsale de l'épithélium olfactif dans lequel une incision parasagittale était réalisée. Puisque la plupart des vaisseaux sanguins et fascicules nerveux courent dans le plan parasagittal, ils indiquent que l'incision produit généralement un minimum de saignements et d'interruptions des axones nerveux. Un petit morceau rectangulaire de Gelfoam® a été coupé et bien comprimé en le faisant rouler entre le bout des doigts en forme de torpille. Cette masse dense de Gelfoam® a été doucement insérée dans la cavité épithéliale exposée, constituant un implant pouvant recevoir des injections périodiques de WGA-HRP. Il a appliqué 10 µl de 1 % de WGA-HRP (sigma sur toute la longueur du Gelfoam® implanté en utilisant une seringue de 50 µl). La solution WGA-HRP, en combinaison avec des fluides dans la cavité, a provoqué le gonflement de l'implant de Gelfoam® et le remplissage de la majeure partie de la cavité nasale. Les bordures de la cicatrice de l'épithélium causée par la coupe ont été doucement rapprochées. La plaie fermée, les animaux sont retournés dans leurs cages.

Par la suite, des injections de 10 µl de 1 % de WGA-HRP dans l'implant de Gelfoam® ont été répétées les jours 1, 2, 4, 5, 6, 7 et 16 de survie des rats. Le protocole de perfusion de Rosene et Mesulam (1978) a été utilisé. Les cerveaux ont été retirés et placés dans 20 à 30 % de tampon de saccharose sur une plateforme d'agitation dans la chambre froide (4 °C) pendant la nuit. Des sections de 40 µm d'épaisseur de cerveaux ont été coupées sous congélation et traitées avec un produit permettant une procédure de coloration (la tétraméthylbenzidine) visible au microscope optique.

Résultats

Le WGA-HRP a été transporté de façon transneuronale depuis l'épithélium sensoriel à plusieurs groupes de cellules neuronales dans le bulbe olfactif, le cerveau antérieur basal et le tronc cérébral. En outre, il y avait un marquage transneuronal antérograde dense des couches du noyau olfactif antérieur, du noyau du tubercule olfactif, du cortex piriforme, de la région périamygdalienne, du cortex entorhinal, de la continuation de l'hippocampe antérieur consistant en la partie rostrale de l'indusium griseum, des neurones de projection spécifiques de l'émetteur de la bande diagonale (cholinergique), du raphé (sérotoninergique) et du locus coeruleus (noradrénergique). Collectivement, les zones marquées par transport transneuronal antérograde constituent l'ensemble des cibles connues des neurones efférents du bulbe olfactif principal.

Le transport neuronal du conjugué WGA-HRP était très lent. Dans le bulbe olfactif, les cellules mitrales et touffues contenaient des quantités appréciables de produit de réaction commençant deux jours de survie et atteignant un pic de marquage vers sept jours environ après l'administration. L'auteur indique que cet étiquetage semble être dû au transport de WGA-HRP à travers la synapse de l'afférent principal qui se trouve dans le glomérule, entre le neurone primaire et les cellules mitrales et touffues. En plus des cellules mitrales et touffues, chez quelques rats, le marquage atteignait des interneurons dans le bulbe olfactif.

La partie externe de la couche moléculaire de la continuation de l'hippocampe antérieur (AHC) a reçu une projection venant du bulbe olfactif entre 2 et 7 jours postinstallation des implants : il y avait un marquage antérograde dans cette zone. Une légère projection du bulbe olfactif vers la partie dorsale de la continuation de l'hippocampe antérieur, l'indusium griseum, a également été observée dans quelques cas 7 jours après la mise en place d'implants nasaux. Le taux de survie de la plupart des rats ayant reçu un implant de Gelfoam® était de 4 à 7 jours. Il faut rappeler qu'une dose de WGA-HRP était administrée dans le Gelfoam® à tous les jours de survie des rats après la mise en place de l'implant.

Un an plus tôt, Shipley et Adamec (1984) avaient réalisé une étude sur le transport de conjugués peroxydase de raifort (HRP) avec de l'agglutinine de lectine de germe de blé dans le système olfactif de souris. Dans cette étude, le WGA-HRP a été injecté directement dans le bulbe olfactif. En comparant les deux études, Shipley (1985) fait l'observation suivante : le patron de distribution du marquage histologique de WGA-HRP, observé dans les structures olfactives primaires, ne pouvait pas être distingué l'un de l'autre. Toutefois, avec l'injection du conjugué dans les implants placés dans l'épithélium olfactif, le degré de marquage dans ces régions était beaucoup moins dense que celui observé chez les rats et les souris qui recevaient l'injection directement dans le bulbe.

Conclusion

Shipley conclut que le fait qu'un marquage transneuronal significatif des structures olfactives centrales peut être obtenu par une application périphérique de WGA-HRP pourrait constituer un outil utile pour examiner la réorganisation des circuits olfactifs centraux après la régénération de neurones olfactifs primaires, ou à la suite d'une intervention chirurgicale ou génétique (lésions cérébrales).

Il ajoute que les présents résultats laissent croire en outre à la possibilité que des substances inhalées entrant en contact avec l'épithélium sensoriel nasal soient transportées et, éventuellement, influencent la fonction des neurones dans le cerveau, y compris certaines structures (bande diagonale, raphé et locus coeruleus) qui ont de vastes projections sur de vastes zones de la SNC.

Analyse et commentaires sur l'étude de Shipley (1985)

C'est probablement ce dernier énoncé qui a amené Bell, Miller et Schwartz (1992) à considérer que l'étude de Shipley (1985) était la preuve que des molécules chimiques inhalées pouvaient être absorbées par l'épithélium olfactif et pénétrer dans le cerveau par cette voie et causer des dommages.

Il faut rappeler qu'en 1985 le mécanisme de captation des odeurs associées aux molécules odorantes volatiles inhalées et les moyens de transduction de l'information en influx nerveux avant le transport vers le bulbe n'étaient pas connus; ils ne le seront qu'en 1991. Ces mécanismes sont décrits et présentés dans la sous-section 9.5.2 du présent chapitre. De plus, à cette époque, le transport du conjugué WGA-HRP à travers un neurone et le transport transsynaptique d'un neurone à l'autre étaient observés histologiquement, mais le mécanisme qui permettait ces transports n'était pas connu.

Afin de porter un jugement sur l'hypothèse soulevée par Shipley selon laquelle les substances chimiques inhalées pourraient être absorbées par l'épithélium olfactif et transportées par les neurones dans le cerveau, comme le conjugué WGA-HRP, et causer des dommages, il devenait essentiel de comprendre son mécanisme d'absorption et de transport transneuronal, et le transfert transsynaptique d'un neurone à un autre. Heureusement, des équipes de chercheurs ont étudié ce mécanisme par la suite, et les lignes qui suivent le décrivent.

La protéine WGA mature est une petite cystéine de 18 kD riche en lectine, qui se lie à la N-acétylglucosamine (GlcNAc) et à l'acide sialique dans un fragment glucidique de glycoprotéines et de glycolipides et est efficacement absorbée dans les neurones par endocytose (Broadwell et Balin, 1985; Fabian et Coulter, 1985). Étant donné que ces récepteurs WGA (GlcNAc et acide sialique) sont couramment exprimés sur les membranes plasmiques de surface de la plupart des neurones du cerveau, la WGA a été utilisée comme traceur efficace dans divers systèmes neuronaux parmi un certain nombre de lectines avec différentes liaisons de glucides spécifiques. Par ce mécanisme, il est transporté dans les axones et les dendrites dans les deux directions, antérograde et rétrograde. La protéine WGA possède un peptide N-terminal nécessaire pour entrer dans le réticulum endoplasmique et un propeptide glycosylé C-terminal nécessaire pour qu'elle se transporte par la suite dans des vacuoles (Mansfield *et al.*, 1988; Smith et Raikhel, 1989a, 1989b; Chrispeels et Raikhel, 1991). L'utilisation de la microscopie électronique et le marquage immunologique avec des anticorps anti-HRP et anti-WGA ont permis d'observer ces mécanismes.

Yoshihara (2002) explique ce qui se passe après l'injection de la protéine WGA dans le système nerveux. Lorsque la protéine WGA est injectée dans une petite zone restreinte du système nerveux, elle se lie à la GlcNAc ou à l'acide sialique exprimé sur la membrane superficielle des neurones situés à proximité du site d'injection. Puis, elle est absorbée dans les neurones de premier ordre par endocytose, transportée le long des dendrites et des axones aux terminaisons nerveuses et exposée à la fente synaptique par exocytose. Ensuite, la protéine WGA se lie à la GlcNAc ou à l'acide sialique sur la membrane superficielle des sites postsynaptiques et suit le même chemin dans les neurones de second ordre. Ainsi, il est possible de marquer les voies neuronales en utilisant cette méthode d'injection de protéine WGA.

Yoshihara (2002) explique que malgré l'utilité du traçage neuroanatomique chez les animaux avec le conjugué WGA-HRP, cette stratégie présente également les limites et les problèmes suivants :

1. La protéine WGA injectée est absorbée par pratiquement tous les neurones situés au site d'injection, ce qui entraîne un marquage non spécifique de voies non liées. Ainsi, la méthode d'injection WGA conventionnelle est inappropriée pour la visualisation de circuits sélectifs provenant d'un type spécifique de neurones.
2. La protéine WGA injectée est reconnue par les animaux comme une substance étrangère et provoque des réactions inflammatoires et immunitaires graves au site d'injection et de transport.
3. Parfois, les expériences d'injection de WGA classiques ne permettent pas d'obtenir des résultats reproductibles, en raison de la difficulté à contrôler de façon précise l'emplacement de l'administration de WGA et la quantité injectée.

À la lumière de ces observations et des connaissances actuelles sur la façon dont l'information contenue dans les substances odorantes volatiles est captée par les neurones récepteurs olfactifs (NRO) et convertie en influx nerveux qui est traité et analysés dans diverses zones du système olfactif primaire et secondaire, il est clair que les substances odorantes (pures ou mixtes) inhalées ne sont pas transportées au cerveau à travers les neurones, donc elles ne sont pas absorbées.

Dans l'épithélium olfactif, le conjugué WGA-HRP se lie de façon non spécifique à la membrane superficielle de tous les NRO avec lesquels il entre en contact. Il est ensuite transporté par le mécanisme décrit plus haut à travers le réseau de neurones qui se projettent de l'un à l'autre par contact synaptique. Ce transport est non spécifique, c'est-à-dire qu'il ne fait aucune différence entre les neurones dont les neurotransmetteurs sont soit la noradrénaline, soit la sérotonine, soit la substance C, soit la dopamine, soit le glutamate. Cependant, dans la muqueuse, chaque NRO se lie à un seul segment spécifique qui appartient à la molécule inhalée, et l'influx nerveux transmis par ce neurone est projeté sur un glomérule qui reçoit seulement les influx de ce type de NRO. L'information spécifique de ce glomérule provenant de ces NRO est transmise par voie trans synaptique à une seule cellule mitrale qui conserve la spécificité de l'information appartenant à une seule molécule avant de la relayer aux diverses structures du système olfactif primaire. Une fois que l'influx nerveux transmis par la cellule mitrale est analysé par les diverses structures qui les reçoivent, celles-ci transmettent, presque simultanément, des projections aux autres structures de façon spécifique en fonction des informations qu'elles reçoivent d'autres structures (amygdale, hippocampe, noyau cingulaire antérieur, cortex orbitofrontal, etc.). Toutes ces données sont transmises en quelques millisecondes.

En fait, si, comme le conjugué WGA-HRO, les molécules odorantes étaient transportées à travers les réseaux de neurones à la vitesse de quelques millimètres par jour, il est fort probable que les dommages causés aux réseaux de neurones rendraient le système olfactif totalement non fonctionnel (anosmie totale).

Conséquemment, il apparaît que cette hypothèse ne tient pas. L'utilisation du conjugué WGA-HRP ne peut pas être faite chez l'humain pour des raisons évidentes. Chez l'humain, une nouvelle technique non invasive, la « Constrained Spherical Deconvolution Tractography (CSD) », permet de visualiser les structures du système olfactif et leurs interconnexions neuronales (Milardi *et al.*, 2017; Rolls *et al.*, 2009; Cauthron et Stripling, 2014; Sadrian et Wilson, 2015; Milardi *et al.*, 2017; Yamaguchi, 2017). Même si elle a été utile chez l'animal pour l'évolution des connaissances de la neuroanatomie du système olfactif, cette technique a été abandonnée et remplacée depuis par de nouvelles stratégies de marquage plus spécifiques des voies neuronales, en utilisant, entre autres, des moyens immunologiques et des technologies génétiques et d'imageries (McLean et Shipley,

1987a, 1987b; Oztas, 2003; Yoshihara, 2002; Gong et LeDoux, 2003; Jennings et Stuber, 2014; Hurley et Taber, 2015).

c) Cheng *et al.* (1988)

Cet article décrit une étude expérimentale de la déposition de particules ultrafines d'aérosols dans les voies respiratoires supérieures chez l'humain. Pour ce faire, ils ont réalisé un modèle physique grandeur nature des voies aériennes supérieures chez l'humain.

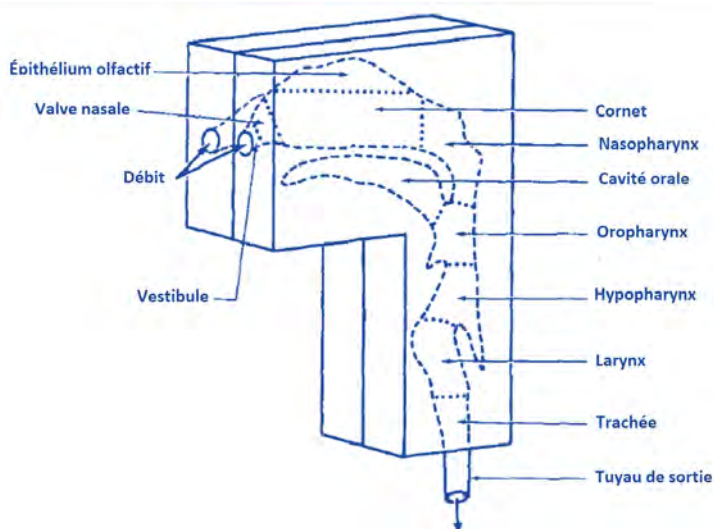
Les auteurs justifient leur démarche sur l'argumentation qui suit. Ils introduisent le sujet en mentionnant que les informations sur les dépôts régionaux d'aérosols inhalés dans les voies respiratoires sont reconnues depuis longtemps comme essentielles à l'évaluation des effets sur la santé, associés à des expositions à des substances en suspension dans l'air. Ils ajoutent que les voies respiratoires supérieures sont souvent considérées comme un filtre, empêchant ou limitant l'exposition aux tissus respiratoires plus distaux. Cependant, ils sont préoccupés par le fait que des études ont démontré que les expositions chroniques à certains matériaux, telles les poussières de bois (Andersen *et al.*, 1976), les particules de nickel (Torjussen, 1983) et les poussières de cuir (Acheson *et al.*, 1970), peuvent entraîner des dépôts dans les voies respiratoires nasales, suggérant l'importance de la cavité nasale en tant que tissu cible de matériaux inhalés.

Ils terminent leur introduction en mentionnant que des études antérieures sur le dépôt dans les voies aériennes supérieures ont mis en évidence le rôle du dépôt par inertie en tant que mécanisme dominant pour les particules dont le diamètre aérodynamique est supérieur à 2 µm; toutefois, les particules de plus petites tailles ont rarement été étudiées. Avec références à l'appui, ils indiquent que la plupart des modèles de dépôt d'aérosol ne supposent aucun dépôt dans les régions nasale et orale pour les particules inférieures à 0,2 µm. Cependant, ils citent deux études qui donnent des résultats différents. Une étude expérimentale antérieure sur les dépôts d'aérosols dans le nez humain avait montré que l'efficacité des dépôts augmentait avec la diminution de la taille des particules de 0,2 à 0,05 µm (Pattle, 1961). Dans les études sur les molécules de gaz, des dépôts supérieurs à 99 % dans la région nasale pour des gaz solubles dans l'eau, notamment l'iode, l'ammoniac et le dioxyde de soufre, ont été observés chez des volontaires humains (Pattle, 1961; Speizer et Frank, 1966). Par conséquent, entre 0,2 et 0,0004 µm (taille des molécules de gaz), l'efficacité de dépôts de particules dans la région nasale devrait passer de presque 0 à 100 %. Pour Cheng *et al.* (1988), il devenait important de savoir dans quelle mesure les caractéristiques des particules et de la respiration influencent le dépôt d'aérosols dans les voies respiratoires supérieures.

Méthodologie

L'équipe a prélevé en post-mortem l'empreinte des voies respiratoires supérieures d'un adulte humain avec une résine transparente en polyester et a construit le moulage exact de cette empreinte. Ce modèle grandeur nature comprend toutes les voies respiratoires, des narines au larynx : les poils du nez, les voies nasales, la cavité buccale, le nasopharynx, le larynx et l'entrée de la trachée (figure 16).

Figure 16 Diagramme schématique d'un moule de la cavité naso-orale humaine



Tiré et adapté de Cheng *et al.* (1988).

L'application de débits d'air à l'entrée du modèle montrait que la chute de pression mesurée dans le moule était similaire aux mesures *in vivo* rapportées dans la littérature. Ainsi, le moule semblait être une bonne représentation des voies respiratoires nasales des humains vivants. La déposition totale a été mesurée dans le moule avec des particules neutres de tailles comprises de 0,2 à 0,0046 μm à des débits inspiratoires allant de 4 à 60 l/min.

Résultats

L'efficacité du dépôt augmentait avec la réduction de la taille des particules et du débit, indiquant que la diffusion constituait le mécanisme dominant des dépôts. Des dépôts substantiels étaient observés dans la cavité nasale pour les particules d'un diamètre inférieur à 0,01 μm : au débit de 20 l/min (comparable à celui de la respiration normale au repos), l'efficacité du dépôt inspiratoire était respectivement de 16 et de 40 % pour les particules de 0,01 et de 0,005 μm .

Conclusion

Du fait qu'un dépôt important se produit dans la région nasale pour les particules dont les diamètres sont inférieurs à 0,01 μm , le dépôt dans les voies respiratoires inférieures en est également réduit. Ces résultats devraient être intégrés aux modèles de dépôt dans les voies respiratoires.

Analyse et commentaires sur l'étude de Cheng *et al.* (1988)

Cette étude est intéressante pour comprendre la dynamique dans les voies respiratoires supérieures. Toutefois, elle ne démontre pas que ces substances sont absorbées par les voies nasales et transmises au cerveau. Avec ce modèle physique, grandeur nature, cette étude de déposition substantielle des particules de petites tailles dans la cavité nasale fait la démonstration que les molécules chimiques volatiles de petits diamètres sont susceptibles d'atteindre facilement l'épithélium olfactif, zone où les molécules entrent en contact avec les neurones récepteurs olfactifs qui captent les odeurs par les mécanismes déjà décrits plus tôt dans ce chapitre.

d) Ryan *et al.* (1988)

Étude portant sur la cacosmie (maintenant parosmie) et le dysfonctionnement neurocomportemental associés à l'exposition professionnelle à des mélanges de solvants organiques.

Cette étude a examiné les interrelations entre l'exposition professionnelle à des mélanges de solvants organiques, le fonctionnement neurocomportemental et les plaintes de parosmie chez les sujets à l'étude. Dans cet article, Ryan et collègues définissent la cacosmie comme un état qui se manifeste par des nausées, des maux de tête et une détresse subjective chez les individus exposés à des odeurs neutres dans l'environnement. Les auteurs ont administré une batterie de tests cognitifs à des hommes avec ou sans antécédents d'exposition à un solvant et ont découvert que les travailleurs exposés présentaient des facultés diminuées dans un large éventail de domaines cognitifs. Les analyses de régression multiple des résultats de travailleurs exposés ont mis en évidence une relation hautement significative entre une histoire de cacosmie et une diminution de la performance sur les tests de mesure de l'apprentissage et de la mémoire.

Analyse et commentaires sur l'étude de Ryan *et al.* (1988)

Cette étude ne fait aucune référence à une évaluation de l'absorption des substances toxiques. Elle ne fait qu'une relation entre la réponse à un questionnaire sur les symptômes que des travailleurs exposés professionnellement à des substances chimiques en milieu de travail disent ressentir lors de leur exposition et leur état de santé actuel, ainsi qu'à une étude comparative des résultats de tests cognitifs réalisés chez ces travailleurs et chez des sujets non exposés professionnellement.

À NOTER

En médecine clinique, la parosmie (cacosmie) se définit par la perception erronée d'une odeur; la personne qui souffre de parosmie peut trouver désagréable une odeur agréable ou, au contraire, juger agréable une mauvaise odeur. Dans toute la littérature analysée, la définition formulée par Ryan *et al.* (1988) reste unique et ne se trouve pas ailleurs.

e) Ghantous *et al.* (1990)

Les chercheurs ont administré par inhalation pendant 10 minutes ou 1 heure une dose de 10 à 20 μCi des solvants volatils suivants marqués au carbone 14 : ^{14}C -benzène, ^{14}C -toluène, ^{14}C -xylène et ^{14}C -styrène. Les souris ont été sacrifiées 1, 4, 8 et 24 heures après la cessation de l'exposition. Puisque toutes ces substances, à l'exception du benzène, sont converties par des enzymes de métabolisation dits de phase I en métabolites de type acides aromatiques et conjugués par des enzymes de phase II par la suite, ils ont également injecté par voie intraveineuse, dans la queue de quelques souris, une dose de 10 μCi des acides aromatiques suivants, ^{14}C -acide benzoïque et ^{14}C -acide salicylique pour études autoradiographiques. Il faut noter que l'acide benzoïque est le métabolite de phase I du styrène.

L'activité de la radioactivité émise par les solvants a été mesurée dans la muqueuse nasale (épithélium olfactif), le bulbe olfactif, les hémisphères du reste du cerveau, la trachée, le plasma, le foie et les reins de chaque souris, 1, 4 et 24 heures postexposition après qu'elles ont été sacrifiées et disséquées pour l'analyse. Ils ont également mesuré les concentrations plasmatiques et urinaires des métabolites de phase II du toluène et du xylène : l'acide benzoïque, l'acide hippurique, l'acide toluïque et l'acide méthyl-hippurique. À l'aide de techniques HPLC¹⁴⁷, les substances radioactives détectées dans ces régions ont été identifiées chez des souris exposées à des concentrations de toluène et de xylène estimées respectivement à 3 400 et à 2 900 ppm. Après inhalation pendant 1 heure, les souris étaient sacrifiées ($n = 5-6$ chaque fois) soit immédiatement, soit à différents intervalles de temps.

¹⁴⁷ HPLC : *High-Performance Liquid Chromatography*.

Résultats

Une heure et quatre heures après l'administration, pour tous les solvants inhalés marqués au ^{14}C , de l'activité radioactive était observée dans la muqueuse olfactive des souris sacrifiées. Ceci est également le cas pour les souris qui ont eu reçu une injection par voie IV avec du ^{14}C -acide benzoïque et du ^{14}C -acide salicylique, mais en quantité très limitée. À l'exception du benzène, la radioactivité était substantielle dans le bulbe olfactif pour toutes les substances. La zone de radioactivité se limitait à la zone située à proximité de la cavité nasale. À 24 heures postexposition, la radioactivité dans le bulbe olfactif était plus faible qu'après 4 heures postexposition, et la radioactivité n'était pas transportée à des zones du cerveau situées à proximité du bulbe. Pour toutes les substances inhalées, la radioactivité était observée dans le foie et le plasma. Pour le benzène, il y en avait également dans les reins.

L'analyse avec la technique HPLC a démontré que l'activité provenait des métabolites des solvants et non des solvants eux-mêmes qui n'étaient pas absorbés dans l'organisme. Par exemple, pour le styrène, la radioactivité était induite par son métabolite, l'acide benzoïque. Les auteurs concluent que les solvants inhalés ne vont pas au cerveau. Les concentrations plasmatiques et bulbaires des acides benzoïque, toluïque, hippurique et méthyle-hippurique étaient dans une même étendue. Étant donné qu'après injection intraveineuse du métabolite du styrène (le ^{14}C -acide benzoïque), de la radioactivité se trouve également dans le bulbe, les auteurs indiquent qu'ils ne peuvent pas éliminer la possibilité que la radioactivité des métabolites de ces solvants retrouvée dans le bulbe après leur inhalation soit la conséquence de leur biotransformation dans le foie suivie du transport par le sang des métabolites ainsi formés.

Analyse et commentaires sur l'étude de Ghantous *et al.* (1990)

De l'avis des auteurs du présent rapport, dans cette étude, la radioactivité observée dans la muqueuse olfactive est le résultat de la biotransformation des solvants par les cellules de soutien, sans faire la preuve de l'absorption de la substance mère. À l'époque de la réalisation de cette étude, en 1990, le phénomène de biotransformation par les cellules de soutien présentes dans l'épithélium olfactif n'était pas connu. Dans la section portant sur la description des composantes du système olfactif, il a été montré que les cellules de soutien, en plus de soutenir la structure de cet épithélium, ont aussi comme fonction la biotransformation de certains xénobiotiques en métabolites. Cela vise à protéger le système nerveux central et les voies respiratoires contre des dommages qui pourraient être induits par des xénobiotiques volatils potentiellement toxiques (Fernandez-Salguero, 1996; Su *et al.*, 1996; Werner et Nies, 2018). De tel mécanismes existent également au niveau de la peau et des voies pulmonaires. D'ailleurs, les travailleurs dont les voies olfactives (épithélium et bulbe olfactif) ont été endommagées par une exposition chronique importante à des substances toxiques, irritantes ou corrosives (comme le chlore, le formaldéhyde, le styrène, le chrome, le zinc, etc.), présentent une anosmie – perte totale de l'odorat – ou une hyposmie – diminution partielle de la sensibilité aux odeurs, mais non une hyperosmie – sensibilité aux odeurs (Werner et Nies, 2018).

Werner et Nies (2018) font une mise en garde lorsque les résultats des expériences sur les animaux sont transposés à l'humain. Ils insistent sur le fait qu'en général les différences physiologiques pertinentes, ainsi que les différences anatomiques, doivent être prises en compte pour les raisons suivantes. Alors que les humains respirent par la voie orale ou nasale, les rongeurs sont obligés de respirer par le nez. Chez l'homme, l'épithélium olfactif couvre environ 3 % de la cavité nasale (essentiellement la muqueuse nasale), alors que chez le rat par exemple, il couvre jusqu'à 50 % de la cavité nasale. La situation est similaire pour les souris, les lapins et les chiens. En raison de l'emplacement protégé de l'épithélium olfactif chez l'être humain, moins de 15 % de l'air aspiré par le nez y parvient, beaucoup moins que, par exemple, chez les rongeurs. Certaines différences sont observées dans l'activité des enzymes métaboliques chez les animaux de laboratoire et les humains.

Par exemple, de fortes concentrations des deux isoformes du cytochrome P450 (CYP) nécessaires à la conversion du styrène en oxyde de styrène ont été détectées dans des fractions respiratoires de rats et de souris, mais chez l'humain (Green, Toghil et Foster, 2001). À des concentrations d'exposition au styrène correspondant à celles d'une exposition humaine professionnelle, les souris et les rats présentent des dommages importants, tandis que les humains ne montrent aucun signe de modification à long terme de la fonction olfactive liée à ces doses (Dalton *et al.*, 2003; Dalton *et al.*, 2007; Mücke et Lemmen., 2010; Cruzan et al, 1997).

f) Gilbert et Mack (1989)

Il est précisé en introduction qu'un des auteurs avait récemment démontré que les pesticides à base de formamidine (CDF), l'amitraz (AMZ) et le chlordiméform, étaient de puissants proconvulsivants (Gilbert, 1988). Dans cette étude, le modèle d'embrasement limbique induit par stimulation électrique de l'amygdale et de l'hippocampe avait été utilisé pour évaluer les effets de ces deux pesticides sur la susceptibilité aux convulsions chez le rat. Il avait observé que l'injection de fortes doses de CDF ou d'AMZ, précédant la stimulation de l'amygdale et l'hippocampe du rat avec des ondes électriques, augmentait la sensibilité des rats aux crises convulsives, comparativement à l'intensité électrique nécessaire pour induire une telle crise avec la seule stimulation électrique de ces structures limbiques.

L'embrasement limbique (ou *limbic kindling*) est un modèle expérimental d'épilepsie dans lequel les crises sont induites progressivement en réponse à l'administration, dans le cerveau, d'une stimulation électrique brève et de faible intensité répétée dans le temps, menant au développement d'une activité neuronale épileptiforme persistante dans le temps et se trouvant amplifiée lorsque le stimulus est présenté à nouveau. En fait, les deux régions les plus fréquemment ciblées chez les animaux pour modéliser l'épilepsie sont l'amygdale et l'hippocampe en raison de la facilité avec laquelle elles peuvent s'embraser. Les paramètres comportementaux et électrographiques de l'activité convulsive témoignent d'un développement et d'une propagation progressifs de l'activité épileptique, qui aboutissent finalement à une convulsion totalement généralisée (Goddard *et al.*, 1967; Racine, 1972).

Les auteurs précisent que, d'après l'activité biologique des formamidines décrites par plusieurs auteurs qu'ils citent dans cet article (Wang *et al.*, 1975; Benezet *et al.*, 1976; Chinn *et al.*, 1977; Pfister *et al.*, 1977; Maitre *et al.*, 1978; Robinson et Bittle, 1979; Bailey *et al.*, 1982; Yim *et al.*, 1978; Hsu et Kakuk, 1984; Costa et Murphy, 1987; Boyes et Moser, 1988), ils concluent que la facilitation de l'embrasement était très probablement attribuable aux propriétés agonistes α -2 adrénergiques ou anesthésiques locales de la formamidine (voir Gilbert, 1988 pour discussion).

Objectif

Le but de Gilbert et Mack (1989) était d'évaluer la contribution de ces deux mécanismes d'action de la formamidine sur l'augmentation de la sensibilité du rat aux crises convulsives, augmentation observée par Gilbert en 1988, lorsque ces deux mécanismes sont appliqués en association à un embrasement électrique de l'amygdale et de l'hippocampe (gyrus denté).

Méthodologie

À l'âge de 90 et de 120 jours, un groupe de rats (N = 41) a été anesthésié avec 60 mg/kg de pentobarbital sodique. Une électrode a été implantée de manière stéréotaxique dans chaque amygdale basolatérale. Un deuxième groupe de 28 animaux se sont fait implanter des électrodes dans le gyrus dorsal denté. Ces électrodes étaient connectées à un simulateur de signaux électriques. D'autres électrodes ont été implantées pour pouvoir enregistrer la réponse à cette stimulation avec un électroencéphalogramme (EEG).

Une à deux semaines après l'intervention, les animaux ont été placés dans une grande chambre de test en plexiglas et connectés à l'appareil de stimulation et d'enregistrement au moyen d'un câble blindé à faible bruit.

Les rats ont reçu par voie intrapéritonéale (IP) des doses de 0, de 10 et de 40 mg/kg de lidocaïne, un anesthésique local; des doses de 0, de 0,01 et de 0,10 mg/kg de clonidine, un agoniste de la alpha-2 adrénergique; ou des doses de 0, de 10 et de 30 mg/kg du pesticide « chlordimeform », une fois par jour. Après chaque injection, la stimulation d'embrasement a été administrée aux électrodes implantées de manière permanente.

L'EEG a été enregistré sur un polygraphe de Grass, avant et après la stimulation, afin d'enregistrer une ligne de base en préstimulation et une ligne après décharge (AD : *After Discharge*).

Une AD a été définie comme une activité EEG, d'une durée de 5 s ou plus, consistant en des pointes à une fréquence égale ou supérieure à 1 Hz et à une amplitude au moins quatre fois supérieure à celle de la ligne de base de la préstimulation (voir la section 5.2.3 du chapitre 5 sur l'hypothèse neurobiologique de la SCM).

La stimulation consistait en un train d'une seconde d'ondes carrées biphasiques de 60 Hz, d'une durée de 1 msec chacune, provenant d'un stimulateur Grass S-88 et de convertisseurs de courant constant PSIU6.

Un test du « seuil après décharge » (ADT : *After Discharge Discharge*)– seuil AD a débuté 30 minutes après l'administration de chlordiméform (10, 30 mg/kg) ou de lidocaïne (20, 40 mg/kg) et 15 minutes après la clonidine (0,01, 0,10 mg/kg) ou une solution saline (0,10, 30 ou 40 ml/kg). Les formes salines des médicaments obtenus auprès de Sigma ont été dissoutes dans 1 ml de solution saline et administrées par voie intrapéritonéale (IP).

Le ADT a été déterminé en administrant une série de stimulations commençant à 20 μ A et augmentant par paliers de 20 μ A toutes les 1 min jusqu'à ce qu'une AD soit observée. L'intensité de 200 μ A a été jugée comme ADT pour cet animal.

La gravité de la crise comportementale (le stade épileptiforme) et la durée de la DA évoquée ont été enregistrées avec un EEG après chaque stimulation. Les crises comportementales ont été notées selon Racine (1972) :

- *Stade 1* : Arrêt moteur, automatismes faciaux et mastication.
- *Stade 2* : Mastication et hochement de la tête.
- *Stade 3* : Clonus de la patte antérieure controlatérale du côté de la stimulation.
- *Stade 4* : Cambrure et clonus bilatéral du membre antérieur.
- *Stade 5* : Cambrure avec clonus bilatéral et perte de contrôle postural.

Après le test ADT, chaque animal a été stimulé avec des impulsions d'une durée de 1 msec à la fréquence de 60 impulsions/sec pendant une seconde une fois par jour à une intensité standard de 200 μ A, jusqu'à ce que trois crises généralisées de stade 5 soient observées. À ce stade, les animaux ont été considérés comme complètement embrasés.

Le chlordiméform et la lidocaïne ont tous deux facilité le développement de l'embrassement limbique. Le nombre de séances nécessaires pour évoquer les crises de stade 5 a été réduit de manière significative par rapport à la moyenne observée chez les témoins : soit à 8,5 et 8,6 séances en moyenne, respectivement pour les doses élevées de lidocaïne et de chlordiméform par rapport à 14,59 séances chez les témoins. Pour la faible dose de lidocaïne (20 mg/kg), le nombre de séances pour atteindre ce seuil diminuait également de manière significative (n moy = 10,15 séances). La dose de 0,10 mg/kg de clonidine retardait le développement de l'embrassement (n moy = 27,57), elle avait donc un effet bénéfique.

Il faut rappeler que, chaque jour, une seule séance de stimulation électrique était réalisée. Ce qui veut dire que le stade 5 d'embrassement survenait après 14,59 jours en moyenne chez les témoins.

Conclusion

Ces données confirmaient l'action anesthésique locale du chlordiméform et contrastaient avec plusieurs démonstrations récentes de l'activité alpha-2 des formamidines comme facteur principal contribuant à la toxicité de la formamidine-2, agoniste de la clonidine ou 0, 10 et 30 mg/kg de chlordiméform.

Analyse et commentaires sur l'étude de Gilbert et Mack (1989)

Cette étude n'évalue ni l'absorption de substances chimiques par la voie nasale, ni l'impact d'une exposition chronique à de faibles doses de ces substances. En réalité, elle avait été réalisée pour évaluer le risque de production de crises d'épilepsie par l'exposition à des doses élevées de ce type de pesticides chez des sujets qui seraient vulnérables à un embrassement limbique. Toutefois, il faut rappeler qu'en 1992 l'équipe de recherche dirigée par Bell, Miller et Schwartz avait proposé l'hypothèse que le modèle d'embrassement olfacto-limbique pouvait être à l'origine du syndrome SCM, hypothèse qui avait été invalidée par la suite en s'appuyant sur l'expérience des chercheurs clés dans le domaine à l'époque.

À titre de rappel, les commentaires et les critiques de ces chercheurs relativement à l'utilisation des modèles d'embrassement pour les troubles de l'humeur associés à la SCM sont reproduits ci-dessous. Ces commentaires ont aussi été présentés dans la section 5.3.1 du chapitre sur l'hypothèse neurobiologique de la SCM, chapitre 5.

Adamec (1994) souligne que les études animales d'embrassement chimiques sont menées avec des agents ayant une toxicité spécifique dont les effets sont reconnus pour être limités à certains organes ou systèmes. Il avance que la preuve d'effets neurotoxiques pour des expositions à certains produits chimiques spécifiques ne peut pas expliquer le large éventail de symptômes rapportés par les personnes ayant reçu un diagnostic de SCM en réponse à de très faibles doses de différents produits chimiques normalement présents dans l'environnement.

Dans leur revue des théories sur la pathogenèse de la SCM, Sparks *et al.* (1994a) soulignent que, dans les études animales, l'embrassement se produit généralement en réponse à des doses de produits chimiques pharmacologiquement efficaces plutôt qu'à des expositions à l'état de trace. Par conséquent, selon eux, chez les personnes ayant été exposées à des niveaux élevés de produits chimiques, si l'embrassement limbique faisait partie de l'étiologie de la SCM, la prévalence des cas devrait être plus élevée que celle qui existe actuellement.

Gilbert (1994) précise aussi que le modèle d'embrassement limbique est un modèle d'épilepsie temporale et que, selon lui, aucune étude ne permettait de démontrer que le taux de crise d'épilepsie temporale est plus élevé chez les sujets souffrant de SCM que dans le reste de la population.

Weiss et Post (1994) considèrent que l'embrasement n'est pas un bon modèle pour expliquer les désordres de l'humeur, puisque les convulsions ne font pas partie de sa symptomatologie. Ils ajoutent que les stimulations électriques du cerveau ne sont pas des inducteurs primaires de problèmes de l'humeur, même si l'épilepsie du lobe temporal et du système limbique est souvent associée secondairement à des désordres de l'humeur. Pour ces raisons, ils concluent qu'il y a peu de raisons de suspecter que les mécanismes physiopathologiques impliquant une évolution de l'embrasement limbique soient similaires à ceux impliqués dans les problèmes de l'humeur.

Sorg et Prasad (1997) estiment que leur utilité conceptuelle et expérimentale dans l'étude de la SCM devrait être abordée avec prudence.

Finalement, sensibles à ces critiques, les auteurs à l'origine de cette hypothèse ont également remis en question le modèle d'embrasement limbique comme mécanisme neurobiologique de la SCM (Bell, 1994; Bell *et al.*, 1997b). Ce questionnement est exprimé essentiellement comme suit : parce que chez la plupart des personnes ayant reçu un diagnostic de SCM, il y a absence de troubles épileptiques, l'embrasement limbique n'est pas en soi le modèle le plus apte à expliquer leur état.

g) Lorig *et al.* (1988)

Hypothèse

Les auteurs indiquent que des études antérieures ont laissé croire que des concentrations faibles et indétectables de produits chimiques odorants altèrent l'activité du système nerveux central (SNC). Comme il ne peut y avoir d'environnement sans odeur, ils émettent l'hypothèse que l'air de la pièce peut également altérer l'activité du système nerveux central.

Méthodologie

Pour examiner cette hypothèse, des données EEG ont été enregistrées chez 20 sujets, alors qu'ils inhalaient l'air ambiant par la bouche ou par le nez.

Résultats

L'activité alpha de l'EEG dans l'hémisphère gauche était réduite pour les individus inhalant par le nez, et l'activité de l'EEG bêta présentait une plus grande diversité spatiale lors des inhalations nasales.

Conclusion

Les auteurs considèrent que ces résultats démontrent que l'air ambiant traversant le nez a un effet désynchronisant sur l'EEG et peut contenir des informations sur les odeurs non disponibles par inhalation buccale. Ils ajoutent que ces résultats corroborent l'hypothèse selon laquelle des odeurs non détectées modifient de manière marquée l'activité du système nerveux central.

Analyse et commentaires sur l'étude de Lorig *et al.* (1988)

À la lumière des connaissances actuelles sur le système olfactif, il a été démontré que les molécules volatiles odorantes inhalées ne sont pas absorbées : lorsqu'elles sont détectées par les NRO, le signal qui va au bulbe olfactif est un influx nerveux. De plus, l'imagerie montre que juste le fait de se concentrer pour inhaler par le nez produit une activation des zones cérébrales reliées à l'attention.

h) Lorig et Schwartz (1988)

Dans cette étude, deux expériences visaient à examiner la relation entre les modèles d'activité dans le domaine temporel et l'autodéclaration des sensations perçues (intensité modérée à forte) par les individus lors de l'exposition à différentes odeurs.

Méthodologie

1. Première expérience

Protocole 1

Cette relation a été étudiée avec les odeurs de pomme épicée, d'eucalyptus et de lavande.

Résultats 1

Les trois substances odorantes ont produit des modèles d'activité thêta sur l'EEG différents (différences de forme et de fréquence des ondes) selon l'autoévaluation de la perception des sujets. Ces résultats suggèrent que l'administration d'odeurs est une variable fiable dans la manipulation des systèmes de réponse neurophysiologique et peut influencer sur les performances et l'humeur humaines.

Leur interprétation de l'expérience 1

En raison des différences de nature des odeurs présentées dans cette expérience, il est difficile de savoir si les différences d'EEG trouvées représentaient des modifications fondamentales de l'activité du SNC induites par les substances odorantes, ou des modifications produites par une activité cognitive / mémorielle associée aux substances odorantes.

Ils indiquent que, dans une autre expérience qu'ils avaient réalisée antérieurement sur ce sujet (Lorig et Schwartz, 1987), l'EEG a été examiné alors que les sujets imaginaient des odeurs d'aliments. Les résultats de cette expérience suggèrent que la diminution de l'activité thêta constatée lorsque les sujets ont senti un odorant de pomme épicée (première expérience) pourrait être due à l'association de l'odeur aux stimuli alimentaires, car des images d'aliments ont également révélé une réduction de l'activité thêta. Bien que ces découvertes fournissent quelques explications sur les effets constatés avec l'odorant de pomme épicée, elles ne répondent pas à la question plus fondamentale de la nature des réponses neurales à différentes odeurs ou de la capacité des techniques d'EEG à mesurer de telles réponses.

2. Deuxième expérience

Protocole 2

L'activité EEG a été enregistrée alors que les sujets sentaient cinq produits chimiques odorants (fragrances commerciales). Il s'agissait des produits que ces sujets estimaient devant être perçus de façon assez similaire (5 bases florales mélangées et une base non parfumée). Les sujets ont rempli des questionnaires sur le caractère des odeurs perçues et de la réponse émotionnelle ressentie à la suite de chaque présentation.

Résultats 2

Les résultats des questionnaires montraient peu de différence de perception ou de sensations émotionnelles produites par les odeurs. Les activités alpha et thêta de l'EEG dans les hémisphères gauche et droit différaient toutefois selon l'odeur présentée et étaient dissociées de l'autodéclaration des sensations exprimées.

Conclusion

Les auteurs concluent que ces résultats laissent croire que la sensibilité des techniques EEG dans les expériences sur les odeurs indique que la composante perceptuelle de l'olfaction ne représente qu'une partie limitée des modifications du système nerveux central produites par une odeur.

Analyse et commentaires sur l'étude de Lorig et Schwarts (1988)

Comme attendu, sur la base des connaissances olfactives actuelles, cette étude démontre que le cerveau réagit différemment à l'identification de diverses odeurs, même si elles sont perçues d'un point de vue émotionnel comme étant toutes agréables. Il n'y a cependant aucune mention de l'absorption des produits odorants.

9.9 Discussion et conclusion

Les objectifs des auteurs du présent rapport en lien avec l'hypothèse olfactive à l'origine du syndrome de SCM étaient de :

1. Vérifier si les recherches scientifiques permettent de démontrer que les sujets SCM possèdent, sur le plan biologique, des caractéristiques qui expliqueraient une hypersensibilité aux odeurs.
2. Vérifier si ce syndrome pourrait être causé par un dysfonctionnement neuronal au niveau des structures du cerveau impliquées dans le traitement des stimuli olfactifs.
3. Vérifier, dans le cas où de tels mécanismes seraient identifiés, si, lors de l'exposition périodique à des produits chimiques présents dans l'environnement à de faibles concentrations, ceux-ci pourraient être absorbés par inhalation et causer des modifications biologiques persistantes expliquant la présence du syndrome SCM chez certains sujets.

L'atteinte de ces objectifs a été réalisée par une revue systématique et une analyse critique de la littérature couvrant l'ensemble des recherches sur le fonctionnement des systèmes biologiques qui régissent le sens de l'odorat et sur les technologies modernes utilisées en recherche et en clinique pour détecter un dysfonctionnement de ces systèmes. Dans cette démarche, l'accent a été mis sur l'utilisation des résultats de ces recherches au cours des années pour évaluer le fonctionnement du sens de l'odorat des sujets SCM depuis l'étude de Doty *et al.* (1988) jusqu'à aujourd'hui.

La première partie de cette démarche a consisté à recueillir, à intégrer, à analyser et à produire un résumé des plus récentes données sur les différents problèmes médicaux associés au sens de l'odorat; sur les attributs utilisés en clinique et en recherche pour décrire la façon dont les odeurs sont détectées et perçues par les sujets exposés; et sur la génétique, l'anatomie, les mécanismes physiologiques et les structures impliquées dans le fonctionnement normal du sens de l'odorat.

La deuxième partie a porté sur l'analyse des articles publiés dans la littérature scientifique sur les recherches réalisées en lien avec l'hypothèse olfactive comme facteur causal potentiel du syndrome SCM. Ces recherches ont été réalisées en deux phases complémentaires.

9.9.1 PREMIÈRE PHASE : AVANT L'UTILISATION DES TECHNIQUES D'IMAGERIE FONCTIONNELLE

L'objectif des chercheurs était de confirmer ou d'infirmer l'existence d'une sensibilité accrue aux stimuli olfactifs ou d'une perception altérée de ces stimuli chez les sujets SCM. Pour ce faire, des tests subjectifs ont été utilisés dans la majorité des études. Cependant, pour certaines études, les chercheurs ont vérifié si, lors de stimuli olfactifs, des différences de perception des attributs des odeurs étaient observées entre les groupes SCM et témoins au moyen de la technique électrophysiologique disponible à l'époque, soit l'ERP (mesure des potentiels évoqués lors d'un stimulus).

Dans ces recherches, les participants devaient également remplir des tests psychométriques standardisés de type questionnaire d'évaluation autoadministré. Ces tests visaient à dépister certains traits de la personnalité et du tempérament (évitement, affect négatif), à détecter certains troubles associés à une symptomatologie similaire à celle rapportée par les sujets SCM (troubles anxieux, dysfonctionnement social, somatisation, troubles dépressifs, troubles émotionnels) et à détecter une déficience neurocognitive associée à une diminution de la qualité de vie. Pour chacun des groupes à l'étude, SCM ou témoin, les résultats des tests psychométriques étaient confrontés aux résultats des évaluations subjectives des attributs afin de vérifier l'existence ou non d'association entre eux. De plus, les résultats de chaque test psychométrique étaient comparés entre les deux groupes.

Les observations suivantes découlent de ces recherches :

6. La distribution des seuils de détection des odeurs était similaire dans les deux groupes.
7. La performance d'identification et la discrimination d'odeurs familières par les sujets SCM étaient inférieures à celles des témoins, alors que les auteurs de ces études s'attendaient à une meilleure performance pour ce qui est de l'hypothèse selon laquelle les sujets SCM ont réellement une sensibilité accrue aux odeurs.
8. Dans la grande majorité des études, les sujets SCM avaient tendance à percevoir la valence hédonique de l'odeur de façon plus négative (plus désagréable) et l'intensité de façon beaucoup plus intense que les sujets témoins.
9. Les sujets SCM rapportaient beaucoup plus de symptômes que les témoins.

Les aspects négatifs rapportés par les sujets SCM étaient pratiquement toujours en corrélation avec les résultats montrant des anomalies dans les tests psychométriques (anxiété, dépression, tempérament d'évitement des dangers) et physiologiques (modification du rythme cardiaque ou respiratoire), ainsi qu'avec les réponses aux questionnaires sur l'état mental général de ces sujets dans leur vie courante (anxiété, anhédonie, etc.).

Selon les auteurs de ces études, ces observations semblaient refléter des changements dans le traitement cognitif des sujets SCM plutôt que des différences dans la sensibilité ou dans le traitement sensoriel des stimuli odorants. Quoique plusieurs observations de cette première phase soient intéressantes et laissent entrevoir plusieurs hypothèses quant aux mécanismes physiologiques sous-jacents aux phénomènes observés, généralement d'ordre neurologique, elles n'apportent pas de preuves satisfaisantes. Certains chercheurs ont émis le souhait que ces hypothèses puissent être vérifiées dans le futur à l'aide de nouvelles techniques qui permettraient d'explorer de façon plus précise le fonctionnement du système nerveux. Leur souhait a été réalisé avec l'avènement des techniques d'imagerie fonctionnelle.

9.9.2 DEUXIÈME PHASE : ANALYSE DES ÉTUDES UTILISANT DES TECHNIQUES D'IMAGERIE FONCTIONNELLE

Durant la deuxième phase, l'objectif était de chercher à identifier, à l'aide d'approches objectives (techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle et d'imagerie moléculaire), un ou des mécanismes physiopathologiques qui permettraient de valider ou d'infirmer l'hypothèse d'une sensibilité accrue aux odeurs ou d'un dysfonctionnement des structures neuronales impliquées dans le sens de l'odorat ou encore de valider ou d'invalider les observations des études de la première phase.

Les techniques d'imagerie fonctionnelle ont permis d'étudier l'activité neuronale des structures du cerveau de sujets SCM et témoins en santé à l'état de base (inhalation de l'air ambiant sans odorant) et pendant l'exposition à divers odorants olfactifs et trigéminaux, et ce, pour diverses conditions d'exposition (durée et intensité) et de tâches à accomplir (inhalation passive, détection, identification et discrimination des odeurs, jugement sur la familiarité, l'hédonicité et l'intensité des odeurs ou sur les sensations somatosensorielles perçues : âcreté, irritabilité, chaleur, fraîcheur). À l'instar des études de phase I, des questionnaires autoadministrés évaluant l'état physique et psychologique des participants ont été utilisés. Les résultats étaient confrontés à ceux obtenus avec les mesures de l'activité neuronale dans les structures cérébrales des participants.

La technique d'imagerie dite « moléculaire » consistait à mesurer l'affinité des récepteurs 5-HT_{1A} de la famille de la sérotonine. 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 (apprentissage, mémoire, raisonnement, jugement, concentration, perception, attention, décision) et pour être associés, entre autres, aux phénomènes d'anxiété et de dépression. Seule l'étude de Hillert *et al.* (2013) a porté sur ce type de recherche dont le but était de vérifier si l'affinité de ces récepteurs était altérée chez les sujets SCM lorsqu'elle était mesurée en l'absence de tout stimulus olfactif ou autres stress provoqués (mesure en condition de repos).

Considérant les objectifs énoncés au début de ce chapitre et l'analyse de l'ensemble des études d'imagerie fonctionnelle effectuée, les auteurs de ce rapport présentent, pour chacun des trois objectifs, une discussion suivie d'une conclusion.

9.9.2.1 Premier objectif

Vérifier si les recherches scientifiques permettent de démontrer que les sujets SCM possèdent, sur le plan biologique, des caractéristiques qui expliqueraient une hypersensibilité aux odeurs.

Discussion

Dans l'étude d'Hillert *et al.* (2007), pendant l'exposition aux odorants, les sujets SCM ont présenté une réduction plutôt qu'une augmentation de l'activité des régions cérébrales traitant les signaux d'odeur (cortex piriforme et cortex orbitofrontal). Sur cette base, les auteurs ont rejeté une sensibilisation neuronale de ces régions chez les sujets SCM. Ils considéraient que la réduction de l'activité de ces structures était incompatible avec la description des symptômes qui suggéraient une sensibilisation neuronale accrue aux odeurs.

Orriols *et al.* (2009) ont observé que l'activité globale du cortex olfactif (zone regroupant les structures du cortex olfactif primaire) à l'état de base était plus faible chez les sujets SCM que chez le groupe témoin. De plus, l'activité des régions olfactives secondaires (hippocampe D, la région de Rolando D et le thalamus D) était significativement plus désactivées chez les sujets SCM que chez les sujets du groupe témoin. Ces dernières structures sont activées par les structures du cortex olfactif primaire.

Dans l'étude d'Andersson *et al.* (2014), l'activité neuronale des groupes SCM et témoin ne différait pas dans le cortex piriforme et dans le cortex orbitofrontal. L'absence de différences dans ces structures amène les auteurs à conclure à une absence d'hyperréactivité du système olfactif chez les sujets SCM.

Dans l'étude d'Alessandrini *et al.* (2015), à l'instar d'Orriols *et al.* (2009), la comparaison de l'activité cérébrale mesurée dans les cortex olfactifs droit et gauche durant l'exposition aux odorants

comparée à celle mesurée à l'état de base montrait une activité plus faible chez le groupe SCM que celle observée chez le groupe témoin.

Azuma *et al.* (2016) ont vérifié s'il existait des différences d'activation dans les lobes frontaux d'un groupe de sujets SCM et d'un groupe témoin au moment de la détection des odeurs par les participants. Dans les deux groupes, l'activation de certaines zones des cortex frontaux était concomitante à la détection de la présence d'odeur. Sur la base de cette observation, ils concluaient que le seuil de détection des odeurs n'était pas différent entre les deux groupes. Ainsi, aucune étude n'a permis d'observer une augmentation de l'activité des structures du cortex piriforme (ou du cortex olfactif) pendant un stimulus olfactif chez les groupes SCM. Le cortex piriforme est la plus importante des structures olfactives primaires et occupe une position centrale dans le cortex olfactif primaire. Il reçoit la plus grande partie des signaux neuronaux en provenance du bulbe olfactif. Il est le lieu de la formation, de la représentation et de la reconnaissance des stimuli odorants. Il a des connexions directes avec des structures corticales : les cortex orbitofrontal et entorhinal, l'insula, et des structures sous-corticales : le noyau médiodorsal du thalamus et l'hypothalamus. Ses neurones de sortie sont regroupés dans des circuits parallèles qui fournissent des informations olfactives à différents centres supérieurs. L'entrée afférente distribuée à partir du bulbe olfactif et des circuits d'association locaux avec les autres structures du cortex primaire garantirait alors une représentation olfactive complète, une capacité de reconnaissance des formes et une neuroplasticité dans chaque circuit efférent (Bekkers et Suzuki, 2013; Chen *et al.*, 2014). De plus, des fibres nerveuses en provenance du cortex piriforme viennent réguler par rétroaction négative (fonction inhibitrice) l'activité du bulbe olfactif en projetant ces fibres sur les neurones granulaires du bulbe olfactif (Cauthron et Stripling, 2014). Ainsi, il est évident que la réduction de l'activité neuronale du piriforme observée dans les études d'imagerie fonctionnelle chez les sujets SCM lors de l'exposition à des odorants a un effet d'hyposensibilisation olfactive et non d'hypersensibilisation.

Les résultats de ces études sont compatibles avec l'observation dans la première phase d'une diminution de la performance d'identification et de discrimination des odeurs familières chez les groupes de sujets SCM par rapport aux témoins. Considérant l'absence de différence du seuil de détection, les auteurs de ces études avaient proposé que les différences observées entre les sujets SCM et les témoins semblaient refléter des changements dans le traitement cognitif plutôt que des différences dans la sensibilité ou dans le traitement sensoriel des stimuli odorants.

Jovanovic *et al.* (2011) ont observé que l'altération de la discrimination d'odeurs était présente chez les personnes stressées de façon chronique tout en ayant un seuil de détection normal. Ces personnes ne souffraient pas de SCM et s'autodéclaraient non affectées par ce syndrome. Zatorre et Jones-Gotman (1991) avaient constaté chez l'humain que les lésions du cortex orbitofrontal entraînaient une diminution significative de la discrimination olfactive chez les humains. Cette observation clinique est compatible à l'observation d'une diminution de l'activité cérébrale de cette structure chez les sujets SCM, structure dont le rôle dans l'identification et la discrimination des odeurs est bien démontré.

Conclusion

Sur la base de ces observations, les auteurs du présent rapport concluent qu'une sensibilité olfactive accrue chez les sujets SCM ne peut être retenue comme cause du syndrome SCM.

En revanche, l'hypothèse proposée par les auteurs de la première phase arguant que les problèmes d'identification et de discrimination des odeurs présents chez les sujets SCM pourraient refléter des changements dans le traitement cognitif (au niveau des lobes frontaux) méritait d'être davantage approfondie. Cet aspect a été analysé avec le second objectif.

9.9.2.2 Second objectif

Vérifier si ce syndrome pourrait être causé par un dysfonctionnement neuronal au niveau des structures du cerveau impliquées dans le traitement des stimuli olfactifs.

Discussion

L'olfaction est considérée comme le sens le plus ancien dans l'évolution, comme en témoignent les connexions anatomiques directes entre le cortex olfactif et le système limbique. Des études d'imagerie cérébrale ont montré que les stimuli olfactifs sont traités directement par des structures du système limbique. En fait, le système olfactif est une partie intégrante du système limbique. L'hypothèse qu'un dysfonctionnement neurobiologique au niveau des structures du système limbique des sujets SCM pourrait expliquer la polysymptomatologie avait d'ailleurs été soulevée par une équipe de chercheurs au début des années 1990 (Bell, Miller, et Schwartz (1992). Depuis la fin de cette décennie, les recherches en imagerie fonctionnelle cérébrale ont permis de mieux comprendre les interrelations qui existent entre ces deux systèmes et de mieux explorer cette hypothèse.

Du point de vue anatomique, le système limbique est constitué d'un ensemble de structures corticales (insula, cortex cingulaire) et sous-corticales (amygdale, cortex entorhinal, hippocampe, cortex piriforme, accumbens) qui sont des structures neuronales anciennes situées au centre du cerveau et autour du diencephale – thalamus et hypothalamus (Hillert *et al.*, 2013; Zald et Pardo 1997; Royet *et al.*, 2001, 2003). Il possède de multiples connexions avec les lobes préfrontaux qui ont une fonction hétéromodale, intégrant les informations sensorielles perçues (internes ou en provenance de l'extérieur) avec des réactions émotionnelles et motivationnelles.

Le système limbique joue un rôle majeur dans l'apprentissage et la mémoire (cortex entorhinal et hippocampe) et exerce une fonction importante dans la régulation des émotions (amygdale, cortex cingulaire antérieur, accumbens) et dans l'adaptation à l'environnement social et physique (Yamaguchi, 2017; Billot *et al.*, 2017; Soudry *et al.*, 2011). Il exerce également une influence sur le système endocrinien (organes sécréteurs d'hormones) et le système nerveux autonome sympathique en activant l'hypothalamus (Palazidou, 2012). Il a été clairement établi dans ce chapitre que ces structures sont impliquées dans le système olfactif. D'ailleurs, plusieurs auteurs ont suggéré d'utiliser en recherche les stimuli olfactifs pour détecter des altérations du système limbique chez des patients qui souffrent de troubles anxieux, de dépression, du syndrome de stress post-traumatique (SSPT) ou d'épilepsie, sans être aux prises avec le syndrome SCM.

Chez les sujets normaux, les études d'imagerie fonctionnelle cérébrale et les méthodes de mesure des connexions des circuits neuronaux ont permis d'identifier les différentes structures nerveuses qui composent le SO, leur localisation ainsi que les interconnexions et de mieux comprendre le rôle que chacune des structures joue dans les fonctions fondamentales associées au sens de l'odorat, soit la détection, l'identification et la discrimination. Elles ont également permis de se pencher sur les zones cérébrales activées lors de la détection des odeurs, de l'attribution de la valence hédonique, de la mémorisation des odorants lors d'une exposition, de la reconnaissance de substances familières (mémorisées antérieurement) et également des zones activées lors des réactions émotives résultant de la perception des odeurs (sensation de plaisir, de joie, de peur, d'aversion et d'intensité).

Ces études ont aussi montré que les structures activées et leur degré d'activation dépendent de plusieurs facteurs : l'état psychique du sujet, le jugement que porte le sujet sur les stimuli olfactifs et la façon dont il perçoit les odeurs – le degré d'intensité et de valence hédonique (agréable et désagréable), sa familiarité ou non, sa comestibilité, le souvenir que lui rappelle une odeur, les tâches à accomplir (Zald *et al.*, 2002; Pollatos *et al.*, 2007; Weber et Heuberger, 2008; Yeshurun *et al.*, 2009;

Yeshurun et Sobel, 2010; Rolls *et al.*, 2010; Deak, 2011; Djordjevic *et al.*, 2012; Kjelvik *et al.*, 2012; Pellegrino *et al.*, 2017).

Dans toutes les études d'imagerie fonctionnelle portant sur la mesure de l'activité neuronale chez des groupes de sujets SCM et témoins, pour une même condition d'exposition (mêmes odorants, mêmes concentrations et même intensité), des différences intergroupes statistiquement significatives de l'activité neuronale ont été observées dans plusieurs structures du cerveau, particulièrement dans des structures sous-corticales et corticales.

Comme mentionné plus tôt, les sujets SCM présentaient généralement une réduction de l'activation plutôt qu'une activation accrue des régions cérébrales traitant les signaux d'odeur. Par ailleurs, dans le cas des diverses études analysées dans le chapitre (Hillert *et al.*, 2007; Orriols *et al.*, 2009; Andersson *et al.*, 2014; Chiaravalloti *et al.*, 2015; Alessandrini *et al.*, 2016; Azuma *et al.*, 2013, 2015, 2016), plusieurs différences intergroupes ont été observées dans le degré d'activation des zones corticales (cortex orbitofrontal; cortex préfrontaux inférieur, médian et dorsolatéral; insula, cortex cingulaire ainsi que cortex associatifs des zones du cerveau reliées aux fonctions visuelles, auditives, somatosensorielles, au goûter et aux fonctions motrices) et sous-corticales (hippocampe, parahippocampe, amygdale, thalamus et cervelet). Il faut noter que les différences observées entre les études dépendaient de plusieurs facteurs (les protocoles appliqués, les odorants utilisés et leur concentration, la durée de l'exposition, etc.).

Dans les études dans lesquelles des tests psychométriques ont été réalisés, des anomalies ressortaient chez les sujets SCM : déficience neurocognitive associée à une diminution de la qualité de vie chez les sujets SCM, état anxieux, anhédonie, tempérament d'évitement des dangers, symptômes dépressifs, modification du rythme cardiaque ou respiratoire, etc., anomalies rarement présentes chez les sujets des groupes témoins. Ces tests étaient généralement réalisés avant les expériences de stimulation olfactive.

À la lumière des toutes ces observations, il est de l'avis des auteurs du présent rapport que les différences d'activité cérébrale observées dans ces structures, entre les groupes de sujets SCM et témoins, sont en faveur de l'hypothèse d'un dysfonctionnement neurobiologique au niveau des structures du système limbique chez les sujets SCM. En revanche, ils sont également d'avis que la seule mesure de l'activité neuronale dans ces structures ne permet pas d'identifier un mécanisme physiopathologique précis qui expliquerait un tel dysfonctionnement.

a) Étude d'Hillert *et al.* (2013)

L'étude d'Hillert *et al.* (2013) sur l'affinité des récepteurs de sérotonine dans les structures cérébrales apporte un éclairage nouveau sur un tel mécanisme. Dans cette étude, les chercheurs se sont intéressés au potentiel de liaison (affinité) du récepteur sérotoninergique 5-HT_{1A} dans diverses régions du cerveau, un sous-type parmi les 15 sous-types des récepteurs sérotoninergiques 5-HT (5-hydroxytryptamine ou sérotonine) identifiés chez l'humain (Berger *et al.*, 2009).

Parmi cette famille de récepteurs, le récepteur 5HT_{1A} est le plus répandu au sein du néocortex, principalement dans les structures du cortex préfrontal (ventro, médian et dorsal) et celles du cortex temporal médian (hippocampe, parahippocampe, amygdale, gyrus fusiforme), l'insula, le lobe pariétal (précunéus), le cortex occipital latéral et les noyaux médian et dorsal du raphé. Il se trouve également dans l'hypothalamus (Hoyer *et al.*, 2002; Berger *et al.*, 2009; Kaufman *et al.*, 2015; Zanderigo *et al.*, 2018). Ces récepteurs ont été liés à divers processus physiologiques et pathologiques, notamment l'anxiété, l'humeur et la cognition (Polter et Lii, 2010).

Pour évaluer la portée de l'étude d'Hillert *et al.* (2013) dans la SCM, il convient de mieux connaître le système sérotoninergique et le rôle que jouent les récepteurs 5-HT_{1A}. Dans ce système, le neurotransmetteur utilisé pour transmettre des messages d'une structure à une autre ou d'un neurone à un autre est la sérotonine (5-HT). La sérotonine, présente dans la plupart des structures du cerveau, est synthétisée par des neurones des noyaux médian et dorsal du raphé situé dans le tronc cérébral. Elle est synthétisée à partir du tryptophane (TP) qui circule dans la circulation sanguine par l'action de l'enzyme tryptophane hydroxylase (TPH) et la molécule de tétrahydrobioptérine (BH4) qui agit comme cofacteur¹⁴⁸ à la TPH. En biochimie, un cofacteur est une substance chimique qui se lie à une protéine (généralement une enzyme) dont la présence est nécessaire à l'activité biologique de cette protéine. Ainsi, une diminution de la quantité de tryptophane ou de son cofacteur BH4 réduira la quantité de sérotonine produite dans le cerveau.

Les axones des neurones sérotoninergiques du raphé se projettent dans les diverses structures cérébrales où ils transportent les informations du neurone sous forme d'influx nerveux jusqu'à la synapse. Les molécules de sérotonine sont alors libérées dans les espaces synaptiques en contact avec divers types de neurones. La synapse est le point de jonction entre deux neurones. Le neurone d'où arrive l'influx nerveux est appelé présynaptique et celui où vont se fixer les messagers chimiques, ou neurotransmetteurs, est appelé postsynaptique. Les récepteurs postsynaptiques des divers sous-types de récepteurs 5-HT activeront ou inhiberont les neurones sur lesquels ils sont fixés selon le type de neurotransmetteur que ces neurones produisent. Les neurones qui contiennent des récepteurs postsynaptiques 5-HT_{1A} produisent des neurotransmetteurs autres que la sérotonine. La grande majorité de ces neurones produisent le neurotransmetteur GABA. Des neurones de glutamate sont également activés par les récepteurs 5-HT_{1A} dans certaines structures, par exemple dans le cortex préfrontal médian.

Les études antérieures à celle d'Hillert *et al.* (2013) sur l'imagerie humaine de l'affinité du récepteur 5-HT_{1A} à la sérotonine étaient se concentraient sur les régions où ces récepteurs sont plus densément peuplés, notamment dans les noyaux du raphé et dans des structures où les axones des neurones sérotoninergiques du raphé se projettent : les cortex frontaux, les cortex cingulaires, les insulas et des structures des lobes temporaux médians (en particulier les hippocampes et les amygdales qui sont des structures importantes du système limbique). Les récepteurs postsynaptiques 5-HT_{1A} sont présents principalement sur les dendrites des neurones qui produisent le neurotransmetteur GABA, le neurotransmetteur de l'anxiété (Sharp *et al.*, 2007). Ces récepteurs postsynaptiques 5-HT_{1A} sont de type inhibiteur, c'est-à-dire qu'en se liant aux molécules de sérotonine transmises par des neurones du raphé, ces récepteurs 5-HT_{1A} inhibent la production du neurotransmetteur GABA par le neurone qui possède ces récepteurs. En revanche, les neurones qui produisent la sérotonine dans les noyaux du raphé possèdent des récepteurs 5-HT_{1A} présynaptiques de sérotonine. Ces récepteurs sont de type autorégulateur, c'est-à-dire qu'ils régularisent leur propre synthèse de sérotonine par rétroaction sur le raphé. De plus, ces neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé possèdent également des récepteurs postsynaptiques de type GABA. En fait, certains axones des neurones sérotoninergiques provenant du raphé sont projetés par rétroaction sur des récepteurs postsynaptiques appartenant aux noyaux du raphé et peuvent réguler la synthèse de sérotonine des neurones de ces noyaux qui se projettent sur les autres structures (Sharp *et al.*, 2007).

Dans l'étude d'Hillert *et al.* (2013), l'affinité des récepteurs 5-HT_{1A} était réduite dans toutes les zones du système limbique où elle a été mesurée et dans le néocortex chez le groupe SCM par rapport à celle observée chez le groupe témoin. La revue de la littérature présentée dans l'introduction de l'étude, Hillert *et al.* (2013), faisait ressortir que des études montraient que ce type d'altérations

¹⁴⁸ En biochimie, un cofacteur est une substance chimique qui se lie à une protéine (généralement une enzyme) dont la présence est nécessaire à son activité biologique.

neurobiologiques étaient en corrélation avec les résultats aux tests psychométriques en relation avec les troubles anxieux, le tempérament d'évitement des dangers et la dépression. Hillert *et al.* (2013) ont obtenu des résultats similaires. En effet, lors de l'analyse des traits de personnalité des sujets SCM de l'étude d'Hillert *et al.* (2013), les sujets en question ont obtenu des scores d'évitement des dangers et de trait d'anxiété significativement plus élevés que ceux du groupe témoin.

b) Études animales et humaines en lien avec la réduction de l'affinité des récepteurs 5-HT_{1A}

Le système sérotoninergique (5-HT) a été largement étudié dans la régulation des comportements émotionnels et du stress chez l'animal et l'humain, et dans les maladies associées, en utilisant des ligands agonistes et antagonistes spécifiques pour les sous-types de récepteurs 5-HT, particulièrement le sous-type 5-HT_{1A}. Ces approches permettaient d'étudier l'impact d'une réduction de l'affinité des récepteurs 5-HT_{1A} dans les structures du cerveau.

Flügge (1995) avait montré chez les musaraignes que le stress social provoqué pendant plusieurs jours avait entraîné la réduction de l'affinité des récepteurs 5-HT_{1A} dans le cortex cingulaire, l'hippocampe ainsi que les cortex frontaux et pariétaux. Le temps pour observer une réduction significative de l'affinité des récepteurs variait d'une structure à l'autre. Selon ce chercheur, la réduction de l'affinité des récepteurs 5-HT_{1A} serait le reflet de la diminution de la concentration de sérotonine (5-HT) observée dans des conditions de stress chronique.

Lanfume *et al.* (1999) ont utilisé des approches biochimiques et électrophysiologiques pour évaluer les modifications possibles de la neurotransmission de la 5-HT centrale chez des souris soumises à un stress chronique très léger pendant 8 semaines. Ils ont utilisé un agoniste de la 5-HT_{1A} pour inhiber l'activité électrique des neurones sérotoninergiques dans le noyau du raphé dorsal. Ce traitement a entraîné une diminution significative de l'affinité des récepteurs 5-HT_{1A} pour la sérotonine dans diverses zones du cerveau. Ils concluaient que ces données démontrent que le stress chronique déclenche *une désensibilisation fonctionnelle durable* et à long terme des autorécepteurs somatodendritiques 5-HT_{1A} chez la souris.

Chez l'humain, une réduction de l'affinité du 5-HT avec le récepteur 5-HT_{1A} a été observée en imagerie fonctionnelle dans plusieurs structures corticales et sous-corticales chez les individus atteints de SCM, du syndrome de fatigue chronique (Cleare *et al.*, 2005), d'anxiété sociale (Lanzenberger *et al.*, 2007), de stress chronique (Jovanovic *et al.*, 2011), d'un trouble panique (Neumeister *et al.*, 2004) et de dépression (Neumeister *et al.*, 2006; Hirvonen *et al.*, 2008; Savic *et al.*, 2009; Hesselgrave et Parsey, 2013; Miller *et al.*, 2013; Langenecker *et al.*, 2019). Cette réduction est aussi présente dans des maladies dégénératives telles que l'Alzheimer – diminution de l'affinité de ces récepteurs dans l'hippocampe et le noyau du raphé dorsal (Aznavour et Zimmer, 2007) – et l'épilepsie dans l'hippocampe et l'amygdale (Savic *et al.*, 2004). Dans toutes ces études, des zones du système limbique étaient touchées.

Jovanovic *et al.* (2011) ont mesuré l'affinité des récepteurs 5-HT_{1A} pour la sérotonine chez 16 patients ayant signalé de l'anxiété, un épuisement émotionnel, de la fatigue physique et une fatigue cognitive due à une exposition prolongée à des facteurs de stress liés au travail et 16 témoins sains n'ayant pas d'antécédents de stress chronique. Ces mesures ont été réalisées à l'état de repos et en l'absence de tout stimulus de stress, olfactif ou autre. L'affinité de ces récepteurs était réduite dans les structures du système limbique. Une analyse statistique des résultats de ces mesures a démontré que les connexions fonctionnelles entre l'amygdale et le cortex préfrontal étaient altérées chez les patients souffrant de stress chronique. En d'autres mots, les communications neuronales entre ces structures seraient altérées.

Tauscher *et al.* (2001) ont réalisé une étude chez des volontaires humains en santé dans le but de vérifier s'il existait une corrélation entre les traits de personnalité anxieuse et la réduction de l'affinité des récepteurs centraux 5-HT_{1A}. Les traits de personnalité des participants ont été mesurés avec le questionnaire de personnalité NEO Pi-R. Les volontaires ayant une faible affinité des récepteurs centraux 5-HT_{1A} se sont révélés plus anxieux que ceux des groupes témoins affichant des niveaux plus élevés (Tauscher *et al.*, 2001). Cette observation rappelait aux auteurs les découvertes chez les souris dépourvues génétiquement de récepteurs 5-HT_{1A} qui présentent un phénotype anxigène et une sensibilité accrue au stress (Groenink *et al.*, 2003; Toth, 2003).

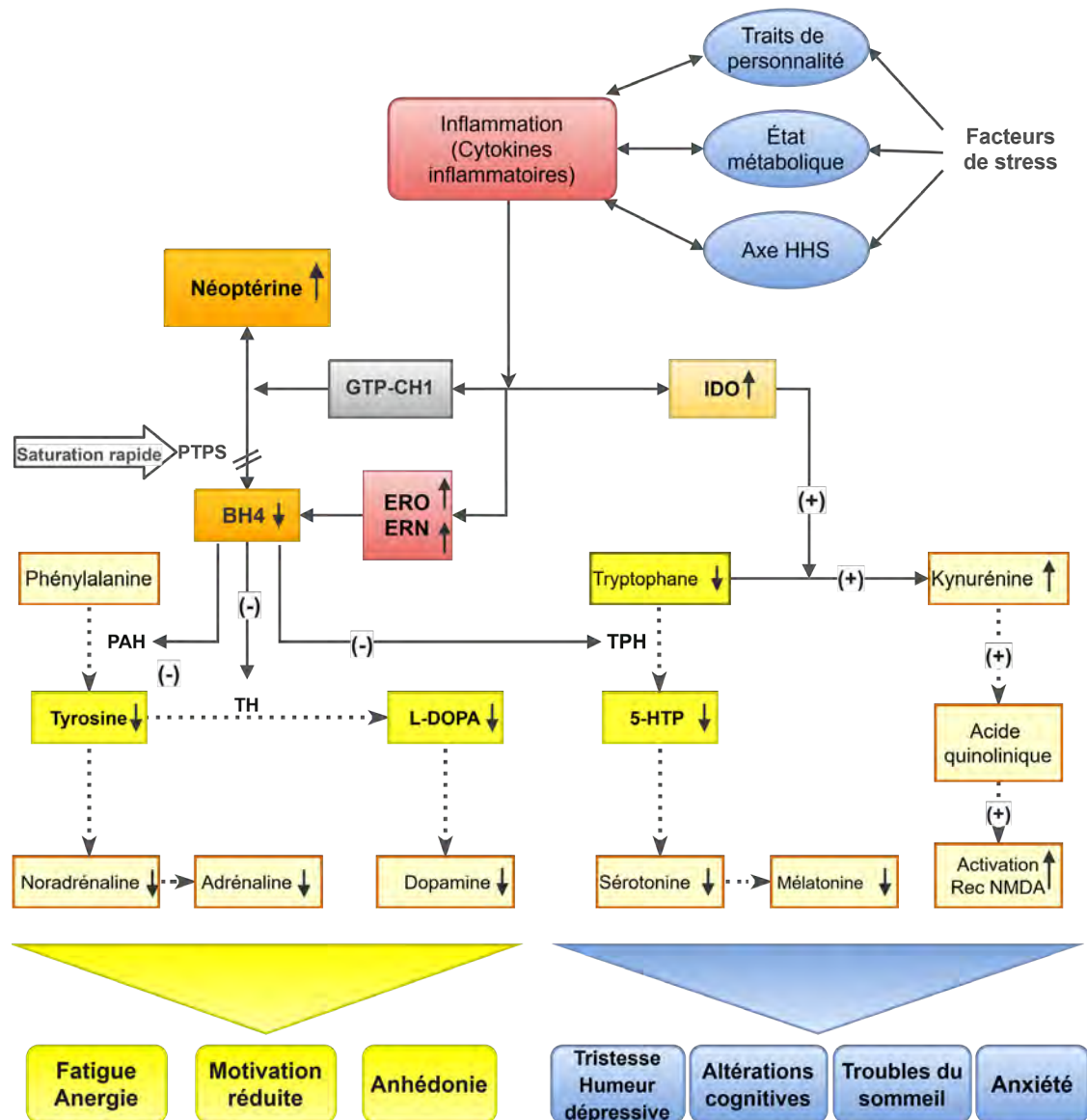
9.9.2.3 Conclusion

Les résultats de l'étude d'imagerie dite « moléculaire » consistant à mesurer l'affinité des récepteurs 5-HT_{1A} permettent de conclure de façon objective à un dysfonctionnement chronique de diverses structures du système limbique et du cortex préfrontal.

Sur la base des résultats des études animales et humaines précitées, un dysfonctionnement des récepteurs de la sérotonine 5-HT_{1A} joue un rôle dans la genèse de la SCM et des autres problèmes de santé associés à une anxiété chronique et aux troubles de l'humeur. Une diminution de l'affinité des récepteurs postsynaptiques 5-HT_{1A} a pour effet d'augmenter la concentration du neurotransmetteur GABA, le neurotransmetteur de l'anxiété, dans les structures où l'affinité de ces récepteurs est aussi réduite. Ainsi, la présence constante d'une telle réduction, en conjonction avec une diminution de la concentration de sérotonine dans le cerveau, aura pour effet de favoriser un état d'anxiété chronique chez les personnes atteintes. L'anxiété chronique est également un facteur de vulnérabilité pour d'autres maladies ou syndromes tels que la dépression, le syndrome de fatigue chronique, la fibromyalgie, l'Alzheimer et les maladies cardiovasculaires.

- Ces altérations s'ajoutent aux altérations biologiques déjà observées dans les chapitres 7 et 8 concernant le dysfonctionnement du système sérotoninergique chez les sujets SCM. Dans ces chapitres, il avait été démontré qu'en situation de stress chronique, une perturbation de l'homéostasie oxydative en faveur d'un stress oxydant et une neuroinflammation étaient présentes chroniquement chez les sujets SCM. Ceci avait pour effet, d'une part, d'augmenter la concentration de l'enzyme indoleamine (2,3) -dioxygénase (IDO) qui dégrade le tryptophane, le précurseur de la sérotonine, et, d'autre part, de diminuer la synthèse du BH4. Le BH4 étant un cofacteur de l'enzyme de synthèse du tryptophane – le précurseur de la sérotonine, des enzymes de synthèse de l'adrénaline, de la noradrénaline et de la dopamine, sa diminution provoque aussi une diminution de la production de tous ces neurotransmetteurs. Ces altérations sont présentées schématiquement à la figure 17 qui met en lumière l'impact de celles-ci sur les symptômes.
- L'ensemble des altérations affectant le système sérotoninergique, soit la diminution de la production de sérotonine et de la mélatonine en conjonction avec la réduction de l'affinité des récepteurs 5-HT_{1A} dans les structures du système limbique et dans le cortex préfrontal, explique la chronicité et la polysymptomatologie associées à l'anxiété, les effets sur l'humeur, les fonctions cognitives et le sommeil.
- La réduction de la production de l'adrénaline, de la noradrénaline et de la dopamine explique la présence de symptômes associés à la fatigue, la motivation et l'anhédonie (perte de plaisir).

Figure 17 Schéma présentant les altérations neurobiologiques induites par le stress chronique chez les personnes atteintes du syndrome SCM et la polysymptomatologie associée



Note : Figure synthèse produite à partir des figures 2 et 3 du chapitre 7 du présent rapport, comprenant une présentation des symptômes s'inspirant de Capuron et Castanon (2017).

- ERO : Espèces réactives à l'oxygène
- ERN : Espèces réactives à l'azote.
- BH4 : Tétrahydrobioptérine.
- IDO : Enzyme indoléamine (2,3) dioxydase.
- 5-HTP : Enzyme tryptophane hydroxylase.
- GTP-CH1 : Guanosine cyclohydrol triphosphate.
- PTPS : Puruvoyl-tétrahydropterine synthase.
- Axe HHS : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

9.10 Bibliographie

- Acheson, E. D., Cowdell, R. H., & Jolles, B. (1970). Nasal cancer in the Northamptonshire boot and shoe industry. *British Medical Journal*, 1(5693), 385-393.
- Adamec, R. E., & Morgan, H. D. (1994). The effect of kindling of different nuclei in the left and right amygdala on anxiety in the rat. *Physiology & Behavior*, 55(1), 1-12.
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R., & Buckner, R. L. (2010). Functional-Anatomic Fractionation of the Brain's Default Network. *Neuron*, 65(4), 550-562. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.005>
- Adrian, E. D. (1942). Olfactory reactions in the brain of the hedgehog. *The Journal of physiology*, 100(4), 459-473.
- Aqrabawi, A. J., Browne, C. J., Dargaei, Z., Garand, D., Khademullah, C. S., Woodin, M. A., & Kim, J. C. (2016). Top-down modulation of olfactory-guided behaviours by the anterior olfactory nucleus pars medialis and ventral hippocampus. *Nature Communications*, 7(1), 13721. <https://doi.org/10.1038/ncomms13721>
- Aqrabawi, A. J., & Kim, J. C. (2018a). Hippocampal projections to the anterior olfactory nucleus differentially convey spatiotemporal information during episodic odour memory. *Nature Communications*, 9(1), 2735. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05131-6>
- Aqrabawi, A. J., & Kim, J. C. (2018b). Topographic Organization of Hippocampal Inputs to the Anterior Olfactory Nucleus. *Frontiers in Neuroanatomy*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00012>
- Aharon, I., Etcoff, N., Ariely, D., Chabris, C. F., O'Connor, E., & Breiter, H. C. (2001). Beautiful faces have variable reward value: fMRI and behavioral evidence. *Neuron*, 32(3), 537-551.
- Akimova, E., Lanzenberger, R., & Kasper, S. (2009). The serotonin-1A receptor in anxiety disorders. *Biological psychiatry*, 66(7), 627-635.
- Albrecht, J., Kopietz, R., Frasnelli, J., Wiesmann, M., Hummel, T., & Lundström, J. N. (2010). The neuronal correlates of intranasal trigeminal function—an ALE meta-analysis of human functional brain imaging data. *Brain research reviews*, 62(2), 183-196.
- Alessandrini, M., Micarelli, A., Chiaravalloti, A., Bruno, E., Danieli, R., Pierantozzi, M., ... Schillaci, O. (2016). Involvement of Subcortical Brain Structures During Olfactory Stimulation in Multiple Chemical Sensitivity. *Brain Topography*, 29(2), 243-252. <https://doi.org/10.1007/s10548-015-0453-3>
- Alessandrini, M., Micarelli, A., Chiaravalloti, A., Candidi, M., Bruno, E., Di Pietro, B., ... Pagani, M. (2015). Cortico-subcortical metabolic correlates of olfactory processing in healthy resting subjects. *Scientific Reports*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/srep05146>
- Amargós-Bosch, M., Bortolozzi, A., Puig, M. V., Serrats, J., Adell, A., Celada, P., ... Artigas, F. (2004). Co-expression and in vivo interaction of serotonin1A and serotonin2A receptors in pyramidal neurons of prefrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 14(3), 281-299.
- Andersen, H. C., Solgaard, J., & Andersen, I. (1976). Nasal cancer and nasal mucus-transport rates in woodworkers. *Acta Oto-Laryngologica*, 82(3-4), 263-265.

- Andersson, L., Bende, M., Millqvist, E., & Nordin, S. (2009). Attention bias and sensitization in chemical sensitivity. *Journal of Psychosomatic Research*, 66(5), 407-416. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.11.005>
- Andersson, L., Claeson, A.-S., Dantoft, T. M., Skovbjerg, S., Lind, N., & 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. <https://doi.org/10.1007/s00420-015-1053-y>
- Andiné, P., Rönnbäck, L., & Järholm, B. (1997). Successful use of a selective serotonin reuptake inhibitor in a patient with multiple chemical sensitivities. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 96(1), 82-83.
- Andreelli, F., & Mosbah, H. (2014). IRM fonctionnelle cérébrale : Les principes. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 8(1), 13-19. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(14\)70677-7](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(14)70677-7)
- Antunes, G., Simoes de Souza, F. M., & Marques, F. (2016). Olfactory receptor signaling. In *Methods in Cell Biology* (Vol. 132, p. 127-145). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2015.11.003> Bailey et al., 1982;
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R.-D., & Zubieta, J.-K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*, 9(4), 463-463. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.001>
- Arnsten, A. F. T., & Rubia, K. (2012). Neurobiological Circuits Regulating Attention, Cognitive Control, Motivation, and Emotion: Disruptions in Neurodevelopmental Psychiatric Disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(4), 356-367. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.01.008>
- Aupperle Robin, L., & Martin, P. P. (2010). Neural systems underlying approach and avoidance in anxiety disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*, 12(4), 517.
- Azuma, K., Uchiyama, I., Katoh, T., Ogata, H., Arashidani, K., & Kunugita, N. (2015). Prevalence and characteristics of chemical intolerance : A Japanese population-based study. *Archives of environmental & occupational health*, 70(6), 341-353.
- Azuma, K., Uchiyama, I., Tanigawa, M., Bamba, I., Azuma, M., Takano, H., ... Sakabe, K. (2016). Association of Odor Thresholds and Responses in Cerebral Blood Flow of the Prefrontal Area during Olfactory Stimulation in Patients with Multiple Chemical Sensitivity. *PLOS ONE*, 11(12), e0168006. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168006>
- Bailer, J., Rist, F., Witthöft, M., Paul, C., & Bayerl, C. (2004). Symptom patterns, and perceptual and cognitive styles in subjects with multiple chemical sensitivity (MCS). *Journal of Environmental Psychology*, 24(4), 517-525. <https://doi.org/10.1016/j.jenvp.2004.08.002>
- Bailer, J., Witthöft, M., Bayerl, C., & Rist, F. (2007). Syndrome stability and psychological predictors of symptom severity in idiopathic environmental intolerance and somatoform disorders. *Psychological Medicine*, 37(02), 271. <https://doi.org/10.1017/S0033291706009354>
- Bailer, J., Witthöft, M., & Rist, F. (2008). Psychological Predictors of Short- and Medium Term Outcome in Individuals with Idiopathic Environmental Intolerance (IEI) and Individuals with Somatoform Disorders. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 71(11-12), 766-775. <https://doi.org/10.1080/15287390801985562>

- Bailey, B. A., Martin, R. J., & Downer, R. G. H. (1982). Monoamine oxidase inhibition and brain catecholamine levels in the rat following treatment with chlordimeform. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 17(3), 293–300.
- Barrios, F. A., Gonzalez, L., Favila, R., Alonso, M. E., Salgado, P. M., Diaz, R., & Fernandez-Ruiz, J. (2007). Olfaction and neurodegeneration in HD. *Neuroreport*, 18(1), 73–76.
- Barsky, A. J., Goodson, J. D., Lane, R. S., & Cleary, P. D. (1988). The amplification of somatic symptoms.: *Psychosomatic Medicine*, 50(5), 510-519. <https://doi.org/10.1097/00006842-198809000-00007>
- Bekkers, J. M., & Suzuki, N. (2013). Neurons and circuits for odor processing in the piriform cortex. *Trends in Neurosciences*, 36(7), 429-438. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.04.005>
- Bell, I. R., Rossi, J., Gilbert, M. E., Kobal, G., Morrow, L. A., Newlin, D. B., ... Wood, R. W. (1997). Testing the Neural Sensitization and Kindling Hypothesis for Illness from Low Levels of Environmental Chemicals. *Environmental Health Perspectives*, 105, 9.
- Bell, I. R., Miller, C. S., & Schwartz, G. E. (1992). An Olfactory-Limbic Model of Multiple Chemical Sensitivity Syndrome: Possible Relationships to Kindling and Affective Spectrum Disorders, 25.
- Benezet, H. J., Chang, K.-M., & Knowles, C. O. (1978). Formamidine pesticides—metabolic aspects of neurotoxicity. In *Pesticide and Venom Neurotoxicity* (p. 189–206). Springer.
- Bensafi, M., Iannilli, E., Gerber, J., & Hummel, T. (2008). Neural coding of stimulus concentration in the human olfactory and intranasal trigeminal systems. *Neuroscience*, 154(2), 832-838. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.03.079>
- Bensafi, M. (2012). The role of the piriform cortex in human olfactory perception : Insights from functional neuroimaging studies. *Chemosensory Perception*, 5(1), 4–10.
- Benuzzi, F., Lui, F., Duzzi, D., Nichelli, P. F., & Porro, C. A. (2008). Does It Look Painful or Disgusting? Ask Your Parietal and Cingulate Cortex. *Journal of Neuroscience*, 28(4), 923-931. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4012-07.2008>
- Berger, M., Gray, J. A., & Roth, B. L. (2009). The expanded biology of serotonin. *Annual review of medicine*, 60, 355–366.
- Bergmann, O., Liebl, J., Bernard, S., Alkass, K., Yeung, M. S. Y., Steier, P., ... Frisén, J. (2012). The Age of Olfactory Bulb Neurons in Humans. *Neuron*, 74(4), 634-639. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.03.030>
- Berridge, K. C., & Kringelbach, M. L. (2015). Pleasure Systems in the Brain. *Neuron*, 86(3), 646-664. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.02.018>
- Bockaert, J., Claeysen, S., Bécamel, C., Dumuis, A., & Marin, P. (2006). Neuronal 5-HT metabotropic receptors: Fine-tuning of their structure, signaling, and roles in synaptic modulation. *Cell and tissue research*, 326(2), 553–572.
- Bohnen, N. I., Gedela, S., Herath, P., Constantine, G. M., & Moore, R. Y. (2008). Selective hyposmia in Parkinson disease: association with hippocampal dopamine activity. *Neuroscience letters*, 447(1), 12–16.

- Boly, M., Garrido, M. I., Gosseries, O., Bruno, M.-A., Boveroux, P., Schnakers, C., ... Friston, K. (2011). Preserved Feedforward But Impaired Top-Down Processes in the Vegetative State. *Science*, 332(6031), 858-862. <https://doi.org/10.1126/science.1202043>
- Borg, G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 14(5), 377-381.
- Boyes, W. K., & Moser, V. C. (1988). An α 2-adrenergic mode of action of chlordimeform on rat visual function. *Toxicology and applied pharmacology*, 92(3), 402-418.
- Boyle, J. A., Frasnelli, J., Gerber, J., Heinke, M., & Hummel, T. (2007). Cross-modal integration of intranasal stimuli: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience*, 149(1), 223-231. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.06.045>
- Broadwell, R. D., & Balin, B. J. (1985). Endocytic and exocytic pathways of the neuronal secretory process and trans synaptic transfer of wheat germ agglutinin-horseradish peroxidase in vivo. *The Journal of Comparative Neurology*, 242(4), 632-650. <https://doi.org/10.1002/cne.902420410>
- Bruner, E., Pereira-Pedro, A. S., Chen, X., & Rilling, J. K. (2017). Precuneus proportions and cortical folding : A morphometric evaluation on a racially diverse human sample. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, 211, 120-128. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2017.02.003>
- Buck, L., & Axel, R. (1991). A Novel Multigene Family May Encode Odorant Receptors: A Molecular Basis for Odor Recognition, 13.
- Buck, L. B., & Bargmann, C. (2000). Smell and taste: The chemical senses. *Principles of neural science*, 4, 625-647.
- Buck, L. B. (2005). Unraveling the Sense of Smell (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition*, 44(38), 6128-6140. <https://doi.org/10.1002/anie.200501120>
- Buck, L., & Axel, R. (1991). A Novel Multigene Family May Encode Odorant Receptors: A Molecular Basis for Odor Recognition, 13.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The Brain's Default Network : Anatomy, Function, and Relevance to Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1), 1-38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(6), 215-222. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01483-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01483-2)
- Bushdid, C., Magnasco, M. O., Vosshall, L. B., & Keller, A. (2014). Humans Can Discriminate More than 1 Trillion Olfactory Stimuli. *Science*, 343(6177), 1370-1372. <https://doi.org/10.1126/science.1249168>
- Caccappolo, E., Kipen, H., Kelly-McNeil, K., Knasko, S., Hamer, R. M., Natelson, B., & Fiedler, N. (2000). Odor Perception:: Multiple Chemical Sensitivities, Chronic Fatigue, and Asthma. *Journal of occupational and environmental medicine*, 42(6), 629-638.
- Cain, D. P. (1974). The role of the olfactory bulb in limbic mechanisms. *Psychological Bulletin*, 81(10), 654-671. <https://doi.org/10.1037/h0036954>
- Camargo, E. E. (2001). Brain SPECT in neurology and psychiatry. *Journal of Nuclear Medicine*, 42(4), 611-623.

- Caminiti, F., Ciurleo, R., Bramanti, P., & Marino, S. (2013). Persistent anosmia in a traumatic brain injury patient: Role of orbitofrontal cortex. *Brain Injury*, 27(13-14), 1715-1718. <https://doi.org/10.3109/02699052.2013.823667>
- Carmichael, S. T., Clugnet, M.-C., & Price, J. L. (1994). Central olfactory connections in the macaque monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 346(3), 403-434. <https://doi.org/10.1002/cne.903460306>
- Carhart-Harris, R., & Nutt, D. (2017). Serotonin and brain function : A tale of two receptors. *Journal of Psychopharmacology*, 31(9), 1091-1120. <https://doi.org/10.1177/0269881117725915>
- Carrasco, G. A., & Van de Kar, L. D. (2003). Neuroendocrine pharmacology of stress. *European Journal of Pharmacology*, 463(1-3), 235-272. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01285-8](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01285-8)
- Carretié, L., Ruiz-Padial, E., López-Martín, S., & Albert, J. (2011). Decomposing unpleasantness : Differential exogenous attention to disgusting and fearful stimuli. *Biological Psychology*, 86(3), 247-253. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.12.005>
- Catafau, A. M. (2001). Brain SPECT in clinical practice. Part I : Perfusion. *Journal of Nuclear Medicine*, 42(2), 259-271.
- Cauthron, J. L., & Stripling, J. S. (2014). Long-Term Plasticity in the Regulation of Olfactory Bulb Activity by Centrifugal Fibers from Piriform Cortex. *Journal of Neuroscience*, 34(29), 9677-9687. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1314-14.2014>
- Cavanna, A. E. (2007). The precuneus and consciousness. *CNS Spectrums*, 12(7), 545-552.
- Cavanna, A. E., & Trimble, M. R. (2006). The precuneus : A review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 129(3), 564-583. <https://doi.org/10.1093/brain/awl004>
- Ciomas, C., Lindström, P., Aoun, B., & Savic, I. (2008). Imaging of odor perception delineates functional disintegration of the limbic circuits in mesial temporal lobe epilepsy. *NeuroImage*, 39(2), 578-592. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.09.004>
- Chang, C. P., Shiau, Y. C., Wang, J. J., Ho, S. T., & Kao, A. (2002). Abnormal regional cerebral blood flow on 99mTc ECD brain SPECT in patients with primary Sjögren's syndrome and normal findings on brain magnetic resonance imaging. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61(9), 774-778. <https://doi.org/10.1136/ard.61.9.774>
- Chen, C.-F. F., Zou, D.-J., Altomare, C. G., Xu, L., Greer, C. A., & Firestein, S. J. (2014). Nonsensory target-dependent organization of piriform cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(47), 16931-16936.
- Cheng, Y.-S., Yamada, Y., Yeh, H.-C., & Swift, D. L. (1988). Diffusional deposition of ultrafine aerosols in a human nasal cast. *Journal of Aerosol Science*, 19(6), 741-751.
- Chiaravalloti, A., Pagani, M., Micarelli, A., Di Pietro, B., Genovesi, G., Alessandrini, M., & Schillaci, O. (2015). Cortical activity during olfactory stimulation in multiple chemical sensitivity : A 18F-FDG PET/CT study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 42(5), 733-740. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2969-2>
- Chiew, K. S., & Braver, T. S. (2011). Neural Circuitry of Emotional and Cognitive Conflict Revealed through Facial Expressions. *PLoS ONE*, 6(3), e17635. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017635>

- Chinn, C., Lund, A. E., & Yim, G. K. W. (1977). The central actions of lidocaine and a pesticide, chlordimeform. *Neuropharmacology*, 16(12), 867-871. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(77\)90150-2](https://doi.org/10.1016/0028-3908(77)90150-2)
- Chrispeels, M. J., & Raikhel, N. V. (1991). Lectins, lectin genes, and their role in plant defense. *The Plant Cell*, 3(1), 1-9. <https://doi.org/10.1105/tpc.3.1.1>
- Cisler, J. M., & Koster, E. H. (2010). Mechanisms of attentional biases towards threat in anxiety disorders: An integrative review. *Clinical psychology review*, 30(2), 203-216.
- Cometto-Muñiz, J. E., & Cain, W. S. (1991). Nasal pungency, odor, and eye irritation thresholds for homologous acetates. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 39(4), 983-989.
- Cometto-Muñiz, J. E., & Cain, W. S. (1995). Relative sensitivity of the ocular trigeminal, nasal trigeminal and olfactory systems to airborne chemicals. *Chemical Senses*, 20(2), 191-198.
- Costa, L. G., & Murphy, S. D. (1987). Interaction of the pesticide chlordimeform with adrenergic receptors in mouse brain: an in vitro study. *Archives of Toxicology*, 59(5), 323-327.
- Courtiol, E., & Wilson, D. A. (2015). The olfactory thalamus: unanswered questions about the role of the mediodorsal thalamic nucleus in olfaction. *Frontiers in neural circuits*, 9, 49.
- Critchley, H. D., Mathias, C. J., & Dolan, R. J. (2002). Fear conditioning in humans: the influence of awareness and autonomic arousal on functional neuroanatomy. *Neuron*, 33(4), 653-663.
- Cruzan, G., Miller, R. R., Hardy, C. J., Coombs, D. W., & Mullins, P. A. (1997). Subchronic Inhalation Studies of Styrene in CD Rats and CD-1 Mice, 14.
- Dalton, P. (1996). Odor perception and beliefs about risk. *Chemical senses*, 21(4), 447-458.
- Dalton, P., Wysocki, C. J., Brody, M. J., & Lawley, H. J. (1997a). Perceived odor, irritation, and health symptoms following short-term exposure to acetone. *American Journal of Industrial Medicine*, 31(5), 558-569.
- Dalton, P., Wysocki, C. J., Brody, M. J., & Lawley, H. J. (1997b). The influence of cognitive bias on the perceived odor, irritation and health symptoms from chemical exposure. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 69(6), 407-417. <https://doi.org/10.1007/s004200050168>
- Dalton, P. (1999). Cognitive influences on health symptoms from acute chemical exposure. *Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 18(6), 579-590.
- Dalton, P., Lees, P. S. J., Gould, M., Dilks, D., Stefaniak, A., Bader, M., ... Triebig, G. (2007). Evaluation of Long-Term Occupational Exposure to Styrene Vapor on Olfactory Function. *Chemical Senses*, 32(8), 739-747. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjm041>
- Dalton, Pamela. (2001). Psychophysical Methods in the Study of Olfaction and Respiratory Tract Irritation. *AIHAJ - American Industrial Hygiene Association*, 62(6), 705-710. <https://doi.org/10.1080/15298660108984678>
- Dalton, P., Cowart, B., Dilks, D., Gould, M., Lees, P. S. J., Stefaniak, A., & Emmett, E. (2003). Olfactory function in workers exposed to styrene in the reinforced-plastics industry. *American Journal of Industrial Medicine*, 44(1), 1-11. <https://doi.org/10.1002/ajim.10102>

- Dalton, P., & Hummel, T. (2000). Chemosensory function and response in idiopathic environmental intolerance. *Occupational Medicine (Philadelphia, Pa.)*, 15(3), 539-556.
- Dalton, R. P., & Lomvardas, S. (2015). Chemosensory Receptor Specificity and Regulation. *Annual Review of Neuroscience*, 38(1), 331-349. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071714-034145>
- Deak, A. (2011). Brain and emotion: Cognitive neuroscience of emotions. *Review of Psychology*, 18(2), 10.
- Devous Sr, M. D. (1995). SPECT Functional Brain Imaging; Technical Considerations. *Journal of Neuroimaging*, 5(s1), s2-s13.
- Djordjevic, J., Boyle, J. A., & Jones-Gotman, M. (2012). Pleasant or Unpleasant: Attentional Modulation of Odor Perception. *Chemosensory Perception*, 5(1), 11-21. <https://doi.org/10.1007/s12078-011-9107-3>
- Doty, R. L., Shaman, P., Kimmelman, C. P., & Dann, M. S. (1984). University of Pennsylvania Smell Identification Test: A rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *The Laryngoscope*, 94(2), 176-178.
- Doty, R. L., Deems, D. A., Frye, R. E., Pelberg, R., & Shapiro, A. (1988). Olfactory sensitivity, nasal resistance, and autonomic function in patients with multiple chemical sensitivities. *Archives of Otolaryngology-head & neck surgery*, 114(12), 1422-1427.
- Doty, R. L., Smith, R., McKeown, D. A., & Raj, J. (1994). Tests of human olfactory function: principal components analysis suggests that most measure a common source of variance. *Perception & Psychophysics*, 56(6), 701-707.
- Doty, R. (2009). The Olfactory System and Its Disorders. *Seminars in Neurology*, 29(01), 074-081. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1124025>
- Eda, H. (2013). Near-infrared spectroscopy in studies of brain oxygenation. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 14(2), 167-171.
- Enge, S., Fleischhauer, M., Lesch, K.-P., & Strobel, A. (2011). On the role of serotonin and effort in voluntary attention: Evidence of genetic variation in N1 modulation. *Behavioural brain research*, 216(1), 122-128.
- Euston, D. R., Gruber, A. J., & McNaughton, B. L. (2012). The Role of Medial Prefrontal Cortex in Memory and Decision Making. *Neuron*, 76(6), 1057-1070. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.12.002>
- Fabian, R. H., & Coulter, J. D. (1985). Transneuronal transport of lectins. *Brain research*, 344(1), 41-48.
- Fernandez-Salguero, P., Hoffman, S. M. G., Cholerton, S., Mohrenweiser, H., Raunio, H., Rautio, A., ... Gonzalez', F. J. (1995). A Genetic Polymorphism in Coumarin 7-Hydroxylation: Sequence of the Human CYP2A Genes and Identification of Variant CYP2A6 Alleles. *Am. J. Hum. Genet.*, 10.
- Ferrari, M., Mottola, L., & Quaresima, V. (2004). Principles, Techniques, and Limitations of Near Infrared Spectroscopy. *Canadian Journal of Applied Physiology*, 29(4), 463-487. <https://doi.org/10.1139/h04-031>
- Ferrari, M., & Quaresima, V. (2012). A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *Neuroimage*, 63(2), 921-935.

- Ferreira-Moyano, H., & Barragan, E. (1989). The olfactory system and Alzheimer's disease. *International journal of neuroscience*, 49(3-4), 157-197.
- Flügge, G. (1995). Dynamics of central nervous 5-HT_{1A}-receptors under psychosocial stress. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 15(11), 7132-7140.
- Frasnelli, J., & Hummel, T. (2005). Olfactory dysfunction and daily life. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 262(3), 231-235. <https://doi.org/10.1007/s00405-004-0796-y>
- Frasnelli, J., Schuster, B., Zahnert, T., & Hummel, T. (2006). Chemosensory specific reduction of trigeminal sensitivity in subjects with olfactory dysfunction. *Neuroscience*, 142(2), 541-546.
- Frasnelli, J., Albrecht, J., Bryant, B., & Lundström, J. N. (2011). Perception of specific trigeminal chemosensory agonists. *Neuroscience*, 189, 377-383. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.04.065>
- Frey, S., Kostopoulos, P., & Petrides, M. (2000). Orbitofrontal involvement in the processing of unpleasant auditory information. *The European Journal of Neuroscience*, 12(10), 3709-3712.
- Friberg, L., Andersen, A. R., Lassen, N. A., Holm, S., & Dam, M. (1994). Retention of 99mTc-bicisate in the human brain after intracarotid injection. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 14, S19-27.
- Garcia-Garcia, A., Tancredi, A. N., & Leonardo, E. D. (2014). 5-HT_{1A} receptors in mood and anxiety: Recent insights into autoreceptor versus heteroreceptor function. *Psychopharmacology*, 231(4), 623-636. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3389-x>
- Garcia-Garcia, A. L., Meng, Q., Canetta, S., Gardier, A. M., Guiard, B. P., Kellendonk, C., ... Leonardo, E. D. (2017). Serotonin Signaling through Prefrontal Cortex 5-HT_{1A} Receptors during Adolescence Can Determine Baseline Mood-Related Behaviors. *Cell Reports*, 18(5), 1144-1156. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.01.021>
- Gerfen, C. R., O'Leary, D. D. M., & Cowan, W. M. (1982). A note on the transneuronal transport of wheat germ agglutinin-conjugated horseradish peroxidase in the avian and rodent visual systems. *Experimental Brain Research*, 48(3). <https://doi.org/10.1007/BF00238621>
- Ghantous, H., Dencker, L., Gabrielsson, J., Danielsson, B. R. G., & Bergman, K. (1990). Accumulation and Turnover of Metabolites of Toluene and Xylene in Nasal Mucosa and Olfactory Bulb in the Mouse. *Pharmacology & Toxicology*, 66(2), 87-92. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1990.tb00711.x>
- Gilbert, M. E. (1994). The phenomenology of limbic kindling. *Toxicology and Industrial Health*, 10(4-5), 343-358.
- Gilbert, M. E., & Mack, C. M. (1989). Enhanced susceptibility to kindling by chlordimeform may be mediated by a local anesthetic action. *Psychopharmacology*, 99(2), 163-167.
- Gilbert, M. E. (1988). Formamidine pesticides enhance susceptibility to kindled seizures in amygdala and hippocampus of the rat. *Neurotoxicology and Teratology*, 10(3), 221-227. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(88\)90021-9](https://doi.org/10.1016/0892-0362(88)90021-9)

- Glusman, G., Yanai, I., Rubin, I., & Lancet, D. (2001). The Complete Human Olfactory Subgenome. *Genome Research*, 11(5), 685-702. <https://doi.org/10.1101/gr.171001>
- Goddard, G. V. (1967). Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature*, 214(5092), 1020-1021.
- Gonatas, N. K., Harper, C., Mizutani, T., & Gonatas, J. O. (1979). Superior sensitivity of conjugates of horseradish peroxidase with wheat germ agglutinin for studies of retrograde axonal transport. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 27(3), 728-734. <https://doi.org/10.1177/27.3.90065>
- Gong, S., & LeDoux, M. S. (2003). Immunohistochemical detection of wheat germ agglutinin-horseradish peroxidase (WGA-HRP). *Journal of Neuroscience Methods*, 126(1), 25-34. [https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(03\)00055-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(03)00055-4)
- Gottfried, J. A. (2010). Central mechanisms of odour object perception. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 628-641. <https://doi.org/10.1038/nrn2883>
- Gottfried, J. A., O'Doherty, J., & Dolan, R. J. (2002a). Appetitive and Aversive Olfactory Learning in Humans Studied Using Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging. *The Journal of Neuroscience*, 22(24), 10829-10837. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-24-10829.2002>
- Gottfried, J. A., Deichmann, R., Winston, J. S., & Dolan, R. J. (2002b). Functional Heterogeneity in Human Olfactory Cortex: An Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *The Journal of Neuroscience*, 22(24), 10819-10828. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-24-10819.2002>
- Gottfried, J. A. (2010). Central mechanisms of odour object perception. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 628-641. <https://doi.org/10.1038/nrn2883>
- Gottfried, J. A., Deichmann, R., Winston, J. S., & Dolan, R. J. (2002a). Functional Heterogeneity in Human Olfactory Cortex: An Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *The Journal of Neuroscience*, 22(24), 10819-10828. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-24-10819.2002>
- Gottfried, J. A., O'Doherty, J., & Dolan, R. J. (2002b). Appetitive and Aversive Olfactory Learning in Humans Studied Using Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging. *The Journal of Neuroscience*, 22(24), 10829-10837. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-24-10829.2002>
- Gottfried, J. A., & Zald, D. H. (2005). On the scent of human olfactory orbitofrontal cortex: Meta-analysis and comparison to non-human primates. *Brain Research Reviews*, 50(2), 287-304. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2005.08.004>
- Grabenhorst, F., Rolls, E. T., Margot, C., da Silva, M. A. A. P., & Velazco, M. I. (2007). How Pleasant and Unpleasant Stimuli Combine in Different Brain Regions: Odor Mixtures. *Journal of Neuroscience*, 27(49), 13532-13540. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3337-07.2007>
- Green, T., Toghiani, A., & Foster, J. R. (2001). The role of cytochromes P-450 in styrene induced pulmonary toxicity and carcinogenicity. *Toxicology*, 169(2), 107-117.
- Groenink, L., Pattij, T., De Jongh, R., Van der Gugten, J., Oosting, R. S., Dirks, A., & Olivier, B. (2003). 5-HT_{1A} receptor knockout mice and mice overexpressing corticotropin-releasing hormone in models of anxiety. *European journal of pharmacology*, 463(1-3), 185-197.

- Gul, A. I., Sari, K., Ozkiris, M., Aydin, R., Simsek, G. G., Serin, H. I., & Saydam, L. (2015). Correlation Between Olfactory Bulb Volume and Chronic Depression : A Magnetic Resonance Imaging Study. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 25(3), 280-286. <https://doi.org/10.5455/bcp.20150207075621>
- Gusnard, D. A., & Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline : Functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(10), 685-694. <https://doi.org/10.1038/35094500>
- Hansenne, M., Pitchot, W., Moreno, A. G., Reggers, J., Machurot, P.-Y., & Ansseau, M. (1997). Harm avoidance dimension of the tridimensional personality questionnaire and serotonin-1A activity in depressed patients. *Biological Psychiatry*.
- Hausteiner, C., Bornschein, S., Bickel, H., Zilker, T., & FÖRSTL, H. (2003). Psychiatric morbidity and low self-attentiveness in patients with environmental illness. *The Journal of nervous and mental disease*, 191(1), 50–55.
- Hausteiner, C., Bornschein, S., Zilker, T., Henningsen, P., & Forstl, H. (2007). Dysfunctional cognitions in idiopathic environmental intolerances (IEI)—An integrative psychiatric perspective. *Toxicology letters*, 171(1-2), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2007.04.010>
- Hawkes, C. H., Shephard, B. C., & Daniel, S. E. (1997). Olfactory dysfunction in Parkinson’s disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 62(5), 436–446.
- Hawkes, C. H., Shephard, B. C., & Daniel, S. E. (1999). Is Parkinson’s disease a primary olfactory disorder? *Qjm*, 92(8), 473–480.
- Hesselgrave, N., & Parsey, R. V. (2013). Imaging the serotonin 1A receptor using [¹¹ C]WAY100635 in healthy controls and major depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 368(1615), 20120004. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0004>
- Hillert, L., Jovanovic, H., Åhs, F., & Savic, I. (2013). Women with Multiple Chemical Sensitivity Have Increased Harm Avoidance and Reduced 5-HT1A Receptor Binding Potential in the Anterior Cingulate and Amygdala. *PLoS ONE*, 8(1), e54781. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054781>
- Hillert, L., Musabasic, V., Berglund, H., Ciumas, C., & Savic, I. (2007). Odor processing in multiple chemical sensitivity. *Human Brain Mapping*, 28(3), 172-182. <https://doi.org/10.1002/hbm.20266>
- Hirvonen, J., Karlsson, H., Kajander, J., Lepola, A., Markkula, J., Rasi-Hakala, H., ... Hietala, J. (2008). Decreased brain serotonin 5-HT1A receptor availability in medication-naïve patients with major depressive disorder : An in-vivo imaging study using PET and [carbonyl-11C]WAY-100635. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(4), 465-476. <https://doi.org/10.1017/S1461145707008140>
- Holley, A. (2006). Système olfactif et neurobiologie. *Terrain*, (47), 107-122. <https://doi.org/10.4000/terrain.4271>
- Hoyer, D., Hannon, J. P., & Martin, G. R. (2002). Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 71(4), 533–554.
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264(3), 237-243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>

- Hummel, T., Roscher, S., Jaumann, M. P., & Kobal, G. (1996). Intranasal Chemoreception in Patients with Multiple Chemical Sensitivities: A Double-Blind Investigation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 24(1), S79-S86. <https://doi.org/10.1006/rtp.1996.0082>
- Hummel, T., Oehme, L., van den Hoff, J., Gerber, J., Heinke, M., Boyle, J. A., & Beuthien-Baumann, B. (2009). PET-based investigation of cerebral activation following intranasal trigeminal stimulation. *Human Brain Mapping*, 30(4), 1100-1104. <https://doi.org/10.1002/hbm.20573>
- Hummel, Thomas, Olgun, S., Gerber, J., Huchel, U., & Frasnelli, J. (2013). Brain responses to odor mixtures with sub-threshold components. *Frontiers in Psychology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00786>
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). « Sniffin » Sticks': Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold, 14.
- Hummel, T. (2000). Assessment of intranasal trigeminal function. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 36(2), 147-155.
- Hummel, T., & Livermore, A. (2002). Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *International archives of occupational and environmental health*, 75(5), 305-313.
- Hummel, T., & Nordin, S. (2005). Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta Oto-Laryngologica*, 125(2), 116-121. <https://doi.org/10.1080/00016480410022787>
- Hurley, R. A., & Taber, K. H. (2015). Occupational Exposure to Solvents: Neuropsychiatric and Imaging Features. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 27(1), 1-6.
- Hsu, W. H., & Kakuk, T. J. (1984). Effect of amitraz and chlordimeform on heart rate and pupil diameter in rats: Mediated by α 2-adrenoreceptors. *Toxicology and applied pharmacology*, 73(3), 411-415.
- Iannilli, E., Gerber, J., Frasnelli, J., & Hummel, T. (2007). Intranasal trigeminal function in subjects with and without an intact sense of smell. *Brain Research*, 1139, 235-244. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.12.082>
- Ido, T., Wan, C.-N., Casella, V., Fowler, J. S., Wolf, A. P., Reivich, M., & Kuhl, D. E. (1978). Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and 14C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 14(2), 175-183.
- Iidaka, T., Matsumoto, A., Ozaki, N., Suzuki, T., Iwata, N., Yamamoto, Y., ... Sadato, N. (2006). Volume of left amygdala subregion predicted temperamental trait of harm avoidance in female young subjects. A voxel-based morphometry study. *Brain research*, 1125(1), 85-93.
- Itaya, S.K. (1987). Anterograde transsynaptic transport of WGA-HRP in rat olfactory pathways. *Brain Research*, 409(2), 205-214. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)90703-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)90703-7)
- Itaya, Stephen K., & Van Hoesen, G. W. (1982). WGA-HRP as a transneuronal marker in the visual pathways of monkey and rat. *Brain Research*, 236(1), 199-204. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)90046-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(82)90046-4)

- Jankord, R., & Herman, J. P. (2008). Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1148, 64.
- Jennings, J. H., & Stuber, G. D. (2014). Tools for Resolving Functional Activity and Connectivity within Intact Neural Circuits. *Current Biology*, 24(1), R41-R50.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.11.042>
- Jovanovic, H., Perski, A., Berglund, H., & Savic, I. (2011). Chronic stress is linked to 5-HT1A receptor changes and functional disintegration of the limbic networks. *NeuroImage*, 55(3), 1178-1188.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.060>
- Jovanovic, H., Lundberg, J., Karlsson, P., Cerin, A., Saijo, T., Varrone, A., ... Nordström, A.-L. (2008). Sex differences in the serotonin 1A receptor and serotonin transporter binding in the human brain measured by PET. *Neuroimage*, 39(3), 1408-1419.
- Kareken, D. A., Mosnik, D. M., Doty, R. L., Dziedzic, M., & Hutchins, G. D. (2003). Functional anatomy of human odor sensation, discrimination, and identification in health and aging. *Neuropsychology*, 17(3), 482.
- Kärnekull, S. C., Jonsson, F. U., Larsson, M., & Olofsson, J. K. (2011). Affected by Smells? Environmental Chemical Responsivity Predicts Odor Perception. *Chemical Senses*, 36(7), 641-648. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjr028>
- Kaufman, J., Sullivan, G. M., Yang, J., Ogden, R. T., Miller, J. M., Oquendo, M. A., ... DeLorenzo, C. (2015). Quantification of the Serotonin 1A Receptor Using PET : Identification of a Potential Biomarker of Major Depression in Males. *Neuropsychopharmacology*, 40(7), 1692-1699.
<https://doi.org/10.1038/npp.2015.15>
- Kavoi, B. M., & Jameela, H. (2011). Comparative morphometry of the olfactory bulb, tract and stria in the human, dog and goat. *Int J Morphol*, 29(3), 939-946.
- Kay, L. M., & Freeman, W. J. (1998). Bidirectional processing in the olfactory-limbic axis during olfactory behavior. *Behavioral neuroscience*, 112(3), 541.
- Kazuo Itoh, Yukihiko Yasui, Masahiko Takada, Akira Mitani, Takeshi Kaneko, Tetsuo Sugimoto, & Noboru Mizuno. (1984). An anterograde-retrograde transneuronal transport of conjugates of wheat germ agglutinin with horseradish peroxidase (WGA-HRP): labeling of neurons in the reticular nucleus of the thalamus with WGA-HRP injected into the posterior column nuclei in the cat. *Brain Research*, 323(1), 185-187. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(84\)90286-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(84)90286-5)
- Kim, H. J., Kim, J. E., Cho, G., Song, I.-C., Bae, S., Hong, S. J., ... Kim, T.-S. (2009). Associations between anterior cingulate cortex glutamate and γ -aminobutyric acid concentrations and the harm avoidance temperament. *Neuroscience Letters*, 464(2), 103-107.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.07.087>
- King, M. V., Marsden, C. A., & Fone, K. C. (2008). A role for the 5-HT1A, 5-HT4 and 5-HT6 receptors in learning and memory. *Trends in pharmacological sciences*, 29(9), 482-492.
- Kjelvik, G., Evensmoen, H. R., Brezova, V., & Håberg, A. K. (2012). The human brain representation of odor identification. *Journal of Neurophysiology*, 108(2), 645-657.
<https://doi.org/10.1152/jn.01036.2010>

- Knaapila, A., & Tuorila, H. (2014). Experiences of environmental odors among self-reported hyperosmics: A pilot study. *Journal of Health Psychology, 19*(7), 897-906. <https://doi.org/10.1177/1359105313481080>
- Kohli, P., Soler, Z. M., Nguyen, S. A., Muus, J. S., & Schlosser, R. J. (2016). The Association Between Olfaction and Depression : A Systematic Review. *Chemical Senses, 41*(6), 479-486. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw061>
- Kornack, D. R., & Rakic, P. (2001). The generation, migration, and differentiation of olfactory neurons in the adult primate brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 98*(8), 4752-4757. <https://doi.org/10.1073/pnas.081074998>
- Köteles, F., Szemerszky, R., Freyler, A., & Bardos, G. (2011). Somatosensory amplification as a possible source of subjective symptoms behind modern health worries. *Scandinavian journal of psychology, 52*(2), 174–178.
- Köteles, F., & Simor, P. (2013). Modern health worries, somatosensory amplification and subjective symptoms : A longitudinal study. *International journal of behavioral medicine, 20*(1), 38–41.
- Koskinen, S., Vento, S., Malmberg, H., & Tuorila, H. (2004). Correspondence between three olfactory tests and suprathreshold odor intensity ratings. *Acta Oto-Laryngologica, 124*(9), 1072-1077. <https://doi.org/10.1080/00016480410015776>
- Kringelbach, M. L. (2005). The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nature Reviews Neuroscience, 6*(9), 691.
- Kristensson, K., & Olsson, Y. (1971). Retrograde axonal transport of protein. *Brain research, 29*(2), 363–365.
- Kuypers, H. G. J. M., Kievit, J., & Groen-Klevant, A. C. (1974). Retrograde axonal transport of horseradish peroxidase in rat's forebrain. *Brain Research, 67*(2), 211-218. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(74\)90273-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(74)90273-X)
- Lanfume, L., Pardon, M. C., Laaris, N., Joubert, C., Hanoun, N., Hamon, M., & Cohen-Salmon, C. (1999). 5-HT1A autoreceptor desensitization by chronic ultramild stress in mice. *Neuroreport, 10*(16), 3369-3374. <https://doi.org/10.1097/00001756-199911080-00021>
- Langenecker, S. A., Mickey, B. J., Eichhammer, P., Sen, S., Elverman, K. H., Kennedy, S. E., ... Zubieta, J.-K. (2019). Cognitive Control as a 5-HT1A-Based Domain That Is Disrupted in Major Depressive Disorder. *Frontiers in Psychology, 10*, 691. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00691>
- Langzenberger, R. R., Mitterhauser, M., Spindelegger, C., Wadsak, W., Klein, N., Mien, L.-K., ... Tauscher, J. (2007). Reduced Serotonin-1A Receptor Binding in Social Anxiety Disorder. *Biological Psychiatry, 61*(9), 1081-1089. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.022>
- Laska, M., Distel, H., & Hudson, R. (1997). Trigeminal Perception of Odorant Quality in Congenitally Anosmic Subjects. *Chemical Senses, 22*(4), 447-456. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.4.447>
- Lassen, N. A., Andersen, A. R., Friberg, L., & Paulson, O. B. (1988). The retention of [99mTc]-d, I-HM-PAO in the human brain after intracarotid bolus injection : A kinetic analysis. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 8*(1_suppl), S13–S22.
- LaVail, J. H., & LaVail, M. M. (1972). Retrograde axonal transport in the central nervous system. *Science, 176*(4042), 1416–1417.

- Le Bon, A.-M., Tromelin, A., Thomas-Danguin, T., & Briand, L. (2008). Les récepteurs olfactifs et le codage des odeurs. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 43(6), 282-288. [https://doi.org/10.1016/S0007-9960\(08\)75569-X](https://doi.org/10.1016/S0007-9960(08)75569-X)
- Leutgeb, S., Leutgeb, J. K., Barnes, C. A., Moser, E. I., McNaughton, B. L., & Moser, M.-B. (2005). Independent codes for spatial and episodic memory in hippocampal neuronal ensembles. *Science*, 309(5734), 619–623. <https://science.sciencemag.org/content/309/5734/619>
- Levy, L. M., Henkin, R. I., Hutter, A., Lin, C. S., & Schellinger, D. (1998). Mapping Brain Activation to Odorants in Patients with Smell Loss by Functional MRI. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 22(1), 96.
- Livermore, A., & Laing, D. G. (1998a). The influence of chemical complexity on the perception of multicomponent odor mixtures. *Perception & Psychophysics*, 60(4), 650-661.
- Livermore, A., & Laing, D. G. (1998b). The influence of odor type on the discrimination and identification of odorants in multicomponent odor mixtures. *Physiology & Behavior*, 65(2), 311-320.
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412(6843), 150.
- Lorig, T.S., & Schwartz, G. E. (1987). Factor analysis of EEG frequencies and self-report. *Psychophysiology*, 24, 589.
- Lorig, Tyler S., & Schwartz, G. E. (1988). Brain and odor: I. Alteration of human EEG by odor administration. *Psychobiology*, 16(3), 281-284. <https://doi.org/10.3758/BF03327318>
- Lorig, Tyler S., Schwartz, G. E., Herman, K. B., & Lane, R. D. (1988). Brain and odor: II EEG activity during nose and mouth breathing. *Psychobiology*, 16(3), 285-287. <https://doi.org/10.3758/BF03327319>
- Lundström, J. N., Boesveldt, S., & Albrecht, J. (2011). Central Processing of the Chemical Senses: An Overview. *ACS Chemical Neuroscience*, 2(1), 5-16. <https://doi.org/10.1021/cn1000843>
- Machado, C. J., Emery, N. J., Mason, W. A., & Amaral, D. G. (2010). Selective changes in foraging behavior following bilateral neurotoxic amygdala lesions in rhesus monkeys. *Behavioral neuroscience*, 124(6), 761.
- Mackay-Sim, A., & Royet, J.-P. (2009). Structure and function of the olfactory system, 25.
- Maddock, R. J., Garrett, A. S., & Buonocore, M. H. (2001). Remembering familiar people : The posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. *Neuroscience*, 104(3), 667–676.
- Maitre, L., Felner, A., Waldmeier, P., & Kehr, W. (1978). Monoamine oxidase inhibition in brain and liver of rats treated with chlordimeform. *Journal of agricultural and food chemistry*, 26(2), 442–446.
- Maletic, V., Robinson, M., Oakes, T., Iyengar, S., Ball, S. G., & Russell, J. (2007). Neurobiology of depression: an integrated view of key findings: Neurobiology of depression. *International Journal of Clinical Practice*, 61(12), 2030-2040. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01602.x>
- Mansfield, M. A., Peumans, W. J., & Raikhel, N. V. (1988). Wheat-germ agglutinin is synthesized as a glycosylated precursor. *Planta*, 173(4), 482-489. <https://doi.org/10.1007/BF00958961>

- Mantyh, P. W., & Peschanski, M. (1983). The use of wheat germ agglutinin-horseradish peroxidase conjugates for studies of anterograde axonal transport. *Journal of neuroscience methods*, 7(2), 117–128.
- Margulies, D. S., Vincent, J. L., Kelly, C., Lohmann, G., Uddin, L. Q., Biswal, B. B., ... Petrides, M. (2009). Precuneus shares intrinsic functional architecture in humans and monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(47), 20069–20074.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0905314106>
- Marieb, E. N., & Hoehn, K. (2010). *Human anatomy and physiology*. 8e éd. San Francisco: Benjamin Cummings.
- McAllister-Williams, R. H., Ferrier, I. N., & Young, A. H. (1998). Mood and neuropsychological function in depression: The role of corticosteroids and serotonin. *Psychological medicine*, 28(3), 573–584.
- McArthur, C., Jampana, R., Patterson, J., & Hadley, D. (2011). Applications of cerebral SPECT. *Clinical radiology*, 66(7), 651–661.
- McLean, J. H., & Shipley, M. T. (1987a). Serotonergic afferents to the rat olfactory bulb: I. Origins and laminar specificity of serotonergic inputs in the adult rat. *Journal of Neuroscience*, 7(10), 3016–3028.
- McLean, J. H., & Shipley, M. T. (1987b). Serotonergic afferents to the rat olfactory bulb: II. Changes in fiber distribution during development. *Journal of Neuroscience*, 7(10), 3029–3039.
- Mesulam, M. M. (1978). Tetramethyl benzidine for horseradish peroxidase neurohistochemistry: a non-carcinogenic blue reaction product with superior sensitivity for visualizing neural afferents and efferents. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 26(2), 106–117.
<https://doi.org/10.1177/26.2.24068>
- Mesulam, M. M., Hegarty, E., Barbas, H., Carson, K. A., Gower, E. C., Knapp, A. G., ... Mufson, E. J. (1980). Additional factors influencing sensitivity in the tetramethyl benzidine method for horseradish peroxidase neurohistochemistry. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry: Official Journal of the Histochemistry Society*, 28(11), 1255–1259.
<https://doi.org/10.1177/28.11.6159394>
- Mesulam, M.-M., & Brushart, T. M. (1979). Transganglionic and anterograde transport of horseradish peroxidase across dorsal root ganglia: a tetramethylbenzidine method for tracing central sensory connections of muscles and peripheral nerves. *Neuroscience*, 4(8), 1107–1117.
- Milardi, D., Cacciola, A., Calamuneri, A., Ghilardi, M. F., Caminiti, F., Cascio, F., ... Quartarone, A. (2017). The Olfactory System Revealed: Non-Invasive Mapping by using Constrained Spherical Deconvolution Tractography in Healthy Humans. *Frontiers in Neuroanatomy*, 11.
<https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00032>
- Miller, J. (1987). Cerebral blood flow variations with perfusion pressure and metabolism. *Cerebral Blood Flow Physiologic and Clinical Aspects*, 19–130.
- Miller, J. M., Hesselgrave, N., Ogden, R. T., Zanderigo, F., Oquendo, M. A., Mann, J. J., & Parsey, R. V. (2013). Brain Serotonin 1A Receptor Binding as a Predictor of Treatment Outcome in Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, 74(10), 760–767.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.03.021>

- Miyazaki, K., Miyazaki, K. W., & Doya, K. (2012). The Role of Serotonin in the Regulation of Patience and Impulsivity. *Molecular Neurobiology*, 45(2), 213-224. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8232-6>
- Mohanty, A., & Gottfried, J. A. (2013). Examining emotion perception and elicitation via olfaction. *The Cambridge handbook of human affective neuroscience*, 241–264.
- Morgan, C. D., & Murphy, C. (2002). Olfactory event-related potentials in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 8(6), 753-763.
- Morrison, E. E., & Costanzo, R. M. (1990). Morphology of the human olfactory epithelium. *The Journal of Comparative Neurology*, 297(1), 1-13. <https://doi.org/10.1002/cne.902970102>
- Mücke, W., & Lemmen, C. (2010). *Duft und Geruch: Wirkungen und gesundheitliche Bedeutung von Geruchsstoffen*. ecomed-Storck GmbH.
- Nauta, H. J. W., Pritz, M. B., & Lasek, R. J. (1974). Afferents to the rat caudoputamen studied with horseradish peroxidase. An evaluation of a retrograde neuroanatomical research method. *Brain Research*, 67(2), 219-238. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(74\)90274-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(74)90274-1)
- Nordin, S., Brämerson, A., Lidén, E., & Bende, M. (1998). The Scandinavian Odor-Identification Test: development, reliability, validity and normative data. *Acta Oto-Laryngologica*, 118(2), 226-234.
- Nordin, Steven, Martinkauppi, M., Olofsson, J., Hummel, T., Millqvist, E., & Bende, M. (2005). Chemosensory perception and event-related potentials in self-reported chemical hypersensitivity. *International Journal of Psychophysiology*, 55(2), 243-255. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2004.08.003>
- de Olmos, J., Hardy, H., & Heimer, L. (1978). The afferent connections of the main and the accessory olfactory bulb formations in the rat: An experimental HRP-study. *The Journal of Comparative Neurology*, 181(2), 213-244. <https://doi.org/10.1002/cne.901810202>
- O'Doherty, J., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., Hornak, J., & Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 4(1), 95-102. <https://doi.org/10.1038/82959>
- Ogawa, S., & Lee, T.-M. (1990). Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: In vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magnetic resonance in medicine*, 16(1), 9–18.
- Ögren, S. O., Eriksson, T. M., Elvander-Tottie, E., D'Addario, C., Ekström, J. C., Svenningsson, P., ... Stiedl, O. (2008). The role of 5-HT_{1A} receptors in learning and memory. *Behavioural brain research*, 195(1), 54–77.
- Orriols, R., Costa, R., Cuberas, G., Jacas, C., Castell, J., & Sunyer, J. (2009). Brain dysfunction in multiple chemical sensitivity. *Journal of the Neurological Sciences*, 287(1-2), 72-78. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.09.003>
- Österberg, K., Persson, R., Karlson, B., Eek, F. C., & Örbæk, P. (2007). Personality, mental distress, and subjective health complaints among persons with environmental annoyance. *Human & Experimental Toxicology*, 26(3), 231–241.
- Oztas, E. (2003). Neuronal tracing. *Neuroanatomy*, 2(2), 5.
- Palazidou, E. (2012). The neurobiology of depression. *British Medical Bulletin*, 101(1), 127-145. <https://doi.org/10.1093/bmb/lds004>

- Papo, D., Eberlein-König, B., Berresheim, H.-W., Huss-Marp, J., Grimm, V., Ring, J., ... Winneke, G. (2006). Chemosensory function and psychological profile in patients with multiple chemical sensitivity: Comparison with odor-sensitive and asymptomatic controls. *Journal of Psychosomatic Research*, 60(2), 199-209. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.06.075>
- Patin, A., & Pause, B. M. (2015). Human amygdala activations during nasal chemoreception. *Neuropsychologia*, 78, 171-194. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.10.009>
- Pattle, R. E. (1961). The retention of gases and particles in the human nose. In C. N. Davies (Éd.), *Inhaled particles and vapours: proceedings of an international symposium; March-April 1960; Oxford, United Kingdom* (p. 302-311). New York, NY: Pergamon Press.
- Payne, J. K., Trivedi, M. H., & Devous, M. D. (1996). *Comparison of Technetium-99m-HMPAO and Xenon-133 Measurements of Regional Cerebral Blood Flow by SPECT*. 7.
- Pellegrino, R., Drechsler, E., Hummel, C., Warr, J., & Hummel, T. (2017). Bimodal odor processing with a trigeminal component at sub- and suprathreshold levels. *Neuroscience*, 363, 43-49. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.07.030>
- Petrova, M., Diamond, J., Schuster, B., & Dalton, P. (2008). Evaluation of Trigeminal Sensitivity to Ammonia in Asthmatics and Healthy Human Volunteers. *Inhalation Toxicology*, 20(12), 1085-1092. <https://doi.org/10.1080/08958370802120396>
- Pfister, W., Chinn, C., Noland, V., & Yim, G. K. W. (1978). Similar pharmacological actions of chlordimeform and local anesthetics. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 9(2), 148-156.
- Poellinger, A., Thomas, R., Lio, P., Lee, A., Makris, N., Rosen, B. R., & Kwong, K. K. (2001). Activation and Habituation in Olfaction—An fMRI Study. *NeuroImage*, 13(4), 547-560. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0713>
- Pollatos, O., Kopietz, R., Linn, J., Albrecht, J., Sakar, V., Anzinger, A., ... Wiesmann, M. (2007). Emotional Stimulation Alters Olfactory Sensitivity and Odor Judgment. *Chemical Senses*, 32(6), 583-589. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjm027>
- Polter, A. M., & Li, X. (2010). 5-HT1A receptor-regulated signal transduction pathways in brain. *Cellular signalling*, 22(10), 1406-1412.
- Price, J. L. (2003). Comparative aspects of amygdala connectivity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 985, 50-58.
- Price, J. L. (2007). Definition of the Orbital Cortex in Relation to Specific Connections with Limbic and Visceral Structures and Other Cortical Regions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1121(1), 54-71. <https://doi.org/10.1196/annals.1401.008>
- Puig, M. V., & Gullledge, A. T. (2011). Serotonin and prefrontal cortex function: Neurons, networks, and circuits. *Molecular neurobiology*, 44(3), 449-464.
- Pujol, J., López, A., Deus, J., Cardoner, N., Vallejo, J., Capdevila, A., & Paus, T. (2002). Anatomical variability of the anterior cingulate gyrus and basic dimensions of human personality. *Neuroimage*, 15(4), 847-855.
- Racine, R. J. (1972). Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 32(3), 281-294. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(72\)90177-0](https://doi.org/10.1016/0013-4694(72)90177-0)

- Raichle, M. E. (1983a). Positron Emission Tomography. *POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY*, 19.
- Raichle, M. E., Martin, W. R. W., Herscovitch, P., Mintun, M. A., & Markham, J. (1983b). *Brain Blood Flow Measured with Intravenous H²¹⁵⁰. II. Implementation and Validation*. 24(9), 10.
- Renda, T. G. (2000). Vittorio Ersamer: A true pioneer in the field of bioactive peptides. *Peptides*, 21(11), 1585-1586.
- Riga, D., Matos, M. R., Glas, A., Smit, A. B., Spijker, S., & Van den Oever, M. C. (2014). Optogenetic dissection of medial prefrontal cortex circuitry. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00230>
- Robinson, C. P., & Bittle, I. (1979). Vascular effects of demethylchlordimeform, a metabolite of chlordimeform. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 11(1-3), 46–55.
- Rolls, E. T., Critchley, H. D., Wakeman, E. A., & Mason, R. (1996). Responses of neurons in the primate taste cortex to the glutamate ion and to inosine 5'-monophosphate. *Physiology & Behavior*, 59(4-5), 991-1000.
- Rolls, E. T., O'Doherty, J., Kringelbach, M. L., Francis, S., Bowtell, R., & McGlone, F. (2003). Representations of pleasant and painful touch in the human orbitofrontal and cingulate cortices. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 13(3), 308-317.
- Rolls, E. T., Grabenhorst, F., & Franco, L. (2009). Prediction of subjective affective state from brain activations. *Journal of Neurophysiology*, 101(3), 1294-1308. <https://doi.org/10.1152/jn.91049.2008>
- Rolls, E. T., & Posner, M. I. (1999). BOOK REVIEW-The Brain and Emotion. *Nature Medicine*, 5(6), 605.
- Rolls, E. T., Grabenhorst, F., & Parris, B. A. (2010). Neural Systems Underlying Decisions about Affective Odors. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(5), 1069-1082. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21231>
- Rosene, D. L., & Mesulam, M. M. (1978). Fixation variables in horseradish peroxidase neurohistochemistry. I. The effect of fixation time and perfusion procedures upon enzyme activity. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 26(1), 28-39. <https://doi.org/10.1177/26.1.413864>
- Ross, P. M., Whysner, J., Covello, V. T., Kuschner, M., Rifkind, A. B., Sedler, M. J., ... Williams, G. M. (1999). Olfaction and Symptoms in the Multiple Chemical Sensitivities Syndrome: From the Environmental Health and Safety Council of the American Health Foundation. *Preventive medicine*, 28(5), 467–480.
- Royet, J. P., Hudry, J., Zald, D. H., Godinot, D., Grégoire, M. C., Lavenne, F., ... Holley, A. (2001). Functional Neuroanatomy of Different Olfactory Judgments. *NeuroImage*, 13(3), 506-519. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0704>
- Royet, J.-P., Plailly, J., Delon-Martin, C., Kareken, D. A., & Segebarth, C. (2003). fMRI of emotional responses to odors: *NeuroImage*, 20(2), 713-728. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00388-4](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00388-4)
- Ryan, C. M., Morrow, L. A., & Hodgson, M. (1988). Cacosmia and neurobehavioral dysfunction associated with occupational exposure to mixtures of organic solvents. *The American journal of psychiatry*, 145(11), 1442.

- Sadrian, B., & Wilson, D. A. (2015). Optogenetic Stimulation of Lateral Amygdala Input to Posterior Piriform Cortex Modulates Single-Unit and Ensemble Odor Processing. *Frontiers in Neural Circuits*, 9. <https://doi.org/10.3389/fncir.2015.00081>
- Sakai, K., Touret, M., Salvert, D., Leger, L., & Jouvet, M. (1977). Afferent projections to the cat locus coeruleus as visualized by the horseradish peroxidase technique. *Brain Research*, 119(1), 21–41.
- Sarter, M., Gehring, W. J., & Kozak, R. (2006). More attention must be paid: The neurobiology of attentional effort. *Brain research reviews*, 51(2), 145–160.
- Santana, N., Bortolozzi, A., Serrats, J., Mengod, G., & Artigas, F. (2004). Expression of Serotonin1A and Serotonin2A Receptors in Pyramidal and GABAergic Neurons of the Rat Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, 14(10), 1100–1109. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh070>
- Savic, I. (2005). Brain Imaging Studies of the Functional Organization of Human Olfaction. *Chemical Senses*, 30(Supplement 1), i222–i223. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh194>
- Savic, I., Gulyás, B., & Berglund, H. (2002). Odorant differentiated pattern of cerebral activation: comparison of acetone and vanillin. *Human brain mapping*, 17(1), 17–27.
- Savic, I., Gulyas, B., Larsson, M., & Roland, P. (2000a). Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron*, 26(3), 735–745.
- Savic, I., Gulyas, B., & Berglund, H. (2000b). Odorous stimuli are processed differently depending on the cranial nerves involved. *Neuroimage*, 5(11), S692. Savic I, Lindström P, Gulyás B, Halldin C, Andree B, et al. (2004) Limbic reductions of 5-HT1A receptor binding in human temporal lobe epilepsy. *Neurology* 62: 1343–1351.
- Savic, I., Hedén-Blomqvist, E., & Berglund, H. (2009). Pheromone signal transduction in humans : What can be learned from olfactory loss. *Human Brain Mapping*, 30(9), 3057–3065. <https://doi.org/10.1002/hbm.20727>
- Savitz, J., Lucki, I., & Drevets, W. C. (2009). 5-HT1A receptor function in major depressive disorder. *Progress in neurobiology*, 88(1), 17–31.
- Scangas, G. A., & Bleier, B. S. (2017). Anosmia : Differential diagnosis, evaluation, and management. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 31(1), 3–7. <https://doi.org/10.2500/ajra.2017.31.4403>
- Scheibe, M., van Thriel, C., & Hummel, T. (2008). Responses to trigeminal irritants at different locations of the human nasal mucosa. *The Laryngoscope*, 118(1), 152–155.
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., & Voll, M. (Éd.). (2009). *Kopf, Hals und Neuroanatomie : 115 Tabellen* (2., überarb. und erw. Aufl). Stuttgart: Thieme.
- Seubert, J., Freiherr, J., Djordjevic, J., & Lundström, J. N. (2013). Statistical localization of human olfactory cortex. *NeuroImage*, 66, 333–342. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.030>
- Sharp, T., Boothman, L., Raley, J., & Quéré, P. (2007). Important messages in the ‘post’ : Recent discoveries in 5-HT neurone feedback control. *Trends in Pharmacological Sciences*, 28(12), 629–636. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2007.10.009>
- Shiple, M. T. (1985). Transport of Molecules From Nose to Brain: Transneuronal Anterograde and Retrograde Labeling in the Rat Olfactory System by Wheat Germ Agglutinin-Horseradish Peroxidase Applied to the Nasal Epithelium’, 14.

- Shibley, M. T., & Adamek, G. D. (1984). The connections of the mouse olfactory bulb: A study using orthograde and retrograde transport of wheat germ agglutinin conjugated to horseradish peroxidase. *Brain Research Bulletin*, 12(6), 669-688. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(84\)90148-5](https://doi.org/10.1016/0361-9230(84)90148-5)
- Shusterman, D. (1992). Critical review: the health significance of environmental odor pollution. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 47(1), 76-87.
- Skovbjerg, S., Christensen, K. B., Ebstrup, J. F., Linneberg, A., Zachariae, R., & Elberling, J. (2015). Negative affect is associated with development and persistence of chemical intolerance: A prospective population-based study. *Journal of Psychosomatic Research*, 78(5), 509-514. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.02.005>
- Skovbjerg, S., Zachariae, R., Rasmussen, A., Johansen, J. D., & Elberling, J. (2010). Attention to bodily sensations and symptom perception in individuals with idiopathic environmental intolerance. *Environmental health and preventive medicine*, 15(3), 141-150. <https://doi.org/10.1007/s12199-009-0120-y>
- Small, D. M., Zald, D. H., Jones-Gotman, M., Zatorre, R. J., Pardo, J. V., Frey, S., & Petrides, M. (1999). Human cortical gustatory areas: a review of functional neuroimaging data. *Neuroreport*, 10(1), 7-13.
- Smith, J. J., & Raikhel, N. V. (1989a). Nucleotide sequences of cDNA clones encoding wheat germ agglutinin isolectins A and D. *Plant Molecular Biology*, 13(5), 601-603.
- Smith, J. J., & Raikhel, N. V. (1989b). Production of an antibody specific for the propeptide of wheat germ agglutinin. *Plant Physiology*, 91(2), 473-476.
- Sobel, N., Prabhakaran, V., Desmond, J. E., Glover, G. H., Goode, R. L., Sullivan, E. V., & Gabrieli, J. D. E. (1998). Sniffing and smelling: Separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature*, 392(6673), 282-286. <https://doi.org/10.1038/32654>
- Sobel, N., Prabhakaran, V., Zhao, Z., Desmond, J. E., Glover, G. H., Sullivan, E. V., & Gabrieli, J. D. (2000). Time course of odorant-induced activation in the human primary olfactory cortex. *Journal of Neurophysiology*, 83(1), 537-551.
- Sorg, B. A., & Prasad, B. M. (1997). Potential role of stress and sensitization in the development and expression of multiple chemical sensitivity. *Environmental Health Perspectives*, 105(Suppl 2), 467-471.
- Sorokowska, A., Negoias, S., Härtwig, S., Gerber, J., Iannilli, E., Warr, J., & Hummel, T. (2016). Differences in the central-nervous processing of olfactory stimuli according to their hedonic and arousal characteristics. *Neuroscience*, 324, 62-68. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.008>
- Spalding, K. L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H. B., ... Frisén, J. (2013). Dynamics of Hippocampal Neurogenesis in Adult Humans. *Cell*, 153(6), 1219-1227. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.002>
- Sparks, P. J., Daniell, W., Black, D. W., Kipen, H. M., Altman, L. C., Simon, G. E., & Terr, A. I. (1994). Multiple chemical sensitivity syndrome: a clinical perspective. I. Case definition, theories of pathogenesis, and research needs. *Journal of Occupational Medicine.: Official Publication of the Industrial Medical Association*, 36(7), 718-730.

- Speizer, F. E., & Frank, N. R. (1966). The uptake and release of SO₂ by the human nose. *Archives of Environmental Health*, 12(6), 725-728.
- Stenn, P., & Binkley, K. (1998). Successful outcome in a patient with chemical sensitivity: Treatment with psychological desensitization and selective serotonin reuptake inhibitor. *Psychosomatics*, 6(39), 547-550.
- Su, T., Sheng, J. J., Lipinskas, T. W., & Ding, X. (1996). Expression of CYP2A genes in rodent and human nasal mucosa. *Drug metabolism and disposition*, 24(8), 884-890.
- Swanson, L., & Kohler, C. (1986). Anatomical evidence for direct projections from the entorhinal area to the entire cortical mantle in the rat. *The Journal of Neuroscience*, 6(10), 3010-3023. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.06-10-03010.1986>
- Suzuki, Y., Critchley, H. D., Suckling, J., Fukuda, R., Williams, S. C., Andrew, C., ... Swift, C. G. (2001). Functional magnetic resonance imaging of odor identification : The effect of aging. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(12), M756-M760.
- Tanabe, T., Iino, M., & Takagi, S. F. (1975). Discrimination of odors in olfactory bulb, pyriform-amygdaloid areas, and orbitofrontal cortex of the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 38(5), 1284-1296. <https://doi.org/10.1152/jn.1975.38.5.1284>
- Tauscher, J., Bagby, R. M., Javanmard, M., Christensen, B. K., Kasper, S., & Kapur, S. (2001). Inverse Relationship Between Serotonin 5-HT_{1A} Receptor Binding and Anxiety : A [¹¹C]WAY-100635 PET Investigation in Healthy Volunteers. *American Journal of Psychiatry*, 158(8), 1326-1328. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.8.1326>
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2011a). Association between Functional Connectivity Hubs and Brain Networks. *Cerebral Cortex*, 21(9), 2003-2013. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq268>
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2011b). Functional connectivity hubs in the human brain. *NeuroImage*, 57(3), 908-917. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.024>
- Toth, M. (2003). 5-HT_{1A} receptor knockout mouse as a genetic model of anxiety. *European Journal of Pharmacology*, 463(1-3), 177-184. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(03\)01280-9](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(03)01280-9)
- Torjussen, W. (1983). Nasal cancer in nickel workers. Histopathological findings and nickel concentrations in the nasal mucosa of nickel workers, and a short review of chromium and arsenic. In *Nasal Tumors in Animals and Man Vol. II (1983)* (p. 33-54). CRC Press.
- Thut, G., Schultz, W., Roelcke, U., Nienhusmeier, M., Missimer, J., Maguire, R. P., & Leenders, K. L. (1997). Activation of the human brain by monetary reward. *Neuroreport*, 8(5), 1225-1228.
- Trojanowski, J. Q., Gonatas, J. O., & Gonatas, N. K. (1981). Conjugates of horseradish peroxidase (HRP) with cholera toxin and wheat germ agglutinin are superior to free HRP as orthogradely transported markers. *Brain Research*, 223(2), 381-385.
- Uecker, F. C., Olze, H., Kunte, H., Gerz, C., Göktas, Ö., Harms, L., & Schmidt, F. A. (2017). Longitudinal Testing of Olfactory and Gustatory Function in Patients with Multiple Sclerosis. *PLOS ONE*, 12(1), e0170492. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170492>
- Utevsky, A. V., Smith, D. V., & Huettel, S. A. (2014). Precuneus is a functional core of the default-mode network. *Journal of Neuroscience*, 34(3), 932-940.

- Vallabhajosula, S., Zimmerman, R. E., Picard, M., Stritzke, P., Mena, I., Hellman, R. S., ... Goldsmith, S. J. (1989). Technetium-99m ECD : A new brain imaging agent: in vivo kinetics and biodistribution studies in normal human subjects. *J Nucl Med*, 30(5), 599–604.
- van Dyck, C. H., Lin, C. H., Smith, E. O., Wisniewski, G., Cellar, J., Robinson, R., ... Hoffer, P. B. (1996). *Comparison of Technetium-99m-HMPAO and Technetium-99m-ECD Cerebral SPECT Images in Alzheimer's Disease*. 8.
- Varrone, A., Pagani, M., Salvatore, E., Salmaso, D., Sansone, V., Amboni, M., ... Barone, P. (2007). Identification by [99m Tc] ECD SPECT of anterior cingulate hypoperfusion in progressive supranuclear palsy, in comparison with Parkinson's disease. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 34(7), 1071–1081.
- Viana, F. (2011). Chemosensory Properties of the Trigeminal System. *ACS Chemical Neuroscience*, 2(1), 38-50. <https://doi.org/10.1021/cn100102c>
- Walovitch, R. C., Hill, T. C., Garrity, S. T., Cheesman, E. H., Burgess, B. A., O'Leary, D. H., ... Williams, S. J. (1989). Characterization of technetium-99m-L, L-ECD for brain perfusion imaging, Part 1 : Pharmacology of technetium-99m ECD in nonhuman primates. *Journal of Nuclear Medicine*, 30(11), 1892–1901.
- Wang, C. M., Narahashi, T., & Fukami, J. (1975). Mechanism of neuromuscular block by chlordimeform. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 5(2), 119–125.
- Weber, S. T., & Heuberger, E. (2008). The Impact of Natural Odors on Affective States in Humans. *Chemical Senses*, 33(5), 441-447. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjn011>
- Weiss, S. R., & Post, R. M. (1994). Caveats in the use of the kindling model of affective disorders. *Toxicology and Industrial Health*, 10(4-5), 421-447.
- Werner, S., & Nies, E. (2018). Olfactory dysfunction revisited: a reappraisal of work-related olfactory dysfunction caused by chemicals. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s12995-018-0209-6>
- Wilson, D. A., & Sullivan, R. M. (2011). Cortical Processing of Odor Objects. *Neuron*, 72(4), 506-519. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.10.027>
- Wilson, D. A. (2009). Olfaction as a model system for the neurobiology of mammalian short-term habituation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92(2), 199-205. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.07.010>
- Winder, C. (2002). Mechanisms of multiple chemical sensitivity. *Toxicology Letters*, 128(1-3), 85-97. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(01\)00536-7](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(01)00536-7)
- Witthöft, M., Gerlach, A. L., & Bailer, J. (2006). Selective attention, memory bias, and symptom perception in idiopathic environmental intolerance and somatoform disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 115(3), 397-407. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.115.3.397>
- Witthöft, M., & Hiller, W. (2010). Psychological approaches to origins and treatments of somatoform disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, 6, 257–283.
- Witthöft, M., Rist, F., & 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>

- Witthöft, M., Rist, F., & Bailer, J. (2009). Abnormalities in cognitive-emotional information processing in idiopathic environmental intolerance and somatoform disorders. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 40(1), 70-84. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2008.04.002>
- Wolf, M., Morren, G., Haensse, D., Karen, T., Wolf, U., Fauchere, J.-C., & Bucher, H. U. (2008). Near infrared spectroscopy to study the brain : An overview. *Opto-Electronics Review*, 16. <https://doi.org/10.2478/s11772-008-0042-z>
- Yamaguchi, M. (2017). Functional Sub-Circuits of the Olfactory System Viewed from the Olfactory Bulb and the Olfactory Tubercle. *Frontiers in Neuroanatomy*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00033>
- Yang, T. T., Simmons, A. N., Matthews, S. C., Tapert, S. F., Frank, G. K., Bischoff-Grethe, A., ... Paulus, M. P. (2009). Adolescent subgenual anterior cingulate activity is related to harm avoidance. *Neuroreport*, 20(1), 19.
- Yeshurun, Y., Lapid, H., Dudai, Y., & Sobel, N. (2009). The privileged brain representation of first olfactory associations. *Current Biology*, 19(21), 1869–1874.
- Yeshurun, Y., & Sobel, N. (2010). An Odor is Not Worth a Thousand Words: From Multidimensional Odors to Unidimensional Odor Objects. *Annual Review of Psychology*, 61(1), 219-241. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.60.110707.163639>
- Yim, G. K. W., Holsapple, M. P., Pfister, W. R., & Hollingworth, R. M. (1978). Prostaglandin synthesis inhibited by formamidine pesticides. *Life sciences*, 23(25), 2509–2515.
- Yoshihara, Y. (2002). Visualizing selective neural pathways with WGA transgene: combination of neuroanatomy with gene technology. *Neuroscience Research*, 44(2), 133-140. [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(02\)00130-X](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(02)00130-X)
- Zald, D. H., & Pardo, J. V. (1997). Emotion, olfaction, and the human amygdala: Amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(8), 4119-4124. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.8.4119>
- Zald, David H., & Pardo, J. V. (2000). Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. *International Journal of Psychophysiology*, 36(2), 165–181.
- Zald, D. H., Mattson, D. L., & Pardo, J. V. (2002). Brain activity in ventromedial prefrontal cortex correlates with individual differences in negative affect. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(4), 2450-2454. <https://doi.org/10.1073/pnas.042457199>
- Zald, D. H. (2009). Orbitofrontal Cortex Contributions to Food Selection and Decision Making. *Annals of Behavioral Medicine*, 38(S1), 18-24. <https://doi.org/10.1007/s12160-009-9117-4>
- Zald, D. H., & Kim, S. W. (1996a). Anatomy and function of the orbital frontal cortex, I : Anatomy, neurocircuitry; and obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 8(2), 125-138. <https://doi.org/10.1176/jnp.8.2.125>
- Zald, D. H., & Kim, S. W. (1996b). Anatomy and function of the orbital frontal cortex, II : Function and relevance to obsessive-compulsive disorder. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*.

- Zanderigo, F., Pantazatos, S., Rubin-Falcone, H., Ogden, R. T., Chhetry, B. T., Sullivan, G., ... Mann, J. J. (2018). In vivo relationship between serotonin 1A receptor binding and gray matter volume in the healthy brain and in major depressive disorder. *Brain Structure & Function*, 223(6), 2609-2625. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1649-6>
- Zatorre, R. J., & Jones-Gotman, M. (1991). Human olfactory discrimination after unilateral frontal or temporal lobectomy. *Brain*, 114(1), 71-84.
- Zatorre, R. J., Jones-Gotman, M., Evans, A. C., & Meyer, E. (1992). Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature*, 360(6402), 339-340. <https://doi.org/10.1038/360339a0>
- Zatorre, Robert J., Jones-Gotman, M., & Rouby, C. (2000). Neural mechanisms involved in odor pleasantness and intensity judgments: *NeuroReport*, 11(12), 2711-2716. <https://doi.org/10.1097/00001756-200008210-00021>
- Zatorre, r. J., & jones-gotman, m. (1991). Human olfactory discrimination after unilateral frontal or temporal lobectomy. *Brain*, 114(1), 71-84.
- Zelano, C., Montag, J., Johnson, B., Khan, R., & Sobel, N. (2007). Dissociated Representations of Irritation and Valence in Human Primary Olfactory Cortex. *Journal of Neurophysiology*, 97(3), 1969-1976. <https://doi.org/10.1152/jn.01122.2006>
- Zelano, C., Montag, J., Khan, R., & Sobel, N. (2009). A specialized odor memory buffer in primary olfactory cortex. *PloS One*, 4(3), e4965. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004965>
- Zhang, S., & Li, C. R. (2012). Functional connectivity mapping of the human precuneus by resting state fMRI. *NeuroImage*, 59(4), 3548-3562. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.023>
- Zhuang, X., Gross, C., Santarelli, L., Compan, V., Trillat, A. C., & Hen, R. (1999). *Altered emotional states in knockout mice lacking 5-HT1A or 5-HT1B receptors. Neuropsychopharmacology*, 21 (Suppl, 2), 52S-60S.

Annexe 1

Description des diverses techniques d'imagerie fonctionnelle

Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)

Cette technique a été utilisée dans l'étude menée par Andersson *et al.* (2014). L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle est une technique non invasive qui repose sur la mesure du signal BOLD. Le signal BOLD (de l'anglais *Blood-Oxygen-Level Dependent*, « dépendant du niveau d'oxygène sanguin ») est le signal qui reflète avec une bonne précision l'activité neuronale sous-jacente aux vaisseaux sanguins qui alimentent les structures du cerveau, à la fois en temps et en amplitude. Ogawa et Lee (1990) ont expliqué le BOLD-fMRI et démontraient que l'IRM pouvait être utilisée pour visualiser les propriétés magnétiques changeantes de l'hémoglobine lorsqu'elle se liait et libérait de l'oxygène. Ce signal BOLD est à la base de presque toutes les études IRMf réalisées à ce jour (Logothetis *et al.*, 2001). L'IRMf ne mesure pas directement l'activité neuronale, mais les modifications du signal IRM local associées aux modifications de la concentration en désoxyhémoglobine tissulaire locale. Ces modifications de la concentration en désoxyhémoglobine résultent de modifications de la consommation locale d'oxygène et du débit sanguin, ces deux facteurs étant couplés au taux métabolique local, qui est à son tour couplé à l'activité neurale locale. La chaîne d'événements commençant par une activité neuronale accrue et se terminant par la réponse IRMf dure quelques secondes : après l'augmentation d'activité neuronale, le signal BOLD augmente avec un délai d'environ deux secondes et atteint un plateau au bout de 7 à 10 secondes. Cette technique permet donc d'enregistrer en temps réel (à la milliseconde près) les modifications de la consommation locale d'oxygène et du débit sanguin dans des petites zones du cerveau en activité et de construire, à l'aide d'ordinateurs, des images à deux et à trois dimensions avec une résolution spatiale de l'ordre de 1 à 3 mm dépendant de la puissance du champ magnétique utilisé par l'appareil (Logothetis *et al.*, 2001).

Avec la puissance magnétique des appareils IRMf disponibles aujourd'hui (3 à 9 teslas), il est possible, lors d'une stimulation, de mesurer d'infimes variations de l'activité neuronale dans toutes les régions du cerveau par rapport au niveau de base.

Avantage et désavantage de l'IRMf

L'innocuité de l'IRMf permet son utilisation répétée chez l'humain et, en particulier, chez les sujets sains et les enfants. La validité des résultats de l'IRMf a été confirmée par des méthodes plus invasives chez l'animal et certains patients. Un autre avantage important est que le même appareil fournit à la fois une image structurelle et une image fonctionnelle du même cerveau, facilitant ainsi les correspondances anatomo-fonctionnelles *in vivo*. Ainsi, il est possible, par cette méthode, de connaître avec une grande précision quelles régions du cerveau sont spécialement actives lors d'une tâche donnée. Il est ainsi possible de comparer une série d'images anatomo-fonctionnelles du cerveau avant et durant la réalisation d'une tâche particulière. Grossièrement, la soustraction des intensités des deux séries d'images permet de mettre en évidence une ou plusieurs zones impliquées dans cette tâche sous la forme d'un signal devenant intense (ou, à l'inverse, diminuant d'intensité). Le temps d'enregistrement peut être aussi court que 40 millisecondes (ms), et la résolution est de l'ordre du millimètre. Des séries d'enregistrement de quatre images par seconde du cerveau permettent de suivre le déplacement de l'activité neuronale dans le cerveau au cours d'une tâche complexe (Andreelli et Mosbah, 2014).

Puisque la prise de la mesure de la variation de l'oxygène de l'hémoglobine du sang est très rapide, cette technique permet, au cours de la réalisation d'une expérience, de mesurer l'activité neuronale durant l'exposition à l'air libre et celle à divers stimuli en quelques dizaines de secondes (Levy *et al.*, 1998; Andersson *et al.*, 2014). Ceci devient possible grâce à l'utilisation d'un olfactomètre dynamique qui permet d'alterner rapidement entre un stimulus d'air ambiant et divers stimuli odorants. C'est

évidemment un grand avantage de pouvoir comparer les données de mesures de l'activité neuronale d'un sujet durant l'exposition à l'air libre avec celles prises lors de l'exposition à divers stimuli (olfactif, trigéminal ou bimodal), qui ont été prélevées au cours d'une même séance.

Cette technique a le désavantage de ne pas permettre la mesure de l'activité dans le bulbe olfactif à cause de la présence de l'air dans le sinus ethmoïdal. Certains auteurs mentionnent que le bruit que l'appareil émet pourrait être dérangent pour certains participants.

Tomographie par émission de positrons (TEP)

La TEP est une technique qui repose sur le principe de la scintigraphie¹⁴⁹ et qui permet d'effectuer des images ainsi que des reconstructions en trois dimensions d'organes et de tissus de l'organisme. La TEP permet de mesurer différents aspects de la physiologie des fonctions cérébrales en fonction du type de traceur radioactif utilisé. Le débit et le volume sanguin peuvent être mesurés par TEP dans le contexte des variations hémodynamiques associées à l'activité neuronale. Le métabolisme glucidique, la synthèse des protéines et la distribution des récepteurs sont également des exemples de fonctions étudiées par la TEP.

Comme son nom l'indique, la tomographie par émission de positrons utilise comme traceurs des radioéléments bêta-plus, émetteurs d'électrons positifs ou positrons. L'examen consiste à administrer au patient un traceur radioactif (un isotope radioactif), choisi en fonction de sa capacité à suivre un métabolisme ou à fournir un diagnostic sur le fonctionnement d'un organe donné. Le traceur peut être un atome radioactif seul (ex. : le tritium ou le ³H qui remplace l'hydrogène) ou une molécule marquée (un isotope radioactif ou un traceur radioactif est incorporé dans une molécule dont le parcours, l'activité et le métabolisme ou la position sont observés). La molécule dans laquelle un traceur radioactif est incorporé est appelée « marqueur radioactif ». Les radioéléments émetteurs de positrons sont des isotopes d'éléments chimiques légers et abondants dans la matière vivante – tritium (³H), oxygène-15 (¹⁵O), carbone-11 (¹¹C), azote-13 (¹³N), etc., ou des halogènes – fluor-18 (¹⁸F) et brome-76 (⁷⁶Br), facilement incorporables à des molécules organiques. Après un court parcours dans l'organisme, les positrons disparaissent en émettant deux rayons gamma dos à dos simultanément. La détection des deux rayons gamma par des capteurs externes permet de localiser la zone d'émission où l'atome s'est fixé. Un logiciel dresse ensuite une carte de la fixation de ces atomes radioactifs dans le sang, les tissus ou les cellules (selon le marqueur) pour les présenter en image à deux ou à trois dimensions. Pour chaque sujet, les images obtenues avec la TEP fonctionnelle sont superposées et intégrées aux images structurelles anatomiques réalisées à l'aide de la résonance magnétique (IRM). En fonction de la molécule marquée radioactivement, cette méthode permet de mettre en évidence différents paramètres : le débit sanguin, la consommation d'énergie (glucose), la synthèse d'un neurotransmetteur qui reflète l'activité cérébrale, l'affinité d'un récepteur pour son médiateur, etc.

Une molécule aussi simple que l'eau, marquée à l'oxygène-15 (¹⁵O-H₂O), permet de cartographier l'irrigation sanguine des diverses structures du cerveau (le débit sanguin). C'est ce marqueur qui a été utilisé dans l'étude de Hillert *et al.* (2007) – Voir le tableau 3. Raichle *et al.* (1983a, 1983b) ont étudié la précision de la mesure du flux sanguin cérébral régional (FSCr) avec cette technique (¹⁵O-H₂O-TEP) en la comparant avec les résultats du débit sanguin mesuré avec une technique de traceur standard, qui utilise la détection de résidus d'un bolus ¹⁵O-H₂O injecté dans l'artère carotide interne.

¹⁴⁹ Le principe d'un examen scintigraphique repose sur l'injection au patient d'un radiopharmaceutique. Ce radiopharmaceutique se fixe sélectivement sur l'organe dont les médecins nucléaires veulent étudier le fonctionnement. On parle pour cette raison d'*imagerie fonctionnelle*.

La corrélation entre le débit sanguin mesuré dans le même hémisphère cérébral et les deux techniques était excellente.

Un analogue du glucose, la molécule fluorodésoxyglucose (FDG) marquée au fluor 18 (^{18}F -FDG), est utilisé pour étudier la consommation d'énergie par les tissus ou les organes. Dans la molécule FDG, le fluor 18, soit le radionucléide émetteur de positrons, est substitué au groupe hydroxyle normal en position C-2 dans la molécule de glucose. Ainsi, de la molécule de glucose $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_6$, est produite la molécule $\text{C}_6\text{H}_{11}^{18}\text{FO}_5$ (^{18}F -FDG) : l'absorption de ^{18}F -FDG par les tissus est un marqueur de l'absorption de glucose par les tissus, laquelle est à son tour étroitement liée à certains types de métabolisme tissulaire. Après injection de ^{18}F -FDG chez un patient, un TEP scan peut former des images bidimensionnelles ou tridimensionnelles de la distribution du ^{18}F -FDG dans le corps. Le marqueur radioactif ^{18}F -FDG a été utilisé par Chiaravalloti *et al.* (2015) et Alessandrini *et al.* (2015).

Dans l'étude de Hillert *et al.* (2013), le carbone-11 (^{11}C) a été incorporé à la molécule WAY-100635, un antagoniste silencieux (sans interférence avec la sérotonine) des récepteurs de la sérotonine 5-HT_{1A}. La molécule obtenue, la [^{11}C]-WAY-100635, est un excellent marqueur de l'affinité du récepteur 5-HT_{1A}. Cette étude sera analysée dans la section suivante.

Analyse et commentaires sur la technique TEP

La particularité des traceurs radioactifs utilisés dans ces études avec la technique TEP est que la vitesse de dégradation varie d'un traceur à un autre. Ce qui implique que les molécules couplées à ces traceurs s'élimineront hors de l'organisme à la même vitesse que le traceur radioactif associé. Les demi-vies des traceurs ^{15}O , ^{11}C et ^{18}F étant respectivement de 2, de 21 et de 110 minutes, conséquemment celles des marqueurs H_2^{15}O , ^{18}FDG et [^{11}C]-WAY-100635 seront les mêmes.

La demi-vie du radioélément a des conséquences sur le protocole utilisé pour réaliser les études. Par exemple, la technique TEP a une résolution spatiale et temporelle à peu près similaire à celle obtenue avec la technique IRMf pour la mesure d'un phénomène rapide comme le débit sanguin régional. Ceci implique qu'à l'instar de la technologie IRMf la technique TEP fonctionnelle permet de mesurer les changements du débit sanguin régional durant l'exposition à l'air libre et celle à divers stimuli au cours d'une même séance en utilisant le marqueur H_2^{15}O (demi-vie de dégradation de 2 minutes).

Ceci suggère a priori qu'une étude réalisée avec les mêmes sujets et dans les mêmes conditions (même odorants, même concentration), l'IRMf et le ^{15}O - H_2O -TEP respectivement utilisés par Andersson *et al.* (2014) et Hillert *et al.* (2007), donnerait des résultats assez similaires. Il faut toutefois noter que les changements mesurés avec la technique ^{15}O - H_2O -TEP (Hillert *et al.*, 2007) reflètent la variation du débit sanguin dans le tissu nerveux irrigué, mais contrairement à l'IRMf (Andersson *et al.* (2014), elle ne fournit pas d'information sur l'utilisation de l'oxygène par le tissu nerveux. Gusnard et Raichle (2001) ont démontré que la quantité d'oxygène utilisée par le tissu cérébral est bien inférieure à celle disponible dans le sang. Considérant cette information, il est difficile de déterminer l'impact de la variation du débit sur la précision de la mesure du changement obtenu avec la technique TEP par rapport à l'impact obtenu avec l'IRMf. Est-ce que l'oxygène utilisé est toujours proportionnel au débit sanguin, autrement dit, est-ce que le débit sanguin représente vraiment l'activité métabolique du neurone? D'autres facteurs peuvent aussi entraîner des variations de mesures entre les deux techniques comme la puissance de l'appareil IRM (en tesla), la dose de radioactifs (^{15}O) utilisée en TEP, les odorants testés, les concentrations de ces odorants, etc.

Avec la molécule ^{18}F FDG, pour s'assurer de l'élimination totale du radioélément entre deux séances, il faut au moins un délai de 24 heures entre les deux mesures : celle de l'activité cérébrale de base et celle de l'activité pendant l'exposition aux odorants. Ceci permet de comparer l'activité des

structures cérébrales à l'état de base (air libre sans odorant) avec celle mesurée en étant exposé à divers odorants sans interférence entre les deux expériences. Dans les études de Chiaravalloti *et al.* (2015) et d'Alessandrini *et al.* (2015), la mesure de l'activité cérébrale à l'état de base a été réalisée un mois avant celle effectuée durant l'exposition à un odorant olfactif, la vanilline.

Cependant, puisque la consommation par les cellules du glucose contenu dans la molécule ^{18}F FDG prend quelques minutes, le temps écoulé entre l'injection du marqueur et la prise de mesure du TEP par ces deux équipes de chercheurs était de 30 minutes postinjection, dont 24 minutes après la fin de l'exposition à l'odorant. Cette façon de faire est un protocole normalisé, largement connu et disponible dans les milieux cliniques où il est utilisé lors des examens en oncologie pour la détection des métastases. Son utilisation favorise la reproductibilité des études.

L'équipe de recherche d'Ito *et al.* (1978), qui a étudiée le mécanisme d'action de la FDG, conclut que la distribution de ^{18}F FDG est un bon reflet de la distribution de l'absorption du glucose dans tout le corps au moment de l'injection intra-veineuse et de la phosphorylation de la FDG par les cellules dans le corps. Par conséquent, selon eux, après l'injection de ^{18}F -FDG dans le sang d'une personne, un scanner TEP peut former des images bidimensionnelles ou tridimensionnelles qui reflètent la distribution du ^{18}F FDG dans tout le corps juste après son injection, incluant le cerveau.

Il faut préciser qu'à cause des demi-vies relativement courtes des radioéléments bêta-plus utilisées avec la technique TEP, les isotopes radioactifs bêta-plus n'existent pas à l'état naturel. Pour produire ces isotopes, il faut pouvoir se servir d'un cyclotron (petit accélérateur) et d'un laboratoire possédant des installations lourdes de radiochimie permettant d'extraire lesdits isotopes sur place. Ces isotopes sont donc à consommer très près de leur lieu de production.

Tomographie par émission monophotonique (TEMP)

La TEMP (traduit de l'anglais : *Single Photon Emission Computed Tomography*, en abrégé SPECT), à l'instar de la technique TEP, est également une technique qui repose sur le principe de la scintigraphie et qui permet d'effectuer des images ainsi que des reconstructions d'organes et de leur métabolisme en trois dimensions, à l'aide d'un ensemble de caméras gamma tournant autour du patient. Le principe de la TEMP est assez proche de celui de la tomographie par émission de positrons (TEP), dans le sens où il s'agit également d'une tomographie d'émission utilisant un radiopharmaceutique. C'est une technique beaucoup plus simple et moins coûteuse que les techniques IRMf et la TEP. Contrairement à la tomographie par émission de positrons (TEP) qui émet deux photons dos à dos en même temps, l'imagerie TEMP, dont les radioactifs émettent un seul photon, est largement disponible et peut être réalisée dans n'importe quel service médical ou laboratoire disposant d'une caméra gamma rotative.

La TEMP est une technique fonctionnelle introduite à la fin des années 1980 pour l'étude du débit sanguin cérébral régional (DSCr¹⁵⁰). En clinique, elle est complémentaire à la tomographie par ordinateur (CT Scan) et à l'imagerie par résonance magnétique conventionnelle (McArthur *et al.*, 2010). Elle peut fournir des images fonctionnelles du cerveau après l'inhalation ou l'injection de l'une des séries de radiopharmaceutiques qui franchissent la barrière hémato-encéphalique (BHE) et se distribue en fonction de la perfusion cérébrale ou de la densité cellulaire. Les applications cliniques de la TEMP sont nombreuses : elle est importante en médecine nucléaire, en particulier dans l'étude et le diagnostic des maladies vasculaires cérébrales, des démences, de l'épilepsie, des traumatismes crâniens, des tumeurs bénignes et malignes du cerveau, des troubles du mouvement, des troubles

¹⁵⁰ Traduit de l'anglais *Regional Cerebral Blood Flow* (rCBF).

obsessionnels-compulsifs, le syndrome de Gilles de la Tourette, la schizophrénie, la dépression, le trouble panique et l'abus de drogues (Van Dyck *et al.*, 1996; Camargo, 2000; Chang *et al.*, 2002; Varronne *et al.*, 2007; McArthur *et al.*, 2011).

Plusieurs produits radiopharmaceutiques sont disponibles dans le commerce pour l'étude de la perfusion cérébrale avec la TEMP. Le choix du produit radiopharmaceutique est important, car le comportement pharmacocinétique du composé et les caractéristiques physiques des isotopes influencent les aspects techniques.

Pour quantifier le DSCr (mL/min/100 g de tissu) au moyen de la TEMP, le gaz diffusible ^{133}Xe est le meilleur choix en radiopharmaceutique. En mesurant le lavage cérébral du ^{133}Xe inhalé, on obtient une valeur absolue du DSCr. Pour cette raison, le ^{133}Xe SPECT a été considéré comme un standard pour la quantification du DSCr. En mesurant le lavage cérébral du ^{133}Xe inhalé, on obtient une valeur absolue de rCBF. Pour cette raison, le ^{133}Xe SPECT a été considéré comme un standard pour la quantification du rCBF (Catafau, 2001). Cependant, ce produit radiopharmaceutique présente plusieurs limitations qui ont ralenti son utilisation en pratique clinique. Premièrement, en raison de la clairance rapide du ^{133}Xe , le temps d'acquisition court (environ 5 min lors de l'inhalation du gaz ^{133}Xe) nécessite une instrumentation TEMP dynamique, qui fournit des images TEMP de haute sensibilité, mais de faible résolution.

D'autres traceurs TEMP, administrés par voie intraveineuse, les amines marquées au ^{123}I -IMP, les composés marqués au technétium-99, l'hexaméthylpropylène amine oxime ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO) et l'éthylcystéinate dimère ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD), permettent également d'étudier le DSCr. Ils offrent, après une injection, des images TEMP à plus haute résolution à l'aide de caméras gamma rotatives conventionnelles. Ces traceurs ont été mieux acceptés, bien qu'ils ne permettent que des estimations quantitatives du débit sanguin à travers les taux d'absorption de traceurs.

+ Il faut noter que l'équipe d'Orriols *et al.* (2009) ont utilisé le marqueur $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD avec la TEMP dans leur étude en lien avec le syndrome SCM.

Les caractéristiques biologiques et pharmacocinétiques des marqueurs $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO et $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD ont été étudiées chez le singe par Walovitch *et al.* (1989) et chez l'humain en santé par Devous *et al.* (1995) et Vallabhajosula *et al.* (1989). Le résultat de leur analyse est le suivant :

- Les molécules HMPAO et ECD sont des molécules de petites tailles, lipophiles et considérées comme neutres pour leur innocuité. Elles ont la capacité de franchir rapidement la barrière hémato-encéphalique intacte.
- Les molécules HMPAO et ECD se distribuent rapidement dans le cerveau proportionnellement au débit sanguin régional et atteignent un plafond du compte radioactif dans les différentes régions du cerveau après environ une minute. Ce plafond est ensuite maintenu presque constamment pendant plus de 2 heures.
- Le rapport « matière grise sur matière blanche » est de l'ordre de 4-5 pour 1 et reste également constant.
- Environ 6,2 % de la charge corporelle du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se trouve dans le cerveau en moins de 5 minutes et 4 heures postinjection, la charge cérébrale en $^{99\text{m}}\text{Tc}$ est d'environ 5,2 %.
- Dans le sang et dans les organes ainsi que dans les tissus à l'extérieur du cerveau, le marqueur est rapidement métabolisé et éliminé hors de l'organisme par voie urinaire et hépatobiliaire. Le

métabolite ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, donc pas de nouveau transfert de ^{99m}Tc au cerveau.

- Une minute postinjection, il ne reste que 10 % de sa concentration initiale dans le sang à cause de la distribution dans les lipides de tous les tissus du corps, alors qu'une heure postinjection, plus de 50 % de la charge corporelle est déjà éliminée dans l'urine et les fécès.
- En revanche, la demi-vie d'élimination du Tc dans le cerveau est de 42,3 heures.
- Cette rétention du radioélément ^{99m}Tc dans le cerveau, avec une distribution régionale fixe, dure pendant une période suffisamment longue pour permettre l'acquisition d'images, avec l'appareil TEMP, de l'absorption régionale correspondant au moment de l'injection intraveineuse (IV) du marqueur. La durée d'acquisition de l'image est de 20 à 30 min.

Analyse et commentaires sur la technique TEMP

Ces résultats montrent que la fonction d'entrée du cerveau était négligeable quelques minutes après l'injection du traceur et qu'aucune absorption supplémentaire de ^{99m}Tc ECD par le cerveau n'était possible. En effet, après quelques minutes postinjection, la quantité de ^{99m}Tc absorbée par le cerveau ne peut pratiquement plus varier. Par conséquent, l'élimination rapide de la charge de ^{99m}Tc -ECD ou de ^{99m}Tc -HMPAO présent en dehors du cerveau et le taux d'absorption élevé de la matière grise cérébrale par rapport à la substance blanche permettent d'obtenir une bonne définition de l'image avec ces deux marqueurs.

Payne *et al.* (1996) ont comparé les mesures du débit sanguin cérébral obtenues avec le ^{99m}Tc -HMPAO avec le Xenon-133. Ils ont observé une très forte corrélation.

En clinique, la propriété d'absorption rapide et de stabilité prolongée du marqueur dans le cerveau permet d'obtenir des images dites figées (ou prises de vues) et rend les études TEMP d'intervention postaccidents vasculaires ou de diagnostic de la zone impliquée dans une crise épileptique réalisables. Ainsi, grâce à cette cinétique, le traceur est injecté pendant que le sujet exécute une tâche spécifique, mais les images TEMP reflètent la distribution de la DSCr au moment de l'injection, indépendamment du moment choisi pour l'acquisition de TEMP (Catafau, 2001).

Évidemment, cette propriété s'applique au domaine de la recherche dans l'évaluation de l'impact de l'exposition à divers stimuli extérieurs sur le cerveau. En conséquence, dans une expérience comme celle d'Orriols *et al.* (2009), étant donné que le marqueur radioactif est emprisonné de façon stable dans les cellules du cerveau pendant plus de 2 heures postinjection, si le marqueur (^{99m}Tc -ECD) est injecté durant l'exposition à des stimuli olfactifs et trigéminaux avec divers odorants, même si l'acquisition des données avec l'appareil TEMP débute de 15 à 30 minutes après l'injection du marqueur radioactif, les images obtenues représenteront la distribution du débit régional au moment de l'injection. Quoique la cinétique des deux marqueurs ^{99m}Tc -HMPAO et ^{99m}Tc -ECD est similaire, van Dyck *et al.* (1996) indiquent que l'image obtenue avec le ^{99m}Tc -ECD est plus précise qu'avec le ^{99m}Tc -HMPAO.

Il faut noter que, selon Lassen *et al.* (1988) et Friberg *et al.* (1988), un débit sanguin élevé peut être sous-estimé, et un débit sanguin faible peut être surestimé avec les deux marqueurs ^{99m}Tc -HMPAO et ^{99m}Tc -ECD. Ils expliquent ce phénomène comme suit : bien que les molécules HMPAO et ECD soient distribués proportionnellement à rCBF, leur rétention n'est pas complètement linéaire avec rCBF en raison d'une rétrodiffusion initiale qui se produit durant leur absorption par les cellules du cerveau lors de la première minute postinjection.

Spectroscopie proche infrarouge (SPIR)

Les premières études fonctionnelles de spectroscopie proche infrarouge chez des personnes en santé n'ont eu lieu qu'au début des années 1990 (Ferrari et Quaresima, 2012).

La spectroscopie proche infrarouge (SPIR), souvent désignée par son sigle anglais NIRS (*Near-Infrared Spectroscopy*), est une technique optique qui permet de mesurer l'oxygénation du sang dans le cerveau. C'est une mesure métabolique indirecte de l'activité neuronale. Elle fonctionne en émettant une lumière dans la partie infrarouge du spectre (700-1 000 nm) à travers le crâne dans une faible zone du cerveau et en détectant des changements relatifs des concentrations en oxyhémoglobine (oxyHb) et déoxyhémoglobine (déoxyHb). En théorie, ces changements reflètent les modifications en temps réel de l'activité des neurones. En utilisant plusieurs capteurs optiques (optodes), deux techniques différentes ont été développées :

- La topographie optique : Les systèmes de topographie recueillent un échantillonnage à deux dimensions à partir de la surface du cortex. Dans les systèmes de topographie, les optodes sont placées à une certaine distance les unes des autres et forment ainsi les canaux.
- La tomographie optique : Cette technique permet une reconstruction en trois dimensions de la réponse hémodynamique cérébrale. Une matrice dense de sources et de détecteurs sont placés sur la surface entière du scalp dans le but de générer des coupes transversales et des reconstructions 3D du cerveau en utilisant des algorithmes mathématiques puissants et complexes. Cette dernière technique est utilisée le plus souvent dans un but clinique chez les nouveau-nés (Ferrari *et al.*, 2004).

+ Dans leurs études portant sur l'hypothèse olfactive du syndrome de SCM, Azuma *et al.* (2013, 2015, 2016) ont utilisé la technique de topographie optique à deux dimensions.

La figure 13 présente la position de deux optodes placées sur la surface du crâne avec la technique de topographie optique. L'optode source émet une lumière infrarouge et l'optode détectrice mesure les changements relatifs du rapport des concentrations de l'oxyhémoglobine – oxyHb sur celui de la déoxyhémoglobine – déoxyHb (Eda *et al.*, 2013). Les signaux détectés sont présentés sous forme de tracés du taux de variations des concentrations oxyHb/déoxyHb en fonction du temps dans la zone du néocortex située entre les deux optodes sous le crâne (Wolf *et al.*, 2008). De plus, avec cette technique, en plaçant sous forme de treillis à deux dimensions, un réseau de plusieurs paires d'optodes émettrices de lumière infrarouge activées séquentiellement et d'optodes détectrices des changements relatifs des concentrations en oxyHb et en déoxyHb, il est possible d'obtenir une image à deux dimensions de la variation de l'intensité de l'activité neuronale produite sous l'ensemble de ce réseau. La variation de l'intensité est représentée sous la forme d'ombres avec des variations de couleurs plus ou moins intenses, réparties sur la surface couverte par le réseau de paires d'optodes (voir Azuma *et al.*, 2013, 2015 et 2016).

La résolution temporelle rapide (de l'ordre de la msec) de la SPIR permet la mesure des changements en temps réel de l'activité des neurones situés dans la zone du néocortex entre les deux électrodes. Il faut rappeler que le métabolisme des neurones prend quelques secondes en réponse à une demande d'activités cérébrales. Cette technique explore seulement les zones du cerveau situées à quelques centimètres de profondeur sous la surface du crâne (voir la figure 1).

Figure1 Représentation schématique de la lumière infrarouge rapprochée traversant le crâne et atteignant le néocortex en surface

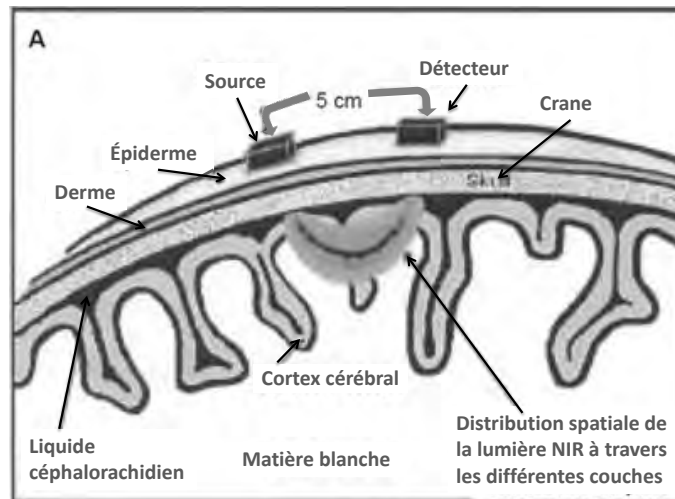


Image tirée et traduite de Ferrari *et al.* (2004).

La distance de séparation source-détecteur repose sur le couplage d'un émetteur (source) et d'un détecteur de lumière, placés à distance constante, et chaque paire forme ainsi un canal. La distance entre les sources et les détecteurs a un impact considérable sur la profondeur de pénétration de la lumière dans le cortex. Plus un détecteur est éloigné de la source, plus la lumière qu'il recueillera aura traversé une grande distance dans le cortex, sondant ainsi des couches corticales plus profondes. Une plus grande pénétration signifie que la réponse neuronale mesurée contribue plus au signal et que les structures explorées sont plus éloignées de la surface du cortex. Une séparation source-détecteur assez grande est donc nécessaire pour assurer une pénétration suffisante qui permet d'obtenir une mesure corticale et non une mesure des tissus de surface (derme, épiderme, crâne).

Cependant, l'augmentation de cette distance a pour effet de diminuer la résolution spatiale de la mesure, d'une part, car moins de canaux peuvent être placés sur la tête, et, d'autre part, cela diminue le ratio signal/bruit et peut masquer l'effet de la stimulation expérimentale. Il faut ajouter que la distance optimale de séparation peut varier selon l'intensité des sources lumineuses et l'aire corticale investiguée (Ferrari *et al.*, 2004; Wolf *et al.*, 2008).

Avantages

- Aucun champ magnétique, ni onde radiofréquence, ni injection de traceur ou de substance radioactive dans le sang ne sont utilisés, ce qui en fait un outil sans risque (Ferrari *et al.*, 2004). La réponse hémodynamique est mesurée à la surface du crâne, de façon totalement non invasive et silencieuse, par la simple émission de lumière traversant différentes couches de tissus biologiques (peau, crâne, liquide céphalo-rachidien, etc.) avant d'atteindre le cortex.
- La mesure conjointe des changements de concentrations d'oxyHb et de déoxyHb a l'avantage de fournir des données physiologiquement pertinentes sur les corrélats métaboliques de l'activité cérébrale, puisque la somme d'oxyHb et de déoxyHb est le reflet du volume sanguin régional cérébral (VSCr) dans la zone située en surface du néocortex entre les deux électrodes.
- La résolution spatiale de la NIRS est bien supérieure à celle de l'EEG. En effet, l'EEG enregistre les courants électriques du cerveau (mesure de différence de potentiel électrique), et le problème inverse associé à la localisation des sources des potentiels électriques provenant du crâne ne permet pas une localisation précise.

- La lumière atteint des régions d'une profondeur de 3 à 5 cm chez l'adulte (incluant les cheveux, la peau, l'os du crâne et le liquide céphalo-rachidien) avec une distance de séparation source-détecteur typique de 3 cm.
- Enfin, le coût de l'appareil NIRS est proche de celui d'un appareillage EEG.

Désavantages

La limitation majeure de la NIRS est qu'elle permet exclusivement l'investigation des couches superficielles du cerveau, ce qui inclut les aires corticales cruciales pour l'étude du langage, de l'audition, de la vision, entre autres, mais exclut des structures sous-corticales telles que le télencéphale (thalamus et hypothalamus), les noyaux centraux, les structures du système limbique qui comprennent notamment les structures du système olfactif primaire, de la mémoire et de l'émotion. Elle ne constitue donc pas un outil de choix pour l'étude de l'activité liée aux systèmes olfactif et trigéminal. Toutefois, elle permet de mesurer l'activité en surface des structures impliquées dans les cortex associatifs, tels les cortex frontal, orbital et occipital. Ces structures jouent un rôle crucial dans les processus de la cognition et les processus sociaux, le contrôle central sur les zones sous-corticales, etc.

En réalité, la topographie optique n'est pas une technique d'imagerie, elle est plus proche de l'EEG et de la mesure des potentiels évoqués (*Chemosensory Event-Related Potentials* – ERP). Toutefois, contrairement à ces derniers, le tracé obtenu n'est pas une mesure de l'activité électrique du cerveau, mais une estimation indirecte de la consommation de l'oxygène en fonction du temps dans une zone du néocortex, là où des paires d'électrodes sont placées.

Annexe 2

À savoir sur la sérotonine

La sérotonine joue un rôle important dans les fonctions physiologiques telles que le sommeil, l'alimentation, le comportement sexuel, la régulation thermique, la douleur et la cognition ainsi que dans les états pathologiques comme les troubles de l'humeur, les troubles anxieux, la psychose et les troubles de la douleur (Polter et Li, 2010).

La sérotonine, aussi appelée 5-hydroxytryptamine (5-HT), est un neurotransmetteur monoamine de la famille des indolamines. Identifiée en 1946 par Vittorio Erspamer (1909-1999) dans les cellules entérochromaffines du tube digestif (Renda, 2000), elle a été isolée en 1948 par Maurice Rapport comme étant une substance vasoconstrictrice du sérum sanguin, d'où lui vient le nom de « sérotonine » (contraction des termes « sérum » et « tonique », en référence à son action sur les vaisseaux sanguins). Au niveau de l'organisme, la sérotonine est principalement trouvée dans le système nerveux central, dans la muqueuse gastro-intestinale et les plaquettes sanguines.

Dans le système nerveux central, les cellules productrices de sérotonine sont les neurones sérotoninergiques du tronc cérébral, qui sont particulièrement localisés dans le noyau du raphé. La sérotonine est produite à partir de l'acide aminé tryptophane par l'entremise d'une enzyme appelée *tryptophane hydroxylase* qui transforme le tryptophane en 5-hydroxytryptophane, qui est ensuite transformé en sérotonine par l'enzyme 5-hydroxytryptophane décarboxylase – voir la figure 3 du chapitre 7 sur l'homéostasie oxydative. La sérotonine produite de cette manière est emmagasinée dans des vésicules intracellulaires puis transportée des corps cellulaires aux terminaisons axonales qui projettent à l'ensemble du cerveau et de la moelle épinière.

La sérotonine est libérée des vésicules qui la contiennent lorsque l'activité électrique du neurone qui la produit atteint un certain seuil (potentiel d'action). Une fois libérée par le neurone présynaptique, la sérotonine peut être : 1) captée par les récepteurs d'un neurone postsynaptique pour induire une communication entre neurones; 2) recaptée par des autorécepteurs présynaptiques pour induire une signalisation dans le neurone qui l'a produite; 3) recaptée par un transporteur membranaire sélectif (SERT), ou bien 4) dégradée par des monoamines oxydases. Les antidépresseurs de type inhibiteurs de la recapture de la sérotonine agissent sur le transporteur SERT. Ce dernier possède plusieurs polymorphismes qui modulent la réponse individuelle aux antidépresseurs. (Voir le chapitre 4 – Hypothèse génétique de la SCM).

La sérotonine exerce des effets excitateurs ou inhibiteurs qui dépendent des récepteurs sur lesquels elle agit ainsi que de la localisation de ces récepteurs (ex. : présynaptique ou postsynaptique, type de neurone, région du cerveau). Ces récepteurs sont répartis en 7 groupes différents, nommés 5-HT₁ à 5-HT₇, qui comportent différents membres (ex. : 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}) selon l'analogie de leur structure. En particulier, le récepteur 5-HT_{1A} examiné dans l'étude de Hillert *et al.* 2013 est un récepteur sérotoninergique impliqué dans la régulation de l'humeur. Ce récepteur est fortement exprimé dans différentes régions du système limbique, incluant l'hippocampe et l'amygdale, et dans la région du cortex préfrontal (Garcia-Garcia *et al.*, 2014).

Les mécanismes d'action de 5-HT_{1A} sont extrêmement complexes, dépendamment de la localisation, des récepteurs en présynaptique ou postsynaptique, du type de neurone qui les exprime et de la région du cerveau où ils sont localisés, et ils sont largement indéterminés dans plusieurs régions du cerveau. Des données récentes chez des modèles animaux indiquent que le 5-HT_{1A} serait le principal récepteur sérotoninergique inhibiteur des neurones pyramidaux glutaminergiques et des neurones inhibiteurs libérant l'acide γ -aminobutyrique (GABA) dans le cortex préfrontal (Santana *et al.*, 2004; Kim *et al.*, 2009). En particulier, lorsque le nombre de récepteurs 5-HT_{1A} diminue, l'activité des neurones glutamatergiques augmenterait, par l'entremise d'une activation d'interneurones GABAergiques. Toutefois, les données de la littérature indiquent que, lorsque le nombre de

récepteurs 5-HT_{1A} diminue, la libération de GABA, considéré comme le neurotransmetteur de l'anxiété, augmente, et cette augmentation entraîne les symptômes d'anxiété. De plus, puisque l'activité de ces neurones GABAergiques inhibe la production de sérotonine, il en résulterait une diminution des niveaux de sérotonine dans le cerveau avec des conséquences importantes sur l'anxiété, l'humeur et la cognition (Polter et Li, 2010).

Chapitre 10

Hypothèse psychogénique

Table des matières du chapitre 10

10	Hypothèse psychogénique.....	617
10.1	Méthodologie spécifique utilisée pour la recherche sur l'étiologie psychogénique.....	617
10.2	Introduction.....	618
10.3	Outils diagnostiques.....	621
10.3.1	Différentes approches psychométriques d'évaluation psychologique.....	622
10.3.2	Types d'études.....	624
10.4	Imagerie cérébrale.....	625
10.4.1	Méthodes électromagnétiques.....	625
10.4.2	Méthodes utilisant le flux sanguin.....	627
10.5	Principaux problèmes méthodologiques notés dans les études.....	628
10.5.1	Définition de cas.....	628
10.5.2	Sélection de l'échantillon.....	630
10.5.3	Protocoles utilisés.....	631
10.5.4	Études sur l'olfaction avec tests de provocation.....	632
10.6	Théories portant sur les désordres psychologiques.....	633
10.6.1	Facteurs prédisposants.....	633
10.6.2	Comorbidité psychiatrique.....	635
10.6.3	Dépression.....	636
10.6.4	Conditionnement comportemental ou apprentissage associatif.....	636
10.6.5	Trouble somatoforme et troubles de la personnalité.....	638
10.6.6	Trouble panique et trouble phobique.....	642
10.6.7	Troubles obsessionnels-compulsifs et trouble de personnalité paranoïde.....	643
10.6.8	Système de croyances sur la maladie (<i>illness belief system</i>).....	644
10.6.9	Évaluation des symptômes neurocomportementaux.....	644
10.6.10	Chronicité et invalidité.....	645
10.7	Conclusion.....	645
10.8	Bibliographie.....	646

10 Hypothèse psychogénique

10.1 Méthodologie spécifique utilisée pour la recherche sur l'étiologie psychogénique

Les deux démarches décrites dans les paragraphes qui suivent ont permis de cibler des écrits pertinents.

D'une part, une recherche documentaire complémentaire a été effectuée dans les bases de données scientifiques pour des articles en anglais ou en français. Cette recherche a été effectuée en janvier 2018 dans les bases de données scientifiques EBSCO et OVID à l'aide des mots-clés et des opérateurs booléens suivants :

EBSCOhost

- "multiple chemical sensitivity"/(((multiple OR self-reported) adj chemical* adj2 (sensibilit* OR sensitivit* OR hypersensibilit* OR hyper-sensibilit* OR hypersensitivit* OR hyper-sensitivit* OR intoleran*)) OR "MCS/IEI" OR "toxicant-induced loss of tolerance" OR "total allergy" OR (idiopathic adj environmental adj intolerance*).ti,ab,kw.
- 1 OR 2
- (psychogenic* OR psychogenesis OR psychophysiolog* OR psycholog*).ti,ab,kw.
- 3 AND 4
- 5 AND (english OR french).lg.
- 6 not (editorial or letter or comment).pt.

OVID

- TI (((multiple OR self-reported) W0 chemical* N1 (sensibilit* OR sensitivit* OR hypersensibilit* OR hyper-sensibilit* OR hypersensitivit* OR hyper-sensitivit* OR intoleran*)) OR "MCS/IEI" OR "toxicant-induced loss of tolerance" OR "total allergy" OR (idiopathic W0 environmental W0 intolerance*)) OR AB (((multiple OR self-reported) W0 chemical* N1 (sensibilit* OR sensitivit* OR hypersensibilit* OR hyper-sensibilit* OR hypersensitivit* OR hyper-sensitivit* OR intoleran*)) OR "MCS/IEI" OR "toxicant-induced loss of tolerance" OR "total allergy" OR (idiopathic W0 environmental W0 intolerance*)) OR SU (((multiple OR self-reported) W0 chemical* N1 (sensibilit* OR sensitivit* OR hypersensibilit* OR hyper-sensibilit* OR hypersensitivit* OR hyper-sensitivit* OR intoleran*)) OR "MCS/IEI" OR "toxicant-induced loss of tolerance" OR "total allergy" OR (idiopathic W0 environmental W0 intolerance*))
- TI (psychogenic* OR psychogenesis OR psychophysiolog* OR psycholog*) OR AB (psychogenic* OR psychogenesis OR psychophysiolog* OR psycholog*) OR SU (psychogenic* OR psychogenesis OR psychophysiolog* OR psycholog*)
- S1 AND S2
- S3 AND LA (english OR french)
- S4 not PT (editorial OR letter OR comment OR commentary)

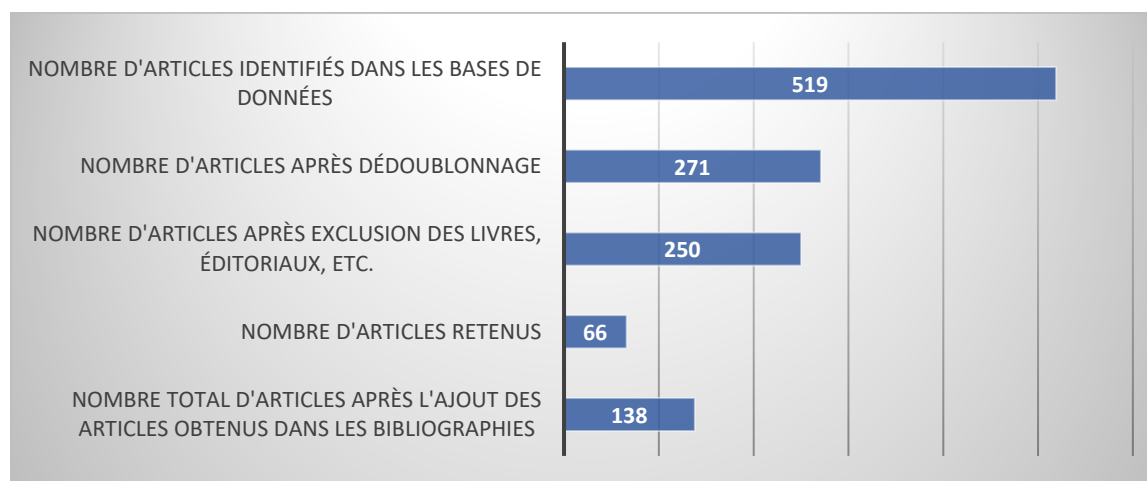
Une première sélection, basée sur la pertinence des résumés, a été effectuée à partir des titres et des résumés des articles en anglais ou en français. Pour ce faire, les thèmes sensibilité chimique multiple, hypersensibilité chimique, intolérance chimique, intolérance chimique idiopathique, allergie

environnementale, maladie environnementale et psychogénèse, sensibilité chimique et trouble psychologique ou trouble psychosomatique ou psychophysiologie devaient être explicitement abordés.

Le processus de sélection des articles est résumé à la figure 1. Un total de 519 articles a d'abord été obtenu (Ebsco : 145 et Ovid : 374). Les doublons ont été retranchés et cette première sélection a permis de retenir 271 articles. De ces articles, 21 ont été exclus sur la base des critères suivants : nature des publications (livres, lettres à l'éditeur, commentaires). Des 250 articles restants, les articles de PubMed sans résumés disponibles ont été exclus et ceux portant spécifiquement sur la SCM et l'IEI ont été retenus (les autres affections telles que le syndrome des bâtiments malsains, le syndrome de fatigue chronique et le syndrome de la guerre du Golfe qui ont des symptômes chevauchant le syndrome SCM n'ont pas été inclus, ceux portant sur l'olfaction sont traités dans ce chapitre) pour un nombre de 66 articles.

D'autre part, la consultation des bibliographies des écrits retenus a permis d'ajouter 72 articles pertinents pour un total de 118 articles. Dans le diagramme du processus de sélection des articles, le chiffre indique le nombre d'articles restant après chaque étape du processus.

Figure 1 Diagramme du processus de sélection des articles



10.2 Introduction

L'existence de susceptibilités atypiques face à certains produits chimiques est une question qui a été soulevée dès les années 1950 aux États-Unis par Theron G. Randolph, médecin et chercheur connu. Dans la poursuite de ses travaux en allergologie, celui-ci a décrit la sensibilité de certaines personnes à de multiples polluants environnementaux et professionnels, y compris les parfums, les cosmétiques, les gaz et fumées d'échappements et les solvants de peinture (Donnay, 1999; Randolph, 1965). Ses recherches l'amenèrent à proposer une théorie sur l'origine de ce problème, le *Specific Adaptation Syndrome*¹⁵¹, et à fonder en 1965 la *Society for Clinical Ecology*¹⁵², une orientation controversée (American College of Physicians, 1989; Black, 1993; Stewart et Raskin, 1985; Terr, 2003). de la pratique médicale se consacrant au traitement de patients considérés comme souffrant de maladie, secondaire à l'exposition à certains facteurs environnementaux (Bell et King, 1982; Brodsky, 1987) bien que les examens physiques et les tests cliniques de routine soient

¹⁵¹ Traduit dans le texte par *Syndrome d'adaptation aux différents contaminants environnementaux*.

¹⁵² La *Society for Clinical Ecology* est devenue en 1985 l'*American Academy of Environmental Medicine*.

normaux. Le concept de SCM et la pratique médicale écologique ont suscité une controverse considérable chez les scientifiques.

Rapidement, deux principales théories étiologiques opposées se sont développées pour tenter d'expliquer les causes de ce syndrome : d'un côté, la théorie considérant que la SCM résulte d'un processus physiologique en réponse à une exposition à des substances chimiques fréquemment trouvées dans l'environnement (étiologie toxicogénique traitée dans les chapitres précédents), et de l'autre celle supposant que ce syndrome découle davantage d'une réaction phobique à ces mêmes produits (étiologie psychogénique). Entre 1945 et 1999, la théorie toxicologique sembla faire consensus chez les chercheurs (Donnay, 1999), et la littérature publiée sur le sujet devint rapidement beaucoup plus abondante, ne laissant que peu de place aux écrits portant sur l'hypothèse psychogénique.

Dans les années 1970 et 1980, plusieurs noms et mécanismes furent proposés pour expliquer ce syndrome : sensibilités alimentaires et chimiques, sensibilisation neuronale dépendante du temps (SDT¹⁵³), hypersusceptibilité chimique, sensibilité multisensorielle, syndrome de somatisation environnementale, perte de tolérance induite par les produits chimiques, hypocondrie iatrogénique, etc. Finalement, en 1987, Cullen proposa un ensemble de 7 critères diagnostiques, et le terme « Multiple Chemical Sensitivity », traduit ici par « sensibilité chimique multiple », pour ce syndrome polysystémique qui regroupe un ensemble de symptômes multiples, qui ne sont pas identiques d'une personne à une autre et qui sont communs à d'autres pathologies. Le patient décrit de nombreux symptômes non spécifiques qui pourraient englober pratiquement toutes les zones anatomiques et les systèmes physiologiques du corps humain. Ce terme de SCM s'est immédiatement imposé dans les publications scientifiques, les médias et le public. Bien que quelques autres définitions aient été proposées par la suite, ce n'est qu'en 1999 que le « Consensus sur la sensibilité chimique multiple » a été publié (Bartha *et al.*, 1999). Cette définition a été largement utilisée pour faire la sélection des sujets SCM dans de nombreuses études de même que pour établir la définition améliorée contenant les propositions de Lacour (Lacour, Zunder, Schmidtke, Vaith et Scheidt, 2005).

Au cours des années 1990, plusieurs organismes scientifiques ou gouvernementaux¹⁵⁴, principalement américains, ont organisé des rencontres de travail pour tenter de faire le point sur les différents aspects de la SCM sans pour autant en arriver à une position de consensus sur l'importance relative des facteurs organiques ou psychogéniques de cette atteinte (Donnay, 1999; Labarge et McCaffrey, 2000). Seul le groupe constitué de l'American Medical Association (AMA), de l'American Lung Association (ALA), de l'U.S. Environmental Protection Agency (EPA) et du U.S. Consumer Product Safety Commission (CPSC) ont publié une position commune selon laquelle « dans les cas de MCS réclamés ou soupçonnés, le consensus actuel est que les plaintes ne devraient pas être rejetées comme étant d'étiologie psychogénique et qu'un examen approfondi est essentiel » (ALA, 1994; Donnay, 1999).

En 1996, l'International Program on Chemical Safety (IPCS), de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), organisa un symposium à Berlin sur le syndrome (Berlin Workshop, 1996). C'est à l'issue de ce symposium qu'il a été proposé de remplacer la dénomination « SCM » par l'appellation « idiopathic environmental intolerance » (intolérance environnementale idiopathique – IEI), qui n'implique ni étiologie ni mécanisme physiopathologique connu. Ce nouveau terme sera surtout utilisé par les médecins considérant que la SCM est une pathologie d'origine psychosomatique

¹⁵³ En anglais : *Time-Dependent Sensitization*.

¹⁵⁴ Par exemple, ATSDR (1994), National Academy of Sciences (1992), American Medical Association (1992), American College of Physician (1989), American Academy of Allergy and Immunology (1986) et, au Canada, Thomson Report (1985).

(Bailer, Witthöft, Paul, Bayerl et Rist, 2005; Bornschein, Hausteiner, Zilker, et Förstl, 2002; Leznoff et Binkley, 2000; Sparks, 2000).

Finalement, en l'absence d'altérations des tests biologiques usuels et de l'examen clinique, le diagnostic repose essentiellement sur l'histoire des patients (symptomatologie et expositions présumées), ce qui rend le diagnostic du syndrome SCM difficile pour les cliniciens. Dans le but de le faciliter, de nouveaux questionnaires précis, généralement autoadministrés et mettant en évidence les réactions physiques importantes aux différents stimuli environnementaux, ont été proposés par divers auteurs (Bailer, Witthöft et Rist, 2006; Barsky, Goodson, Lane et Cleary, 1988; Kipen, Hallman, Kelly-McNeil et Fiedler, 1995; Miller et Prihoda, 1999; Nordin, Palmquist, Claeson et Stenberg, 2013).

Au cours de la dernière décennie, des associations de personnes atteintes du syndrome SCM sont apparues en Amérique du Nord, en Europe, au Japon et en Australie. Les différentes parties prenantes (scientifiques, personnes atteintes, pouvoirs publics, industriels), bien que reconnaissant l'existence d'un problème médical se querellent sur l'interprétation des symptômes, leur étiologie, les méthodes utilisées pour confirmer cette étiologie et les théories en arrière-plan. La question est devenue très politisée. Cette situation de controverse a eu pour effet de rendre difficiles, voire impossibles, la prise en charge et le traitement adéquat des patients et soulève aussi d'importantes questions concernant la réglementation des pratiques médicales alternatives et des traitements non reconnus scientifiquement (Black, 1993; Labarge et McCaffrey, 2000; Stewart, 1987).

Néanmoins, de nombreuses personnes souffrant d'IEI, regroupées en association de patients et soutenues par des écologistes défenseurs de l'hypothèse selon laquelle cette condition serait chimiquement induite, tentent d'influencer la législation et d'obtenir une couverture médiatique en leur faveur (Donnay, 1999; Gots, Hamosh, Flamm et Carr, 1993). Ces groupes cherchent à faire reconnaître l'IEI comme une maladie invalidante admissible aux compensations financières et aménagements des milieux de vie dans les politiques sociales (pour les travailleurs, les personnes handicapées, etc.), ce qui pourrait avoir d'énormes répercussions sociétales (Bornschein, Förstl et Zilker, 2001; Donnay, 1999; Labarge et McCaffrey, 2000). En réponse à ces pressions et bien que le sujet soit encore débattu en raison du manque d'uniformité d'opinion dans la communauté scientifique, la SCM a été reconnue comme affection handicapante en Suède depuis mars 2009 et en tant que maladie physiologique en Allemagne depuis décembre 2008. Aux États-Unis, MCS et « toxic injury » sont des affections considérées comme un handicap d'après la loi « The Americans with Disabilities Act » (ADA), loi protégeant les salariés handicapés, ainsi que par de nombreuses agences gouvernementales¹⁵⁵ (Rossi et Pitidis, 2018). Bien organisées, ces associations sont à l'affût des nouvelles recherches qui soutiennent les théories toxicologiques. Aux États-Unis, il est même arrivé qu'après avoir publié leurs recherches¹⁵⁶ sur la SCM, des chercheurs fassent l'objet de plaintes d'inconduite scientifique par des groupes d'activistes ne partageant pas leurs conclusions et qui demandaient que leurs licences médicales soient révoquées. Ces auteurs ont dû subir des procédures d'enquête par le State Medical Disciplinary Board¹⁵⁷ et l'Office of Research Integrity¹⁵⁸ (Labarge et McCaffrey, 2000). Nous devons toutefois reconnaître qu'au plan socioprofessionnel ce syndrome entraîne un réel handicap.

¹⁵⁵ Elles ont été reconnues par la Social Security Administration (Administration de la sécurité sociale), par le Department of Housing and Urban Development (Département du développement, de l'habitat et de l'urbanisme) et par le U.S. Access Board (Bureau régissant les facilités d'accès pour les handicapés).

¹⁵⁷ Conseil de discipline médical de l'État.

¹⁵⁸ Bureau de l'intégrité de la recherche.

Parallèlement aux recherches sur les hypothèses étiologiques d'origine organique, plusieurs autres auteurs ont proposé très tôt que l'IEI/SCM est une manifestation d'une maladie psychiatrique ou d'un trouble de la personnalité (Brodsky, 1987; Simon, 1994; Simon, Katon et Sparks, 1990; Sparks *et al.*, 1994; Staudenmayer, Selner et Buhr, 1993; Stewart, 1987) considérant les nombreux symptômes reliés au système nerveux présents chez les sujets. Des similitudes ont été décrites avec le trouble somatoforme (Bailer *et al.*, 2005; Barsky et Borus, 1999; Bornschein *et al.*, 2002; Eis *et al.*, 2008; Ford, 1997; Göthe, Odont et Nilsson, 1995; Hausteiner, Bornschein, Bickel, Zilker et Forstl, 2003; Leznoff, 1997; Stewart, 1987; Wiesmuller, Ebel, Hornberg, Kwan et Friel, 2003), le trouble panique (Bornschein *et al.*, 2002; Leznoff, 1997), le conditionnement pavlovien (Devriese *et al.*, 2000, 2004; Van den Bergh *et al.*, 1999; Van den Bergh, Winters, Devriese et Van Diest, 2002), ainsi qu'avec la dépression et le trouble anxieux généralisé (Black, Okiishi et Schlosser, 2001; Simon, Daniell, Stockbridge, Claypoole et Rosenstock, 1993; Stewart et Raskin, 1985).

D'autres explications psychologiques incluent les troubles obsessifs et paranoïdes (Rosenberg, Freedman, Schmalting et Rose, 1990), le conditionnement comportemental ou apprentissage associatif (Devriese *et al.*, 2000; Meulders *et al.*, 2010; Otto et Giardino, 2001; Siegel, 1999; O. Van den Bergh *et al.*, 1999), le syndrome de stress post-traumatique atypique (Iris R. Bell, Baldwin, Russek, Schwartz, et Hardin, 1998; Schottenfeld et Cullen, 1985) et même la manifestation chez l'adulte d'abus subis dans l'enfance (Kirmayer, Robbins, et Paris, 1994; Staudenmayer *et al.*, 1993). Plusieurs auteurs ont observé une forte prévalence de plusieurs diagnostics psychiatriques différents (comorbidité) chez les patients atteints de SCM comparés à des témoins en bonne santé (Bailer, Witthöft, Bayerl, et Rist, 2007a; Bailer, Witthöft, et Rist, 2008; Iris R. Bell, Peterson, et Schwartz, 1995; Black, 1993, 2000; Black, Okiishi, Gabel, et Schlosser, 1999; S. Bornschein *et al.*, 2001, 2002; Hausteiner *et al.*, 2003; Skovbjerg *et al.*, 2012; Sparks *et al.*, 1991). Notons que les cliniciens écologistes interprètent souvent la présence de psychopathologie et de comorbidités chez les patients atteints de SCM comme étant le résultat, ou un facteur contributif, et non la cause de la maladie (Randolph, 1965).

Et enfin, d'autres mentionnent que la SCM est principalement un « système de croyances » (Baliatsas, van Kamp, Hooiveld, Leuret, et Yzermans, 2015; Barsky et Borus, 1999; Black, 1993; Sparks *et al.*, 1994) influencé par la peur croissante des dangers environnementaux incontrôlables et qui est soutenu par les médias, certains groupes des médecins, des groupes de malades et des forces politiques. Selon ces auteurs, les fortes attentes négatives telles que la peur de l'intoxication par des produits chimiques environnementaux provoquent des réactions endocriniennes et végétatives notables ainsi que des changements cognitifs, comportementaux et émotionnels.

Dans le présent chapitre, afin de présenter les principales études sur l'étiologie psychogénique, nous avons jugé préférable de les regrouper.

10.3 Outils diagnostiques

De très nombreux outils diagnostiques sont utilisés par les chercheurs et cliniciens, soit pour détecter les problèmes psychologiques et psychiatriques, pour dépister certains traits de personnalité ou encore pour tenter de mettre en évidence la relation entre les symptômes ressentis et les produits chimiques courants chez les sujets SCM. En effet, ne pouvant disposer d'indicateurs biologiques pour investiguer les patients et soutenir leur diagnostic, les cliniciens doivent établir celui-ci suivant un ensemble des symptômes et de signes lors de leur évaluation clinique. Ils ont donc à leur disposition des systèmes internationaux de classification reconnus ainsi qu'un large éventail d'échelles et de questionnaires normalisés et validés, de tests neuropsychologiques (qui prennent souvent la forme de tâches papier/crayon, de questions orales ou parfois de tâches à l'ordinateur) en

plus de techniques d’entrevue structurée qu’ils peuvent utiliser en fonction de leurs objectifs spécifiques. Cela leur permet de faire :

- le diagnostic des troubles psychiques et des maladies mentales;
- l’évaluation du bon fonctionnement des fonctions ou processus cognitifs comme la mémoire, le langage, la planification, l’attention, la prise de décision, etc.;
- le suivi de l’évolution d’une thérapie et les essais thérapeutiques;
- la recherche clinique;
- la recherche épidémiologique.

La majorité des tests d’évaluation et leurs acronymes usuels trouvés dans les études retenues, accompagnés d’une brève description, sont notés dans le tableau de l’annexe 1.

10.3.1 DIFFÉRENTES APPROCHES PSYCHOMÉTRIQUES D’ÉVALUATION PSYCHOLOGIQUE

Deux approches principales sont possibles concernant les instruments d’évaluation psychologique et psychopathologique standardisée.

10.3.1.1 Approche en catégorie

L’approche en catégorie étudie les phénomènes psychiques comme des catégories distinctes. Les instruments d’évaluation standardisée correspondants sont destinés à établir la présence ou l’absence d’une catégorie quelconque. Actuellement, des systèmes de critères diagnostiques dits opérationnels comme ceux du DSM¹⁵⁹-IV et DSM-V produits par l’American Psychiatric Association sont utilisés pour les évaluations. En Europe et dans d’autres régions du monde, ce sont surtout les CIM-10¹⁶⁰ et CIM-11 de l’Organisation mondiale de la santé (OMS) qui sont utilisés. Le DSM-IV TR (texte révisé, 2000) comprend cinq axes qui couvrent respectivement :

- Axe I : Troubles majeurs cliniques.
- Axe II : Troubles de la personnalité et retard mental.
- Axe III : Aspects médicaux ponctuels et troubles physiques.
- Axe IV : Facteurs psychosociaux et environnementaux.
- Axe V : Échelle d’évaluation globale du fonctionnement.

Son contenu est proche du cinquième chapitre du CIM-10. La dernière version, le DSM-V de 2013, a subi des modifications majeures qui incluent l’abolition du système des « axes » et une restructuration des groupes de diagnostics. Les études consultées utilisent les versions antérieures déjà publiées lors de leur réalisation, particulièrement les classifications du DSM-III (1980), du DSM-III-R (1987), du DSM-IV (1994) et du DSM-IV-TR (2000).

¹⁵⁹ *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)/Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* – Le DSM-V a été publié en mai 2013. Les différentes études ont surtout utilisé le DSM-III et le DSM-IV.

¹⁶⁰ La Classification internationale des maladies (CIM) de l’Organisation mondiale de la Santé (OMS) est surtout utilisée en Europe. La version CIM-11 entrera en vigueur le premier janvier 2022.

10.3.1.2 Approche dimensionnelle

L'approche dimensionnelle étudie les phénomènes psychiques comme des grandeurs non directement mesurables, mais liées au cumul d'indicateurs directement mesurables que sont les items. Les instruments d'évaluation standardisée correspondants sont destinés à évaluer la grandeur à partir des indicateurs. Pour ce faire, des échelles et questionnaires de sévérité clinique sont utilisés (ex. : Cognitions About Body and Health Questionnaire (CABAH), Hamilton Depression Rating Scale – HDRS).

Une échelle d'évaluation clinique est une formalisation standardisée de l'évaluation d'une ou plusieurs caractéristiques non mesurables directement, au moyen d'indicateurs ou items mesurables directement. Une échelle de mesure permet d'attribuer, en fonction de règles cohérentes, une ou plusieurs valeurs numériques à la caractéristique étudiée, même s'il s'agit des phénomènes cliniques qui ont un caractère continu comme l'anxiété et la dépression. Un pointage seuil, défini comme une sommation d'items ou nombre minimal de critères, est généralement accepté pour poser un diagnostic ou classer un sujet. Le pointage ou score global est standardisé par rapport à une population de référence.

Les échelles d'évaluation offrent de nombreux avantages, notamment en permettant une rigueur du recueil d'information clinique et en facilitant la communication scientifique grâce aux possibilités de traitement statistique des données. Leur principal inconvénient cependant peut être l'absence d'évolution concertée des échelles une fois publiées et la multiplication de versions compliquant les comparaisons (ex. : GHQ-60¹⁶¹; GHQ-30; GHQ-28; GHQ-12 ou le PHQ-28¹⁶²; PHQ-15; PHQ-9). Une échelle peut permettre de calculer plusieurs pointages ou scores si elle mesure plusieurs domaines ou dimensions (ex. : GHQ-28 qui couvre quatre domaines : dépression, anxiété, dysfonctionnement social et hypocondrie) ou donner lieu à des profils de pointages (c'est souvent le cas pour les échelles de qualité de vie comme IEI-LIQ¹⁶³). Les sous-échelles sont parfois utilisées indépendamment du test complet pour l'évaluation d'une dimension particulière (ex. : la sous-échelle sur l'anxiété du SCL-90-R¹⁶⁴) et aussi pour diminuer la lourdeur et le temps de passation des questionnaires avec un nombre élevé d'items (ex. : TCI¹⁶⁵ à 226 items, MMPI¹⁶⁶ à 550 items). D'autres échelles plus spécifiques servent à évaluer par exemple les styles cognitifs, la personnalité (ex. : SSP¹⁶⁷ TCI), le comportement face à la maladie (IBQ¹⁶⁸), etc.

On distingue des tests ou questionnaires autoadministrés et hétéroadministrés avec un examinateur externe. En recherche, les échelles servent notamment à décider de l'inclusion des sujets sur la base d'un pointage seuil minimum. Plusieurs instruments de mesure peuvent aussi être utilisés concurremment en fonction des différents objectifs des études.

Les entrevues structurées et semi-structurées (comme le SCID¹⁶⁹, le SCL-90 et le HSCL-25¹⁷⁰) sont moins fréquemment utilisées en recherche, car elles requièrent des examinateurs expérimentés et

¹⁶¹ General Health Questionnaire (GHQ).

¹⁶² Patient Health Questionnaire (PHQ).

¹⁶³ Idiopathic Environmental Intolerance – Life Impact Questionnaire (IEI-LIQ).

¹⁶⁴ Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90).

¹⁶⁵ Temperament and Character Inventory (TCI).

¹⁶⁶ Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI).

¹⁶⁷ Swedish Universities Scales of Personality (SSP) et le Karolinska Scales of Personality (KSP).

¹⁶⁸ Illness Behaviour Questionnaire – Second Edition (IBQ).

¹⁶⁹ Structured Clinical Interview for DSM-IV Dissociative Disorders (SCID).

¹⁷⁰ Hopkins Symptom Checklist (HSCL-25).

des méthodes standardisées. Il s'agit d'instruments d'évaluation multidimensionnels qui sont parfois lourds à utiliser.

Enfin, plusieurs questionnaires ont été conçus précisément pour permettre de mesurer la prévalence ou faciliter le diagnostic de la SCM/IEI par exemple :

- COSS : Chemical Odor Sensitivity Scale
- CSS et CSS-21 : Chemical Sensitivity Scale
- CSS-SHR ou CSS-11 : Chemical Sensitivity Scale for Sensory Hyperractivity
- ESAS : Environmental Symptom-Attribution Scale
- ESQ : Environmental Sensitivity Questionnaire
- IEI-LIQ : Idiopathic Environmental Intolerance-Life Impact Questionnaire
- Kipen : Kipen Chemical Sensitivities Questionnaire
- QEESI : Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory
- SI-IEI ou EI-IEI : Structure Interview-for Idiopathic Environmental Intolerance (IEI)

La description de ces outils est présentée au tableau de l'annexe 1. Il s'agit pour la plupart de questionnaires autoadministrés où les sujets s'évaluent de manière subjective. (Bailer *et al.*, 2006; Barsky *et al.*, 1988; Kipen *et al.*, 1995; Miller et Prihoda, 1999; Nordin *et al.*, 2013).

10.3.2 TYPES D'ÉTUDES

La méthode à l'aveugle ou à l'insu est une procédure au cours de laquelle les chercheurs et les évaluateurs ne savent pas à quels groupes d'un essai clinique ou d'une recherche les participants ont été affectés, autrement dit, quel traitement ou diagnostic ils ont reçu. L'insu est un aspect important d'une étude, car il permet d'éviter les biais conscients et inconscients lors de la conception et de l'exécution de l'essai clinique et de les prévenir. Un biais peut modifier le recrutement et l'affectation des participants ainsi que les attitudes et les évaluations de l'équipe qui interprète les résultats de l'essai. Un essai clinique, dans lequel aucun insu n'est utilisé et où toutes les parties savent à quels groupes sont affectés les participants, est appelé essai ouvert ou sans insu.

Tableau 1 Types d'études et d'essais cliniques

Type	Description
Essai ouvert ou sans insu	Toutes les parties savent quel traitement le participant reçoit.
Simple insu ou simple aveugle	Seuls les participants ne savent pas quel traitement ils reçoivent.
Double insu ou double aveugle	Le participant et l'équipe clinique/les collecteurs de données ne savent pas quel traitement le participant reçoit.
Triple insu	Le participant, l'équipe clinique/les collecteurs de données et les évaluateurs des résultats/analystes des données ne savent pas quel traitement le participant reçoit.

10.4 Imagerie cérébrale

L'imagerie cérébrale désigne l'ensemble de moyens d'investigation du cerveau à l'aide de techniques reposant sur l'émission de différents types de rayonnement. Certaines techniques servent principalement à étudier la structure anatomique du cerveau comme la tomodensitométrie (CT scan¹⁷¹) et l'imagerie par résonance magnétique (l'IRM), d'autres mesurent pour leur part l'activité de certaines régions du cerveau durant certaines tâches (IRM fonctionnelle). Elles sont utilisées surtout en recherche fondamentale, laquelle vise à mieux comprendre le rôle de nos diverses structures cérébrales (Xue, Chen, Lu et Dong, 2010). L'imagerie cérébrale fonctionnelle, la cartographie de l'activité électrique cérébrale et les tests neuropsychologiques sont d'utilisation relativement récente pour étudier l'implication du système nerveux central dans la SCM. Les techniques d'imagerie sont principalement traitées au chapitre 9 sur l'hypothèse olfactive.

10.4.1 MÉTHODES ÉLECTROMAGNÉTIQUES

10.4.1.1 Électroencéphalographie

L'utilisation de technique d'exploration du cerveau a commencé au début du XXe siècle par le développement de l'électroencéphalographie par le neuropsychiatre Hans Berger entre 1924 et 1929. Le dispositif consiste à poser des électrodes sur le cuir chevelu du patient et à mesurer l'influx nerveux des neurones activés dans le cerveau. Les influx électriques recueillis sont surtout ceux générés au niveau des dendrites des neurones pyramidaux que l'on retrouve massivement dans le cortex. Ceux-ci ont une orientation parallèle, ce qui amplifie le signal de leur activité commune. Les tracés obtenus sont appelés électroencéphalogrammes (EEG) et représentent donc un signal électrique provenant d'un grand nombre de neurones (environ 100 000 neurones). Les EEG sont fréquemment utilisés dans l'expérimentation parce que le processus n'est pas invasif pour le sujet de la recherche. L'EEG est capable de détecter les changements d'activité électrique dans le cerveau sur une échelle de milliseconde. Ainsi, il est possible de déterminer en temps réel l'état de l'activité électrique des neurones du sujet examiné. Cependant, la localisation des zones du cerveau en activité n'est pas très précise et ne permet pas de détecter des signaux venant de zones assez profondes du cortex cérébral, puisqu'ils sont trop atténués et qu'il n'y a que 21 électrodes¹⁷² posées sur le cuir chevelu selon des règles strictes dans l'EEG.

Les EEG mesurent les rythmes cérébraux qui ne sont pas induits par une stimulation externe. Ils sont utilisés en neurosciences cognitives afin d'étudier les patrons de sommeil, d'identifier des patrons d'activité neuronale atypiques associés à des pathologies (épilepsie, tumeurs) ou bien à des états de conscience. L'EEG permet d'utiliser la méthode des « potentiels évoqués cognitifs¹⁷³ » et de mesurer les différences d'activité électrique du cerveau lorsque le sujet est soumis à des tests cognitifs, donc lorsque le cerveau effectue des processus mentaux qui se rapportent à la fonction de connaissance et mettent en jeu la mémoire, le langage, le raisonnement, l'apprentissage, l'intelligence, la résolution de problème, la prise de décision, la perception ou l'attention.

L'avantage de l'EEG est sa très bonne résolution temporelle, inférieure à 1 milliseconde, qui permet d'explorer l'activité du cerveau lors de la préparation ou de l'exécution de tâches cognitives et motrices ainsi que son traitement sensoriel. Cependant, la résolution spatiale de l'EEG, comparée à

¹⁷¹ La tomodensitométrie (TDM), dite aussi scanographie, tomographie axiale calculée par ordinateur (TACO), CT scan (CT : *Computerized Tomography*), CAT scan (CAT : *Computer-Assisted Tomography*), ou simplement scan.

¹⁷² Il existe une EEG haute résolution développée en 2000 qui utilise des casques de 64 à 256 électrodes et même de 512 électrodes.

¹⁷³ En anglais : ERP.

celle de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et de la tomographie par émission de positons (TEP ou en anglais PET scan), est relativement limitée, soit de 10 à 100 mm, car les signaux électriques sont atténués et distordus par le cuir chevelu, ce qui n'est pas le cas des autres méthodes. C'est cependant une technique relativement peu coûteuse, accessible et silencieuse. Par exemple, cette méthode a été utilisée par Bell (1996) et Bell, Baldwin et Schwartz, (2001) dans leurs recherches

10.4.1.2 Magnétoencéphalographie (MEG)

Mise au point en 1968 par David Cohen, physicien au MIT¹⁷⁴, la magnétoencéphalographie (MEG) est une technique d'imagerie mesurant aussi les très faibles champs magnétiques induits par l'activité électrique des neurones. Contrairement aux champs électriques enregistrés par EEG, les champs magnétiques ne sont pas sensibles aux variations de conductivité, et il n'y a pas de distorsion du signal lors du passage dans les différentes couches (liquide céphalo-rachidien, méninges, os, graisse, peau) qu'ils doivent traverser pour gagner la surface du crâne. Elle utilise des capteurs supraconducteurs ultra-sensibles appelés SQUID depuis 1972 (pour Superconducting Quantum Interference Devices en anglais), sans contact avec la tête (tête entière, 150 capteurs) du sujet et depuis 2000, des systèmes de capteurs à haute densité appelés magnétomètres (248 à 306 capteurs). Cette technique permet, en plus des avantages de l'EEG, de mesurer des signaux des zones plus profondes du cortex. En effet, la MEG est sensible aux dipôles électriques localisés dans les sillons et scissures corticales qui représentent 2/3 de la surface corticale. Elle complète de manière efficace les résultats obtenus par l'IRMf. La résolution spatiale de la MEG dépend des techniques utilisées pour réaliser le coenregistrement des données anatomiques avec l'IRM et de la qualité des données MEG. Selon les études, la résolution spatiale de la MEG varie de quelques millimètres à un centimètre. Comme pour la TEP et l'IRMf, les données recueillies lors des protocoles de recherche avec la MEG peuvent être surimposées à des images de résonance magnétique (IRM), ce qui permet de localiser avec précision les régions corticales subissant des modifications d'activité lors d'une tâche particulière.

Figure 2 Résolutions temporelle et spatiale des techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale les plus communément utilisées

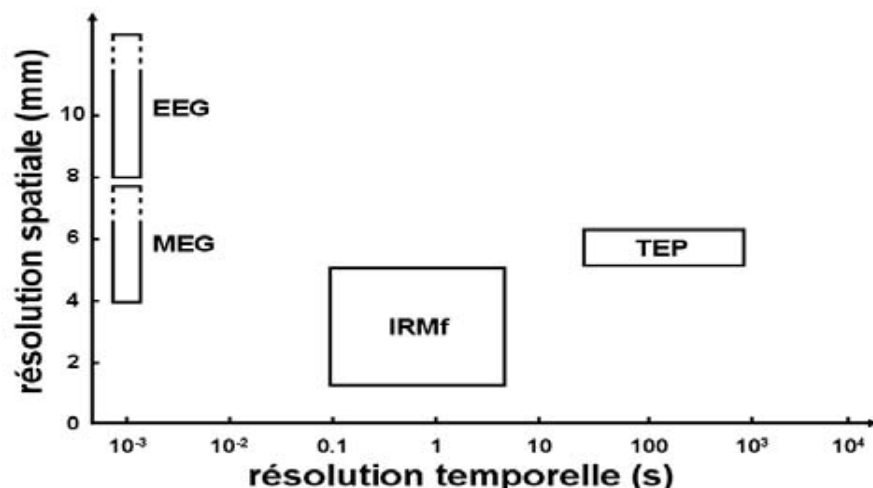


Figure tirée de Gosseries *et al.* (2008).

¹⁷⁴ MIT : Massachusetts Institute of Technology.

10.4.2 MÉTHODES UTILISANT LE FLUX SANGUIN

Le principe de ces techniques vient du constat que le débit sanguin s'accroît dans les régions du cerveau en activité afin d'augmenter l'apport en oxygène et en nutriments. En effet, les neurones impliqués dans une tâche psychomotrice augmentent leur niveau d'activité lors de la réalisation de cette tâche, ce qui nécessite d'accroître l'apport en énergie et en oxygène.

10.4.2.1 Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)¹⁷⁵

L'IRM a été développée à partir de la seconde moitié du XX^e siècle. Elle repose sur le principe de résonance magnétique nucléaire, qui était initialement utilisé en chimie et en physique. Son application à l'acquisition d'images du corps humain a été brevetée en 1974 par Raymond Damadian, médecin et professeur à la State University of New York. Son développement subséquent au début des années 1990, lorsque des ordinateurs de plus en plus puissants ont été couplés aux appareils d'IRM, est attribué à Paul C. Lauterbur et Peter Mansfield qui ont reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine en 2003 (*The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2003*, s. d.). L'IRM permet de visualiser l'anatomie des structures cérébrales, et l'IRMf renseigne sur l'activité des différentes régions cérébrales. Le temps d'enregistrement peut être aussi court que 40 millisecondes, et la résolution de l'ordre du millimètre est la meilleure de toutes les techniques d'imagerie. Elle utilise la propriété de la désoxy-hémoglobine (l'hémoglobine débarrassée de son oxygène) qui est de perturber un champ magnétique. Cette modification du rapport entre les taux d'hémoglobine oxygénée (oxyHb) et désoxygénée (désoxyHb) dans la région cérébrale activée est à l'origine de l'effet BOLD (*Blood Oxygenated Level Dependent*) qui est le signal détecté en IRMf. L'IRMf fournit les meilleures images de la morphologie cérébrale *in vivo* sur le plan de la résolution spatiale, avec un contraste permettant de voir la substance grise et la substance blanche ainsi que de visualiser des structures relativement fines comme les nerfs crâniens, les noyaux des ganglions de la base et les structures limbiques. L'IRMf établit des cartes des changements en concentration d'oxygène du sang veineux cérébral, changements qui sont corrélés à l'activité des neurones et des cellules gliales.

L'IRM structurelle produit des images de l'anatomie du cerveau. L'IRM de diffusion est une technique qui permet de calculer la distribution des directions de diffusion des molécules d'eau dans le cerveau et d'obtenir des images des faisceaux de matière blanche d'intérêt. Quant à l'IRMf, elle permet de mesurer et de localiser l'activité cérébrale lors de l'exécution d'une tâche (ex. : cognitive ou motrice) ou au repos. L'IRMf permet d'étudier le fonctionnement neuronal avec une résolution temporelle de l'ordre de la seconde, et la résolution spatiale est de l'ordre de quelques millimètres (voir la figure 2). Cette technique ne demande pas d'injection de produit chez les patients, ce qui est, malgré les coûts, apprécié en recherche fondamentale. Le fonctionnement de l'appareil produit un bruit important qui dépend de sa puissance, de la force du champ magnétique et des paramètres d'acquisition des images, les patients doivent généralement porter une protection auditive et peuvent en éprouver un stress. Cette méthode a été utilisée pour étudier la SCM (Andersson, Claesson, Nyberg, Stenberg et Nordin, 2014; Lee *et al.*, 2007).

10.4.2.2 Tomographie par émission de positons (TEP)¹⁷⁶

La tomographie par émission de positons¹⁷⁷ (TEP), mieux connue sous son appellation anglaise de « PET scan », fut la première technique d'imagerie cérébrale fonctionnelle à voir le jour au milieu des années 1970. Elle mesure différents aspects de la physiologie des fonctions cérébrales selon le type

¹⁷⁵ MRI scanner en anglais.

¹⁷⁶ En anglais PET scan et SPECT pour *Single Photon Emission Computed Tomography*.

¹⁷⁷ Un positon est une particule élémentaire ayant la même masse qu'un électron, mais une charge de signe opposé.

de traceur radioactif utilisé. Elle consiste à injecter au sujet un marqueur radioactif (généralement eau ou glucose) qui se désintègrera en formant des positons (e^+) à courte demi-vie. Ces positons se combinent immédiatement avec un électron (e^-) pour produire deux photons γ à haute énergie émis dans des directions opposées. La détection de cette paire de photons γ est à la base de l'imagerie TEP. La mesure doit généralement être faite 15 minutes après l'injection, selon le marqueur. L'étude de la distribution cérébrale du marqueur permet d'obtenir des informations sur les processus physiologiques dans lesquels il est impliqué. L'oxygène-15, le fluor-18, et le carbone-11 sont les radio-isotopes les plus utilisés qui peuvent être intégrés dans diverses molécules organiques telles que les molécules d'eau, le glucose ou divers agonistes ou antagonistes de récepteurs cérébraux. La TEP permet de quantifier le métabolisme régional ou les débits sanguins régionaux avec une résolution spatiale théorique d'environ 2 à 3 mm. La résolution temporelle est quant à elle relativement faible, puisqu'il faut d'une à plusieurs minutes pour obtenir une seule image TEP. Par ailleurs, la TEP est indiquée pour la mesure de l'activité neuronale ou gliale localisée et permet de préciser le rôle respectif des différents systèmes de neurotransmission et des voies de signalisation, de leurs types et des sous-classes de récepteurs, par exemple. L'étude des neurotransmetteurs a bénéficié d'une façon importante de cette approche qui a permis de préciser la distribution de plusieurs d'entre eux. Par exemple, cette méthode a été utilisée par des chercheurs italiens, soit Orriols *et al.* et Bornschein *et al.*, pour étudier la SCM (Alessandrini *et al.*, 2016; Bornschein *et al.*, 2007; Chiaravalloti *et al.*, 2015; Hillert, Jovanovic, Åhs et Savic, 2013; Hillert, Musabasic, Berglund, Ciumas et Savic, 2007).

10.4.2.3 Spectroscopie infrarouge (NIRS¹⁷⁸)

C'est en 1977 que Jobsis mesura l'absorption de la lumière traversant le crâne avec des capteurs expérimentaux. Puis, dans les années 1980, les premières études cliniques utilisant l'imagerie NIRS chez des enfants et des patients souffrant de maladies cérébro-vasculaires furent publiées. Les premières études fonctionnelles de spectroscopie dans le proche infrarouge chez des individus non malades ne firent leur apparition qu'au début des années 1990 (Ferrari et Quaresima, 2012). La spectroscopie dans le proche infrarouge est une technique optique qui permet de mesurer l'oxygénation du sang dans le cerveau. Elle fonctionne en éclairant la partie infrarouge du spectre (700-1 000 nm) à travers le crâne et en détectant l'atténuation de la lumière rémanente. Cette atténuation dépend de l'oxygénation du sang. La NIRS ne peut donc fournir qu'une mesure indirecte de l'activité cérébrale sans grande précision et seulement sur une profondeur d'environ 2-3 cm. La résolution temporelle de la NIRS est meilleure qu'en IRMf, mais moins bonne qu'en EEG. Elle a par ailleurs été utilisée récemment par Azuma *et al.* (2015).

10.5 Principaux problèmes méthodologiques notés dans les études

Davidoff et Fogarty (1994) de même que Graveling *et al.* (1999) et Labarge et McCaffrey (2000) ont relevé de nombreux problèmes méthodologiques dans les études publiées portant sur l'étiologie psychogénique (voir la sous-section 10.5.1).

10.5.1 DÉFINITION DE CAS

Les personnes qui souffrent de SCM ont généralement des évaluations médicales et biochimiques normales (aspects traités dans les chapitres précédents), il n'y a donc pas d'exams de dépistage sur lesquels compter pour poser un diagnostic (Labarge et McCaffrey, 2000). De plus, les symptômes manifestés, les facteurs de risque, les comorbidités et les pronostics sont similaires et sont communs à de nombreux troubles mal définis comme la fatigue chronique, la fibromyalgie, le syndrome des

¹⁷⁸ En anglais NIRS : *Near Infrared Spectroscopy*.

bâtiments malsains et le syndrome de la guerre du Golfe (Bell, Baldwin, et Schwartz, 1998; Buchwald et Garrity, 1994; Clauw, 2001; Fiedler, Kipen, Deluca, Kelly-McNeil, et Natelson, 1994; Ford, 1997).

Sur le plan clinique, il s'agit donc d'un diagnostic d'exclusion (diagnostic posé après une investigation clinique servant à exclure toute autre affection pouvant expliquer les symptômes) qui est basé uniquement sur l'histoire du sujet. Malgré tout, plusieurs définitions et séries de critères ont été proposées au fil des années pour en faciliter le diagnostic et la recherche sur le sujet, mais même avec cet effort d'uniformisation et de clarification, l'interprétation des critères varie. En 2005, 9 définitions pouvaient être dénombrées par Lacour *et al.* (2005). Cependant, aucune de celles-ci n'a été universellement acceptée comme définition de cas, bien que certaines aient été plus populaires.

Les définitions les plus connues et les plus fréquemment utilisées par les auteurs sont définies dans les pages suivantes.

10.5.1.1 Définition de Cullen

Cette définition date de 1987. Elle propose sept critères et exclut la présence de maladies reconnues (tests physiologiques anormaux), ce qui assure une certaine homogénéité des groupes de cas recrutés par les chercheurs (Fiedler et Kipen, 1997).

1. L'exposition environnementale est documentée.
2. Les symptômes touchent plus d'un organe ou système.
3. Les symptômes apparaissent ou disparaissent en réponse à des stimuli prévisibles.
4. Les symptômes sont provoqués par des expositions à des produits chimiques de diverses classes structurelles et modes d'action toxicologiques.
5. Les symptômes sont provoqués par des expositions qui sont démontrables.
6. Les symptômes sont provoqués par une exposition très faible (c.-à-d. bien en deçà des normes et généralement tolérée).
7. Les tests physiologiques sont normaux et ne peuvent expliquer les symptômes.

Le premier critère est susceptible d'entraîner un biais de sélection vers le modèle de l'étiologie toxicogénique, puisqu'il requiert une exposition initiale documentée à un produit chimique. Il faut remarquer qu'il n'est pas nécessaire d'identifier le produit chimique ayant provoqué l'apparition des symptômes. L'évidence de la relation « exposition – symptômes » repose entièrement sur l'autodéclaration par les sujets, ce qui peut constituer une limitation importante (Labarge et McCaffrey, 2000; Sparks *et al.*, 1994).

La définition de Cullen est souvent jugée trop restrictive en clinique, en particulier pour les critères 1 et 5 portant sur la documentation et la démonstration de l'exposition environnementale qui sont difficiles à réaliser. L'application intégrale de ces critères n'est donc pas la norme chez les chercheurs (Fiedler et Kipen, 1997; Sparks *et al.*, 1994). De plus, l'absence de biomarqueurs rend impossible la détermination de l'ampleur et de l'intensité de l'exposition et l'étude de la relation dose-réponse (Bolla, 2000). En effet, la plupart des sujets SCM déclarent une intolérance acquise sans preuve d'un événement déclencheur d'exposition à un produit toxique ou à une odeur. Initialement, les sujets disent ressentir des symptômes en réponse à une seule substance chimique, mais subséquemment, ils peuvent répondre à une gamme beaucoup plus large de produits chimiques. Les expositions qui précipitent leurs symptômes deviennent alors de plus en plus faibles.

10.5.1.2 Définition du consensus de 1999

En 1999, un consensus, établi lors d'une conférence de l'American College of Occupational and Environmental Medicine, propose les 6 critères diagnostiques indiqués ci-dessous en introduisant la notion importante de chronicité, mais sans en préciser la durée (Bartha *et al.*, 1999).

1. Les symptômes sont chroniques.
2. Les symptômes sont reproductibles avec l'exposition aux produits chimiques.
3. Les symptômes sont non spécifiques et touchent plusieurs organes.
4. Les symptômes apparaissent en présence des produits chimiques et s'atténuent ou disparaissent en leur absence.
5. Les symptômes sont déclenchés par des expositions de faibles niveaux, communément tolérées.
6. Les symptômes apparaissent pour de nombreuses substances chimiques n'ayant pas de liens apparents entre elles.

10.5.1.3 Définition de Lacour *et al.* (2005)

En 2005, après une revue systématique des écrits visant à valider et à étendre la définition de cas proposée par le Consensus de 1999 pour le syndrome SCM, Lacour *et al.* ont proposé d'ajouter les critères suivants à ceux du consensus :

1. Une maladie chronique d'au moins 6 mois, causant des impacts significatifs sur le mode de vie.
2. Les symptômes sont reproductibles pour le système nerveux central en association avec l'hypermotilité autodéclarée aux odeurs.
3. Les symptômes touchent plusieurs organes, mais obligatoirement le système nerveux central avec au moins un symptôme associé à un autre système.

Ces définitions sont discutables dans la mesure où aucun produit chimique spécifique n'est mentionné, qu'il n'y a pas de relation dose-réponse aux expositions et, malgré les symptômes hétérogènes touchant plusieurs systèmes (symptômes neuropsychiatriques, musculosquelettiques, gastro-intestinaux et systémiques), aucun symptôme ni profil de symptômes ne sont spécifiques du syndrome SCM (Davidoff et Fogarty, 1994; Eis *et al.*, 2008; Graveling, Pilkington, George, Butler et Tannahill, 1999; Lacour *et al.*, 2005). Par ailleurs, ces définitions ne sont pas systématiquement ou unanimement appliquées pour la sélection des sujets dans les études, bien que les critères de Cullen, avec ou sans révision de Lacour *et al.*, et les critères du consensus de 1999 soient les plus acceptés.

10.5.2 SÉLECTION DE L'ÉCHANTILLON

Les critères de sélection de l'échantillon des sujets IEI/SCM sont souvent imprécis. Ils incluent occasionnellement des patients avec des allergies alimentaires, de l'asthme, des problèmes psychiatriques ou d'autres conditions fréquemment associées à la SCM (comorbidité), ou encore ces conditions ne sont pas mentionnées (Davidoff et Fogarty, 1994). De plus, les échantillons sont souvent petits (10 à 30 sujets). Même les études cliniques de bonne qualité révisées par les pairs comportent souvent un nombre limité de sujets SCM et de sujets témoins (Davidoff et Fogarty, 1994; Graveling *et al.*, 1999; Labarge et McCaffrey, 2000; Sparks *et al.*, 1994). Le recrutement se fait auprès de psychiatres; de groupes de travailleurs en attente d'indemnisation, indemnisés ou impliqués dans des litiges; dans les cliniques des médecins écologistes, ou encore le recrutement se fait par des annonces publiées dans les journaux et sur les sites de regroupements de malades. Les taux de

refus de participation aux enquêtes ne sont ni comptabilisés ni expliqués. Si une grande proportion de sujets sélectionnés refuse de participer, l'échantillon peut être statistiquement inadéquat, et il peut se produire un biais de sélection qui va limiter la généralisation des résultats.

Les cas sont habituellement autodéclarés, et il est difficile de se prononcer sur leur représentativité dans la population SCM. Il est aussi fort possible que les sujets les plus atteints ne souhaitent pas participer à des recherches utilisant des tests de provocation, qui pourraient les rendre malades (Labarge et McCaffrey, 2000), ou encore, que ces personnes aient quitté les grands centres urbains pour éliminer les expositions environnementales jugées dommageables; quitter les centres urbains est une recommandation fréquente des médecins écologistes à leurs patients (Black *et al.*, 2001). Les groupes témoins utilisés sont aussi mal définis et n'excluent pas explicitement les personnes avec de la comorbidité (Black, 2000; Bolla, 2000).

Par ailleurs, le chevauchement des symptômes entre SCM/IEI et plusieurs syndromes organiques constituent un défi diagnostique important susceptible d'entraîner un biais de classement des sujets et de minimiser la fiabilité et la validité des diagnostics. Les patients atteints de syndromes somatiques fonctionnels ont des autodiagnostic explicites (Baliatsas, van Kamp, Hooiveld, Yzermans et Leuret, 2014; Bornschein *et al.*, 2001; Buchwald et Garrity, 1994; Kanaan, Lepine, et Wessely, 2007; Kipen et Fiedler, 2002). Ils partagent des symptomatologies similaires, des taux élevés de cooccurrence, des caractéristiques épidémiologiques semblables et des prévalences de comorbidité psychiatrique plus élevées que prévu (Barsky et Borus, 1999; Kanaan *et al.*, 2007).

Il n'y a pas de procédure de diagnostic standardisée comprenant les antécédents médicaux et psychiatriques, l'examen physique et des tests de laboratoire de base pouvant être utilisés pour ces malades autodéclarés (Lacour *et al.*, 2005).

10.5.3 PROTOCOLES UTILISÉS

Les études sur les facteurs psychologiques ont généralement des protocoles variables qui reposent principalement sur l'autodéclaration des symptômes et les perceptions subjectives des personnes atteintes mesurées par des questionnaires validés et par des entrevues. Les questionnaires d'autoévaluation et, dans une moindre mesure, les observations et les évaluations comportementales des professionnels de la santé dépendent toujours de la capacité ou de la volonté des participants de rendre compte de leur propre expérience. Il peut arriver que les sujets possèdent une connaissance limitée de leur état psychologique et qu'ils aient des croyances ou des idées inconscientes qui peuvent également affecter et déformer l'autodéclaration (Baliatsas *et al.*, 2014; Labarge et McCaffrey, 2000; Sparks *et al.*, 1994; Staudenmayer, 1996; Staudenmayer et Selner, 1995). La plupart des tests psychométriques choisis sont plutôt nouveaux et hétérogènes en ce qui concerne leurs approches – par exemple, des entrevues ou des questionnaires autoadministrés – ainsi que les échelles utilisées pour coter les énoncés – par exemple, des échelles de Likert¹⁷⁹ de 4 à 5 points ou des vrais/faux (CEGO, 2019) – conduisant à une comparabilité limitée entre les études.

Les nombreux tests psychométriques utilisés (présentés à l'annexe 1) pour l'évaluation des sujets ne sont pas toujours présentés de manière à faciliter la comparaison des résultats entre études (Davidoff et Fogarty, 1994). Ces instruments de mesure ne permettent pas, en outre, de déterminer si les troubles psychiatriques tels que l'anxiété et la dépression, signalés chez les personnes ayant un

¹⁷⁹ L'échelle de Likert permet au répondant d'indiquer son degré d'accord ou de désaccord à l'égard d'une affirmation (énoncé) – ex : pas du tout d'accord; pas d'accord; ni en désaccord ni en accord; d'accord; tout à fait d'accord. Elle permet d'exprimer des nuances.

diagnostic de SCM, sont préexistants, actuels (comorbidité) ou secondaires à la maladie (Black *et al.*, 2001; Bornschein *et al.*, 2001; Davidoff et Fogarty, 1994).

Finalement, les protocoles ne permettent pas d'étudier la relation de cause à effet entre la psychopathologie et le syndrome SCM (Davidoff et Fogarty, 1994).

Pour toutes ces raisons, les résultats présentent des différences parfois marquées entre études et certains auteurs n'hésitent pas à souligner, eux-mêmes, les importants biais méthodologiques de leur propre étude.

10.5.4 ÉTUDES SUR L'OLFACTION AVEC TESTS DE PROVOCATION

Bien que ce sujet soit traité dans le chapitre sur l'olfaction, il est intéressant de mentionner que Das Munshi *et al.* (2006), dans leur revue systématique de 37 études de provocation portant sur 784 sujets SCM et 547 témoins, ont bien décrit les lacunes de ces dernières. En effet, ces auteurs ont recensé :

- des études décrites comme étant à double insu (voir le tableau de l'annexe 1 pour les définitions), mais n'incorporant ni agent masquant olfactif ni utilisation de pince-nez ou de masque facial pouvant contrôler la détection de l'odeur;
- des études à simple insu sans masquage;
- des études ouvertes sans aucun masquage olfactif ou avec des conditions de contrôle ambiguës;
- des études avec des conditions dans lesquelles les sujets pouvaient reconnaître les substances utilisées malgré un masquage;
- des études avec l'utilisation de placebo sans odeur (air, vapeur d'eau) et des substances chimiques nauséabondes (formaldéhyde, composés organiques volatils, produits chimiques ménagers) aisément reconnaissables.

Les auteurs concluent que les personnes atteintes de SCM réagissent effectivement aux substances chimiques, mais que ces réactions et symptômes ne se produisent que lorsqu'elles peuvent discerner les différences entre les substances actives et les stimuli fictifs en raison d'un masquage insuffisant. Ceci suggérant que le mécanisme d'action n'est pas spécifique au produit chimique lui-même et pourrait être lié aux attentes et aux croyances concernant l'exposition présumée (Das-Munshi, Rubin, et Wessely, 2006). Une analyse de cette revue par Goudsmit et Howes en 2008 a toutefois révélé un certain nombre de faiblesses méthodologiques qui ne semblent pas avoir été dûment prises en compte par les auteurs lors de l'interprétation des résultats. Bien que Goudsmit et Howes (2008) reconnaissent que la SCM résulte d'une interaction entre les processus psychologiques et physiologiques, elles estiment que les conclusions de Das Munchi *et al.* 2006 peuvent avoir surestimé l'impact des facteurs psychologiques sur les mécanismes étiologiques de la SCM.

Par ailleurs, Zucco *et al.* (2008) arrivent à des résultats qui corroborent les mêmes conclusions que Das Munchi *et al.* (2006). En effet dans leur étude clinique, des substances odorantes potentiellement nocives mais présentées comme étant inoffensives ont été jugées nettement moins intenses et ont déclenché moins de symptômes que les odorants inoffensifs présentés comme étant nocifs, (Zucco, Militello, et Doty, 2008). De plus, lorsqu'un stimulus inodore était présenté comme étant nuisible, les évaluations d'intensité étaient plus élevées et le sujet montrait plus de symptômes que lorsque ce stimulus était présenté comme étant inoffensif. Les auteurs concluent que les attentes et les croyances influencent grandement les réponses des sujets et ceci, même chez les témoins normaux,

bien qu'à un moindre degré. Une autre étude de provocation à double insu a trouvé qu'aucun des 20 sujets MCS testés n'a démontré un profil de réponse fiable à différents produits chimiques et inodores (Staudenmayer *et al.*, 1993).

Cependant, bien que les opinions à propos de l'étiologie et de la pathogenèse de la SCM soient fort diverses, que les méthodologies utilisées dans les études soient très hétérogènes, y compris les critères utilisés et les caractéristiques des échantillons, la grande majorité des auteurs ont observé une forte prévalence de plusieurs diagnostics psychiatriques de même que de troubles de la personnalité présents et passés chez les patients SCM.

Une évaluation scientifique des deux principales théories étiologiques sur la SCM/IEI a été menée en 2003 par Staudenmayer *et al.* en confrontant les abondantes données de la littérature aux 9 critères de causalité de Bradford Hill unanimement reconnus par la communauté scientifique (force de l'association, consistance, temporalité, spécificité, gradient biologique, plausibilité biologique, cohérence biologique, présence de données expérimentales et analogie). L'hypothèse toxicologique n'est soutenue par aucun de ces 9 critères. La conclusion est que l'hypothèse d'un mécanisme psychopathologique a plus de robustesse étiologique (Staudenmayer, Binkley, Leznoff et Phillips, 2003a, 2003b).

Le modèle de l'étiologie psychogénique de la SCM considère que l'attribution d'une maladie à l'environnement est un mode d'expression clinique de plusieurs types de psychopathologies. Les principales théories proposées par ce modèle sont décrites à la section 10.6.

10.6 Théories portant sur les désordres psychologiques

10.6.1 FACTEURS PRÉDISPOSANTS

Bien que la préexistence de problèmes psychiatriques puisse être utilisée pour contrer l'argument selon lequel ces problèmes sont un effet de la SCM plutôt qu'une cause, cela pourrait indiquer une plus grande sensibilité à la SCM chez les personnes enclines à la dépression ou à d'autres troubles psychiatriques.

En effet, la présence de nombreux antécédents de troubles psychiatriques (dépression, anxiété généralisée, trouble panique, troubles obsessionnels-compulsifs, troubles somatoformes) et de troubles de la personnalité, mis en évidence par des études cliniques chez les sujets SCM, semble indiquer une vulnérabilité particulière à développer ce syndrome (Graveling *et al.*, 1999). Des auteurs ont noté la présence d'un niveau plus élevé de détresse psychologique, d'anxiété et une amplification des symptômes somatiques chez les sujets SCM (Bailer, Rist, Witthöft, Paul, et Bayerl, 2004; Barsky et Borus, 1999; I R Bell, 1996; Bell *et al.*, 2001; Bell, 1994; Bell *et al.*, 1998; Black *et al.*, 1999; Clauw, 2001; Eek, Karlson, Österberg, et Östergren, 2010; Eis *et al.*, 2008; Graveling *et al.*, 1999; Simon *et al.*, 1990; Skovbjerg, Zachariae, Rasmussen, Johansen, et Elberling, 2010; Sparks *et al.*, 1991, 1994; Staudenmayer, Selner et Selner, 1993). D'autres facteurs prédisposants tels que la perception d'une mauvaise santé, une faible satisfaction au travail et un affect négatif ont aussi été documentés (Bailer, Witthöft, *et al.*, 2008; Eek *et al.*, 2010; Skovbjerg *et al.*, 2015). L'étude multicentrique de Eis en 2008 portant sur 291 patients de cliniques de santé environnementale montrait que, chez la plupart des patients, les troubles psychiatriques avaient précédé de plusieurs années, en moyenne de 17 ans, le début des troubles attribués à l'environnement (Eis *et al.*, 2008). Les auteurs concluent que la présence de ces traits psychologiques et d'antécédents de troubles psychiatriques chez les sujets SCM pourrait influencer le développement d'une sensibilité chimique, et donc, constituer des facteurs prédisposants.

Comme vu dans le chapitre sur l'épidémiologie, les femmes sont surreprésentées dans les groupes de cas SCM – OR variant de 1,63 à 3,0 (Hojo, Ishikawa, Kumano, Miyata, et Sakabe, 2008; Kreutzer, Neutra et Lashuay, 1999). Cela est cohérent avec d'autres données publiées sur les maladies mentales dans la population canadienne (Canada, 2015). Ces données indiquent que les femmes signalent certains troubles anxieux plus souvent que les hommes. Il existe aussi des différences dans les types de troubles de la personnalité, par exemple, le trouble de la personnalité antisociale est plus courant chez les hommes, alors que les troubles de la personnalité limite, dépendante et histrionique sont plus fréquents chez les femmes. Ces troubles et traits de personnalité sont aussi plus fréquents chez les cas SCM (Witthöft, Rist et Bailer, 2008). De plus, les femmes ont été hospitalisées plus fréquemment que les hommes dans chaque groupe d'âge, principalement pour des troubles anxieux (Canada, 2015). Ces différences de prévalence pourraient être attribuables à de véritables différences entre les sexes. Cela pourrait aussi être attribuable au fait que les femmes consultent plus facilement des professionnels de la santé et obtiennent aussi plus aisément des services de santé que les hommes. De même, des biais de classement chez les professionnels de la santé pourraient expliquer cet écart entre les hommes et les femmes (Canada, 2015).

D'autres auteurs se sont aussi intéressés à la présence des préoccupations modernes sur la santé¹⁸⁰ (inquiétudes sur la santé causées par des agents environnementaux comme la pollution de l'eau, de l'air et des aliments, la radiation, les ondes électromagnétiques, les téléphones cellulaires, les produits chimiques toxiques, etc.) présentes dans la population et aux impacts possibles de celles-ci dans le développement de la sensibilité environnementale (Bailer, Witthöft, *et al.*, 2008; Baliatsas *et al.*, 2015; Köteles et Simor, 2014).

En 2008, Bailer *et al.* ont proposé un mécanisme complexe appelé causalité cognitive : des niveaux élevés de préoccupations modernes sur la santé amènent les gens à se concentrer sur leurs sensations corporelles et à amplifier ces sensations, ce qui renforce ensuite la relation causale perçue entre les symptômes et les agents environnementaux (Bailer, Witthöft *et al.*, 2008).

L'étude de Baliatsas *et al.*, réalisée aux Pays-Bas en 2015, présente un intérêt particulier par le fait qu'elle portait sur la combinaison de questionnaires autocomplétés et sur des données de dossiers médicaux électroniques provenant de 21 pratiques de médecine générale (GP)¹⁸¹. L'échantillon comportait 5 933 participants adultes (taux de réponse de 46 %) possédant des données médicales antérieures, car chaque citoyen néerlandais est inscrit à un GP, et les dossiers médicaux codés sont disponibles pour les chercheurs. Ceci a permis d'étudier l'association entre les préoccupations modernes concernant la santé (MHW), les symptômes physiques non spécifiques autodéclarés et les informations trouvées dans les dossiers médicaux sur l'utilisation de médicaments; les consultations médicales; les consultations en thérapie alternative; la qualité du sommeil et la qualité de vie. L'interrelation entre les MHW, la sensibilité environnementale générale et les résultats susmentionnés a également été explorée. Il s'agit donc d'une étude portant sur un large échantillon et prenant en compte la morbidité psychiatrique diagnostiquée, un ensemble étendu de caractéristiques sociodémographiques et la perception de la sensibilité chimique dans la population. Ces auteurs concluent que les préoccupations modernes sur la santé sont très courantes dans la population générale. Elles sont associées à des symptômes physiques non spécifiques autodéclarés qui sont aussi mentionnés dans les dossiers cliniques. Les auteurs ont conclu que ces préoccupations pourraient jouer un rôle clé dans le processus de développement et de maintien des hypersensibilités environnementales et des symptômes connexes (Baliatsas *et al.*, 2015).

¹⁸⁰ En anglais : *Modern Health Worries* (MHW).

¹⁸¹ GP : *General Practice*.

10.6.2 COMORBIDITÉ PSYCHIATRIQUE

Comme mentionné précédemment (voir le point 10.6.1), les études cliniques ont identifié systématiquement une plus grande incidence des troubles psychiatriques et la présence de comorbidité psychiatrique préexistante ou coexistante chez les patients SCM. Ceci a amené des auteurs à suggérer que la SCM pourrait être un sous-produit, c'est-à-dire une conséquence d'une maladie psychologique ou psychiatrique mal diagnostiquée.

En effet, bon nombre des symptômes signalés par les patients SCM sont en fait des critères diagnostiques pour un certain nombre de troubles psychiatriques et psychosomatiques bien connus. Par exemple, les troubles de la mémoire et de la concentration, les troubles du sommeil, la perte de l'appétit et la fatigue souvent rapportés par les patients SCM sont des symptômes dépressifs typiques. Dans de nombreux cas observés dans les études cliniques, la sévérité, le nombre et la combinaison des symptômes auraient pu justifier le diagnostic d'un épisode dépressif majeur (S. Bornschein *et al.*, 2001; Katerndahl, Bell, Palmer et Miller, 2012; Poonai *et al.*, 2001) ou d'autres troubles psychiatriques ou non psychiatriques traitables (Bailer *et al.*, 2005; Black, 1993; Black *et al.*, 2001; Jason, Taylor, et Kennedy, 2000; Stewart et Raskin, 1985). Cela laisse penser que les symptômes de certaines personnes atteintes d'une maladie mentale sont souvent mal interprétés et que ces personnes sont alors mal diagnostiquées, phénomène qui peut être amplifié par la stigmatisation envers les maladies neuropsychiatriques présentes dans la société (Black, 2000; S. Bornschein *et al.*, 2001, 2002; Bornschein, Hausteiner, Konrad, Förstl et Zilker, 2006; Hausteiner *et al.*, 2003; Hausteiner, Mergeay, Bornschein, Zilker et Förstl, 2006).

Par exemple, Leznof a fait une étude de provocation en 1997, avec des produits chimiques déclenchant des symptômes, chez 15 sujets SCM. Il a alors mesuré que, chez tous les patients dont les symptômes ont été reproduits par ce test (11 sur 15), ceux-ci ont présenté des signes cliniques d'hyperventilation aiguë avec une chute rapide de la pression de dioxyde de carbone (P_{CO_2}) et une absence de variation de la saturation en oxygène dans le sang. Ces résultats étaient compatibles avec une réaction d'anxiété avec hyperventilation qui n'avait pas été reconnue auparavant et qui avait été attribuée de manière erronée aux produits chimiques. Il note que la récupération des symptômes et des signes a été rapide, facilitée dans deux cas en faisant respirer les sujets dans un sac en papier. (Leznoff, 1997).

Les prévalences de la comorbidité psychiatrique se situent à environ 40 % à plus de 90 % des patients SCM (Black, 1993; Bornschein *et al.*, 2001, 2002; Fiedler, Kipen, Natelson et Ottenweller, 1996; Hausteiner *et al.*, 2006; Simon *et al.*, 1993), en fonction de la méthodologie utilisée dans l'étude, de la taille des échantillons, des groupes témoins et des méthodes de diagnostic psychologique et psychiatrique. Les recherches utilisant diverses méthodes produisent des taux de prévalence différents.

Une augmentation de la prévalence d'autres maladies (comorbidité non psychiatrique) chez les cas SCM semble indiquer un état de santé globalement moins bon par rapport aux témoins. Cela a été détecté dans des recherches sur les comorbidités associées à l'asthme; aux allergies; aux troubles gastro-intestinaux; à la dermatite atopique et aux maladies auto-immunes, neurologiques, gynécologiques, cardiopulmonaires, etc.; à la fibromyalgie ainsi qu'à la fatigue chronique (Caress et Steinemann, 2009; Caress et Steinemann, 2003; Dantoft *et al.*, 2014). Il semblerait aussi que le diagnostic de SCM pourrait être parfois utilisé sans discernement pour des troubles et des symptômes mal ou non diagnostiqués (Graveling *et al.*, 1999).

COMORBIDITÉS PSYCHIATRIQUES OBSERVÉES

- États dépressifs.
- Troubles anxieux.
- Troubles à symptomatologie somatique et troubles connexes (auparavant nommés troubles somatoformes) qui incluent le trouble d'anxiété lié à la maladie.
- Troubles de la personnalité (obsessionnelle-compulsive, histrionique, évitante, antisociale, dépendante, narcissique, paranoïde)
- Traits de personnalité : névrotisme, affectivité négative, absorption élevée¹⁸², amplification somatosensorielle, attention sélective, style d'attribution causale somatique et style répressif.
- Alexithymie¹⁸³.

10.6.3 DÉPRESSION

La dépression est une maladie complexe et l'une des principales causes d'invalidité dans notre société (Canada, 2015). Elle se manifeste par des sentiments de tristesse, du désespoir, des pensées pessimistes, des difficultés de concentration, une perte de motivation et d'intérêt pour les activités habituelles, de la fatigue ou perte d'énergie et des perturbations du sommeil (American Psychiatric Association, 2013).

Dans une étude prospective de Skovberg *et al.* la dépression était associée au développement et à la persistance de la SCM (Skovbjerg *et al.*, 2015). De plus, une association entre la SCM et la dépression a aussi été rapportée dans de nombreuses études transversales (Azuma, Uchiyama, Katoh, *et al.*, 2015; Caccappolo-van Vliet, Kelly-McNeil, Natelson, Kipen, et Fiedler, 2002; Hausteiner *et al.*, 2006; Katerndahl *et al.*, 2012; Simon *et al.*, 1990; Sparks *et al.*, 1991).

10.6.4 CONDITIONNEMENT COMPORTEMENTAL OU APPRENTISSAGE ASSOCIATIF

Le conditionnement comportemental ou pavlovien se produit lorsqu'un stimulus neutre (conditionnel) est associé à un stimulus qui déclenche une réponse particulière par réflexe (stimulus inconditionnel). L'appariement des deux stimuli conduit à la formation d'une association entre eux, de sorte que la présentation ultérieure du stimulus initialement neutre produit désormais une réponse similaire à celle qui est provoquée par réflexe. Pour qu'il y ait apprentissage, il faut que le stimulus neutre ait été associé à un stimulus inconditionnel et que les deux stimuli aient un lien spatio-temporel (Giardino et Lehrer, 2000; Van den Bergh *et al.*, 1999; Van den Bergh *et al.*, 2002).

Appliqué à la SCM, ce modèle indique que la sensibilité environnementale peut se produire après une exposition initiale à une odeur jugée forte ou désagréable, associée à la présence de symptômes somatiques, qui conditionne le sujet à réagir de la même façon par la suite en réponse à d'autres odeurs de produits chimiques identiques ou différents et à des doses plus faibles (Devriese *et al.*, 2000, 2004; Van den Bergh *et al.*, 1999; Van den Bergh *et al.*, 2002). Les symptômes somatiques ressentis sont alors attribués au stimulus environnemental. Des indices olfactifs, gustatifs et visuels

¹⁸² L'absorption est une caractéristique ou un trait de personnalité dans lequel une personne est fortement absorbée par son imagerie mentale. L'absorption peut amplifier les symptômes somatiques mineurs, entraînant un risque accru d'affections associées à une hypersensibilité aux sensations corporelles internes, telles que les troubles somatoformes et le trouble panique.

¹⁸³ L'alexithymie est un trait de personnalité qui se caractérise, entre autres choses, par une difficulté à identifier et à verbaliser ses émotions, et parfois celles d'autrui, accompagnée d'une tendance à minimiser l'expérience émotionnelle et à porter son attention sur l'externe.

peuvent aussi servir de stimuli conditionnels (Siegel, 1999). Plusieurs auteurs ont suggéré que le développement de la SCM chez certaines personnes pourrait être dû, au moins en partie, à des processus de conditionnement pavloviens dans lesquels l'expression de symptômes à la suite d'une exposition à certaines substances reflète des réponses classiquement conditionnées à des stimuli olfactifs et contextuels auparavant neutres. Il faut néanmoins noter que plusieurs auteurs n'ont pas trouvé d'évidence claire concernant le rôle des événements antérieurs pouvant être considérés comme une exposition initiale potentiellement nocive au début de la manifestation de la SCM (Bailer, Witthöft, Bayerl, et Rist, 2007b; Bell *et al.*, 1998; Eek *et al.*, 2010; Skovbjerg *et al.*, 2012)

Dans deux autres études, Devriese *et al.* (2000, 2004) ont montré que les symptômes somatiques produits en réponse à une exposition à des substances odorantes peuvent être appris et généralisés à de nouvelles substances, et ce, particulièrement chez les personnes ayant une affectivité négative élevée. D'autres auteurs ont montré que les symptômes somatiques appris restaient stables et résistants au phénomène d'extinction¹⁸⁴ (Bailer *et al.*, 2007a; Bailer, Witthöft et Rist, 2008; Black *et al.*, 2001; Meulders *et al.*, 2010; Skovbjerg *et al.*, 2015; Van den Bergh *et al.*, 1999). Cela reflète bien le processus de généralisation, de persistance et de stabilité de la symptomatologie observée dans la SCM.

Dans une série d'études expérimentales avec des sujets sains, Van den Bergh *et al.* ont démontré que des odeurs inoffensives peuvent servir de puissants stimuli conditionnels chez certaines personnes, déclenchant des symptômes somatiques similaires à ceux produits par un stimulus nocif avec lequel les odeurs avaient déjà été associées. Ces études suggèrent que le conditionnement pavlovien peut jouer un rôle dans certains cas de SCM. Les auteurs concluent qu'il est raisonnable de penser que ce phénomène pourrait contribuer au développement de la SCM chez certains individus (Van den Bergh *et al.*, 1999; Van den Bergh *et al.*, 2002).

Une intéressante procédure permettant de différencier les causes toxicogéniques et psychogéniques a été proposée par Zucco *et al.* (2008). Il s'agissait de présenter à une patiente, diagnostiquée SCM selon les critères de Cullen, des substances odorantes ainsi qu'un stimulus inodore avec des instructions indiquant s'ils étaient nocifs ou inoffensifs et de lui demander d'en décrire les effets. Les substances odorantes potentiellement nocives présentées comme inoffensives ont été jugées beaucoup moins intenses et ont déclenché moins de symptômes que les substances odorantes inoffensives présentées comme nocives. De plus, lorsqu'un stimulus inodore était présenté comme nocif, les évaluations d'intensité étaient plus élevées et la patiente présentait plus de symptômes que lorsque ce stimulus était présenté comme inoffensif. Les attentes de la patiente en fonction des instructions reçues et des indices contextuels ont déterminé l'intensité et le nombre des symptômes. Ces phénomènes n'étaient pas présents chez les trois sujets témoins. Les auteurs concluent que cette procédure simple leur a permis de déterminer que les symptômes SCM de cette patiente étaient en grande partie psychologiques et que cette procédure pouvait être d'un grand intérêt pour l'identification des cas psychogènes de SCM et leur traitement (Zucco *et al.*, 2008). En 2004, Devriese *et al.* avaient obtenu des résultats comparables en étudiant les effets d'informations inquiétantes concernant la pollution chimique sur les symptômes subjectifs en réponse à une odeur qui était précédemment associée à des épisodes de symptômes. Ils ont conclu que la croyance qu'un indice d'odeur spécifique serait associé à un épisode symptomatique était plus importante que l'association réelle afin de provoquer des symptômes en réponse à des indices d'odeur inoffensive.

¹⁸⁴ L'extinction est la disparition d'une réponse apprise causée par la cessation d'une association entre le stimulus neutre ou conditionnel et le stimulus inconditionnel.

En 2017, Van den Bergh *et al.* ont proposé un intéressant modèle qui fournit une explication au paradoxe inhérent à la SCM, à savoir que les stimuli déclencheurs environnementaux semblent causer des symptômes en l'absence d'un lien physiopathologique entre les deux. Les symptômes de la SCM résulteraient de deux processus principaux : 1) des perturbations physiologiques bénignes qui produisent des signaux sensoriels imprécis, ensuite amplifiés et organisés par des *a priori* (des prédictions et des attentes sur la présence de symptômes) de haute précision; et 2) l'appariement des symptômes résultants avec des stimuli environnementaux, qui permettent à ces derniers de provoquer des symptômes en l'absence de perturbation physiologique par un processus de conditionnement intéroceptif¹⁸⁵. Cet appariement peut même se produire par une attribution rétrospective à un stimulus environnemental. Une fois que des associations symptômes-stimuli ont été formées par apprentissage associatif, la perception des stimuli environnementaux peut faciliter la formation d'*a priori* forts et précis capables de déterminer par la suite les perceptions conscientes des symptômes. Les éléments du contexte sont transformés en indices prédictifs, déclenchant des processus d'anticipation propices à la manifestation des problèmes de santé subjectifs. L'expérimentation des symptômes SCM par une personne renforce, par rétroaction, les croyances liées à la SCM dans la mémoire et façonnent les *a priori* ou attentes du modèle pour les épisodes futurs (anticipation). Par la suite, la perception même de l'exposition entraîne une réponse conditionnée des symptômes somatiques comportementaux et cognitifs (effet nocebo). Un meilleur apprentissage associatif se produit avec les stimuli possédant une valence affective négative et chez les sujets qui obtiennent un résultat élevé pour l'affectivité négative (Van den Bergh, Brown, Petersen et Witthöft, 2017).

10.6.5 TROUBLE SOMATOFORME¹⁸⁶ ET TROUBLES DE LA PERSONNALITÉ

Selon le CIM-10 et le DSM-5, les troubles somatoformes ou troubles à symptomatologie somatique sont « caractérisés par des symptômes physiques associés à des demandes d'investigation médicale, qui persistent malgré des bilans cliniques négatifs répétés ». Ces multiples plaintes physiques persistantes sont associées à des pensées excessives et inadaptées de même qu'à des sentiments et des comportements liés à ces symptômes. Ceux-ci ne sont pas produits intentionnellement ou feints, ne peuvent pas être expliqués cliniquement et peuvent, ou non, accompagner une maladie connue. Le patient s'oppose à toute hypothèse psychologique pouvant expliquer ses troubles, même quand il existe des symptômes dépressifs ou anxieux manifestes. Les troubles somatoformes incluent la somatisation, la conversion, le trouble douloureux, le dysfonctionnement neurovégétatif (palpitations, hyperventilation), l'hypocondrie et la peur d'une dysmorphie corporelle (dysmorphophobie).

La concordance des critères diagnostiques des troubles somatoformes avec les symptômes de la SCM est importante. Les auteurs ont aussi identifié un certain nombre de facteurs cognitifs et perceptuels tels que l'amplification somatosensorielle, l'affectivité négative, les styles d'attribution, le névrotisme¹⁸⁷, l'anxiété et la dépression de même que l'alexithymie¹⁸⁸ liée aux symptômes et au

¹⁸⁵ Intéroceptif : Domaine de la sensibilité concernant la perception par le système nerveux des modifications ou des signaux provenant des viscères par le système nerveux végétatif, et des muscles, des tendons et des articulations par le système nerveux central.

¹⁸⁶ La catégorie trouble à symptomatologie somatique et troubles connexes remplace, dans le DSM-5, la catégorie des troubles somatoformes du DSM-IV. Peu d'auteurs ont utilisé cette classification qui date de 2013 seulement.

¹⁸⁷ Le névrotisme est un trait de personnalité fondamental caractérisé par une tendance persistante à ressentir des émotions négatives et de l'anxiété. Il est fortement lié à la dépression.

¹⁸⁸ L'alexithymie est une difficulté à identifier, à différencier et à exprimer ses émotions, ou parfois celles des autres. Ce trait de personnalité est communément observé parmi les patients présentant des symptômes psychosomatiques et des troubles du spectre autistique.

comportement devant la maladie¹⁸⁹, qui sont communs au trouble somatoforme et à la SCM. Une étude d'Eis *et al.* (2008) auprès de 291 patients d'une clinique environnementale a trouvé qu'avec une prévalence à vie de 72 %, les troubles somatoformes étaient le groupe de diagnostics psychiatriques le plus fréquent chez les patients SCM (Eis *et al.*, 2008). Dans un groupe de 264 patients, Bornsheim *et al.* (2002) ont quant à eux constaté que 75 % des patients satisfaisaient aux critères du DSM-IV pour au moins un désordre psychiatrique et que, dans le cas de 35 % des patients, il s'agissait de troubles somatoformes. Par ailleurs, 23 % de ceux qui avaient un autre diagnostic présentaient aussi de la somatisation (Bornsheim *et al.*, 2002). Les auteurs d'une série d'études par questionnaires concluent que la similitude entre les sujets SCM et ceux ayant des troubles somatoformes (symptômes et caractéristiques psychologiques) soutient l'hypothèse selon laquelle la SCM est une variante de ce trouble et que les traits d'anxiété contribuent à sa persistance par le biais des attributions somatiques (Bailer *et al.*, 2004, 2007a, 2005; Bailer, Witthoft *et al.*, 2008).

Des études en laboratoire avec des sujets sains montrent qu'il est possible, avec un processus de conditionnement classique, de provoquer l'acquisition de la peur des odeurs, peu importe son caractère plaisant ou non (Meulders *et al.*, 2010; Otto et Giardino, 2001; Van den Bergh *et al.*, 1999). Certaines études mentionnent également qu'un affect négatif chez les sujets SCM favorise la généralisation de la réaction à de nombreuses autres odeurs neutres (Devriese *et al.*, 2000).

L'amplification somatosensorielle se rapporte à la tendance à ressentir les sensations corporelles comme étant intenses, dérangeantes et inquiétantes. Elle implique trois éléments : 1) l'hypervigilance à propos des sensations corporelles; 2) une tendance à sélectionner et à se concentrer sur certaines sensations relativement bénignes et peu fréquentes (attention sélective) et 3) la disposition à réagir aux sensations somatiques avec des affects et des cognitions¹⁹⁰ qui les intensifient et les rendent plus inquiétantes (Barsky, 1992; Barsky *et al.*, 1988; Skovbjerg *et al.*, 2010; Witthöft, Gerlach, et Bailer, 2006). Il s'agit d'un trait de personnalité stable avec un style perceptif constant chez un individu. L'amplification est significativement corrélée aux symptômes somatiques, à la dépression, à l'anxiété et à l'hostilité (Barsky *et al.*, 1988; Barsky et Wyshak, 1990; Koteles, Szemerszky, Freyler et Bardos, 2011). Le cycle d'amplification des symptômes est appuyé par les facteurs psychosociaux suivants : la croyance d'avoir une maladie grave; celle de l'aggravation de sa condition; le « rôle de malade¹⁹¹ » (comprenant les effets des réclamations et de l'indemnisation) et la représentation angoissante de son état comme étant catastrophique et invalidant (Barsky, 1992; Barsky et Borus, 1999; Barsky *et al.*, 1988).

Il est mentionné que le climat social influence et même augmente la survenue des syndromes somatiques fonctionnels : une couverture médiatique sensationnaliste, une profonde suspicion envers l'expertise médicale et les médecins, la mobilisation des regroupements de malades bien organisés soutenus par les médecins écologistes et une approche clinique qui ignore le facteur psychosocial (Barsky et Borus, 1999). À ce sujet, la recherche expérimentale montre que les participants qui avaient déjà regardé des films ou reçu des avertissements sur les effets nocifs de substances supposées dangereuses ont ressenti des problèmes de santé accrus et davantage de symptômes et qu'ils les ont attribués à une exposition simulée (Winters *et al.*, 2001; Witthöft et Rubin, 2013). Il est également établi que les symptômes fonctionnels peuvent être construits et influencés par une conception socioculturelle de la maladie avec des troubles somatoformes fidèles à une

¹⁸⁹ En anglais : *Illness Behavior* : La manière dont les individus surveillent les fonctions de leur propre corps, interprètent les symptômes, prennent des mesures correctives et utilisent les soins de santé.

¹⁹⁰ Ensemble des structures et des activités psychologiques dont la fonction est la connaissance, par opposition aux domaines de l'affectivité. Met en jeu la mémoire, le langage, le raisonnement, l'apprentissage, l'intelligence, la résolution de problème, la prise de décision, la perception ou l'attention.

¹⁹¹ En psychologie, le *Sick Role Behavior* décrit un comportement au cours duquel une personne adopte les symptômes d'un trouble physique ou mental pour être prise en charge.

conception populaire et médiatisée de ce qui constitue un véritable symptôme (Robbins et Kirmayer, 1991). Skovberg *et al.* (2010) ont quant à eux examiné si une meilleure compréhension des processus psychologiques impliqués dans les perceptions sensorielles associées à la SCM permettait de mieux comprendre le phénomène. Un groupe de 732 participants ont été évalués au moyen des questionnaires suivants : SSAS, APQ, TAS et NAS¹⁹². Une association significative de la SCM a été trouvée avec l'amplification somatosensorielle et la perception neurovégétative autonome, suggérant que les caractéristiques de la personnalité perceptuelle sont importantes dans la compréhension de ce trouble (Skovbjerg *et al.*, 2010).

L'affectivité négative est la tendance à éprouver un large éventail d'émotions négatives, y compris l'anxiété, l'hostilité, la culpabilité et la dépression. L'affectivité négative est liée à l'introspection et à la conscience de soi qui sont impliquées dans l'augmentation des symptômes somatiques. Elle conduit à une attention sélective accrue dirigée vers le corps, avec une diminution conséquente du seuil de la douleur et une augmentation des sensations somatiques perçues comme étant dérangeantes (Bailer *et al.*, 2007a; Barsky, 1992; Barsky *et al.*, 1988; Pennebaker, 1994; Skovbjerg *et al.*, 2015; Witthöft *et al.*, 2006). L'attention sélective consiste à ne voir que les faits qui confirment son schéma cognitif¹⁹³ et peut entraîner une interprétation de la réalité faussée de façon à se conformer à ses croyances. À la suite d'une large étude prospective populationnelle, Skovberg *et al.* (2015) sont arrivés à la conclusion que l'affect négatif est positivement associé au développement et à la persistance de l'intolérance chimique. D'autres facteurs ont également été rapportés, par exemple, le stress, l'anxiété ainsi que le névrotisme, et ces résultats peuvent également indiquer que la régulation des émotions est un facteur important dans le développement de la SCM (Skovbjerg *et al.*, 2015). De plus, l'affect négatif ne doit pas nécessairement être d'intensité élevée pour influencer la perception des stimuli sensoriels (Eek *et al.*, 2010).

L'attribution causale désigne simplement la raison que les individus donnent pour expliquer l'occurrence d'un événement ou du comportement d'une personne. Les individus ont naturellement une forte propension à formuler spontanément des attributions afin de donner une explication cohérente sur ce qui se passe autour d'eux et sur ce qui leur arrive. Chez les sujets SCM, cela se traduit par l'attribution des symptômes somatiques ressentis à des stimuli environnementaux, phénomène médié par les traits d'anxiété (Bailer *et al.*, 2007a, 2005; Bailer, Witthoft *et al.*, 2008).

Enfin, les individus possédant certains traits de personnalité caractéristiques sont particulièrement vulnérables au développement de symptômes inexplicables. Un trait de personnalité est une façon de penser, de sentir et d'agir qui est relativement durable durant la vie. Dans une revue de la littérature, Kirmayer *et al.* ont examiné ces différents traits de personnalité¹⁹⁴ pouvant contribuer à la somatisation (Kirmayer *et al.*, 1994). Ils ont rapporté que l'affectivité négative élevée est associée à des niveaux élevés de détresse somatique et émotionnelle; que l'absorption porte les individus à se concentrer sur leurs symptômes et les rend plus vulnérables aux suggestions qui provoquent l'anxiété en lien avec la maladie; et que le style d'attribution causale somatique, le style répressif et l'alexithymie exercent une influence sur l'amplification sélective des symptômes somatiques. Chacun de ces traits a aussi un lien avec le développement de la chronicité des symptômes. L'association entre les symptômes inexplicables et l'absorption a par ailleurs été démontrée spécifiquement pour la

¹⁹² Voir le tableau se trouvant à l'annexe 1 pour la description des questionnaires suivants : *Somato-Sensory Amplification Scale* (SSAS), *Autonomic Perception Questionnaire* (APQ), *Tellegen Absorption Scale* (TAS) et *Negative Affectivity Scale* (NAS).

¹⁹³ Schéma cognitif : Désigne les croyances (connaissances) de base qui constituent la compréhension qu'a une personne d'elle-même, du monde et des autres.

¹⁹⁴ Un trait de personnalité est une façon permanente de ressentir, de percevoir et de penser propre à chaque individu et en fonction de l'environnement. Les traits de personnalité fonctionnels résultent de l'interaction entre le tempérament d'un individu et les contraintes cognitives et sociales.

SCM dans une étude longitudinale réalisée en Allemagne (Witthöft *et al.*, 2008). Parmi les autres traits de la personnalité répertoriés comme étant associés à des troubles somatoformes, les traits suivants sont fréquemment mentionnés : anxieuse, histrionique, antisociale, évitante, obsessionnelle-compulsive, dépendante et narcissique (Bailer *et al.*, 2005; Hillert *et al.*, 2013; Osterberg, Karlson, et Orbaek, 2002).

Une étude limitée sur 26 sujets diagnostiqués par un médecin écologiste (Black, Rathe et Goldstein, 1993) a montré que les sujets SCM présentaient un excès de troubles de la personnalité, de symptômes d'anxiété, de dépression et de phobies, de symptômes somatiques ainsi que de l'hypocondrie, suggérant que ces patients peuvent avoir des problèmes émotionnels non reconnus. Des études subséquentes ont confirmé ces résultats (Black, 2000; Black *et al.*, 1999, 2001; Bornschein *et al.*, 2002; Bornschein *et al.*, 2006; Hausteiner *et al.*, 2003, 2006; Poonai *et al.*, 2001). L'hétérogénéité des cas de SCM, en ce qui concerne le type et l'étiologie d'une variété de troubles liés au stress psychologique, à la personnalité et aux troubles psychiatriques présentés, a été notée (Bell, Schwartz, Peterson et Amend, 1993; Staudenmayer, 2001).

Les agents stressants peuvent être définis comme des stimuli qui perturbent l'équilibre et l'homéostasie. Ils peuvent être divisés en quatre catégories : les facteurs de stress 1) physiques (ex. : froid, bruit), 2) chimiques, 3) psychologiques (ex. : anxiété, peur) et sociaux (ex. : chômage, séparation, décès) ainsi que 4) métaboliques (ex. : exercice, faim). Les facteurs de stress peuvent être aigus, chroniques ou répétés. La réponse de l'organisme au stress, peu importe la catégorie, consiste en une série de modifications dans les systèmes nerveux, endocrinien, immunitaire et cardiovasculaire (voir les chapitres 5 à 9). Exposés à un stress, certains individus ont tendance à avoir des réponses associées à une augmentation des activités autonomes et hormonales (pour fournir un effort physique), tandis que d'autres ont tendance à présenter des réponses principalement associées à une excitation du système nerveux sympathique qui est le système qui gère l'activité des organes viscéraux et les fonctions automatiques de l'organisme (respiration, tension artérielle, contractions musculaires des intestins, etc.). À la suite de divers stress, le système nerveux sympathique augmente la vigilance et permet au corps de se tenir en alerte et de s'adapter. Quand l'adaptation n'est pas adéquate, il se produit des changements qui dérèglent l'homéostasie des systèmes et qui peuvent amener des symptômes tels que l'inflammation, les troubles du sommeil, les problèmes cognitifs, la douleur, la dépression, l'anxiété et les troubles gastro-intestinaux. Ces symptômes sont fréquents dans la SCM.

10.6.5.1 Syndrome de stress post-traumatique

Dans le domaine de la santé au travail, Schottenfeld et Cullen ont évalué 21 travailleurs présentant un handicap important à cause de symptômes inexplicables à la suite d'une exposition professionnelle à des substances toxiques. Ils ont trouvé que 3 d'entre eux avaient un syndrome de stress post-traumatique (SSPT ou PTSD¹⁹⁵) selon la classification du DSM-III, 7 présentaient un SSPT atypique, 5 autres avaient plusieurs caractéristiques de SSPT atypique mais ne satisfaisaient pas à tous les critères et les 6 derniers souffraient de troubles somatoformes (Schottenfeld et Cullen, 1985). Les troubles de stress aigu et le SSPT sont des réactions à des événements traumatisants. Les réactions comprennent des pensées ou des rêves intrusifs, l'évitement des rappels de l'événement, et des effets négatifs sur l'humeur, la cognition, l'excitation, et la réactivité. Le trouble de stress aigu commence immédiatement après le traumatisme et dure de trois jours à un mois. Le SSPT peut faire suite au trouble de stress aigu ou peut se manifester jusqu'à 6 mois après le traumatisme, il dure plus d'un mois. En plus du SSPT typique et atypique, 6/21 travailleurs ont reçu un diagnostic de dépression majeure, ce qui est concordant avec la relation connue entre la somatisation et la

¹⁹⁵ PTSD : Acronyme de *Post Traumatic Stress Disorder*; l'acronyme français SSPT est moins connu.

dépression. L'analyse des cas a aussi révélé des traits de personnalité et des facteurs d'exposition professionnelle spécifiques favorables au développement du SSPT.

10.6.5.2 Séquelles de maltraitance

Finalement lors de l'évaluation de 63 patients SCM, Staudenmayer *et al.* (1993) indiquent que la prévalence des abus physiques et sexuels subis dans l'enfance était significativement plus élevée¹⁹⁶ chez les femmes qui attribuaient leurs symptômes à une maladie environnementale ou chimique. Ces données amènent à penser que, dans un certain sous-groupe de patients, le développement de la somatisation pourrait résulter de séquelles de la maltraitance subie dans l'enfance, ce qui jouerait un rôle important dans la maladie des patientes SCM (Kirmayer *et al.*, 1994; Staudenmayer *et al.*, 1993).

10.6.6 TROUBLE PANIQUE ET TROUBLE PHOBIQUE

L'attaque de panique, aussi appelée crise d'anxiété ou crise d'angoisse, est un épisode de courte durée (rarement plus de 20 à 30 minutes) d'anxiété, de peur ou de malaise très intense accompagné de symptômes physiques¹⁹⁷ et cognitifs qui se produisent sans cause évidente. Les crises de panique peuvent entraîner un trouble panique, qui lui, est caractérisé par une préoccupation persistante ou par des changements de comportements en lien avec la survenue récurrente d'attaques de panique inattendues. Cela entraîne généralement des comportements d'évitement phobique inadaptés et typiques liés aux crises. Des attaques de panique peuvent aussi survenir comme symptômes dans d'autres troubles anxieux que le trouble panique (ex. : agoraphobie). Une caractéristique des phobies est leur tendance à se propager à des objets, des situations et des fonctions qui n'ont pas de caractéristiques communes sur lesquelles fonder la généralisation des stimuli. Il s'agit d'un phénomène semblable à ce que le mouvement écologiste appelle la « propagation¹⁹⁸ » dans la SCM.

L'évitement phobique est courant chez les personnes SCM, en particulier après que leurs croyances et leurs comportements ont été renforcés de manière iatrogène, c'est-à-dire en raison d'un acte pratiqué ou d'un traitement prescrit par un professionnel de la santé lors de consultations auprès de médecins écologistes (Black, 1996; Heinzow, 1999; Staudenmayer, 1996; Terr, 1986; Wiesmuller *et al.*, 2003).

Leznof a démontré lors d'une étude de provocation, pendant laquelle les patients ont été exposés à des produits odorants domestiques dont ils avaient mentionné qu'ils produisaient des symptômes, que les réactions physiologiques déclenchées dans les cas de SCM provoquent les symptômes cognitifs et physiologiques de l'anxiété et des crises de panique qui sont associées à des marqueurs biologiques objectifs. En effet, chez 11 des 15 patients SCM testés, il a mesuré objectivement de l'hypocapnie (P_{CO_2}) pouvant expliquer les symptômes chez ces patients SCM (Leznoff, 1997). L'hypocapnie est le terme médical utilisé pour désigner la diminution de la quantité de dioxyde de carbone (CO_2) présent dans le sang. Elle est souvent provoquée par une hyperventilation, et l'une des conséquences est un rejet excessif du CO_2 normalement présent dans l'organisme. L'hypocapnie entraîne une vasoconstriction dans l'ensemble de l'organisme, notamment au niveau du cerveau, privant certaines régions d'une alimentation adéquate en oxygène. L'hypocapnie peut se traduire par

¹⁹⁶ ($P < 0,05$).

¹⁹⁷ Au moins quatre des symptômes suivants : 1) palpitations, battements de cœur ou accélération du rythme cardiaque; 2) transpiration; 3) tremblements ou secousses; 4) sensations d'essoufflement ou d'étouffement; 5) sensation d'étranglement; 6) douleur ou gêne thoracique; 7) nausées ou gêne abdominale; 8) sensation de vertige, d'instabilité, d'étourdissement, ou de faiblesse; 9) frissons ou sensations de chaleur; 10) paresthésie (engourdissement ou picotement); 11) déréalisation (sentiment d'irréalité) ou dépersonnalisation (impression d'être détaché de soi); 12) peur de perdre le contrôle ou de « devenir fou »; 13) peur de mourir.

¹⁹⁸ En anglais : *Spreading*.

différentes manifestations : vertiges, problèmes de concentration, troubles visuels, céphalées, engourdissements ou fourmillements, crampes musculaires et troubles du rythme cardiaque, qui sont toutes compatibles avec de nombreux symptômes de la SCM. Un autre groupe de chercheurs ont utilisé la même technique de provocation, avec 31 sujets SCM et 31 sujets témoins (Poonai *et al.*, 2000). Les résultats montrent que 71 % des sujets SCM ont présenté des crises de panique comparativement à 26 % des sujets du groupe témoin, alors que les mesures physiologiques de la réponse (fréquence respiratoire, fréquence cardiaque et P_{CO_2}) étaient semblables pour les deux groupes. Tous les sujets qui ont paniqué avaient en commun une sensibilité élevée à l'anxiété. Les auteurs concluent que cette réponse au CO_2 indique que, tout comme les patients souffrant de trouble panique, les patients SCM manifestent une sensibilité élevée à l'anxiété et, en réponse à l'inhalation de CO_2 , ont tendance à éprouver une anxiété accrue et à faire des attaques de panique.

Dans une autre étude de provocation avec 5 patients autodiagnostiqués SCM, effectuée cette fois-ci en simple insu avec des perfusions intraveineuses de solution saline normale et de lactate de sodium (étude reproduisant les symptômes chez les personnes présentant un trouble panique sous-jacent), les patients ont présenté des symptômes seulement avec la perfusion de lactate de sodium et non pas avec la perfusion placebo. L'évaluation psychiatrique indépendante a confirmé le diagnostic de trouble panique (critères DSM III-R) chez les 5 patients. Les auteurs concluent que la SCM peut avoir une base neurobiologique similaire, sinon identique, à celle du trouble panique (Binkley et Kutcher, 1997).

Finalement, dans une étude de cas, Sparks *et al.* (1991) ont évalué 53 travailleurs des matériaux composites travaillant dans une usine aérospatiale et ayant déposé des demandes d'indemnisation liées à l'exposition aux résines de phénol-formaldéhyde. Des diagnostics psychiatriques, y compris la dépression majeure (60 %) ou les attaques de panique (26 %), ont été posés chez 74 % des travailleurs, et 26 % ont eu de multiples plaintes somatiques qui persistaient généralement malgré le retrait de l'exposition, parfois pendant plusieurs mois. Ces travailleurs, qui répondaient aux critères de SCM, avaient aussi une prévalence significativement élevée d'antécédents de dépression (23 %), d'anxiété et de trait de somatisation (26 %) par rapport aux autres travailleurs (Sparks *et al.*, 1991). Les auteurs concluent que leurs résultats suggèrent fortement que la morbidité psychiatrique explique la majeure partie des symptômes et l'invalidité de ce groupe.

10.6.7 TROUBLES OBSESSIONNELS-COMPULSIFS ET TROUBLE DE PERSONNALITÉ PARANOÏDE

Le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) est caractérisé par des obsessions entraînant une anxiété marquée et/ou par des compulsions qui servent à neutraliser l'anxiété. Une compulsion peut être des comportements ou des actes mentaux destinés à neutraliser ou à diminuer le sentiment de détresse ou à empêcher un événement ou une situation redoutée; cependant, ces comportements ou ces actes mentaux sont soit sans relation réaliste avec ce qu'ils proposent de neutraliser ou de prévenir, soit manifestement excessifs. Ces comportements réduisent temporairement l'anxiété, mais le soulagement ainsi apporté contribue à renforcer et à maintenir le trouble obsessionnel. Les compulsions sont à l'origine de sentiments de détresse, et interfèrent de façon significative avec les activités habituelles de la personne, son fonctionnement professionnel ou ses activités ou relations sociales habituelles. Ce trouble apparaît le plus souvent à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Il débute soit de façon très graduelle, soit de façon rapide suivant un traumatisme ou un stress aigu.

Quelques auteurs ont mentionné qu'un sous-groupe de patients SCM présentait les symptômes du TOC avec des traits de personnalité paranoïde. Ils décrivent que, tout comme le patient paranoïde cherche des indices qui confirment les préjugés sous-jacents et rejettent l'information contraire, le patient obsessionnel SCM cherche une explication cohérente de ses symptômes avec ses propres

croyances. Il recherche une explication qui confirme l'hypothèse de base selon laquelle ses symptômes sont une réaction physique à un produit chimique toxique. Ce cadre cognitif persiste parce que, chez le patient SCM de style obsessionnel/paranoïde, l'information confirmant les croyances est prise en compte, alors que les données contraires sont rejetées (Rosenberg *et al.*, 1990).

Bolla a quant à elle procédé à des évaluations neuropsychologiques et psychologiques de sujets SCM. En utilisant le questionnaire MMPI¹⁹⁹, il a été remarqué que les sujets SCM tendent à montrer un modèle de comportement compatible avec le style de personnalité avec TOC et elle a proposé un modèle théorique pour le développement de la SCM basé sur ces observations cliniques suggérant que ce type de personnalité peut être hypersensible aux stimuli endogènes. Les croyances des sujets SCM indiquant que l'exposition à des produits chimiques a nui à leur santé peuvent augmenter l'attention aux sensations corporelles normales qui sont alors interprétées comme des symptômes physiques, cognitifs et affectifs anormaux. La cause de ces symptômes est ensuite faussement attribuée à l'exposition chimique (Bolla, 2000).

10.6.8 SYSTÈME DE CROYANCES SUR LA MALADIE (ILLNESS BELIEF SYSTEM)

La croyance que la maladie et ses causes présumées existent peut être le point de départ des symptômes ressentis. Ce processus peut être perpétué et renforcé par des informations contextuelles (activistes, groupes de soutien, médecins écologistes et médias). En outre, les médias comme les reportages télévisés, les articles de journaux et les sources Internet pourraient jouer un rôle dans l'étiologie de la SCM en induisant des attentes négatives ou des pensées catastrophiques chez les personnes vulnérables (voir la sous-section 10.6.1 – *Facteurs prédisposants*). Certains suggèrent également que les symptômes sont amplifiés par un système de « croyances » iatrogénique établi par ceux qui dispensent le traitement (Black *et al.*, 1993; Staudenmayer, 1996).

10.6.9 ÉVALUATION DES SYMPTÔMES NEUROCOMPORTEMENTAUX

Les symptômes neurocomportementaux (fatigue, maux de tête, faiblesse, malaises, diminution de l'attention/concentration, pertes de mémoire, désorientation, confusion et troubles psychologiques) dont se plaignent les sujets SCM pourraient être un signe d'altérations possibles du système nerveux central (SNC). Des chercheurs ont donc cherché à évaluer l'intégrité du SNC chez ces personnes. L'évaluation du fonctionnement neurocomportemental se fait à l'aide d'une batterie de tests standardisés qui fournissent une mesure de l'intégrité du SNC, par exemple :

- un test de vocabulaire permettant d'apprécier la comparabilité socioculturelle des témoins et des personnes exposées;
- un test de temps de réaction simple mettant en jeu les capacités attentionnelles et la performance motrice simple;
- un test de code (symbole chiffre) visant les facultés d'apprentissage visuel,
- un test de mémoire des chiffres à l'endroit et à l'envers relevant de la mémoire de travail et de la mémoire immédiate visuelle;
- un test de poursuite continue d'une cible mettant en jeu la dextérité manuelle et la performance perceptuelle visuelle;
- un test de vigilance à la couleur (test de Stroop) explorant les facultés d'attention, de perception et de contrôle.

¹⁹⁹ MMPI : *Minnesota Multiphasic Personality Inventory*.

Cette technique est extrêmement sensible mais non spécifique, il faut donc être prudent dans l'interprétation des résultats ainsi générés. Cependant, l'ensemble des résultats obtenus par différents groupes de chercheurs lors de l'évaluation neuropsychologique des sujets SCM n'a pas révélé de différences significatives avec des sujets en bonne santé en ce qui a trait à la mémoire verbale, aux fonctions exécutives, à la vitesse de traitement et au fonctionnement psychomoteur (Bolla, 1996, 2000; Bornschein *et al.*, 2007; Fiedler *et al.*, 1994; Fiedler, Kipen, DeLuca, Kelly-McNeil et Natelson, 1996; Simon *et al.*, 1993; Sparks *et al.*, 1991). Quelques études cas-témoins montrent cependant une mémoire visuelle plus faible chez les patients SCM que chez les témoins en bonne santé (Bolla, 1996; Fiedler, Kipen, DeLuca *et al.*, 1996). Ces résultats ne corroborent pas l'ensemble des plaintes subjectives des sujets SCM concernant des altérations possibles du système nerveux central.

10.6.10 CHRONICITÉ ET INVALIDITÉ

Plusieurs études ont constaté de l'invalidité plus ou moins importante chez les sujets SCM après quelques années d'atteinte et que cette situation est chronique (Bailer, Witthoft *et al.*, 2008; Black *et al.*, 2001). Des chercheurs considèrent que cela est dû au phénomène d'évitement extrême et même phobique des situations et des produits chimiques perçus comme étant susceptibles de déclencher des réactions déplaisantes chez les sujets. Ceux-ci présentent plus souvent que les témoins sains des problèmes médicaux, y compris des troubles psychiatriques, des problèmes psychosociaux et de l'isolement et des problèmes professionnels comme le chômage (Baliatsas *et al.*, 2014; Bell *et al.*, 1995; Black *et al.*, 2001; Katerndahl, Bell, Palmer et Miller, 2012; Lavergne, Cole, Kerr et Marshall, 2010).

10.7 Conclusion

À la suite de cette revue sur l'étiologie psychogénique, les résultats les plus pertinents sont revus ici.

Au niveau sociodémographique, les femmes sont plus souvent atteintes de SCM, et ce, pour tous les groupes d'âge. Cela reflète d'autres données publiées sur les maladies mentales où la prédominance des femmes pour les troubles anxieux et certains types de troubles de la personnalité a été mesurée. Ce sont là des facteurs considérés comme étant prédisposants pour le développement de la SCM.

Par ailleurs, bien que la SCM puisse survenir suivant 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. En outre, l'évaluation des symptômes neurocomportementaux dont se plaignent les patients SCM n'a pas mis en évidence de déficits neurocognitifs, donc d'une atteinte du SNC, 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 eux, 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, de l'amplification somatosensorielle élevée avec une attention sélective et un style d'attribution causale somatique. Ils sont généralement préoccupés par les menaces environnementales chimiques et éprouvent des craintes relativement aux nouveautés de la vie moderne. Il faut préciser que, dans le chapitre 9 sur l'hypothèse olfactive, des tests d'imagerie fonctionnelle (IRMf et TEP), effectués chez les groupes SCM, montrent qu'il y a des différences dans l'activité de plusieurs structures cérébrales (appartenant principalement au système limbique) en comparaison avec l'activité de ces mêmes structures chez les groupes témoins. Ces différences sont aussi corrélées à celles observées avec les tests psychométriques entre ces mêmes groupes. Quant à la généralisation de la peur des odeurs à de nombreuses substances, des recherches montrent 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.

Enfin, la SCM devient fréquemment chronique et produit une invalidité importante pour les individus SCM qui touche toutes les sphères de fonctionnement : personnel, social et professionnel, constituant de ce fait un important problème de santé publique.

Avec les progrès de la psychoneuroimmunologie, il est devenu évident que les processus psychologiques affectent les processus physiologiques et immunologiques et inversement. Les émotions, les perceptions et les croyances des individus influent sur la réponse de l'organisme aux situations normales et stressantes. Donc, considérant les mécanismes expliqués dans les chapitres précédents et l'ensemble des résultats présentés dans le présent chapitre, il faut conclure que ces mécanismes soutiennent un modèle biopsychosocial pour le syndrome de sensibilité chimique multiple et non un modèle toxicogénique en lien avec la toxicité des produits chimiques.

10.8 Bibliographie

- ALA. (1994). American Lung Association (ALA). Indoor air pollution, an introduction for health professionals, /Indoor_Air_Pollution_for_Health_Care_Professionals.pdf. Government Printing Office. 1994. 523-217 /81322. [EPA 402-R-94-007, 1994] <http://www.fusionsvc.com>.
- Alessandrini, M., Micarelli, A., Chiaravalloti, A., Bruno, E., Danieli, R., Pierantozzi, M., ... Schillaci, O. (2016). Involvement of Subcortical Brain Structures During Olfactory Stimulation in Multiple Chemical Sensitivity. *Brain Topography*, 29(2), 243-252. <https://doi.org/10.1007/s10548-015-0453-3>
- American College of Physicians. (1989). Clinical ecology. American College of Physicians. *Annals of internal medicine*, 111(2), 168-178.
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth Edition). American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Andersson, L., Claeson, A.-S., Nyberg, L., Stenberg, B., & Nordin, S. (2014). Brain responses to olfactory and trigeminal exposure in idiopathic environmental illness (IEI) attributed to smells -- an fMRI study. *Journal of Psychosomatic Research*, 77(5), 401-408. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.09.014>
- Azuma, K., Uchiyama, I., Katoh, T., Ogata, H., Arashidani, K., & Kunugita, N. (2015). Prevalence and characteristics of chemical intolerance: a Japanese population-based study. *Archives of environmental & occupational health*, 70(6), 341-353.
- Azuma, K., Uchiyama, I., Takano, H., Tanigawa, M., Azuma, M., Bamba, I., & Yoshikawa, T. (2013). Changes in cerebral blood flow during olfactory stimulation in patients with multiple chemical sensitivity: a multi-channel near-infrared spectroscopic study. *PloS one*, 8(11), e80567. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080567>
- Azuma, K., Uchiyama, I., Tanigawa, M., Bamba, I., Azuma, M., Takano, H., ... 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. <https://doi.org/10.1007/s12199-015-0448-4>

- Bailer, J., Rist, F., Witthöft, M., Paul, C., & Bayerl, C. (2004). Symptom patterns, and perceptual and cognitive styles in subjects with multiple chemical sensitivity (MCS). *Journal of Environmental Psychology*, 24(4), 517-525. <https://doi.org/10.1016/j.jenvp.2004.08.002>
- Bailer, J., Witthöft, M., Bayerl, C., & Rist, F. (2007a). Syndrome stability and psychological predictors of symptom severity in idiopathic environmental intolerance and somatoform disorders. *Psychological Medicine*, 37(2), 271-281. <https://doi.org/10.1017/S0033291706009354>
- Bailer, J., Witthöft, M., Bayerl, C., & Rist, F. (2007b). Trauma experience in individuals with idiopathic environmental intolerance and individuals with somatoform disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, 63(6), 657-661. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.03.012>
- Bailer, J., Witthöft, M., Paul, C., Bayerl, C., & Rist, F. (2005). Evidence for overlap between idiopathic environmental intolerance and somatoform disorders. *Psychosomatic Medicine*, 67(6), 921-929. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000174170.66109.b7>
- Bailer, J., Witthöft, M., & Rist, F. (2006). The Chemical Odor Sensitivity Scale: Reliability and validity of a screening instrument for idiopathic environmental intolerance. *Journal of Psychosomatic Research*, 61(1), 71-79. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.11.005>
- Bailer, J., Witthöft, M., & Rist, F. (2008). Modern health worries and idiopathic environmental intolerance. *Journal of Psychosomatic Research*, 65(5), 425-433. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.05.006>
- Bailer, J., Witthöft, M., & Rist, F. (2008). Psychological predictors of short- and medium term outcome in individuals with idiopathic environmental intolerance (IEI) and individuals with somatoform disorders. *Journal of toxicology and environmental health. Part A*, 71(11-12), 766-775. <https://doi.org/10.1080/15287390801985562>
- Baliatsas, C., van Kamp, I., Hooiveld, M., Lebret, E., & Yzermans, J. (2015). The relationship of modern health worries to non-specific physical symptoms and perceived environmental sensitivity: A study combining self-reported and general practice data. *Journal of Psychosomatic Research*, 79(5), 355-361. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.09.004>
- Baliatsas, C., van Kamp, I., Hooiveld, M., Yzermans, J., & 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.2014.02.008j>
- Barsky, A. J. (1992). Amplification, somatization, and the somatoform disorders. *Psychosomatics*, 33(1), 28-34. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(92\)72018-0](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(92)72018-0)
- Barsky, A. J., & Borus, J. F. (1999). Functional somatic syndromes. *Annals of Internal Medicine*, 130(11), 910-921.
- Barsky, A. J., Goodson, J. D., Lane, R. S., & Cleary, P. D. (1988). The amplification of somatic symptoms. *Psychosomatic Medicine*, 50(5), 510-519.
- Barsky, A. J., & Wyshak, G. (1990). Hypochondriasis and somatosensory amplification. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 157, 404-409.
- Bartha L., Baumzweiger W., Buscher D.S., Callender T., Dahl K.A., Davidoff A., ... Ziem G. (1999). Multiple chemical sensitivity: A 1999 consensus. *Archives of Environmental Health*, 54(3), 147-149.

- Bell, I R. (1996). Clinically relevant EEG studies and psychophysiological findings: possible neural mechanisms for multiple chemical sensitivity. *Toxicology*, 111(1-3), 101-117.
- Bell, I R, Baldwin, C. M., & Schwartz, G. E. (1998). Illness from low levels of environmental chemicals: relevance to chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *The American journal of medicine*, 105(3A), 74S-82S.
- Bell, I R, Baldwin, C. M., & Schwartz, G. E. (2001). Sensitization studies in chemically intolerant individuals: implications for individual difference research. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933(5nm, 7506858), 38-47.
- Bell, I. R., & King, D. (1982). Psychological & Physiological research relevant to clinical ecology : Overview of current literature. *Clinical Ecology*, 1, 15-25.
- Bell, I. R., Schwartz, G. E., Peterson, J. M., & Amend, D. (1993). Symptom and personality profiles of young adults from a college student population with self-reported illness from foods and chemicals. *Journal of the American College of Nutrition*, 12(6), 693-702.
- Bell I.R. (1994). White paper: Neuropsychiatric aspects of sensitivity to low-level chemicals: A neural sensitization model. *Toxicology and Industrial Health*, 10(4-5), 277-312.
- Bell, Iris R., Baldwin, C. M., Russek, L. G. S., Schwartz, G. E. R., & Hardin, E. E. (1998). Early Life Stress, Negative Paternal Relationships, and Chemical Intolerance in Middle-Aged Women: Support for a Neural Sensitization Model. *Journal of Women's Health*, 7(9), 1135.
- Bell, Iris R., Peterson, J. M., & 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.
- Binkley, K. E., & Kutcher, S. (1997). Panic response to sodium lactate infusion in patients with multiple chemical sensitivity syndrome. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 99(4), 570-574.
- Black, D. W. (1993). Environmental illness and misdiagnosis--a growing problem. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, 18(1), 23-31. <https://doi.org/10.1006/rtp.1993.1041>
- Black, D. W. (1996). Psychiatric perspective of persons with « environmental illness ». *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 14(3), 337-355.
- Black, D. W. (2000). The relationship of mental disorders and idiopathic environmental intolerance. *Occupational Medicine (Philadelphia, Pa.)*, 15(3), 557-570.
- Black, D. W., Okiishi, C., Gabel, J., & Schlosser, S. (1999). Psychiatric illness in the first-degree relatives of persons reporting multiple chemical sensitivities. *Toxicology and Industrial Health*, 15(3-4), 410-414. <https://doi.org/10.1177/074823379901500315>
- Black, D. W., Okiishi, C., & Schlosser, S. (2001). The Iowa follow-up of chemically sensitive persons. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933, 48-56.
- Black, D. W., Rathe, A., & Goldstein, R. B. (1993). Measures of distress in 26 « environmentally ill » subjects. *Psychosomatics*, 34(2), 131-138. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(93\)71903-9](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(93)71903-9)
- Bolla, K. I. (1996). Neuropsychological evaluation for detecting alterations in the central nervous system after chemical exposure. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, 24(1 Pt 2), S48-51. <https://doi.org/10.1006/rtp.1996.0076>

- Bolla, K. I. (2000). Use of neuropsychological testing in idiopathic environmental testing. *Occupational medicine (Philadelphia, Pa.)*, 15(3), 617-625.
- Bornschein, S., Förstl, H., & 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., & Förstl, H. (2002). Psychiatric and somatic disorders and multiple chemical sensitivity (MCS) in 264 « environmental patients ». *Psychological Medicine*, 32(8), 1387-1394.
- Bornschein, Susanne, Hausteiner, C., Drzezga, A., Thöml, T., Heldmann, B., Grimmer, T., ... Förstl, H. (2007). Neuropsychological and positron emission tomography correlates in idiopathic environmental intolerances. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 33(6), 447-453.
- Bornschein, Susanne, Hausteiner, C., Konrad, F., Förstl, H., & Zilker, T. (2006). Psychiatric morbidity and toxic burden in patients with environmental illness: a controlled study. *Psychosomatic Medicine*, 68(1), 104-109. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000195723.38991.bf>
- Brodsky, C. M. (1987). Multiple chemical sensitivities and other « environmental illness »: a psychiatrist's view. *Occupational Medicine (Philadelphia, Pa.)*, 2(4), 695-704.
- Buchwald, D., & Garrity, D. (1994). Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Archives of internal medicine*, 154(18), 2049-2053.
- Caccappolo-van Vliet, E., Kelly-McNeil, K., Natelson, B., Kipen, H., & Fiedler, N. (2002). Anxiety sensitivity and depression in multiple chemical sensitivities and asthma. *Journal of occupational and environmental medicine*, 44(10), 890-901.
- Canada, Agence de santé publique du Canada, & Direction générale de la promotion de la santé et de la prévention des maladies chroniques. (2015). *Rapport du système Canadien de surveillance des maladies chroniques : Les maladies mentales au Canada, 2015*. Agence de santé publique du Canada Consulté 18 février 2019, à l'adresse <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/rapport-systeme-canadien-surveillance-maladies-chroniques-maladies-mentales-canada-2015.html>.
<https://www.deslibris.ca/ID/10046889>
- Caress, S. M., & Steinemann, A. C. (2009). Asthma and chemical hypersensitivity: prevalence, etiology, and age of onset. *Toxicology and Industrial Health*, 25(1), 71-78. <https://doi.org/10.1177/0748233709102713>
- Caress, Stanley M, & Steinemann, A. C. (2003). A review of a two-phase population study of multiple chemical sensitivities. *Environmental health perspectives*, 111(12), 1490-1497.
- CEGO. (2019). Les échelles de mesure. Consulté 17 février 2019, à l'adresse <https://grandsorganismes.gouv.qc.ca/outils/guides-pratiques-mesure-de-la-satisfaction-de-la-clientele/les-echelles-de-mesure/?L=1>
- Chiaravalloti, A., Pagani, M., Micarelli, A., Di Pietro, B., Genovesi, G., Alessandrini, M., & Schillaci, O. (2015). Cortical activity during olfactory stimulation in multiple chemical sensitivity: a (18)F-FDG PET/CT study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 42(5), 733-740. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2969-2>

- Clauw, D. J. (2001). Potential mechanisms in chemical intolerance and related conditions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933(5nm, 7506858), 235-253.
- Dantoft, T. M., Elberling, J., Brix, S., Szecsi, P. B., Vesterhauge, S., & 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>
- Das-Munshi, J., Rubin, G. J., & Wessely, S. (2006). Multiple chemical sensitivities: A systematic review of provocation studies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 118(6), 1257-1264. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.07.046>
- Davidoff, A. L., & Fogarty, L. (1994). Psychogenic origins of multiple chemical sensitivities syndrome: a critical review of the research literature. *Archives of environmental health*, 49(5), 316-325. <https://doi.org/10.1080/00039896.1994.9954981>
- 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., & 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>
- Donnay A.H. (1999). On the recognition of multiple chemical sensitivity in medical literature and government policy. *International Journal of Toxicology*, 18(6), 383-392.
- Eek, F., Karlson, B., Österberg, K., & Östergren, P.-O. (2010). Factors associated with prospective development of environmental annoyance. *Journal of Psychosomatic Research*, 69(1), 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.12.001>
- 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>
- Ferrari, M., & Quaresima, V. (2012). A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *NeuroImage*, 63(2), 921-935. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.049>
- Fiedler, N., & Kipen, H. (1997). Chemical sensitivity: the scientific literature. *Environmental Health Perspectives*, 105 Suppl 2, 409-415.
- Fiedler, N., Kipen, H., DeLuca, J., Kelly-McNeil, K., & Natelson, B. (1994). Neuropsychology and psychology of MCS. *Toxicology and industrial health*, 10(4-5), 545-554.
- Fiedler, N., Kipen, H. M., DeLuca, J., Kelly-McNeil, K., & Natelson, B. (1996). A controlled comparison of multiple chemical sensitivities and chronic fatigue syndrome. *Psychosomatic Medicine*, 58(1), 38-49.
- Fiedler, N., Kipen, H., Natelson, B., & Ottenweller, J. (1996). Chemical sensitivities and the Gulf War: Department of Veterans Affairs Research Center in basic and clinical science studies of environmental hazards. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP*, 24(1 Pt 2), S129-38. <https://doi.org/10.1006/rtp.1996.0089>

- Ford, C. V. (1997). Somatization and fashionable diagnoses: Illness as a way of life. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 23(Suppl 3), 7-16.
- Giardino, N. D., & Lehrer, P. M. (2000). Behavioral conditioning and idiopathic environmental intolerance. *Occupational medicine (Philadelphia, Pa.)*, 15(3), 519-528.
- Gosseries, O., Demertzi, A., Noirhomme, Q., Tshibanda, J., Boly, M., de Beeck, M. O., ... Tiège, X. D. (2008). Que mesure la neuro-imagerie fonctionnelle : *Rev Med Liege*, 7.
- Göthe, C.-J., Odont, C. M., & Nilsson, C. G. (1995). The environmental somatization syndrome. *Psychosomatics: Journal of Consultation and Liaison Psychiatry*, 36(1), 1-11.
[https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(95\)71701-7](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(95)71701-7)
- Gots, R. E., Hamosh, T. D., Flamm, W. G., & Carr, C. J. (1993). Multiple chemical sensitivities: a symposium on the state of the science. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP*, 18(1), 61-78.
- Goudsmit E., & Howes S. (2008). Is multiple chemical sensitivity a learned response? A critical evaluation of provocation studies. *Journal of Nutritional and Environmental Medicine*, 17(3), 195-211. <https://doi.org/10.1080/13590840802443133>
- Graveling, R. A., Pilkington, A., George, J. P., Butler, M. P., & Tannahill, S. N. (1999). A review of multiple chemical sensitivity. *Occupational and environmental medicine*, 56(2), 73-85.
- Hausteiner, C., Bornschein, S., Bickel, H., Zilker, T., & Forstl, H. (2003). Psychiatric morbidity and low self-attentiveness in patients with environmental illness. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 191(1), 50-55. <https://doi.org/10.1097/01.NMD.0000044446.92563.E0>
- Hausteiner, C., Mergeay, A., Bornschein, S., Zilker, T., & Förstl, H. (2006). New aspects of psychiatric morbidity in idiopathic environmental intolerances. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 48(1), 76-82.
- Heinzow, B. (1999). Psychosocial factors in the occurrence of environmental intolerances. *Zentralblatt für Hygiene und Umweltmedizin = International journal of hygiene and environmental medicine*, 202(2-4), 153-164.
- Hillert, L., Jovanovic, H., Åhs, F., & Savic, I. (2013). Women with multiple chemical sensitivity have increased harm avoidance and reduced 5-HT1A receptor binding potential in the anterior cingulate and amygdala. *PLoS ONE*, 8(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054781>
- Hillert, L., Musabasic, V., Berglund, H., Ciumas, C., & 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., & 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>
- International Programme on Chemical Safety (IPCS), Federal Ministry of Health (BMG), Federal Institute for Health Protection of Consumers, Veterinary Medicine (BGVV), & Federal Environmental Agency (UBA). (1996). Berlin Workshop: Conclusions and recommendations of a workshop on multiple chemicals sensitivities (MCS). *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 24 (suppl), S188-S189.

- Jason, L. A., Taylor, R. R., & Kennedy, C. L. (2000). Chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities in a community-based sample of persons with chronic fatigue syndrome-like symptoms. *Psychosomatic Medicine*, 62(5), 655-663. <https://doi.org/10.1097/00006842-200009000-00009>
- Kanaan, R. A. A., Lepine, J. P., & Wessely, S. C. (2007). The association or otherwise of the functional somatic syndromes. *Psychosomatic Medicine*, 69(9), 855-859. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31815b001a>
- Katerndahl, D. A., Bell, I. R., Palmer, R. F., & 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>
- Katerndahl DA, Bell IR, Palmer RF, & Miller CS. (2012). Chemical intolerance in primary care settings: prevalence, comorbidity, and outcomes. *Annals of Family Medicine*, 10(4), 357-365. <https://doi.org/10.1370/afm.1346>
- Kipen, H. M., Hallman, W., Kelly-McNeil, K., & Fiedler, N. (1995). Measuring chemical sensitivity prevalence: a questionnaire for population studies. *American Journal of Public Health*, 85(4), 574-577.
- Kipen, Howard M., & Fiedler, N. (2002). Environmental Factors in Medically Unexplained Symptoms and Related Syndromes: The Evidence and the Challenge. *Environmental Health Perspectives Supplements*, 110, 597.
- Kirmayer, L. J., Robbins, J. M., & Paris, J. (1994). Somatoform disorders: personality and the social matrix of somatic distress. *Journal of Abnormal Psychology*, 103(1), 125-136.
- Köteles, F., & Simor, P. (2014). Somatic symptoms and holistic thinking as major dimensions behind modern health worries. *International Journal of Behavioral Medicine*, 21(5), 869-876. <https://doi.org/10.1007/s12529-013-9363-5>
- Koteles F., Szemerszky R., Freyler A., & Bardos G. (2011). Somatosensory amplification as a possible source of subjective symptoms behind modern health worries. *Scandinavian Journal of Psychology*, 52(2), 174-178. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2010.00846.x>
- Kreutzer, R., Neutra, R. R., & Lashuay, N. (1999). Prevalence of people reporting sensitivities to chemicals in a population-based survey. *American Journal of Epidemiology*, 150(1), 1-12.
- Labarge, A. S., & McCaffrey, R. J. (2000). Multiple chemical sensitivity: A review of the theoretical and research literature. *Neuropsychology Review*, 10(4), 183-211. <https://doi.org/10.1023/A:1026460726965>
- Lacour, M., Zunder, T., Schmidtke, K., Vaith, P., & Scheidt, C. (2005). Multiple chemical sensitivity syndrome (MCS)--suggestions for an extension of the U.S. MCS-case definition. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 208(3), 141-151. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2005.01.017>
- Lavergne, M. R., Cole, D. C., Kerr, K., & Marshall, L. M. (2010). Functional impairment in chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivity. *Can Fam Physician*, 9.
- Lee, H.-S., Hong, S.-Y., Hong, Z.-R., Gil, H.-O., Yang, J.-O., Lee, E.-Y., ... Hong, S.-Y. (2007). Pesticide-initiated idiopathic environmental intolerance in South Korean farmers. *Inhalation Toxicology*, 19(6-7), 577-585. <https://doi.org/10.1080/08958370701271522>

- Leznoff, A. (1997). Provocative challenges in patients with multiple chemical sensitivity. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 99(4), 438-442.
- Leznoff, A., & Binkley, K. E. (2000). Idiopathic environmental intolerances: results of challenge studies. *Occupational medicine (Philadelphia, Pa.)*, 15(3), 529-537.
- Meulders, A., Fannes, S., Van Diest, I., De Peuter, S., Vansteenwegen, D., & Van den Bergh, O. (2010). Resistance to extinction in an odor–20% CO₂ inhalation paradigm: Further evidence for a symptom learning account of multiple chemical sensitivity. *Journal of Psychosomatic Research*, 68(1), 47-56. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.03.009>
- Miller, C. S., & Prihoda, T. J. (1999). The Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicology and Industrial Health*, 15(3-4), 370-385. <https://doi.org/10.1177/074823379901500311>
- Nordin, S., Palmquist, E., Claeson, A.-S., & Stenberg, B. (2013). The environmental hypersensitivity symptom inventory: metric properties and normative data from a population-based study. *Archives of Public Health = Archives Belges De Sante Publique*, 71(1), 18. <https://doi.org/10.1186/0778-7367-71-18>
- Osterberg, K., Karlson, B., & Orbaek, P. (2002). Personality, mental distress, and risk perception in subjects with multiple chemical sensitivity and toxic encephalopathy. *Scandinavian Journal of Psychology*, 43(2), 169-175.
- Otto, T., & Giardino, N. D. (2001). Pavlovian conditioning of emotional responses to olfactory and contextual stimuli: a potential model for the development and expression of chemical intolerance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933, 291-309.
- Pennebaker, J. W. (1994). Psychological bases of symptom reporting: perceptual and emotional aspects of chemical sensitivity. *Toxicology and industrial health*, 10(4-5), 497-511.
- Poonai, N., Antony, M. M., Binkley, K. E., Stenn, P., Swinson, R. P., Corey, P., ... Tarlo, S. M. (2000). Carbon dioxide inhalation challenges in idiopathic environmental intolerance. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 105(2 Pt 1), 358-363.
- Poonai, N. P., Antony, M. M., Binkley, K. E., Stenn, P., Swinson, R. P., Corey, P., ... Tarlo, S. M. (2001). Psychosocial features of subjects with idiopathic environmental intolerance. *Journal of Psychosomatic Research*, 51(3), 537-541. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(01\)00250-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(01)00250-1)
- Randolph, T. G. (1965). Ecologic orientation in medicine: comprehensive environmental control in diagnosis and therapy. *Annals of Allergy*, 23, 7-22.
- Robbins, J. M., & Kirmayer, L. J. (1991). Attributions of common somatic symptoms. *Psychological Medicine*, 21(4), 1029-1045.
- Rosenberg, S. J., Freedman, M. R., Schmalzing, K. B., & Rose, C. (1990). Personality styles of patients asserting environmental illness. *Journal of Occupational Medicine.: Official Publication of the Industrial Medical Association*, 32(8), 678-681.
- Schottenfeld, R. S., & Cullen, M. R. (1985). Occupation-induced posttraumatic stress disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 142(2), 198-202. <https://doi.org/10.1176/ajp.142.2.198>
- Siegel, S. (1999). Multiple chemical sensitivity as a conditional response. *Toxicology and Industrial Health*, 15(3-4), 323-330. <https://doi.org/10.1177/074823379901500306>

- Simon, G. E. (1994). Psychiatric symptoms in multiple chemical sensitivity. *Toxicology and Industrial Health*, 10(4-5), 487-496.
- Simon, G. E., Daniell, W., Stockbridge, H., Claypoole, K., & Rosenstock, L. (1993). Immunologic, psychological, and neuropsychological factors in multiple chemical sensitivity. A controlled study. *Annals of internal medicine*, 119(2), 97-103.
- Simon, G. E., Katon, W. J., & Sparks, P. J. (1990). Allergic to life: psychological factors in environmental illness. *The American Journal of Psychiatry*, 147(7), 901-906.
<https://doi.org/10.1176/ajp.147.7.901>
- Skovbjerg, S., Christensen, K. B., Ebstrup, J. F., Linneberg, A., Zachariae, R., & Elberling, J. (2015). Negative affect is associated with development and persistence of chemical intolerance: A prospective population-based study. *Journal of Psychosomatic Research*, 78(5), 509-514.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.02.005>
- Skovbjerg, S., Rasmussen, A., Zachariae, R., Schmidt, L., Lund, R., & 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>
- Skovbjerg, S., Zachariae, R., Rasmussen, A., Johansen, J. D., & Elberling, J. (2010). Attention to bodily sensations and symptom perception in individuals with idiopathic environmental intolerance. *Environmental health and preventive medicine*, 15(3), 141-150.
<https://doi.org/10.1007/s12199-009-0120-y>
- Sparks, P. J., Ayars, G. H., Simon, G. E., Katon, W. J., Altman, L. C., & Johnson, R. L. (1991). Depression and panic attacks related to phenol-formaldehyde composite material exposure in an aerospace manufacturing plant. *Allergy Proceedings: The Official Journal of Regional and State Allergy Societies*, 12(6), 389-393.
- Sparks, P. J., Daniell, W., Black, D. W., Kipen, H. M., Altman, L. C., Simon, G. E., & Terr, A. I. (1994). Multiple chemical sensitivity syndrome: a clinical perspective. I. Case definition, theories of pathogenesis, and research needs. *Journal of occupational medicine*. : official publication of the Industrial Medical Association, 36(7), 718-730.
- Sparks PJ. (2000). Diagnostic evaluation and treatment of the patient presenting with idiopathic environmental intolerance. *Occupational Medicine: State of the Art Reviews*, 15(3), 601-609.
- Staudenmayer, H. (1996). Clinical consequences of the EI/MCS « diagnosis »: two paths. *Regulatory toxicology and pharmacology* : RTP, 24(1 Pt 2), S96-110. <https://doi.org/10.1006/rtp.1996.0084>
- Staudenmayer, H. (2001). Idiopathic environmental intolerances (IEI): myth and reality. *Toxicology letters*, 120(1-3), 333-342.
- Staudenmayer, H, & Selner, J. C. (1995). Failure to assess psychopathology in patients presenting with chemical sensitivities. *Journal of occupational and environmental medicine*, 37(6), 704-710.
- Staudenmayer, H, Selner, J. C., & Buhr, M. P. (1993). Double-blind provocation chamber challenges in 20 patients presenting with « multiple chemical sensitivity ». *Regulatory toxicology and pharmacology* : RTP, 18(1), 44-53. <https://doi.org/10.1006/rtp.1993.1043>
- Staudenmayer, H., Selner, M. E., & Selner, J. C. (1993). Adult sequelae of childhood abuse presenting as environmental illness. *Annals of Allergy*, 71(6), 538-546.

- Staudenmayer, Herman, Binkley, K. E., Leznoff, A., & Phillips, S. (2003a). Idiopathic environmental intolerance: Part 1: A causation analysis applying Bradford Hill's criteria to the toxicogenic theory. *Toxicological reviews*, 22(4), 235-246.
- Staudenmayer, Herman, Binkley, K. E., Leznoff, A., & Phillips, S. (2003b). Idiopathic environmental intolerance: Part 2: A causation analysis applying Bradford Hill's criteria to the psychogenic theory. *Toxicological reviews*, 22(4), 247-261.
- Stewart, D. E. (1987). Environmental hypersensitivity disorder, total allergy and 20th century disease. *Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien*, 33, 405-410.
- Stewart, D. E., & Raskin, J. (1985). Psychiatric assessment of patients with « 20th-century disease » (« total allergy syndrome »). *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 133(10), 1001-1006.
- Terr, A. I. (1986). Environmental illness. A clinical review of 50 cases. *Archives of Internal Medicine*, 146(1), 145-149.
- Terr, Abba I. (2003). Environmental sensitivity. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 23(2), 311-328.
- The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2003*. (s. d.). NobelPrize.Org. Consulté 11 avril 2021, à l'adresse <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2003/7449-communique-de-presse-le-prix-nobel-de-physiologie-ou-de-medecine-2003/>
- 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, Omer, Brown, R. J., Petersen, S., & Witthöft, M. (2017). Idiopathic Environmental Intolerance: A Comprehensive Model. *Clinical Psychological Science*, 5(3), 551-567. <https://doi.org/10.1177/2167702617693327>
- Van den Bergh, Omer, Winters, W., Devriese, S., & Van Diest, I. (2002). Learning subjective health complaints. *Scandinavian Journal of Psychology*, 43(2), 147-152.
- Wiesmuller, G. A., Ebel, H., Hornberg, C., Kwan, O., & Friel, J. (2003). Are syndromes in environmental medicine variants of somatoform disorders?. *Medical hypotheses*, 61(4), 419-430.
- Winters, W., Devriese, S., Eelen, P., Veulemans, H., Nemery, B., & Bergh, O. V. den. (2001). Symptom Learning in Response to Odors in a Single Odor Respiratory Learning Paradigm. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933(1), 315-318. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05834.x>
- Witthöft, M., Gerlach, A. L., & Bailer, J. (2006). Selective attention, memory bias, and symptom perception in idiopathic environmental intolerance and somatoform disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 115(3), 397-407. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.115.3.397>
- Witthöft, M., Rist, F., & 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>

- Witthöft, M., & Rubin, G. J. (2013). Are media warnings about the adverse health effects of modern life self-fulfilling? An experimental study on idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF). *Journal of Psychosomatic Research*, 74(3), 206-212.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.12.002>
- Xue, G., Chen, C., Lu, Z.-L. et Dong, Q. (2010). Brain Imaging Techniques and Their Applications in Decision-Making Research. *Xin li xue bao. Acta psychologica Sinica*, 42(1), 120-137.
<https://doi.org/10.3724/SP.J.1041.2010.00120>
- Zucco, G. M., Militello, C., & Doty, R. L. (2008). Discriminating between organic and psychological determinants of multiple chemical sensitivity: A case study. *Neurocase*, 14(6), 485-493.
<https://doi.org/10.1080/13554790802498948>

Annexe 1

Principaux outils psychométriques utilisés pour le diagnostic en psychologie et psychiatrie

Acronyme	Nom du test	Auteur/année	Description – Paramètres mesurés
ACQ	<i>Anxiety Control Questionnaire (ACQ)</i>	Barlow <i>et al.</i> (1996)	Questionnaire autocomplété de 30 items ^A sur le contrôle de l'anxiété utilisant une échelle de Likert à 6 points. Il reflète deux facteurs : la perception du contrôle sur les événements externes menaçants et celui sur les réactions émotionnelles internes.
ACQ	<i>Agoraphobic Cognitions Questionnaire</i>	Ehlers <i>et al.</i> (1993)	Questionnaire autocomplété de 14 items qui évalue les pensées catastrophiques reliées aux symptômes somatiques en situation de peur. Divisé en deux sous-échelles de 7 items chacune : a) Perte de contrôle et b) Préoccupations physiques.
ADIS-IV ADIS-V	<i>Anxiety Disorders Interview Schedule for DSM-IV or DSM-V</i>	Barlow <i>et al.</i> (1994)	Entrevues cliniques semi-structurées sur les troubles de l'anxiété qui évaluent les critères diagnostiques du DSM-IV ^B pour tous les troubles anxieux, ainsi que des diagnostics communs complémentaires (comorbidité).
APQ	<i>Autonomic Perception Questionnaire</i>	Mandler <i>et al.</i> (1958)	Questionnaire autocomplété de 21 items qui mesure la perception des réponses physiologiques autonomes (conscience intéroceptive).
ASI ASI-R-36	<i>Anxiety Sensitivity Index</i> <i>Anxiety Sensitivity Index, Revised-36</i>	Taylor et Cox (1995)	Questionnaire autocomplété de 36 items qui évalue chez les sujets la peur des symptômes liés à l'anxiété. Chaque élément est évalué sur une échelle Likert à cinq points, et il se complète en 5 minutes. Il existe 6 sous-échelles spécifiques : peur des symptômes cardiovasculaires; peur des symptômes respiratoires; peur des symptômes gastro-intestinaux; peur des réactions d'anxiété observables publiquement; peur des symptômes dissociatifs ^C et neurologiques; et peur d'un dysfonctionnement cognitif.

^A Item : énoncé, élément dans un test.

^B Voir DSM.

^C Les troubles dissociatifs sont ceux où il y a habituellement une interruption dans les fonctions normales d'intégration de la conscience, de la mémoire, de l'identité et des perceptions.

Acronyme	Nom du test	Auteur/année	Description – Paramètres mesurés
BAI et BDI	<i>Beck Anxiety Inventory</i> et <i>Beck Depression Inventory</i>	Beck <i>et al.</i> (1961, 1988)	Questionnaire qui donne une estimation quantitative de l'intensité des sentiments dépressifs. Il a été développé pour différencier clairement l'anxiété de la dépression. Il comprend 21 items de symptômes ^D et d'attitudes (la version courte comprend 13 des 21 items), qui décrivent des manifestations comportementales spécifiques de la dépression – graduées de 0 à 3 par une série de 4 énoncés reflétant le degré de gravité du symptôme.
BIDR	<i>Balanced Inventory of Desirable Responding</i>	Paulhus (1984, 1991)	Questionnaire autocomplété composé de deux échelles de 20 énoncés, soit l'autoduperie, la tendance à se décrire de façon honnête mais biaisée positivement, et l'hétéroduperie, la tendance à présenter une image favorable de soi à autrui. Il est surtout utilisé dans le but d'appuyer la validité discriminante d'autres questionnaires.
Borg-CR-100 CR-10 et RPE	<i>Borg-Category Ratio-100</i> et <i>10 Rating of Perceived Exertion (RPE)</i>	Borg (1970, 1982, 1987)	Questionnaires dont les réponses sont recueillies par un expérimentateur auprès du travailleur et qui sont utilisés pour l'évaluation de la charge de travail subjective en milieu professionnel. La perception englobe plusieurs facteurs parmi lesquels la satisfaction au travail, l'origine socioculturelle, les capacités, l'environnement, le choix du mode opératoire, les horaires, etc.
CABAH	<i>Cognitions about Body and Health Questionnaire</i>	Rief <i>et al.</i> (1998) Hiller <i>et al.</i> (2001)	Questionnaire autocomplété qui évalue les styles cognitifs, les attitudes et les interprétations des perceptions corporelles typiquement présents chez les patients atteints de troubles somatiques. Il couvre 31 items regroupés en 5 sous-échelles : 1) dramatisation, 2) sensations du système nerveux autonome, 3) fragilité ou intégrité corporelle, 4) intolérance aux troubles de l'organisme et 5) saines habitudes de vie.
CBSS ou RCBS	<i>Cheek and Buss Shyness Scale</i> ou <i>Revised CBS</i>	Cheek et Buss (1981)	Questionnaire autocomplété de 20 items (13 pour la version révisée) qui mesure les trois composantes de la timidité : l'émotivité, la personnalité (introvertie ou extravertie) et le niveau de bien-être personnel.
CIDI CIDI-SF	<i>Composite International Diagnostic Interview SF : Short Form</i>	OMS (1990, 1996)	Entretien structuré qui permet de poser une quarantaine de diagnostics psychiatriques (dépression majeure, manie, trouble panique, troubles anxieux, phobies, etc.) conformes au DSM-IV ou au CIM-10 (ICD-10). La forme courte peut diagnostiquer 8 troubles dont la dépression majeure et le trouble anxieux généralisé. Chaque module peut être administré séparément.

^D Basés sur les symptômes principaux du trouble panique et de l'anxiété généralisée du DSM III-R.

Acronyme	Nom du test	Auteur/année	Description – Paramètres mesurés
CES-D	<i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale</i>	Radloff et Locke (1977)	Questionnaire autocomplété de 20 items sur l'humeur des sept derniers jours. L'échelle a été réalisée à partir d'instruments d'évaluation de la dépression déjà validés (MMPI, échelle de dépression de Beck). Porte sur l'humeur dépressive, le sentiment de culpabilité, le ralentissement psychomoteur, perte d'appétit et trouble du sommeil.
COPE Inventory	<i>COPE Inventory</i>	Carver, Scheier et Weintraub (1989)	L'inventaire COPE est un inventaire d'adaptation multidimensionnel pour évaluer les différentes façons dont les gens réagissent au stress. Cinq échelles (quatre éléments chacune) mesurent des aspects conceptuellement distincts de l'adaptation axée sur les problèmes (adaptation active, planification, suppression des activités concurrentes, adaptation par contrainte, recherche d'un soutien social instrumental); cinq échelles mesurent des aspects de ce qui pourrait être considéré comme une adaptation aux émotions (recherche d'un soutien social émotionnel, réinterprétation positive, acceptation, déni, recours à la religion); et trois échelles mesurent les réponses d'adaptation qui sont sans doute moins utiles (concentration et évacuation des émotions, désengagement comportemental, désengagement mental).
COSS	<i>Chemical Odor Sensitivity Scale</i>	Bailer <i>et al.</i> (2006)	Questionnaire d'autoévaluation de 11 items, dérivé du <i>General Environmental Sensitivity</i> (GES à 67 items), évaluant les fortes réponses physiques à un large éventail de stimuli environnementaux. Le COSS réussit à bien différencier les personnes allergiques ou non et celles qui remplissent les critères diagnostiques d'IEI de celles qui ne les remplissent pas.
COWAT	<i>Controlled Oral Word Association Test</i>	Benton (1967-1969)	Test de fluidité verbale qui mesure la production spontanée de mots appartenant à la même catégorie ou commençant par une lettre désignée.
CGES	<i>German Questionnaire on Chemical and Environmental Sensitivity</i>	Haumann <i>et al.</i> (2003)	Questionnaire allemand sur la sensibilité chimique multiple d'où sont dérivés les 11 items du COSS.
CRT	<i>Choice Reaction Time Tests</i>	–	Le temps de réaction simple s'applique s'il n'y a qu'un stimulus possible n'exigeant qu'un seul type de réponse; le temps de réaction avec choix (TRC) lorsqu'il y a deux stimuli possibles ou plus nécessitant des réponses différentes. Plus il y a de choix possibles, plus le temps de réaction s'allonge.

Acronyme	Nom du test	Auteur/année	Description – Paramètres mesurés
CSS CSS-21	<i>Chemical Sensitivity Scale (CSS)</i>	Nordin <i>et al.</i> (2003, 2004)	Questionnaire autocomplété de 21 items utilisés pour quantifier le degré de réactions négatives et les perturbations comportementales causées par des substances environnementales odorantes.
CSS-SHR ou CSS-11	<i>Chemical Sensitivity Scale for Sensory Hyperractivity</i>	Nordin <i>et al.</i> (2004)	Version courte du CSS. Questionnaire autocomplété de 11 items tirés du CSS-21, utilisé pour quantifier le degré de réactions négatives et les perturbations comportementales causées par des substances environnementales odorantes.
DASS	<i>Depression Anxiety Stress Scales</i> Échelles d'anxiété, de stress et de dépression	Lovibond et Lovibond (1995)	Ce questionnaire mesure l'état émotionnel négatif de l'anxiété, la dépression et le stress. Il comprend 21 questions sous trois échelles de 14 items chacune. L'échelle de la dépression couvre : la dysphorie, le désespoir, la dévaluation de la vie, l'autodépréciation, le manque d'intérêt/d'implication, l'anhédonie et l'inertie. L'échelle d'anxiété couvre : l'excitation autonome, les effets musculo-squelettiques, l'anxiété situationnelle et l'expérience subjective d'atteinte anxieuse. L'échelle de stress couvre : la difficulté à se détendre, la vigilance, et être facilement frustré, irritable et impatient.
DIS DIS-SA NIMH DSM-IV	<i>Diagnostic Interview Schedule</i>	Robin <i>et al.</i> (1981) National Institute of Mental Health – U.S. (1995) (DIS-DSM IV)	Le DIS est un entretien hautement structuré utilisé dans les études cliniques et épidémiologiques qui opérationnalise les critères diagnostiques du DSM. Initialement conçu par le National Institute of Mental Health pour le DSM-III, il a été l'objet de plusieurs révisions, la plus récente étant le DIS-4.0 suivant les critères du DSM-IV. Le plus exhaustif couvre 10 domaines de désordres mentaux : phobie, syndrome de stress post-traumatique, anxiété, dépression, manie, schizophrénie, troubles obsessionnels-compulsifs, déficit de l'attention, troubles de l'alimentation, troubles de la personnalité. Le DIS-SA est, quant à lui, un questionnaire d'autoévaluation ou d'hétéroévaluation.
DSM DSM-IV	<i>The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)</i> <i>Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux</i>	DSM-III (1980) DSM-III-R (1987) DSM-IV (1994) DSM-IV-TR (2000) DSM-5 (2013)	Le DSM est publié par l'American Psychiatric Association (APA) et a été révisé de nombreuses fois. Le DSM-IV-TR (texte révisé en 2000) comprend cinq axes qui couvrent respectivement : Axe I : Les troubles majeurs cliniques; Axe II : Les troubles de la personnalité et le retard mental; Axe III : Les aspects médicaux ponctuels et les troubles physiques, Axe IV : Les facteurs psychosociaux et environnementaux et Axe V : L'échelle d'évaluation globale du fonctionnement. Son contenu est proche du cinquième chapitre de la Classification internationale des maladies (CIM-10) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), un autre guide communément utilisé dans de nombreux pays. La dernière version, le DSM-V, a subi des modifications majeures qui incluent l'abolition du système des « axes » et une restructuration des groupes de diagnostics.
EAST ou EASY	<i>Extrinsic Affective Simon Task</i>	De Houwer (2003)	Tâche de temps de réaction par ordinateur qui a été conçue pour fournir une mesure des préférences implicites, c'est-à-dire une mesure des attirances et des aversions spontanées.

Acronyme	Nom du test	Auteur/année	Description – Paramètres mesurés
EPQ-R ou EPI ou EPQR-A	<i>Eysenck Personality Questionnaire (EPQ-R)</i> <i>Revised Eysenck Personality Questionnaire – Abbreviated Form</i>	Eysenck <i>et al.</i> (1975) Eysenck <i>et al.</i> (1985)	Questionnaire autocomplété de 57 items sur la personnalité et portant sur les conduites habituelles de l'individu dans la vie quotidienne. Il mesure deux traits fondamentaux de la personnalité : extraversion-introversion et névrotisme-stabilité. Le névrotisme décrit l'instabilité émotionnelle. Les personnes ayant un score élevé en névrotisme sont généralement anxieuses et facilement soucieuses. Eysenck a aussi introduit une nouvelle variable, le psychotisme. Les individus ayant des notes élevées en psychotisme sont décrits comme étant froids, impersonnels, hostiles, non émotifs, peu enclins à aider autrui et prédisposés au développement d'anomalies psychiatriques. Le questionnaire révisé comporte 12 items pour chacune de ces 4 échelles.
ESAS	<i>Environmental Symptom – Attribution Scale (ESAS)</i>	Nordin (2013)	Questionnaire autocomplété utilisé pour quantifier le degré auquel les symptômes ressentis par le sujet sont attribués à des expositions et sources environnementales spécifiques. Quatre sous-échelles sont identifiées: les produits chimiques odorants, les symptômes reliés aux bâtiments, les sons usuels et les champs électromagnétiques.
ESQ	<i>Environmental Sensitivity Questionnaire</i>	Bailer <i>et al.</i> (2000)	Questionnaire autocomplété conçu pour mesurer la connaissance des menaces environnementales par les sujets (par ex. : les matériaux dentaires : amalgames, résine composite, etc.) des agents environnementaux divers (fumée de cigarette, radioactivité, produits chimiques potentiellement nocifs dans l'air, l'eau et la nourriture).
GAF	<i>The Global Assessment Scale (GAF)</i>	Endicott <i>et al.</i> (1976) American Psychiatric Association (1987)	Échelle de mesure permettant d'évaluer le fonctionnement psychologique, social et professionnel global sur un continuum hypothétique allant de 1, valeur représentant l'individu le plus malade, à 90, valeur représentant un individu quasiment indemne de symptômes et fonctionnant d'une façon satisfaisante dans son milieu social ou sa famille. L'échelle est divisée en 9 intervalles comportant une description des symptômes possiblement présentés par le sujet, de son comportement et de son niveau de fonctionnement. L'échelle est basée sur la classification du DSM-III-R (axe V).
GHQ-28 GHQ-60 GHQ-30 GHQ-12a	<i>General Health Questionnaire</i>	Goldberg (1972)	Questionnaire autocomplété sur la santé. La version de 28 items est la plus utilisée. Le GHQ couvre quatre domaines : dépression, anxiété, dysfonctionnement social et hypocondrie.
Pegboard Test Groove pegboard test	<i>Purdue Pegboard Test</i> Test de la planche à trous rainurés	Tiffin (1948)	Le <i>Purdue Pegboard Test</i> est un test neuropsychologique de dextérité manuelle et de coordination bimanuelle. Le test implique deux capacités différentes : les mouvements brusques des bras, des mains et des doigts, et la motricité fine, également appelée dextérité « d'empreinte digitale ». Une mauvaise performance est le signe de déficits dans les mouvements complexes, guidés visuellement ou coordonnés, qui sont probablement induits par des circuits impliquant les ganglions de la base.
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>	Zigmond et Snaith (1983)	Questionnaire autocomplété de 14 items contenant deux sous-échelles d'anxiété (7 items) et de dépression (7 items) et qui écarte les symptômes somatiques susceptibles d'en fausser l'évaluation.

Acronyme	Nom du test	Auteur/année	Description – Paramètres mesurés
HAI SHAI HAQ	<i>Health Anxiety Inventory</i> <i>Short Health Anxiety Inventory (SHAI)</i> <i>Health Anxiety Questionnaire (HAQ)</i>	Salkovskis <i>et al.</i> (2002) Clark <i>et al.</i> (2002) SHAI	Questionnaire autocomplété de 64 items divisés en deux sections, une section principale composée de 47 items mesurant les aspects cognitifs, affectifs et comportementaux de l'hypocondrie et de l'anxiété relativement à la santé et une section de « facteurs négatifs » de 17 items qui aborde la perception négative du sujet sur le fait de tomber malade. La forme courte comporte 14 items.
HDRS HDRS-21 HDRS-15	<i>Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)</i>	Hamilton (1960, 1967) Cleary et Guy (1976)	Questionnaire conçu afin de mesurer les changements d'intensité de la symptomatologie dépressive, chez des sujets déjà diagnostiqués, lors de traitements aux antidépresseurs. Les items qu'il contient dérivent, d'une part, des symptômes fréquemment observés, et d'autre part, de symptômes plus rarement observés mais indiquant une forme clinique particulière de dépression. L'échelle originale comptait 21 items. L'auteur en a ensuite réduit le nombre à 17. Une version américaine compte 26 items.
HSCL-25	<i>Hopkins Symptom Checklist</i>	Parlof <i>et al.</i> (1954) Derogatis <i>et al.</i> (1974)	Entrevue structurée qui mesure les symptômes de l'anxiété et de la dépression. Il se compose de 25 éléments : la partie I comporte 10 items pour les symptômes d'anxiété et la partie II comporte 15 items pour les symptômes de la dépression. Il a été démontré, dans plusieurs populations, que le score total est fortement corrélé avec une forte détresse émotionnelle de diagnostic non précisé, et le score de dépression est corrélé à la dépression majeure comme définie par le DSM –IV.
IAS	<i>Illness Attitude Scales</i>	Kellner (1986)	Questionnaire de 29 items qui évalue les peurs, les croyances et les attitudes associées à l'hypocondrie. Il comporte neuf sous-échelles : 1) inquiétudes reliées à la maladie, 2) préoccupations concernant la douleur, 3) habitudes de vie, 4) hypocondrie, 5) thanatophobie (peur de la mort), 6) phobie de la maladie, 7) préoccupations corporelles, 8) expérience de traitement et 9) effets des symptômes.
IBQ	<i>Illness Behaviour Questionnaire, Second Edition (IBQ)</i>	Pilowsky et Spence (1983)	Questionnaire d'autoévaluation d'initialement de 52 puis de 62 items sur le comportement devant la maladie. Il inclut les 14 items du Whiteley Index. L'IBQ mesure sept aspects du comportement : 1) hypocondrie générale; 2) conviction d'être malade; 3) préoccupation psychologique ou somatique; 4) inhibition affective; 5) troubles affectifs ou dysphorie; 6) déni; 7) irritabilité.
ICS	<i>Illness Cognition Scale</i>	Berk <i>et al.</i> (2010)	L'ICS est une échelle de 17 items qui mesure la difficulté à s'ajuster à la maladie chronique.
IEI-LIQ	<i>Idiopathic Environmental Intolerance – Life Impact Questionnaire</i>	Bailer <i>et al.</i> (2000)	Questionnaire autocomplété de 15 items mesurant l'impact de l'IEI sur la qualité de vie des sujets dans 6 différents domaines comme le bien-être psychologique, la performance au travail ou scolaire, la santé physique, les relations familiales et sociales, les finances et les activités de la vie quotidienne.

Acronyme	Nom du test	Auteur/année	Description – Paramètres mesurés
JCQ Questionnaire de Karasek	<i>Job Content Questionnaire</i>	Karasek (1985)	La version la plus utilisée du questionnaire comprend 26 items répartis dans trois échelles différentes : 1) exigences psychologiques de la situation de travail (9 items); 2) latitude de décision (9 items); 3) soutien social (8 items) dont 4 sur le soutien des collègues et 4 sur le soutien des supérieurs. La version originale comporte 112 items, la version originale de référence 49 items et d'autres de 31 et de 29 items.
Kipen	<i>Kipen Chemical Sensitivities Questionnaire</i>	Kipen <i>et al.</i> (1995)	Entrevue structurée passant en revue les symptômes et les comportements d'évitement des sujets pour 122 produits chimiques courants tels que : déodorant aérosol, fumée de cigarette, gaz d'échappement diesel, adoucissant, marqueurs, nouveaux tapis, parfums, vêtements récemment nettoyés à sec, etc.
MAS ou TMAS	<i>Manifest Anxiety Scale^E</i> Échelle d'anxiété manifeste de Taylor	Taylor (1951)	Questionnaire conçu pour identifier les personnes anxieuses en utilisant les déclarations descriptives des symptômes manifestes de l'anxiété. Il comprend 50 items de l'anxiété tirés du MMPI et intégrés dans 175 items (la plupart des éléments des échelles L, K et F du MMPI).
MC-SDS	<i>Marlowe-Crowne Social Desirability Scale^F</i>	Crowne et Marlowe (1960)	Le MC-SDS consiste en un questionnaire auto-complété de 33 items, à coter selon que le sujet les considère comme vrais ou faux, mesurant la propension d'un individu à la désirabilité sociale dans ses réactions personnelles liées à certaines situations. Ce test est utile afin de déterminer le mode de fonctionnement d'un individu selon les biais de la désirabilité sociale, soit pour faire en sorte d'agir en adéquation avec ce qu'il juge comme les réactions attendues de lui par autrui ou la société. Utilisé principalement en recherche afin d'évaluer la tendance du sujet à donner des réponses socialement acceptables, au lieu d'exactes, aux autres tests.
MHWS MHW	<i>Modern Health Worries Scales</i>	Petrie <i>et al.</i> (2001)	Questionnaire auto-complété de 25 items comportant quatre échelles évaluant diverses inquiétudes sur des sujets environnementaux : radiation (3 items), pollution environnementale (6), aliments contaminés (5) et interventions toxiques (11) – ex. : fluoruration de l'eau, vaccination, amalgames dentaires, fuite du four micro-ondes, etc. Une version courte de 10 items est disponible.

^E Échelle d'anxiété manifeste de Taylor.

^F Échelle de désirabilité sociale Marlowe-Crown.

Acronyme	Nom du test	Auteur/année	Description – Paramètres mesurés
MIA	<i>Mobility Inventory for Agoraphobia</i>	Chambless (1985)	Ce questionnaire contient 140 items présentés en sections mesurant les symptômes et les signes psychiatriques. Les sections incluent la perception de la santé, l'anxiété autonome, la pensée et la concentration, la dépression, les relations avec autrui, l'appétit, l'irritabilité, l'expansivité, les obsessions, la déréalisation, la dépersonnalisation, les autres phénomènes perceptuels, les délires et les hallucinations.
MINI	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>	Sheehan <i>et al.</i> (1997)	Entretien structuré à visée diagnostique d'une durée de passation brève, explorant de façon standardisée les principaux troubles psychiatriques de l'Axe I du DSM-IV. Il peut aussi être utilisé en questionnaire autocomplété. Il comprend 120 items divisés en modules, chacun pouvant être administré séparément.
MMPI MMPI-2 MMPI-2-RF	<i>Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI)</i>	Hathaway et McKinley (1943, 1989) University of Minnesota MMPI-2 (1989) MMPI-2 – RF (2008)	Questionnaire qui permet une exploration des différents aspects de la personnalité normale et pathologique. Dans la forme complète, 550 questions très variées recouvrent 10 échelles : hypocondrie, dépression, hystérie, déviation psychopathique, masculinité-féminité, paranoïa, psychasthénie, schizophrénie, hypomanie, introversion sociale. Quatre échelles dites de validité permettent de détecter une éventuelle falsification consciente ou inconsciente (ex. : tendance à se présenter sous un jour favorable). Les résultats obtenus aux différentes échelles s'expriment sous la forme d'un profil variable selon la symptomatologie présentée. L'interprétation repose sur l'ensemble, chaque échelle ne constituant pas une entité morbide, et l'analyse du profil devant tenir compte de l'interaction entre les différentes échelles. On distingue des groupes de profils névrotique, psychotique, psychopathique et paranoïaque ainsi que de nombreux profils intermédiaires. La nécessité d'une passation plus rapide a conduit à une version abrégée de 357 questions, qui garde cependant les qualités métrologiques de la version complète.
NEO NEO-FFI NEO Pi-R NEO-PI-3	<i>NEO-Five Factor Inventory</i>	Costa et McCrae, (1985, révisé en 1992) Goldberg (1990), adaptation en français de Costa et McCrae (2010)	Inventaire de la personnalité, questionnaire autoadministré de 240 items (NEO) et 60 items (NEO-FFI) en version courte comprenant 12 échelles sur les 5 grands domaines de la personnalité décrits par Costa et McCrae : neurotisme (N), extraversion (E), ouverture à l'expérience (O), agréabilité (A) et conscience (C). La version révisée est sans nul doute l'instrument de mesure le plus connu et l'un des plus utilisés. Dans le NEO-Pi-3, certains énoncés ont été reformulés afin de les rendre plus faciles à lire pour les répondants peu scolarisés, et le test peut maintenant être utilisé dès l'âge de 12 ans.

Acronyme	Nom du test	Auteur/année	Description – Paramètres mesurés
NHP	<i>Nottingham Health Profile</i>	Hunt (1980)	Questionnaire autoadministré utilisé pour mesurer l'état de santé subjectif actuel d'un patient sur son propre état de santé. Couvre les domaines suivants : Partie 1 : faible niveau d'énergie (3 items), douleur (8 items), problèmes de sommeil (5 items), capacités physiques altérées (8 items), isolement social (5 items), et les réactions émotionnelles (9 items). La partie 2 est facultative et porte sur les activités de la vie touchées : comporte 7 items qui traitent de problèmes d'occupation, de ménage, de vie sociale, de vie familiale, de sexualité, de loisirs et de vacances.
NSS	<i>Neurotoxicity Screening Survey</i>	Singer (1990)	Le NSS est un questionnaire d'autoévaluation qui couvre la fréquence et la gravité de divers symptômes liés à l'irritation des muqueuses et aux maladies infectieuses (6 items), les symptômes neuropsychologiques (13 items) ainsi que les symptômes neurologiques du système nerveux central – SNC (7 items) et du système nerveux périphérique – SNP (5 items).
PANAS PAS NAS	<i>The Positive and Negative Affect Scale</i>	Watson, Clarck et Tellenen (1988)	Questionnaire autocomplété comprenant deux échelles indépendantes de 10 items chacune, PANAS-PA ou PAS pour l'affect positif et PANAS-NA ou NAS pour l'affect négatif, qui discriminent clairement la nature des deux dimensions dominantes de l'affect.
PASAT	<i>Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)</i>	Gronwall et Sampson (1974)	Ce test est reconnu comme une mesure de plusieurs domaines fonctionnels. Il nécessite la réussite de diverses fonctions cognitives, principalement celles liées à l'attention. L'administration du PASAT consiste à présenter une série de nombres à un chiffre dans lesquels les deux derniers chiffres doivent être additionnés. Par exemple, si les chiffres 3, 6 et 2 sont présentés, le participant répondra avec les sommes correctes, qui sont 9 puis 8. Les versions informatisées permettent de mesurer la vitesse à laquelle une personne répond et d'enregistrer le nombre de réponses correctes.
PHQ PHQ-9 PHQ-15 PHQ-28	<i>Patient Health Questionnaire</i>	Spitzer <i>et al.</i> (1999)	Questionnaire autocomplété de 16 items, conçu pour faciliter le diagnostic des troubles mentaux les plus courants chez les patients de soins de première ligne : troubles somatoformes, dépressifs, anxieux, alimentaires et alcooliques. Il doit être utilisé avec de nouveaux patients soupçonnés d'avoir un trouble psychiatrique. Le PHQ-9 évalue la sévérité des symptômes dépressifs et le PHQ-15, la sévérité des symptômes somatiques.

Acronyme	Nom du test	Auteur/année	Description – paramètres mesurés
PM PMS	<i>Pearlin Mastery Scale</i>	Pearlin et Shooler (1978)	Questionnaire autoadministré de 7 items qui mesure l'impression du sujet d'être en contrôle de ce qui lui arrive par un comportement d'adaptation. La fonction protectrice du comportement d'adaptation peut être exercée de trois façons : en éliminant ou en modifiant les conditions qui posent des problèmes; en contrôlant la perception du sens de l'expérience d'une manière qui neutralise son caractère problématique et en gardant les conséquences émotionnelles des problèmes dans des limites gérables.
PWI-A	<i>Personal Wellbeing Index-Adult</i>	Stansfeld <i>et al.</i> (1985)	Questionnaire autoadministré de 7 items qui mesure la qualité de vie.
QEESI	<i>Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory</i>	Miller <i>et al.</i> (1999)	Le questionnaire autocomplété qui a été mis au point comme outil d'investigation dans le syndrome d'intolérance aux produits chimiques (MCS/IEI). Il comporte quatre échelles, de 10 items chacune, concernant respectivement la sévérité des symptômes, l'intolérance attribuée par les répondants aux produits chimiques, d'autres intolérances et l'impact sur la vie quotidienne.
RAVLT	<i>The Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)</i>	Rey (1958)	Le RAVLT est considéré comme la mesure de la mémoire verbale la plus largement utilisée dans la littérature psychologique. Il a été traduit en de multiples langues.
SaP	<i>Symptoms and Perception Questionnaire</i>	Yzermans <i>et al.</i> (1985)	Questionnaire de 11 items ou plus utilisé pour mesurer les caractéristiques de diversité et de gravité et des perceptions connexes des symptômes (physiques et psychologiques) non spécifiques, et tester sa fiabilité et sa validité dans un contexte épidémiologique.
SIRS R-SIRS	<i>Revised Seriousness of Illness Rating Scale</i>	Rosenberg <i>et al.</i> (1987)	Liste de 137 problèmes médicaux courants classés par ordre de sévérité. Cette liste inclut aussi un certain nombre de troubles psychiatriques qui ne contribuent cependant pas au pointage afin d'établir un index de maladies somatiques uniquement.

Acronyme	Nom du test	Auteur/année	Description – Paramètres mesurés
SCID SCID-P SCID-OP SCID-NP SCID-DSM-III-R SCID DSM-IV SCID-II SCID-D	<i>Structured Clinical Interview for DSM-IV Dissociative Disorders</i>	Spitzer <i>et al.</i> (1990) Pour le SCID-I DSM-IV : First <i>et al.</i> (1997) Pour le SCID-II DSM-IV : First <i>et al.</i> (1997) Steinberg (1994)	L'entrevue semi-structurée (SCID) sert à établir des diagnostics basés sur le DSM-III-R. Elle comporte 9 modules totalisant 360 items et permet d'identifier 33 diagnostics de l'Axe I ^a : troubles de l'humeur, troubles psychotiques, anxiété, troubles liés à l'usage de substances psychoactives, etc. Les modules non pertinents peuvent être éliminés. Quant au SCID DSM-IV, il a été adapté aux changements des critères diagnostiques du DSM. Les modules sont plus détaillés et en plus grand nombre. La version SCID-D est utilisée pour les sujets avec des troubles non dissociatifs du DSM-IV. Trois versions sont disponibles pour le diagnostic des désordres majeurs de l'axe I. Le SCID-P pour les patients hospitalisés; le SCID-OP pour les patients psychiatriques non hospitalisés et le SCID-NP est utilisé avec des sujets qui ne sont pas identifiés comme des patients psychiatriques. Le SCID-II est disponible pour mesurer les désordres de l'axe II. Il permet d'évaluer 12 désordres de la personnalité.
SCL-90-R (SCL-90, SCL-90-R, SCL-92)	<i>Symptom Checklist-90-Revised</i>	Derogatis <i>et al.</i> (1973, 1976) - version subséquente du HSCL	Questionnaire autocomplété de 90 items conçus pour évaluer de manière rapide, sensible et objective la détresse psychologique et le profil psychopathologique à partir de neuf échelles symptomatologiques soit : 1) la somatisation (SOM); 2) l'obsession-compulsion (O-C); 3) la sensibilité interpersonnelle (SENS); 4) la dépression (DEP); 5) l'anxiété (ANX); 6) l'hostilité (HOS); 7) l'anxiété phobique (PHOB); 8) les idéations paranoïdes (PAR) et 9) les traits psychotiques (PSY). Il y a trois indices globaux : le <i>Global Severity Index</i> (GSI), le <i>Positive Symptom Distress Index</i> (PSDI) et le <i>Positive Symptom Total</i> (PST). Le GSI constitue l'indicateur le plus sensible de la détresse psychologique du sujet, alliant des informations relatives au nombre de symptômes et à l'intensité de la détresse. Le PSDI, qui représente une mesure de l'intensité des symptômes et la perception que le patient a de sa détresse. Enfin, le PST indique le nombre de symptômes rapportés par le patient quelle que soit leur intensité et contribue à l'interprétation du profil de détresse. Certaines échelles peuvent être utilisées séparément.

^a Voir les axes dans le DSM.

Acronyme	Nom du test	Auteur/année	Description – Paramètres mesurés
SDMT	<i>Symbol Digit Modalities Test</i>	Whipple (1910) Pyle (1917)	Test relativement court et simple qui permet, en moins de 5 minutes, une évaluation des fonctions cognitives. Il fait appel à différentes fonctions : attention, perception visuo-spatiale, mémoire de travail et vitesse psychomotrice. Le SDMT implique une tâche de substitution simple que les enfants et les adultes normaux peuvent facilement effectuer. À l'aide d'une clé de référence, le candidat dispose de 90 secondes pour associer des nombres spécifiques à des figures géométriques données. Les réponses peuvent être écrites ou données oralement, et le temps d'administration n'est que de cinq minutes pour l'un ou l'autre mode de réponse.
SF-36 MOS-SF-36	<i>Short Form-36 Partie du Medical Outcome Study (MOS)</i>	Ware <i>et al.</i> (1980) pour la Rand Corporation Health Insurance	Le questionnaire de 36 items est conçu pour être auto-administré, administré par téléphone, ou administré par un entretien personnel. Il mesure la qualité de vie, c'est-à-dire les huit dimensions suivantes : le fonctionnement physique, le fonctionnement social, les limitations de rôle dues aux problèmes physiques, les limitations de rôle dues aux problèmes émotionnels, le bien-être émotionnel, les niveaux d'énergie/fatigue, la douleur et la santé.
SI-IEI Ou EI-IEI	<i>Structure Interview-for Idiopathic Environmental Intolerance</i>	Bailer <i>et al.</i> (2006)	Entrevue structurée comprenant deux sections. La première section couvre les 15 composés chimiques reconnus comme déclencheurs courants chez les sujets IEI et une deuxième section couvrant les 15 plaintes les plus fréquentes potentiellement liées aux produits chimiques dans l'environnement (ex. : le nez sec, la sensibilité à l'odorat, les douleurs musculaires ou articulaires).
SIQ	<i>Symptom Interpretation Questionnaire</i>	Kirmayer et Robbin (1991)	Questionnaire autocomplété sur une période de 60 jours qui demande aux sujets d'évaluer la mesure dans laquelle ils attribueraient leurs symptômes somatiques à 1) une maladie physique, 2) une cause psychologique, 3) une cause environnementale ou un événement.
SLE	<i>Stressful Life Event Questionnaire</i>	Roohafza <i>et al.</i>	Questionnaire autocomplété de 50 items permettant d'évaluer la présence d'événements potentiellement stressants dans onze domaines de la vie des individus, y compris la vie familiale, les problèmes financiers, les relations sociales, les conflits personnels, les conflits professionnels, les problèmes d'éducation, la sécurité d'emploi, les pertes et les séparations, la vie sexuelle, la vie quotidienne et les problèmes de santé.
SOMS SOMS-2 SOMS-7	<i>Screening for Somatoform Symptoms</i>	Rief, Hiller et Heuser (1995, 1997, 2003)	Questionnaires autocomplétés pour évaluer les troubles somatoformes et les symptômes médicalement inexplicables qui ont déjà été investigués par un médecin et qui n'ont pas reçu de diagnostic. Il y a 4 sous-échelles pour la douleur, les symptômes gastro-intestinaux, sexuels et pseudoneurologiques.
Acronyme	Nom du test	Auteur/année	Description – paramètres mesurés

SSAS	<i>Somatosensory Amplification Scale</i> ou <i>Barsky Somatic Symptom Amplification Scale</i>	Barsky <i>et al.</i> (1988, 1990)	Questionnaire autocomplété de 10 items dans lequel les sujets évaluent le degré de concordance de 10 énoncés décrivant un comportement avec leurs propres comportements. Le SSAS est utile pour évaluer brièvement et objectivement les patients souffrant de détresse mentale/corporelle. Le nombre total de symptômes somatiques signalés est considéré comme un puissant prédicteur d'altérations fonctionnelles du fonctionnement physique, psychologique et social. L'amplification somatosensorielle ^H joue un rôle dans la présentation des symptômes somatiques et est étroitement associée à l'anxiété, à la dépression et à l'alexithymie.
SSI	<i>Somatisation Index</i>	Barsky <i>et al.</i> (1992) Rief et Hiller (1999)	Entrevue structurée basée sur les critères du SCID pour les troubles somatoformes.
SSP et le KSP	<i>Swedish Universities Scales of Personality (SSP)</i> et le <i>Karolinska Scales of Personality (KSP)</i>	Gustavsson <i>et al.</i> (2000)	Le SSP est un test de personnalité plus récent basé sur les anciennes échelles de personnalité du Karolinska. Le questionnaire autocomplété comprend 91 items répartis en 13 échelles : troubles somatiques, anxiété, susceptibilité au stress, manque d'assertivité, impulsivité, recherche d'aventure, détachement, désirabilité sociale, amertume, irritabilité, méfiance, intimidation verbale et agressivité physique.
SSRT ou SST	<i>Stop Signal Reaction Time</i> <i>Stop Signal Task</i>	Lappin et Eriksen (1966) Logan <i>et al.</i> (1984)	Dans la tâche du signal d'arrêt, les participants effectuent une tâche de choix dans laquelle les temps de réaction sont mesurés (essais « aller »); occasionnellement (généralement dans 25 % des essais), un signal d'arrêt est présenté, indiquant que les participants doivent inhiber leur réponse (essais « d'arrêt »). Les participants peuvent inhiber avec succès leur réponse lorsque le signal d'arrêt est présenté peu avant le moment de la présentation du stimulus, mais ils ne peuvent pas inhiber leur réponse lorsque le signal d'arrêt est présenté peu avant le moment de l'exécution de la réponse. Le SSRT a été utilisé pour explorer les mécanismes cognitifs et neuraux d'inhibition de la réponse (contrôle des impulsions).
STAI	<i>State-Trait Anxiety Inventory</i> ^I	Spielberger <i>et al.</i> (1983, 1993)	Questionnaire autocomplété comprenant deux échelles, chacune consistant en 20 éléments, évaluant respectivement l'anxiété situationnelle et l'anxiété chronique. L'échelle d'anxiété situationnelle demande au sujet d'évaluer son niveau d'anxiété au moment présent. L'échelle d'anxiété chronique quant à elle lui demande d'évaluer son niveau d'anxiété dans la vie en général.

^H L'amplification somatosensorielle (*Somatosensory Amplification*) est la tendance à ressentir une sensation somatique comme nuisible et perturbante.

^I Questionnaire sur l'anxiété chronique et réactionnelle.

Acronyme	Nom du test	Auteur/année	Description – Paramètres mesurés
TAS	<i>Tellegen Absorption Scale (TAS)</i>	Tellegen <i>et al.</i> (1974) Tellegen <i>et al.</i> (1992)	Questionnaire autocomplété le plus utilisé pour mesurer l'absorption, c'est-à-dire cette caractéristique de la personnalité qui reflète la capacité cognitive d'un individu à participer à des expériences sensorielles et imaginaires de manière à altérer la perception, la mémoire et l'humeur avec des conséquences comportementales et biologiques. L'absorption est considérée comme un facteur prédisposant aux symptômes physiques liés au stress, qui peuvent conduire à des troubles psychophysiologiques chroniques. Corrélée par la susceptibilité à l'hypnose. Le TAS comprend 34 items tirés de l'échelle sur la susceptibilité à l'hypnose du <i>Tellegen's Multidimensional Personality Questionnaire</i> .
TAS-20	<i>Toronto Alexithymia Scale – 20 (TAS-20)</i>	Bagby, Parker, Taylor et Graeme (1994)	Questionnaire autocomplété qui évalue l'alexithymie. Celle-ci se caractérise, entre autres, par une difficulté à identifier et à verbaliser les émotions et une tendance à minimiser l'expérience émotionnelle et à porter son attention sur l'externe. Le TAS-20 comporte 3 sous-échelles : 1) difficulté à décrire les émotions, 2) difficultés à identifier les émotions, 3) pensée dirigée vers l'externe.
Test de la Tour de Londres	Test de la Tour de Londres	Shallice (1982)	Test mis au point afin d'étudier les troubles de la planification de l'action chez les patients atteints de lésions frontales. Ce test est semblable à ceux des Tours de Hanoï et des Tours de Toronto. Dans les premiers problèmes, les exigences en planification sont minimales, et une stratégie de passage immédiat à l'action sans planifier est possible; dans les problèmes de niveau moyen de difficulté, une analyse des moyens par rapport au but est requise; enfin, dans les problèmes plus difficiles, la planification est particulièrement complexe.
TCI TCI-125	<i>Temperament and Character Inventory</i>	Cloninger <i>et al.</i> (1987, 1994)	Ensemble de tests autocomplétés, comprenant un total de 226 items, conçus pour identifier l'intensité et les relations entre les sept dimensions fondamentales de la personnalité, du tempérament et du caractère, qui interagissent pour créer la personnalité unique d'un individu. Les 4 dimensions de tempérament mesurées sont : la recherche de nouveauté (NS), l'évitement du danger (HA), la dépendance à la récompense, la persévérance ou la persistance (PS). Les 3 dimensions de caractères mesurées sont : la maturité individuelle qui détermine le facteur détermination (SD), la maturité sociale déterminant le facteur coopération (C) et la maturité spirituelle, sous-tendant le facteur transcendance (<i>Self-Transcendence – ST</i>). Il existe une version abrégée de 125 questions.

^J L'alexithymie comporte quatre composantes : l'incapacité à identifier et à décrire ses émotions; la limitation de la vie imaginaire, notamment de l'aptitude à la rêverie diurne; la tendance à recourir à l'action pour éviter ou résoudre les conflits; la description très détaillée des faits, des événements ou des symptômes physiques. Les personnes ont tendance à minimiser leurs expériences émotionnelles et à porter leur attention vers l'extérieur.

Acronyme	Nom du test	Auteur/année	Description – Paramètres mesurés
TMT A et B	<i>Trail Making Test A and B</i>	US Army (1944)	Mis au point en 1944 dans le cadre d'une batterie d'évaluations cognitives de l'armée américaine, le TMT a connu un large succès auprès des psychologues cliniciens du fait de sa simplicité de passation, de sa rapidité, ou encore de la facilité avec laquelle il peut être reproduit sans autorisation préalable. Le test comprend deux parties. La partie A du TMT consiste à relier une série de chiffres croissante, allant de 1 à 25, tandis que, dans la partie B, le sujet doit mener de front deux séries en alternance : une série de chiffres et une série de lettres. Une performance ralentie, en particulier dans la partie B du TMT, peut être le résultat de différents mécanismes déficitaires, comme des déficits de flexibilité, de planification, d'inhibition des automatismes ou encore un ralentissement moteur [5]. Dans certains syndromes cliniques, comme la dépression [6] ou la toxicomanie [7], la prise en compte du type d'erreur dans le TMT a permis de mieux caractériser le déficit attentionnel des patients.
WAI	<i>Weinberger Adjustment Inventory</i>	Weinberger et Schwartz (1990)	Questionnaire autocomplété qui mesure l'autoévaluation de l'ajustement socioémotionnel général (il s'agit d'un test de personnalité court). Il mesure la détresse en quatre sous-échelles (c.-à-d. l'anxiété, la dépression, la faible estime de soi et le faible niveau de bien-être) et la contrainte, aussi en quatre sous-échelles (c'est-à-dire le contrôle des impulsions, la suppression de l'agression, la prise en compte des autres et la responsabilité).
WI WI-7	<i>Whiteley Index</i>	Pilowsky (1967)	Questionnaire autocomplété de 14 items (7 pour la version courte) utilisé pour mesurer les préoccupations reliées à l'hypocondrie et à la phobie de la maladie.
WMS WMS-R WMS-III	<i>Wechsler Memory Scale</i> WMS-Révisé WMS-3 ^e édition	Wechsler (1945, 1987, 1997)	Le WMS-III est une batterie d'évaluations de la mémoire composée de 17 sous-tests permettant de composer 8 indices, à savoir l'indice immédiat auditif (mémoire logique I et paires verbales associées I), l'indice visuel immédiat (visages I et images de famille I), l'indice de mémoire immédiate (mémoire logique I, paires verbales associées I, visages I et images de famille I), l'indice de retard auditif (mémoire logique II et paires verbales associées II), l'indice de retard visuel (visages II et images de famille II), l'indice de retard de reconnaissance auditive (reconnaissance de mémoire logique II et reconnaissance de paires verbales associées II), l'indice de mémoire générale (mémoire logique II, paires verbales associées II, visages II et photos de famille II) et l'indice de mémoire de travail (séquençage de chiffres et étendue spatiale).
WNSS	<i>Weinstein's Noise Sensitivity Scale</i>	Weinstein (1978)	Questionnaire autocomplété de 21 items traitant des réactions affectives et des attitudes vis-à-vis du bruit général et des sons environnementaux quotidiens. Certaines personnes sont plus sensibles au bruit perçu et réagissent plus négativement que leurs homologues moins sensibles. L'échelle a été utilisée dans un certain nombre de contextes et de cultures et a été traduite dans plusieurs langues. Globalement, il possède une solide validité et fiabilité.

Chapitre 11

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

Table des matières du chapitre 11

Liste des figures.....	679
11 Hypothèse de l'anxiété chronique comme facteur causal du syndrome SCM.....	681
11.1 Mise en contexte	681
11.2 Hypothèse.....	684
11.3 Objectif général.....	684
11.4 Objectifs spécifiques	684
11.5 Méthodologie.....	684
11.6 Rôle du système nerveux central dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme	685
11.7 Historique et évolution des recherches sur la peur et l'anxiété	687
11.8 Définition et description clinique de la peur et de l'anxiété	687
11.9 Théories et concepts à la base de l'ensemble des recherches sur l'anxiété et les troubles anxieux en général	692
11.9.1 Théorie des émotions.....	692
11.9.2 Comportements naturels des mammifères face à la peur.....	694
11.9.3 Conditionnement ou apprentissage de la peur.....	695
11.9.4 Distinction des mécanismes neurophysiologiques associés à l'anxiété et à la peur	703
11.9.5 Évolution des recherches depuis 2010.....	712
11.10 Système de défense de l'organisme humain contre les menaces à son intégrité physique : mécanismes physiologiques sous-tendant la peur et l'anxiété normales et pathologiques	714
11.10.1 Organisation structurelle du système de défense humain.....	717
11.10.2 Fonctionnement du système de défense humain.....	718
11.10.3 Identification et description du rôle des structures et des circuits neurologiques impliqués spécifiquement dans la réponse de l'organisme aux états de peur ou d'anxiété.....	724
11.11 Imagerie cérébrale et troubles anxieux	732
11.11.1 Introduction	732
11.11.2 Anticipation anxieuse	733
11.11.3 Anticipation de la douleur	735
11.11.4 Conditionnement contextuel aversif	736
11.11.5 Imprévisibilité et prévisibilité de la menace	736
11.11.6 Généralisation de la peur	738
11.11.7 Différences selon le sexe	739
11.11.8 Intolérances environnementales idiopathiques (IEI).....	739
11.11.9 Commentaires sur l'imagerie	740
11.12 Mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent les troubles liés au stress chronique et à l'anxiété chronique.....	741
11.12.1 Troubles associés au conditionnement de la peur	742
11.12.2 Perturbations des systèmes sérotoninergique et endocrinien	742
11.13 Vérification de la plausibilité d'un lien causal entre l'anxiété chronique et le syndrome SCM.....	746
11.14 Bibliographie.....	747

Liste des figures

Figure 1	Représentation schématique du rôle du système nerveux central dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme	686
Figure 2	Diagramme montrant les connexions directes entre le noyau central de l'amygdale et une variété de zones cibles hypothalamiques et du tronc cérébral, les effets de la stimulation de ces cibles et les réponses physiologiques et comportementales associées.....	705
Figure 3	Représentation schématique décrivant les structures neuronales impliquées dans le système de défense de la peur et les réponses comportementales, physiologiques et endocriniennes en réponse à des stimuli aversifs	706
Figure 4	Représentation schématique de la synthèse des travaux de Davis <i>et al.</i> (2010) décrivant les structures neuronales impliquées dans le système de défense ainsi que les réponses comportementales, physiologiques et endocriniennes en réponse à des stimuli aversifs produisant de la peur phasique et de la peur soutenue	711
Figure 5	Schématisation fonctionnelle de la neurocircuiterie du système de défense de survie de l'organisme humain contre les menaces à son intégrité physique.....	716
Figure 6	Neurocircuiterie du système de défense de l'organisme humain associée à la peur	726
Figure 7	Neurocircuiterie du système de défense de l'organisme humain associée à l'anxiété	728
Figure 8	Dysfonctionnement du système sérotoninergique associé aux récepteurs 5-HT _{1A}	743

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

11.1 Mise en contexte

Il peut sembler inhabituel qu'un chapitre complet soit consacré à l'anxiété chronique dans ce rapport sur la sensibilité chimique multiple (SCM). Cela est justifié pour les raisons suivantes :

- L'analyse de la littérature scientifique portant sur les diverses hypothèses biologiques proposées pour expliquer l'origine du syndrome SCM (immunologique, neurologique, déséquilibre de l'homéostasie oxydative, neuroinflammation, olfactive) n'a pas permis d'établir de lien causal entre la nocivité des substances chimiques volatiles odorantes aux concentrations rencontrées généralement dans l'environnement quotidien et le syndrome SCM.
- Plusieurs syndromes (syndrome de fatigue chronique (SFC), fibromyalgie FM), syndrome de stress post-traumatique (SSPT), syndrome d'hypersensibilité aux champs électromagnétiques (HCEM)) ou autres problèmes de santé présentant une polysymptomatologie non spécifique semblable au syndrome SCM (trouble panique, troubles somatoformes, anxiété sociale et dépression) montrent des changements de la valeur des paramètres immunologiques, neurologiques, endocriniens et redox de même que de l'activité cérébrale dans diverses régions du cerveau similaires à ceux observés chez les personnes atteintes de SCM. Ces syndromes ou problèmes de santé sont souvent présents en comorbidité avec la SCM.
- Plusieurs auteurs mentionnent que les personnes SCM se plaignent de manière prédominante d'une sensibilité accrue ou exagérée aux odeurs (Doty *et al.*, 1988; Shusterman, 1992; Ross *et al.*, 1999; Winder, 2002). Cependant, les études subjectives utilisant des questionnaires pour évaluer les attributs du système olfactif (Hummel *et al.*, 1996; Dalton *et al.*, 1997; Dalton et Hummel, 2000; Caccappolo *et al.*, 2000; Dalton, 2001; Ross *et al.*, 2005; Papo *et al.*, 2006) et les études objectives utilisant l'imagerie fonctionnelle mesurant l'activité cérébrale des structures du cerveau en temps réel (Hillert *et al.*, 2007; Orriols *et al.*, 2009; Andersson *et al.*, 2014; Chiaravalloti *et al.*, 2015; Alessandrini *et al.*, 2016; Azuma *et al.*, 2015; Azuma *et al.*, 2016 – voir le chapitre 9 portant sur l'hypothèse olfactive) ont invalidé cette hypothèse. En effet, chez les groupes SCM, le seuil de détection d'odeurs n'était pas différent de celui des groupes témoins et de plus dans ces études, les groupes SCM présentaient généralement une réduction de l'activation neuronale des régions cérébrales traitant les signaux d'odeur, ce qui est compatible avec une hyposensibilité biologique, mais incompatible avec une hypersensibilité.
- En revanche, ces études ont montré que pour une même condition d'exposition (mêmes odorants, concentrations et intensité), des différences statistiquement significatives de l'activité neuronale entre les groupes SCM et les groupes témoins ont été observées dans plusieurs structures du cerveau, particulièrement dans des structures corticales (néocortex) et sous-corticales (structures du système limbique et noyaux centraux). Ces différences d'activité étaient observées à l'état de base (au repos dans l'air ambiant) et durant l'exposition à diverses molécules odorantes. Les observations tirées de ces études ont suggéré aux auteurs la présence d'un dysfonctionnement structurel ou fonctionnel chez les sujets SCM, dysfonctionnement qui agirait comme mécanisme physiopathologique à l'origine de ce syndrome.
- Les tests psychométriques également réalisés dans ces études ont montré la prédominance d'anomalies qui ressortaient chez les sujets SCM : déficience neurocognitive associée à une diminution de la qualité de vie, état anxieux, anhédonie, tempérament d'évitement des dangers, symptômes dépressifs, modification du rythme cardiaque ou respiratoire, etc., anomalies

rarement rencontrées chez les sujets des groupes témoins. Ces tests étaient généralement réalisés avant les expériences de stimulation olfactive.

- En utilisant une technique d’imagerie dite « moléculaire » pour mesurer l’affinité des récepteurs 5-HT_{1A} de la famille de la sérotonine (5-HT), Hillert *et al.* (2013) ont montré que l’affinité de ces récepteurs pour la 5-HT était diminuée dans les structures du système limbique et dans le cortex préfrontal chez les SCM comparativement aux sujets du groupe témoin. Ces modifications ont été observées à l’état de base sans exposition à des odorants, suggérant un état chronique. Ces récepteurs 5-HT_{1A} sont impliqués dans le contrôle de l’humeur et dans les fonctions cognitives. Une revue de la littérature présentée par Hillert *et al.* (2013) montrait que ce type d’altérations neurobiologiques était en corrélation avec les résultats d’anomalies aux tests psychométriques en relation avec les troubles anxieux, le tempérament d’évitement des dangers et la dépression. De plus, lors des évaluations psychométriques du groupe SCM et du groupe témoin, les sujets SCM présentaient des scores significativement plus élevés que ceux du groupe témoin pour l’évitement²⁰⁰ des dangers et le trait d’anxiété.
- En utilisant la même technique qu’Hillert *et al.* (2013), une diminution de liaison au récepteur 5-HT_{1A} a également été observée chez les individus atteints de dépression (Savic *et al.*, 2009), d’un trouble panique (Neumeister *et al.*, 2004), du syndrome de fatigue chronique (Cleare *et al.*, 2005), d’anxiété sociale (Lanzenberger *et al.*, 2007) et chez des individus en bonne santé, mais présentant des traits de personnalité anxieux et un tempérament d’évitement des dangers (Tauscher *et al.*, 2001). À ce propos, il est intéressant de constater que ces mêmes observations ont été reproduites chez l’animal. En effet, chez la souris, l’élimination transgénique des récepteurs 5-HT_{1A} produit un modèle d’anxiété avec un évitement des environnements non familiers et nouveaux et cause une augmentation de la réaction de peur et une réponse de stress – activation de l’axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec anomalies endocriniennes (Ramboz *et al.*, 1998; Toth, 2003).
- Plusieurs études d’imagerie cérébrale réalisées chez des sujets en santé ont montré que les structures neuronales activées et leur degré d’activation dépendaient de plusieurs facteurs : l’état psychique du sujet, le jugement qu’il porte sur les stimuli olfactifs, la façon dont il perçoit les odeurs (intensité, valence hédonique, familiarité ou non, souvenir rappelé par l’odeur) et les tâches à accomplir (Zald *et al.*, 2002; Pollatos *et al.*, 2007; Weber et Heuberger, 2008; Yeshurun *et al.*, 2009; Yeshurun et Sobel, 2010; Rolls *et al.*, 2010; Deak, 2011; Djordjevic *et al.*, 2012; Kjelvik *et al.*, 2012; Pellegrino *et al.*, 2017).
- Plusieurs études ont montré que les personnes SCM caractérisent l’intensité et la valence des odeurs différemment des témoins non SCM. Il ressort clairement que les sujets SCM ont tendance à percevoir la valence des odeurs de façon plus négative (plus désagréable) et l’intensité beaucoup plus marquée que les sujets témoins (Hillert *et al.*, 2007; Alessandrini *et al.*, 2016; Azuma *et al.*, 2013, 2015, 2016). Lors des tests d’exposition aux odorants purs et bimodaux, les sujets SCM rapportaient beaucoup plus de symptômes que les témoins (Anderson *et al.*, 2003; Royet *et al.*, 2001, 2003; Nordin *et al.*, 2005; Holley, 2006; Grabenhorst *et al.*, 2007; Hillert *et al.*, 2007; Djordjevic *et al.*, 2012; Pollatos *et al.*, 2007; Andersson *et al.*, 2016). De plus, ces aspects négatifs sont pratiquement toujours en corrélation avec les résultats de tests psychométriques montrant la présence d’anxiété, de symptômes dépressifs, un tempérament d’évitement des dangers, les résultats des mesures physiologiques (modifications du rythme cardiaque ou respiratoire), ainsi qu’avec les résultats obtenus aux questionnaires évaluant l’état mental général qui montrent eux aussi la présence d’anxiété et d’anhédonie.

²⁰⁰ L’évitement est un comportement de défense mis en place pour ne pas se trouver aux prises avec une situation redoutée. En évitant de faire face à sa peur, la personne se « protège » de réactions d’angoisse.

- Plusieurs auteurs suggèrent que l'anticipation jouerait un rôle de premier plan dans les réactions des sujets SCM (Nordin *et al.*, 2005; Andersson *et al.*, 2016; Hillert *et al.*, 2007, 2013; Azuma *et al.*, 2015). Par exemple, Andersson *et al.*, 2016 ont observé qu'au début de séances d'exposition dans une enceinte fermée, les symptômes et la perception d'une exposition plus intense et plus désagréable apparaissaient avant même que les substances chimiques volatiles ne soient émises dans l'air ambiant.
- L'anticipation et l'évitement extrême des événements redoutés sont des signes caractéristiques de tous les troubles anxieux. Les troubles anxieux sont décrits et classés dans des systèmes de diagnostic tels que le DSM-5²⁰¹ (APA, 2013), ou la Classification internationale des maladies – ICD-11 : *Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes*, 11^e version (OSM, 2019).
- Il a été démontré que chez les personnes SCM, les odeurs perçues comme désagréables provoquent chez elles une réaction de stress aigu associée à des symptômes non spécifiques qui sont ressentis comme une menace pour leur santé. (Barsky *et al.*, 1988; Bailer *et al.*, 2004, 2007, 2008; Nordin *et al.*, 2005; Hausteiner *et al.*, 2007; Andersson *et al.*, 2009, 2016; Witthöft *et al.*, 2006, 2008, 2009; Hillert *et al.*, 2007, 2013; Witthöft et Hiller, 2010; Skovbjerg *et al.*, 2010, 2015; Köteles *et al.*, 2011; Köteles et Simor, 2013; Hillert *et al.*, 2013; Azuma *et al.*, 2015). Ces personnes croient qu'aux concentrations couramment rencontrées dans l'environnement, les molécules chimiques volatiles odorantes pénètrent dans l'organisme par les voies nasales et causent des dommages permanents à leur santé. Elles sont inquiètes et ont peur d'avoir des réactions désagréables et des symptômes induits par la détection d'odorants. Pour ces auteurs, c'est ce qui expliquerait leur perpétuelle hypervigilance visant à détecter, pour les éviter, les stimuli olfactifs perçus comme désagréables et ainsi prévenir des effets adverses sur leur santé.
- Il est important de rappeler la façon dont le cerveau perçoit les odeurs. Par la respiration, des milliards de molécules odorantes parcourent notre conduit nasal tous les jours. L'épithélium nasal reçoit, sous forme chimique, l'information associée aux odeurs. Cette information est captée par les récepteurs olfactifs de l'épithélium situé au plafond des fausses nasales et elle est ensuite convertie en signaux électriques (influx nerveux) par les neurones olfactifs qui possèdent ce type de récepteurs. Ces signaux sont ensuite transmis directement au cerveau pour être analysés, décodés et traités par diverses structures du système limbique pour être finalement transmis au cortex frontal, zone du cerveau qui permet la perception consciente de l'odeur associée aux signaux de la molécule odorante. Ainsi, comme tous les signaux extérieurs captés par nos autres sens, les odeurs sont d'abord détectées par des récepteurs spécifiques avant d'être converties en influx nerveux et transmises au cerveau par un réseau de neurones et leurs axones. En effet, les molécules chimiques odorantes rencontrées dans l'environnement habituel de façon courante ne pénètrent pas dans le cerveau, seule l'information sous forme d'influx nerveux se rend au cerveau.
- Des progrès considérables ont été réalisés dans les neurosciences fondamentales et la neuroimagerie fonctionnelle au cours des récentes décennies. Un domaine qui a été particulièrement étudié concerne la façon dont le cerveau détecte et réagit aux menaces. Au niveau biologique, une menace peut être objectivement définie comme un stimulus qui suscite des réponses de défense par l'organisme. Ces recherches, effectuées chez plusieurs espèces de mammifères, incluant l'humain, ont permis de faire progresser considérablement notre compréhension des troubles de la peur et de l'anxiété. Un facteur clé est l'identification des circuits neuraux impliqués dans le traitement des menaces est un facteur clé.

²⁰¹ DSM-5 : *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, version 5.

- Enfin, soulignons que le stress chronique a été lié à la physiopathologie et à la pathogenèse des troubles de l’humeur et aux troubles anxieux (Lopez *et al.*, 1999; Hammack *et al.*, 2009; LeDoux et Pine, 2016; Lebow *et al.*, 2016; Radley et Johnson, 2018; Daviu *et al.*, 2019; Fox et Shackman, 2019; Naaz, Knight et Depue, 2019).

11.2 Hypothèse

Sur la base de ces observations, l’hypothèse d’une relation causale entre l’anxiété chronique et le syndrome SCM semble plausible.

11.3 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.

11.4 Objectifs spécifiques

1. Résumer l’état des connaissances sur la nature et la présentation clinique de l’anxiété chronique.
2. Connaître la façon dont le cerveau détecte et réagit aux menaces suscitées par la peur et l’anxiété.
3. Étudier les structures neurobiologiques et endocriniennes du système de défense de l’organisme contre les menaces à son homéostasie.
4. Étudier les mécanismes physiopathologiques associés au développement et au maintien de l’anxiété chronique.
5. 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.

11.5 Méthodologie

La littérature scientifique portant sur les recherches animales et humaines en lien avec la peur et l’anxiété pathologique publiée depuis les années 1960 jusqu’à aujourd’hui a d’abord été consultée. Plusieurs milliers d’articles et revues ont été publiés sur l’anxiété chronique, la symptomatologie et l’évolution des connaissances cliniques de même que sur les mécanismes physiopathologiques sous-jacents, sur la relation entre l’anxiété, la peur et les réactions de panique.

La description détaillée de ces articles et revues dépasse largement le cadre du présent rapport. Afin de ne pas rendre la lecture de ce chapitre inutilement ardue, seuls les résultats de l’analyse de cette littérature scientifique seront présentés au moyen de brèves synthèses qui soulignent les grands courants d’idées et les découvertes cruciales qui ont été déterminants dans l’orientation et la progression des connaissances jusqu’à aujourd’hui.

Ce chapitre contient les sections suivantes :

- 11.6 Rôle du système nerveux central dans le maintien de l’homéostasie de l’organisme
- 11.7 Historique de l’évolution des recherches sur la peur et l’anxiété

- 11.8 Définition et description de la peur et de l'anxiété sur le plan clinique (symptômes, réponses comportementales et physiologiques)
- 11.9 Théories et concepts à la base de l'ensemble des recherches fondamentales sur la peur, la panique, l'anxiété et les troubles anxieux en général
- 11.10 Avancées scientifiques qui ont permis d'expliquer comment le cerveau détecte les menaces imminentes (associées à la peur) ou anticipées (associées à l'anxiété) et y réagit
- 11.11 Système de défense de l'organisme humain contre les menaces à son intégrité physique : mécanismes physiologiques sous-tendant la peur et l'anxiété normales et pathologiques
- 11.12 Imagerie et troubles anxieux
- 11.13 Mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent les troubles reliés au stress chronique et à l'anxiété chronique
- 11.14 Vérification de la plausibilité d'un lien causal entre l'anxiété chronique et le syndrome SCM
- 11.15 Discussion et conclusion

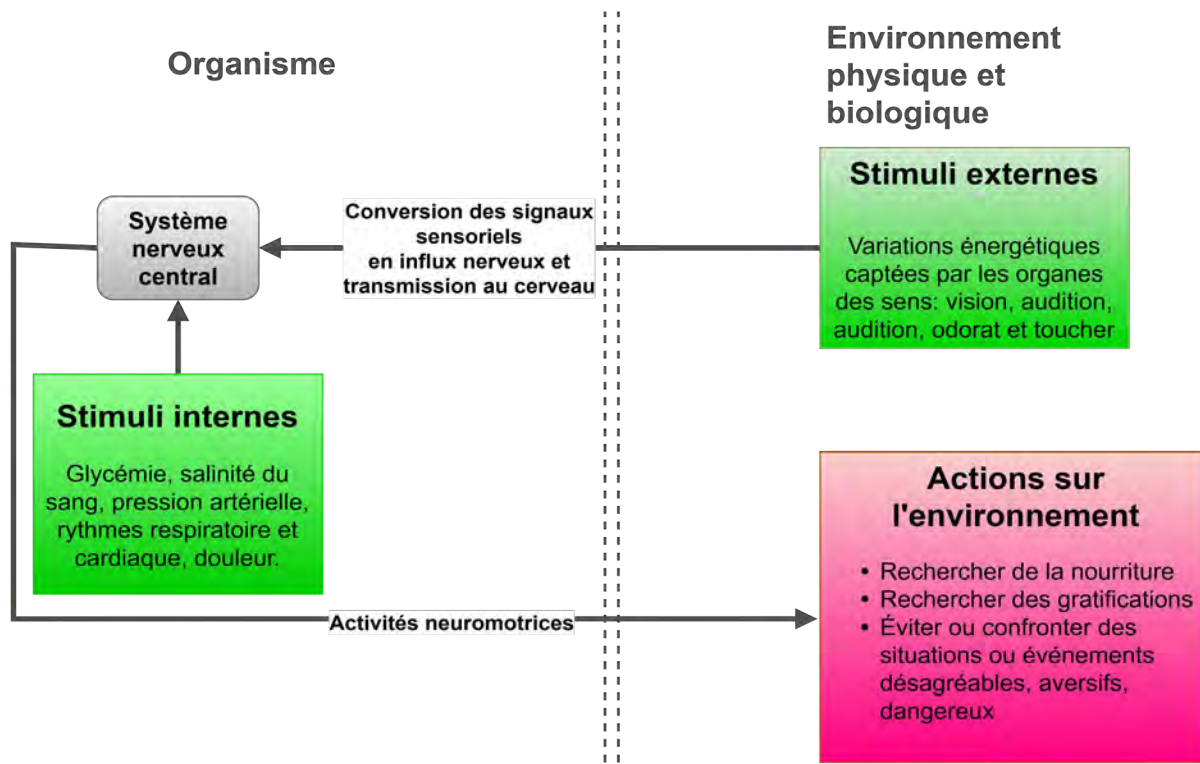
11.6 Rôle du système nerveux central dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme

Sur le plan conceptuel, la peur et l'anxiété peuvent être considérées comme des états cérébraux provoqués par des stimuli externes (en provenance de l'environnement) et internes (paramètres biologiques indicateurs de l'état de l'organisme), qui suscitent des réponses comportementales défensives pour permettre à l'organisme d'éviter ou de réduire les dommages dans des environnements potentiellement dangereux.

Cependant, 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 qui coordonnent les réponses physiologiques et les comportements défensifs contre les menaces qui peuvent porter atteinte au maintien de l'équilibre ou homéostasie de l'organisme.

Ainsi, avant de discuter en détail les résultats de ces recherches, il paraissait essentiel d'avoir une vue globale du rôle du système nerveux central (SNC) dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme, ce qui est représenté schématiquement à la figure 1.

Figure 1 Représentation schématique du rôle du système nerveux central dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme



Le système nerveux des mammifères, incluant l'humain, a essentiellement pour fonctions :

1. La captation des stimuli visuels, auditifs, olfactifs, gustatifs et tactiles, qui surviennent dans l'environnement grâce aux organes des sens.
2. La transmission des informations ainsi captées à travers des circuits neuronaux périphériques vers les centres supérieurs où conflueront également des signaux internes résumant l'état d'équilibre ou de déséquilibre dans lequel se trouve l'ensemble de l'organisme.
3. Le traitement de l'ensemble de ces informations par les centres supérieurs du cerveau.
4. La production des actions sur l'environnement avec l'objectif de maintenir l'équilibre de l'organisme et d'en assurer le bien-être.
5. Le système nerveux surveille et coordonne le fonctionnement des organes internes et réagit aux changements de l'environnement extérieur. Il capte en permanence des informations provenant des organes sensoriels externes (les yeux, le nez, la bouche, les oreilles, la peau) et celles provenant des organes internes (système nerveux central et périphérique, hormonal, immunologique, cardiaque, vasculaire, pulmonaire, digestif, rénal et musculosquelettique). Lorsqu'un déséquilibre biologique survient, le système nerveux le détecte et des signaux sont transmis aux structures cognitives pour que l'individu en prenne conscience et agisse sur son environnement dans le but de trouver l'équilibre biologique. En réalité, ces actions aboutiront à la conservation de la structure complexe de l'organisme dans les limites imposées par la capacité d'adaptation des systèmes de régulation de l'organisme. Dans l'hypothèse d'un dépassement de cette capacité, des altérations peuvent survenir dans certaines structures des systèmes essentiels au maintien de l'homéostasie de l'organisme et être la cause de maladies.

11.7 Historique et évolution des recherches sur la peur et l'anxiété

La recherche sur la peur et l'anxiété a largement évolué depuis les années 1960. Initialement, elles étaient basées exclusivement sur des approches empiriques basées principalement sur des expériences et observations cliniques chez des patients souffrant de troubles anxieux. Ces travaux soulevaient beaucoup de questions sur la nature même de la peur et de l'anxiété et sur la façon de définir la relation entre les deux. Les premières discussions sur cette question ont en grande partie cherché à savoir si la présence d'appréhension pouvait être identifiée chez les individus. La présence de sentiments d'appréhension face à des dangers facilement identifiables était associée à la peur, tandis que la difficulté à identifier le déclencheur de l'appréhension était considérée comme étant la marque de l'anxiété (Zinbarg *et al.*, 1998). Jusqu'à la fin des années 1990, la littérature regorge de débats et controverses concernant les questions soulevées par l'éventuelle existence d'une relation entre la peur et l'anxiété et sur la question de leur contrôle par les mêmes systèmes physiologiques ou bien des systèmes distincts (Barlow, 1991b; Barlow, Chorpita et Turovsky, 1996; Gray, 1991; Zinbarg *et al.*, 1998).

Ces débats ont largement encouragé le développement d'approches objectives dans les recherches scientifiques pour élucider ces questions et traiter efficacement les troubles anxieux. De 1980 jusqu'à ce jour, les questions soulevées dans ces débats ont pu être largement élucidées par la recherche animale et humaine. En effet, le progrès des sciences cognitives et des neurosciences, couplé au développement des techniques modernes d'imagerie ont permis, avec la théorie des émotions et les découvertes en psychologie du développement et de l'apprentissage, ainsi que de la généralisation de la peur et de son extinction, de comprendre les mécanismes sous-jacents à l'anxiété chronique.

Cela illustre la manière dont les résultats cliniques influencent la recherche fondamentale sur les systèmes en neurosciences. Les observations des cliniciens expliquent comment l'anxiété se présente et évolue dans le temps vers un état pathologique. Elles soulèvent des questions sur la relation entre la peur et l'anxiété, sur les raisons pour lesquelles certaines personnes développent des troubles anxieux et d'autres non, de même que sur les traitements appropriés pour aider les personnes qui développent ces troubles.

Pour répondre à ces questions, la recherche fondamentale s'est efforcée de comprendre les mécanismes physiologiques de défense déployés par notre organisme en réaction aux sentiments de peur ou d'anxiété éprouvés lors de la perception d'une menace pour notre santé et notre bien-être. Cette recherche a également permis de déterminer les perturbations des structures du système de défense de l'organisme, qui conduisent au développement d'une anxiété pathologique, commune aux divers troubles anxieux. Un résumé de ces recherches est présenté dans les prochaines sections.

11.8 Définition et description clinique de la peur et de l'anxiété

Cette section décrit les travaux d'auteurs qui ont apporté une contribution significative aux connaissances actuelles sur la peur et l'anxiété pathologique sur un plan clinique, son développement, les symptômes et les réponses comportementales et physiologiques produites.

Lang (1968) décrivait la peur et l'anxiété en procédant à la classification des symptômes qui sont associés à ces deux sentiments dans un système de trois types de réponses, soit 1) actes verbaux subjectifs, 2) actes moteurs manifestes et 3) activité somato-viscérales. Dans ce système, les symptômes de l'anxiété comprennent l'inquiétude (verbale-subjective), l'évitement (actes moteurs manifestes) et la tension musculaire (activité somato-viscérale). En revanche, les symptômes de la

peur comprennent des pensées de menace imminente (verbale-subjective), d'évasion (actes moteurs manifestes) et une forte réponse autonome entraînant des symptômes physiques tels que la transpiration, les tremblements, les palpitations cardiaques et les nausées (activité somato-viscérale). Lang (1968) considérait que la description de ces types de réponses représente des prototypes de peur et d'anxiété qui se situent sur un continuum de réponses. Le long d'un tel continuum, les symptômes de la peur et de l'anxiété sont susceptibles de diverger et de converger à des degrés divers.

Barlow (1988) considérait que les preuves des nouvelles découvertes empiriques provenant d'un éventail de disciplines appuyaient une conceptualisation de l'anxiété comme étant un concept cognitivo-affectif diffus qui se compose principalement d'un affect négatif élevé, d'un sentiment d'incontrôlabilité et d'un déplacement et d'une concentration de l'attention sur soi ou sur un état de préoccupation personnelle. Dans cet ouvrage, l'auteur faisait la proposition que pour comprendre les troubles émotionnels en général et les troubles anxieux en particulier, il valait mieux apprécier la nature de l'émotion, sujet longtemps absent du curriculum de la psychologie.

Ekman (1992) définissait la peur comme suit : une émotion de base associée à une réaction utile à une menace pour mobiliser des réactions rapides et adaptatives en réponse à des situations menaçantes. Il est donc présumé que la peur a des propriétés communes avec toutes les émotions de base telles la soif et la faim, et possède les caractéristiques suivantes : 1) apparition rapide; 2) courte durée; 3) apparition involontaire; 4) reconnaissance presque instantanée du stimulus effrayant en fonction de l'excitation autonome; 5) événements antécédents universels (c'est-à-dire non spécifiques à une culture particulière); 6) symptômes physiologiques d'accompagnement et 7) expressions faciales et comportements distinctifs associés (Ekman, 1992).

Selon Izard (1992), contrairement à la peur, l'anxiété est conceptualisée comme une association cognitive tournée vers l'avenir qui relie les émotions (comme la peur) aux événements, aux significations et aux réactions du passé (Izard, 1992).

Après plusieurs mises à jour de son ouvrage publié en 1988, Barlow (Barlow, 1991a, 1991b, 2000, 2002) décrit l'anxiété comme suit : chez la personne anxieuse, le sentiment d'incontrôlabilité se concentre sur une menace, un danger ou d'autres événements négatifs futurs. Contrairement à la peur où le danger est présent et imminent, cet état affectif négatif peut être caractérisé comme un état d'impuissance en raison de l'incapacité perçue à prédire, à contrôler ou à obtenir les résultats souhaités dans certaines situations ou contextes à venir. Il indique que si l'on mettait des mots sur l'anxiété, on pourrait dire : Ce terrible événement pourrait se reproduire et je ne pourrais peut-être pas y faire face, mais je dois être prêt à essayer. Il ajoute que, de ce point de vue, un terme meilleur et plus précis pour l'anxiété pourrait être « l'appréhension anxieuse ». Selon lui, cela transmet la notion que l'anxiété est un état d'humeur orienté vers l'avenir dans lequel l'individu est prêt, ou préparé, à tenter de faire face aux événements négatifs à venir. Cela se reflète le mieux dans l'état de surexcitation chronique qui semble caractériser l'anxiété et chez ceux qui présentent de l'anxiété. Cette excitation peut être le substrat physiologique de la « disponibilité » qui peut sous-tendre un effort pour contrer l'impuissance. La vigilance (hypervigilance) est une autre caractéristique de l'anxiété qui suggère la disponibilité et la préparation pour faire face aux événements négatifs futurs (Barlow, 1991a).

Selon Barlow, l'anxiété reflète les importantes capacités humaines d'adaptation et de planification de l'avenir. Il indique que ce processus d'anxiété est rarement pathologique, même lorsqu'il est intense, jusqu'à ce qu'il devienne chronique. Lorsque la chronicité s'installe, l'individu anxieux peut développer deux types de comportements pour tenter d'éviter de faire face à l'affect négatif et à ses

déclencheurs. Dans un premier temps, des comportements d'évitement permettent de prévenir l'état d'appréhension anxieuse. Cette tendance à l'évitement devient ensuite plus prononcée et observable, en fonction de la gravité ou de l'intensité de l'état d'appréhension anxieuse et de la spécificité des indices contextuels qui y donnent lieu. Il arrive aussi que cette réponse inadaptée ne soit pas possible pour les individus dont l'appréhension anxieuse s'est généralisée dans de nombreux contextes situationnels différents. Ceux-ci peuvent alors développer des comportements d'évitement subtils, des rituels ou des comportements superstitieux. Dans un deuxième temps, le processus anxieux suscite des inquiétudes difficiles à contrôler quand elles sont intenses et cela semble être interprété par les individus comme une tentative additionnelle, mais souvent futile, de faire face à cette anxiété.

Concernant la peur, Barlow indique que les théoriciens de l'émotion conviennent généralement que la peur est une émotion de base, distincte, primitive ou peut-être une structure affective étroitement organisée et cohésive, stockée dans la mémoire et qui est fondamentalement un acte comportemental. La peur est associée à des caractéristiques neurobiologiques et cognitives intenses. Elle désigne une expérience consciente qui se produit lorsqu'on est menacé de façon imminente. La tendance à l'action qui est au cœur de cette émotion est la réponse bien connue de combat ou fuite décrite par Hans Selye (1936, 1954). Il est essentiel que cette réponse soit instantanée, car la survie de l'organisme peut en dépendre. Il s'agit de la « réponse d'urgence » ou de la « réaction d'alarme » de Cannon (1927). La plupart des théoriciens conviendraient que cette réponse est évolutive, ancienne et trouvée très en bas de l'échelle phylogénétique. Elle permet à l'organisme de répondre de manière adéquate à une situation qui met sa survie en danger, elle favorise sa survie et sa reproduction.

Dans la réédition en 2002 de son livre paru en 1988 et réalisée avec la collaboration de plusieurs chercheurs ayant une forte notoriété en recherche sur l'anxiété, Barlow propose un nouveau chapitre qui explore la nature et le processus de l'appréhension anxieuse et des chapitres substantiellement révisés et restructurés qui abordent le caractère distinctif de l'anxiété et de la panique, leur origine, les liens avec les troubles émotionnels associés et les derniers développements en matière de classification des troubles anxieux. Le reste du contenu présente ce qui était connu à l'époque sur la présentation, l'étiologie, l'évaluation et le traitement de chacun de ces troubles spécifiques. Depuis sa parution, cette édition a servi de texte faisant autorité dans les cours avancés de premier cycle et de deuxième cycle en psychologie.

Par ailleurs il est intéressant de mentionner que le Dr. David H. Barlow fut vice-président du comité qui a produit le DSM IV²⁰². Dans ce manuel, les auteurs indiquent qu'une conceptualisation fréquente et établie est que l'anxiété devient inadaptée lorsqu'elle interfère avec le fonctionnement de l'individu, par exemple lorsqu'elle est associée à un comportement d'évitement, comportement le plus susceptible de se produire lorsque l'anxiété devient trop fréquente, sévère et persistante. Ainsi, il est précisé que l'anxiété pathologique à tout âge peut être caractérisée par des degrés persistants ou étendus d'anxiété et d'évitement associés à une détresse ou une déficience subjective (APA, DSM IV, 1994).

L'équipe de Beesdo *et al.* (2009) s'est grandement intéressée à l'anxiété chez les enfants et adolescents. Dans cet article, ils définissent l'anxiété comme suit : l'anxiété fait référence à la réponse du cerveau au danger induit par des stimuli qu'un organisme tente activement d'éviter. Cette réponse cérébrale est une émotion de base déjà présente dans la petite enfance et l'enfance avec des expressions se présentant sur un continuum allant de légères à sévères. Ils précisent que

²⁰² DSM-IV : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, version 4.

l'anxiété n'est généralement pas pathologique, car elle est adaptative dans de nombreux scénarios lorsqu'elle permet d'éviter le danger (Beesdo *et al.*, 2009).

Craske *et al.* (2009) ont utilisé, dans leur revue sur l'anxiété et la peur, les concepts de Barlow *et al.* (2002) dans lesquels l'anxiété est un état d'humeur orienté vers l'avenir, qui incite la personne à se préparer à faire face à d'éventuels événements négatifs à venir. En revanche, la peur est une réponse d'alarme à un danger présent ou imminent (réel ou perçu).

Sylvers *et al.* (2011), ont défini l'anxiété comme un trait à long terme caractérisé par une hypervigilance non adaptative et une surestimation du potentiel de menace dans des situations incertaines.

Pour Allgulander (2009), un trouble anxieux est diagnostiqué lorsqu'un patient présente une « inquiétude excessive » ou des émotions de valence négative à propos d'une variété de situations ou de contextes pour lesquels il a de la difficulté à contrôler ses pensées, ce qui en retour peut causer des troubles du sommeil et de la concentration ou de l'irritabilité. Ces symptômes affectent le fonctionnement quotidien d'un individu sur une période prolongée.

Pour Andreatta *et al.* (2015), l'anxiété est définie comme une réponse à des menaces potentielles imprévisibles. En raison de l'incapacité de localiser précisément le danger, l'anxiété se caractérise par un état d'appréhension durable. En revanche, la peur est définie comme une réponse rapide à une menace imminente, prévisible et spécifique.

Pour Goes *et al.* (2018) et Takagi *et al.* (2018), l'anxiété est définie comme un état émotionnel diffus dans le temps, provoqué par une situation potentiellement nocive, avec une probabilité ou une occurrence de préjudice faible ou incertain.

Daviu *et al.* (2019) donnent un exemple éloquent pour distinguer l'état émotionnel ressenti dans le cas de la peur et de l'anxiété. Par exemple, la peur est ressentie lorsque l'on rencontre un chien agressif, alors que l'anxiété est ressentie lorsque l'on sait que l'ami visité a un chien agressif.

Selon la définition du DSM-5, la peur est la réponse émotionnelle à une menace imminente, réelle ou perçue, tandis que l'anxiété est l'anticipation d'une menace future.

Dans leur revue sur les désordres anxieux, Craske *et al.* (2017) indiquent que les caractéristiques essentielles des troubles anxieux sont la peur, l'anxiété ou l'évitement excessifs et persistants des menaces perçues, et peuvent également inclure des attaques de panique (DSM-5). Il existe des preuves suggérant que la peur et l'anxiété sont présentes à des degrés divers dans tous les troubles anxieux (Barlow, 2002; Etkin et Wager, 2007).

Pour terminer cette section, il est utile d'indiquer qu'historiquement les psychologues et les psychiatres ont différencié l'état d'anxiété et l'anxiété liée aux traits de personnalité. L'élément divergent de ces deux types d'anxiété est leur durée : l'état d'anxiété est une réponse aiguë à une menace potentielle, tandis que l'anxiété liée aux traits de personnalité est chronique, car elle est constamment exprimée tout au long de la vie de l'individu, et est donc considérée comme un trait de la personnalité de l'individu.

Plus précisément, l'état d'anxiété peut être défini comme étant un état d'hypervigilance en prévision d'une menace potentielle similaire à une situation vécue antérieurement par la personne comme possiblement dangereuse pour sa santé qu'elle a consolidée dans sa mémoire. Cet état permet de développer la capacité d'anticiper, de détecter une menace potentielle, chercher à l'éviter et

maintenir l'hypervigilance jusqu'à la rencontre de la menace ou la résolution de la situation qui lui est associée.

Par ailleurs, l'anxiété liée aux traits de personnalité est la prédisposition d'un individu à exprimer une anxiété constante et à augmenter la probabilité d'anxiété d'état dans des situations potentiellement dangereuses (Spielberger *et al.*, 1983; Endler et Kocovski, 2001; Phelps, 2004; Roozendaal *et al.*, 2008; Beckmann *et al.*, 2009; Goes *et al.*, 2018; Takagi *et al.*, 2018).

Ainsi, l'état d'anxiété et le trait d'anxiété ne sont pas mutuellement exclusifs. En effet, l'état d'anxiété déclenché par un événement peut être superposé au trait d'anxiété. Il est important de noter que les réponses à l'état et au trait d'anxiété représentent un avantage évolutif pour anticiper et éviter le danger (Goes *et al.*, 2018; Spielberger *et al.*, 1983; Takagi *et al.*, 2018). L'anxiété en soi n'est donc pas un état pathologique, car elle peut prévenir l'exposition à des situations dangereuses. Cependant, lorsque l'anxiété est soutenue ou provoquée par des stimuli non menaçants, elle devient inadaptée (Sylvers *et al.*, 2011; Goes *et al.*, 2018; Takagi *et al.*, 2018).

Il ressort des observations cliniques que :

- La distinction entre les réponses spécifiques à la peur et celles spécifiques à l'anxiété est le plus souvent basée sur l'imminence de la menace pour la peur, alors que l'anxiété porte sur le potentiel d'apparition de la menace et la durée de la réponse. Par exemple, les réponses à la peur sont généralement attribuables à une menace clairement perçue comme étant imminente, qui déclenche une réponse immédiate de combat ou de fuite et disparaît généralement une fois que la menace disparaît. En revanche, les réponses comportementales spécifiques de l'anxiété, tels l'évitement d'éventuels événements à venir perçus négativement ou la préparation à y faire face, sont généralement dues à des signaux de menace distants ou incertains. Une fois activée, l'anxiété peut durer pendant de longues périodes.
- La peur et l'anxiété sont des réponses adaptatives, mais si elles sont mal régulées elles deviennent biologiquement et socialement inadaptées. Ces émotions dérégulées se manifestent dans une grande variété de conditions psychiatriques et neurologiques. Les manifestations cliniques donnent peu d'indications sur les causes sous-jacentes qui sont inévitablement déterminées par de multiples facteurs psychologiques et biologiques. Pour aller au-delà des comportements observables cliniquement et commencer à comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine de de l'anxiété chronique et des troubles de l'humeur, il était nécessaire d'identifier les substrats neuronaux²⁰³ associés aux processus psychologiques qui sont devenus dérégulés et de les cartographier.

²⁰³ Substrats neuronaux : Utilisé comme terme générique pour englober plusieurs aspects de la fonction cérébrale : les substrats neuronaux comprennent la neuroarchitecture anatomique et cellulaire, les circuits cérébraux impliqués dans les diverses fonctions du cerveau, les processus électriques et neurochimiques ainsi que les mécanismes de ces circuits.

11.9 Théories et concepts à la base de l'ensemble des recherches sur l'anxiété et les troubles anxieux en général

Voici une brève présentation des grands courants d'idées et découvertes cruciales qui, à différentes étapes de l'évolution de ces recherches, ont été déterminants dans l'orientation et la progression des connaissances sur les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'anxiété chronique et des troubles de l'humeur.

11.9.1 THÉORIE DES ÉMOTIONS

Il est pertinent de considérer les émotions comme des réponses physiologiques et comportementales contrôlées par le cerveau qui ont été favorisées par l'évolution parce qu'elles permettent la survie et la procréation (LeDoux 1996; Damasio, 2003). Les neurosciences modernes nous apprennent que les émotions sont traitées en grande partie dans les régions sous-corticales profondes du cerveau (structures cérébrales de base) qui sont similaires chez toutes les espèces de mammifères incluant l'humain (Panksepp, 1982, 2007; Panksepp *et al.*, 2011; Ledoux, 2012) et peut-être aussi chez de nombreux autres animaux plus primitifs (Denton, 2006). Ces structures sont composées du système limbique, du mésencéphale²⁰⁴ et de l'hypothalamus qui seront présentés à la section 11.10.

Depuis ces découvertes, l'hypothèse avancée par les scientifiques est qu'en étudiant avec des moyens objectifs les fonctions cérébrales liées à l'évolution chez les animaux, il sera enfin possible de comprendre la nature des réactions émotionnelles déclenchées par la détection des stimuli externes et internes qui sont des menaces pour la survie et le bien-être des humains. Par exemple, les émotions intenses telles que la peur, la soif, la faim, la suffocation (dyspnée ou sensation de manque d'air) et la douleur indiquent que l'existence même est immédiatement menacée (Denton, 2006).

Vers les années 1980, les scientifiques considéraient que, si cette stratégie était correcte, cela signifiait que les substrats neuronaux des angoisses et des peurs pourraient enfin être analysés chez l'animal en utilisant des techniques modernes de neuroscience réalisables chez l'animal de laboratoire mais non chez l'humain. Ces techniques comprennent la stimulation électrique de structures des régions sous-corticales, la provocation de lésions de structures cérébrales par injection de molécules chimiques dans diverses structures pour étudier leur rôle dans le traitement des émotions, l'utilisation de molécules agonistes ou antagonistes de neurotransmetteurs présents dans ces régions, l'utilisation de techniques optogénétiques permettant l'identification des circuits neuronaux sous-jacents aux maladies cérébrales et l'utilisation du traçage des voies neuronales. Les résultats obtenus étaient interfacés avec des analyses éthologiques du comportement animal.

Les similitudes anatomiques et neurochimiques entre les régions anciennes du cerveau chez tous les mammifères ont permis une évaluation scientifique de cette hypothèse par une comparaison des découvertes neurochimiques et d'imagerie chez les modèles animaux avec des observations chez l'humain. Des preuves abondantes indiquent maintenant que toutes les réponses émotionnelles mentionnées ci-dessus sont organisées autour de principes neuroanatomiques et neurochimiques évolutifs similaires à travers toutes les espèces de mammifères incluant l'humain (Damasio *et al.*, 2000; Davis *et al.*, 2010; Davis *et al.*, 2012; Davis et Walker, 2014; Davis *et al.*, 2017; Denton, 2006; Hammack *et al.*, 2009; LeDoux, 2000, 2012, 2014; LeDoux et Pine, 2016; Oler *et al.*, 2012; Panksepp, 1982, 2005; Panksepp *et al.*, 2011).

²⁰⁴ Le mésencéphale, également appelé cerveau moyen, est chez les vertébrés une région du tronc cérébral reliée au cerveau, située entre la protubérance (ou pont) en bas et le diencéphale en haut.

Il existe deux types d'émotions, les émotions fondamentales et les émotions secondaires.

- Les émotions fondamentales, aussi appelées primitives ou primaires dans la littérature, sont déclenchées par capteurs internes (intérocepteurs). Le terme émotion « primitive » est utilisé pour décrire l'élément subjectif du comportement instinctif qui sous-tend le contrôle des systèmes neurovégétatifs du corps. Ces systèmes végétatifs régulent et maintiennent la constance de l'environnement interne, notamment de toutes les cellules du corps. Les mécanismes instinctifs sont, bien entendu, génétiquement programmés. Des exemples d'émotion primaire incluent la soif, la faim, la douleur, le désir de dormir après la privation de sommeil, la sensation de changement extrême de température du corps résultant de la déshydratation de l'organisme, ou l'essoufflement ou la suffocation qui se produit avec l'étouffement ou toute autre cause qui réduit l'oxygénation. Panksepp (2004), se référant à la détresse respiratoire ou à une altération du rythme respiratoire, déclare que lorsque de tels événements se produisent, un état émotionnel très puissant survient. Il poursuit en déclarant que les « crises de panique » humaines peuvent émerger en partie de l'activation de ce puissant système de réponse émotionnelle.

Les comportements associés aux émotions primitives sont les seuls à pouvoir être qualifiés d'instinctifs, car ils sont exécutés de manière stéréotypée en réponse à des signaux en provenance de régions très primitives du cerveau qui sont communes à toutes les espèces dotées de centres nerveux supérieurs : l'hypothalamus et le tronc cérébral. Ces émotions primitives sont impossibles à adapter et insensibles à l'expérience.

Les signaux d'amorçage proviennent de capteurs internes qui surveillent la composition physico-chimique du sang qui atteint l'hypothalamus et le tronc cérébral traitant ces signaux. Ces capteurs détectent les changements biochimiques du sang qui irrigue le cerveau tel que la concentration en sel, la teneur en dioxyde de carbone (CO₂), la température, la glycémie et les hormones. Des signaux neurologiques de douleurs sont aussi captés en périphérie et transmis au cerveau.

La faim constitue un bon exemple de comportement associé aux émotions primitives. Lorsque la dernière prise de nourriture remonte à plusieurs heures ou jours, un déséquilibre biologique se produit et des signaux internes (hypoglycémie) stimulent certaines régions latérales de l'hypothalamus qui activent une zone du tronc cérébral qui déclenche un comportement de la recherche de nourriture. Chez l'animal, les mêmes régions hypothalamiques sont activées lorsque les organes des sens avertissent de la présence d'une proie dans l'environnement et le comportement de prédation est enclenché. Si la recherche de nourriture est couronnée de succès, cela permet le retour à l'équilibre interne et la stimulation d'autres groupes cellulaires dans la même région hypothalamique provoque alors un sentiment de satiété (Denton, 2006).

- Les émotions secondaires sont déclenchées par des capteurs externes (extérocepteurs) : visuels, auditifs, olfactifs et cutanés. La peur, l'anxiété, la haine, la colère, la rage, l'amour, la tristesse et le dégoût font partie des émotions secondaires. Les réactions associées à ces émotions sont déterminées par la valence que le sujet attribue au stimulus auquel il est exposé. La valence dépend des expériences vécues antérieurement par l'individu. La mémoire à long terme permettra la fuite ou l'évitement d'expérience désagréable et la recherche d'expérience agréable.

Les réactions comportementales associées aux émotions secondaires sont en grande partie le résultat des réactions physiologiques des mêmes régions sous-corticales profondes du cerveau que celles qui traitent les émotions primitives, l'hypothalamus et le tronc cérébral (Damasio *et al.*, 2000; Denton, 2006; LeDoux, 2012). Cependant, pour les émotions secondaires, le fonctionnement de ce système primitif profond peut être régulé, modulé et modifié par des structures cérébrales supérieures, sous-corticales et corticales, en réponse à des stimuli externes. Ceci inclut, d'une part, le système limbique associé à la mémoire à long terme, l'apprentissage et le contrôle de l'affect, et d'autre part, le néocortex qui contrôle la détection des signaux sensoriels externes et la

cognition (l'attention, le jugement, l'exécution). Ces structures supérieures présentes chez tous les vertébrés sont apparues au cours de l'évolution des espèces. Les formes plus complexes apparaissent chez tous les mammifères avec une dominance marquée chez l'humain.

11.9.1.1 Différences entre émotions fondamentales (primitives) et secondaires

Les émotions secondaires telles la peur, l'anxiété, la colère, l'amour, la haine, la tristesse et le dégoût peuvent, à volonté, être amenées à la conscience des individus. Ce sont des émotions induites par des scénarios consciemment perçus. Il est possible d'exercer un certain contrôle sur les réactions associées à ces émotions.

En revanche, il est douteux que nous puissions à volonté et de la même manière, a priori appeler à la conscience le sentiment d'une sensation impérieuse de soif, de faim, de suffocation ou de douleur. Il n'y a donc aucun contrôle conscient sur ces émotions primitives. Elles sont clairement organisées différemment dans le cerveau. Toutefois, après qu'un déséquilibre biologique s'est produit et que des signaux internes sont détectés (hypoglycémie, hyponatrémie), les émotions primitives finissent par envahir le courant de la conscience des animaux supérieurs et de l'humain. Les processus de catégorisation perceptuelle et de mémoire sont alors portés à l'attention de l'animal ou de l'humain. Ceci les amène à rechercher une satisfaction immédiate du besoin perçu et signalé par la puissance de l'émotion.

Parmi les émotions secondaires, les mécanismes physiologiques associés à la peur sont de loin les plus étudiés, particulièrement dans le champ des recherches fondamentales en lien avec les troubles anxieux. Ces mécanismes ont fait l'objet de centaines de publications depuis les années 1990 : la consultation de la librairie biomédicale PubMed²⁰⁵ a permis de constater que le taux annuel de publication des articles de recherche pertinents sur la peur et l'anxiété ne cesse d'augmenter au cours de trois décennies. Pour des raisons évidentes, dans la suite du chapitre, l'accent sera mis sur les structures cérébrales clés impliquées dans les réactions de peur et d'anxiété et les mécanismes physiologiques associés.

11.9.2 COMPORTEMENTS NATURELS DES MAMMIFÈRES FACE À LA PEUR

Chez toutes les espèces animales, incluant les humains la plupart des peurs ne sont pas innées, mais sont plutôt apprises par l'expérience. En effet, les craintes innées et apprises sont au cœur de la motivation des comportements défensifs qui permettent de faire face à des situations risquées (Meulders, 2020; LeDoux, 2014; Maren, 2001; Mineka et Öhman, 2002; Öhman et Mineka, 2001; Orsini et Maren, 2012).

Par exemple lors de la rencontre avec un prédateur dans un milieu naturel, les animaux ont divers comportements qui nécessitent des actions motrices selon les conditions dans lesquelles ils se trouvent, soit ils s'immobilisent, fuient ou tentent de menacer leur adversaire (Davis, 1992a). Lorsqu'ils s'en sortent, ils apprennent de leur expérience et développent des moyens pour se protéger. En outre, afin de déterminer si le danger de la présence d'un prédateur est imminent, ils utilisent des indices prédictifs subtils comme l'attention portée sur la présence des bruits environnants ou d'odeurs comme mécanismes d'alerte afin de pouvoir se préparer à répondre de façon préventive et ainsi augmenter leurs chances de survie. Ils ont appris à associer ces bruits ou odeurs avec la présence potentielle du prédateur (Fanselow, 2018). Beaucoup d'autres animaux inférieurs ainsi que les primates non humains et les humains acquièrent facilement des réactions de

²⁰⁵ PubMed Central® (PMC) est une archive gratuite en texte intégral sur les sciences biomédicales et de la vie des National Institutes of Health/National Library of Medicine (NIH/NLM) des États-Unis.

peur conditionnées par l'intermédiaire d'associations entre des stimuli neutres inoffensifs et des événements aversifs.

La peur s'apprend également par observation, par exemple, les singes à l'état sauvage sont terrifiés par les serpents, tandis que les singes élevés en captivité sont indifférents aux serpents. Cependant, une fois que les singes élevés en laboratoire voient la réaction de peur à un serpent manifestée par un autre singe élevé dans la nature et apporté dans le laboratoire, ils apprennent rapidement la même réaction de peur et l'affichent envers le serpent par la suite (Mineka *et al.*, 1984).

Chez les humains, les très jeunes bébés n'ont pas peur des serpents ou des étrangers qui tiennent des armes à feu. Mais en vieillissant, une grande partie des comportements humains est déterminée par l'accumulation d'une longue liste de peurs conditionnées acquises (appries) au cours d'une vie. Le mécanisme de conditionnement de la peur est un mécanisme d'adaptation qui permet aux humains d'éviter les mauvaises expériences passées et celles potentiellement dangereuses que d'autres disent avoir vécues ou avoir été témoins de telles expériences. Ainsi, les souvenirs émotionnels sont au cœur de ces systèmes de défense parce qu'ils sont rapidement acquis et préparent les organismes à une menace future (Mineka et Oehlber, 2008).

Malheureusement, chez l'humain, la persistance et l'intrusion de souvenirs d'expériences effrayantes sont assez fréquentes et peuvent conduire à des conditions pathogènes, telles que l'anxiété chronique et les phobies (Dymond *et al.*, 2015; Maren, 2001; Mineka et Oehlberg, 2008; Orsini et Maren, 2012; Rosen et Schulkin, 1998).

11.9.3 CONDITIONNEMENT OU APPRENTISSAGE DE LA PEUR

La peur peut être provoquée par des stimuli intrinsèquement effrayants et aversifs ou par des stimuli neutres et inoffensifs qui acquièrent des propriétés effrayantes par association avec des événements aversifs. Bien que la peur soit une émotion complexe, elle peut être objectivement mesurée en laboratoire à l'aide des paradigmes expérimentaux de conditionnement de la peur utilisés chez les rongeurs, les primates non humains et les humains. Les principaux paradigmes expérimentaux à la base de ces recherches seront expliqués ci-dessous. Mais avant, il faut remonter dans le temps et expliquer l'historique des recherches sur le conditionnement de la peur en commençant par la description des premiers travaux à l'origine de ces recherches.

11.9.3.1 Historique de l'évolution des recherches sur le conditionnement de la peur

Travaux de Watson et Morgan

Très tôt dans l'évolution des recherches sur la peur et l'anxiété, les chercheurs avaient noté que la peur pouvait être innée ou apprise. Déjà en 1917, Watson et Morgan avaient cherché à identifier le type de réactions émotionnelles innées chez des bébés. Ils se sont attardés à identifier les réactions émotionnelles innées associées à la peur, la rage et l'amour. Leurs expériences réalisées chez plusieurs bébés les ont amenés à constater que les réactions innées étaient peu nombreuses dans ce type d'émotions. Pourtant, ils notaient un nombre important de sources de peurs chez l'adulte. Sans preuves expérimentales adéquate, ces auteurs ont avancé l'opinion que l'acquisition de nouvelles sources de peurs augmente au cours de la vie au moyen des facteurs de réflexes conditionnés. Ils ont alors entrepris de tester cette hypothèse.

Trois ans plus tard, ils ont publié une étude expérimentale *Conditioned Emotional Reactions* dans laquelle ils ont testé leur hypothèse (Watson et Rayner, 1920). Cette étude a été réalisée chez un enfant, bébé Albert. En voici une description succincte.

Cet enfant en bas âge a été élevé presque depuis sa naissance dans un environnement hospitalier ; sa mère étant infirmière dans la maison Harriet Lane pour enfants invalides. Albert était en bonne santé avec un développement normal pour son âge. Il était dans l'ensemble d'un type extrêmement flegmatique avec peu d'émotions. La stabilité de sa personnalité a été l'une des principales raisons de l'utiliser comme sujet dans cette étude. Vers l'âge de 9 mois, les chercheurs lui ont fait passer une batterie de tests émotionnels qui ont fait par la suite partie de leur routine régulière pour déterminer si les réactions de peur à divers stimuli apparemment neutres pouvaient être apprises.

En bref, quelques mois après sa naissance, l'enfant a été exposé soudainement et pour la première fois successivement à divers stimuli neutres ou potentiellement aversifs, soit rat blanc, lapin, chien, singe, masques avec et sans barbe, boule de coton, journaux en feu, etc. Un enregistrement permanent des réactions d'Albert à ces stimuli et situations contextuelles a été conservé. Dans toutes ces situations, à aucun moment, l'enfant n'a montré de peur. Les résultats expérimentaux ont été confirmés dans des dossiers par les observations occasionnelles de la mère et des préposés à l'hôpital. Personne n'avait vu l'enfant dans un état de peur ou de rage et il ne pleurait pratiquement jamais.

Les chercheurs ont ensuite testé si une réaction de peur pouvait être déclenchée par un bruit fort produit en frappant un marteau sur une barre d'acier suspendue de 4 pi (122 cm) de longueur et de 0,75 po (2 cm) de diamètre. Les notes au dossier sont les suivantes : l'un des deux expérimentateurs a détourné la tête de l'enfant en agitant sa main et l'autre, posté à l'arrière de l'enfant, a frappé la barre d'acier d'un seul coup. La respiration de l'enfant s'est violemment modifiée et ses bras se sont soulevés d'une manière caractéristique. Sur la deuxième stimulation, la même chose s'est produite et en plus ses lèvres se sont plissées et ont commencé à trembler. Sur la troisième stimulation, l'enfant a soudainement éclaté en sanglots. C'était la première fois qu'une situation émotionnelle en laboratoire produisait de la peur ou même des pleurs chez Albert. Les auteurs concluent alors que le stimulus sonore leur donnait les moyens de tester leur hypothèse d'origine en répondant aux questions suivantes :

1. Chez un enfant, est-il possible de conditionner la peur d'un animal, par exemple un rat blanc, en le présentant visuellement et en reproduisant simultanément le bruit fort qui avait induit chez lui deux mois plus tôt, les réactions émotionnelles de peur, soit le bruit produit en frappant un marteau sur la barre d'acier suspendue?
2. Si une telle réponse émotionnelle conditionnée peut être établie, y aura-t-il un transfert vers d'autres animaux ou d'autres objets?
3. Quel est l'effet du temps sur de telles réactions émotionnelles conditionnées?
4. Si, après une période raisonnable, ces réactions émotionnelles n'étaient pas éteintes, quelles méthodes de laboratoire devraient être réalisées pour les éliminer?

Ce travail a débuté à l'âge de onze mois et trois jours et s'est terminé deux mois plus tard. Il faut préciser que, sur le plan éthique, une telle étude ne pourrait être réalisée aujourd'hui pour des raisons évidentes.

Cette expérience avec Albert a réussi à lui faire craindre le rat blanc à la suite de présentations répétées du rat en association avec le bruit fort. De plus, la peur du rat semblait « se transférer » à des objets similaires comme un lapin blanc, un manteau de fourrure de phoque, un chien, un singe, des masques avec et sans barbe ainsi que des boules de coton.

Plusieurs chercheurs en neurosciences et psychologie indiquent que cette étude est la première démonstration du conditionnement classique de la peur ainsi que la première preuve de généralisation de la peur conditionnée chez l'humain (Hermans *et al.*, 2013; Maren, 2001; Meulders, 2020; Vervliet *et al.*, 2013).

Depuis l'œuvre de Watson (Watson et Morgan, 1917; Morgan et Rayner, 1920), le paradigme du conditionnement classique de la peur est largement considéré comme un outil de choix pour l'étude expérimentale de la psychopathologie. En particulier le conditionnement de la peur fournit un modèle de laboratoire pour la pathogénie des troubles anxieux dans le monde réel (Barlow, 2002; Fanselow, 2010, 2018; Fanselow et Kim, 1994; Fanselow et Poulos, 2005; Fendt et Fanselow, 1999; LeDoux, 2000, 2014; Mineka et Zinbarg, 2006). Selon ce point de vue, l'anxiété pathologique à l'égard de stimuli essentiellement inoffensifs peut se développer par le jumelage avec des événements aversifs ou des expériences traumatisantes. Un tel jumelage peut être vécu de première main ou par procuration. Ces stimuli qui à l'origine étaient inoffensifs, une fois conditionnés, acquièrent la capacité de susciter une peur excessive et de l'anxiété, les analogues d'un stimulus aversif (Beckers *et al.*, 2013).

Au début, le modèle de conditionnement pavlovien a été étudié avec des rongeurs pour l'étude des défenses comportementales et physiologiques en réaction à des expositions à des stimuli discrets (son, signaux lumineux, odeurs) conditionnés pour la peur. Par la suite, le modèle classique a été utilisé pour les études du conditionnement de la peur avec des contextes spatio-temporels plutôt qu'avec des signaux discrets.

Des recherches anatomiques, pharmacologiques et physiologiques ont d'abord permis d'identifier les principales zones du cerveau impliquées dans l'apprentissage, l'extinction et la généralisation de la peur et celles associées au système de défense de l'organisme contre les facteurs de risque aversifs ou perçus comme tels. Ceci était réalisé en étudiant chez l'animal l'effet de lésions chirurgicales, de stimulations électriques, d'injections de molécules inhibitrices ou activatrices de l'activité neuronale de structures de défense du système nerveux, de la mesure de variations de paramètres physiologiques (rythme cardiaque et respiratoire, hormones corticostéroïdes) et de la modification des comportements lors de l'exposition aux stimuli conditionnés pour la peur (Blanchard et Blanchard, 1972; Davis, 1992a, 1992b; Fanselow, 2018; Fanselow et Kim, 1994; Kapp *et al.*, 1979).

Les outils génétiques et viraux nouvellement développés (l'optogénétique) ainsi que les techniques avancées d'imagerie *in vivo* ont maintenant permis de caractériser l'activité, la connectivité et la fonction de types cellulaires spécifiques au sein de circuits neuronaux complexes. Grâce à ces découvertes, la recherche s'est accentuée au cours des deux dernières décennies. De nombreuses études ont fourni des informations mécanistiques sur l'organisation des circuits sous-jacents aux états défensifs internes chez l'animal et chez l'humain. Il est maintenant possible de caractériser l'activité, la connectivité et la fonction de types cellulaires spécifiques au sein de circuits neuronaux complexes impliqués dans l'acquisition et la mémorisation des souvenirs de peur, ainsi que de comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents (Anagnostaras *et al.*, 1999; Britton *et al.*, 2011; Daviu *et al.*, 2019; Duvarci et Pare, 2014; Fanselow et Poulos, 2005; LeDoux, 2000; Lehmann *et al.*, 2013; Maren, 2001; Maren *et al.*, 2016; Maren et Quirk, 2004; Mouly et Sullivan, 2010; Myers *et al.*, 2017; Orsini et Maren, 2012; Rudy *et al.*, 2004; Tovote *et al.*, 2015; Vitellius *et al.*, 2018; Zimmerman et Maren, 2010). Les structures neuronales impliquées dans l'apprentissage de la peur et les mécanismes sous-jacents seront discutés à la section 11.10.3 : *Système de défense de la peur*.

À ce jour, l’une des principales caractéristiques du modèle de conditionnement de la peur demeure son excellente valeur translationnelle de l’animal à l’humain. Les travaux expérimentaux sur les animaux sont pour les neuroscientifiques une riche source d’inspiration pour les études chez l’humain. Il existe aujourd’hui une mine d’informations tirées d’expériences sur le comportement, la neurobiologie et la pharmacologie, concernant :

- L’acquisition du conditionnement de la peur et de l’anxiété (Davis *et al.*, 1992a, 1992b; Britton *et al.*, 2011; Davis *et al.*, 1997, 2010; Daviu *et al.*, 2019; Duvarci *et al.*, 2011; Duvarci et Pare, 2014; Forsyth et Eifert, 1996; Herry et Johansen, 2014; Jennings *et al.*, 2013; LeDoux, 2000, 2014; Maren, 2001; Maren *et al.*, 2016; Maren et Quirk, 2004; Tovote *et al.*, 2015). Le conditionnement de l’extinction de la peur (Bouton *et al.*, 2006a, 2006b; Davis et Myers, 2002; Myers et Davis, 2007; Quirk *et al.*, 2006).
- La rechute de la peur après son extinction (Bouton, 2002; Vervliet *et al.*, 2013b).
- Les mécanismes neurobiologiques impliqués dans la généralisation de la peur conditionnée (Asok *et al.*, 2019; Day *et al.*, 2016; Dunsmoor et Paz, 2015; Dymond *et al.*, 2015; Huckleberry *et al.*, 2016; Keiser *et al.*, 2017; Pollack *et al.*, 2018; Schechtman *et al.*, 2010).

Sur la base de ces recherches, la communauté scientifique est aujourd’hui d’avis que la perturbation des mécanismes neurobiologiques du conditionnement de l’apprentissage de la peur contribue significativement aux troubles anxieux et au trouble panique.

11.9.3.2 Paradigmes expérimentaux du conditionnement de la peur

Conditionnement classique ou pavlovien de la peur

Par définition, le conditionnement classique ou pavlovien de la peur est un processus par lequel un stimulus neutre (SN) et inoffensif associé à un stimulus aversif appelé stimulus inconditionné ou inconditionnel (SI) acquiert la capacité de susciter la peur (LeDoux, 2014; Maren, 2001; Maren *et al.*, 2013; Tovote *et al.*, 2015). On dit alors que le stimulus neutre devient un stimulus conditionné (SC).

Le stimulus neutre utilisé dans l’expérience peut être un stimulus discret (signal lumineux, sonore, gustatif ou olfactif) ou un stimulus contextuel. Les contextes entourent et imprègnent le sens des événements : ils sont essentiels pour se reconnecter au passé, interpréter le présent et anticiper l’avenir. En effet, la capacité du cerveau à contextualiser les informations permet une énorme flexibilité cognitive et comportementale. Contrairement aux signaux discrets, les contextes sont généralement multisensoriels, diffus et présents en permanence. Bien que les lieux soient clairement des contextes, il existe de nombreuses autres formes de contextes qui définissent l’expérience comme le décrivent Maren *et al.* (2016), incluant les contextes :

- Spatial : Les lieux et la configuration des objets et des caractéristiques de ces lieux définissent les contextes spatiaux qui entourent les événements.
- Intéroceptifs : Les états hormonaux et physiologiques comme la faim ou le stress servent également de contextes, la présence d’un élément phobique spécifique peut également induire des réponses de peur ou d’anxiété selon sa proximité.
- Cognitif : La cognition peut elle-même servir de contexte, selon la façon dont les informations sont encodées et récupérées. Par exemple, une instruction selon laquelle une lumière rouge est susceptible d’être suivie d’un choc aversif (même si elle ne l’est jamais) définit un contexte cognitif pour le résultat attendu en voyant la lumière.

- Sociaux et culturels : Les contextes culturels personnels et ceux dans lesquels les événements se déroulent définissent souvent l'expérience humaine. Ces environnements sociaux influencent fortement la façon de comprendre la société.

Le conditionnement contextuel de la peur (CCP) est un phénomène naturel par lequel un contexte particulier devient redouté. Le CCP se produit après l'exposition à des stimuli induisant la peur dans ledit contexte. Des exemples pertinents de CCP sont observés chez les personnes atteintes de SSPT qui ont des réactions de peur, par exemple, en relation à des routes, des pièces et des contextes spécifiques où un traumatisme s'est produit (Chaaya *et al.*, 2018).

Une expérience de conditionnement de la peur se compose généralement de différentes phases expérimentales :

- L'étalonnage des stimuli aversifs, appelé le stimulus inconditionnel ou inconditionné (SI). Par définition, un SI est capable d'induire une réponse automatique innée, non contrôlable consciemment, appelée réponse inconditionnée (RI). Cette phase d'étalonnage a pour but d'ajuster individuellement l'adversité subjective des SI (ex. : stimulus électro-tactile de type choc au pied, stimulus thermique, un environnement contextuel stressant) à un niveau prédéfinissant l'adversité entre les participants. C'est essentiel parce que l'adversité des SI peut avoir un impact important et affecter l'apprentissage et l'expression de la peur. Dans la recherche sur le conditionnement de la peur humaine, l'intensité des SI est généralement fixée à un niveau qui est perçu comme désagréable, mais pas douloureux. Dans la recherche sur le conditionnement de la peur liée à la douleur, un stimulus significativement douloureux exigeant un certain effort de tolérance est plutôt choisi (pour plus de détail sur l'étalonnage de la peur, voir (Lonsdorf *et al.*, 2017)).
- L'acquisition de la peur conditionnée est réalisée en présentant un stimulus neutre (SN) et inoffensif jumelé à un événement aversif, le stimulus inconditionnel (SI), une procédure appelée entraînement de l'acquisition de la peur. À la suite de ce jumelage, l'apprentissage de la peur a lieu, par lequel le SN acquiert la capacité de produire une réponse conditionnée (RC) similaire à la RI. Le SN devient alors un stimulus conditionné (SC) capable, lorsqu'il est utilisé seul, de produire des réponses conditionnées (RC) similaires à la RI induite par le SI seul. Ces RC comprennent les réponses défensives face à la menace perçue comme aversive que suscite le SC (réponses comportementales et physiologiques). La formation de l'acquisition de la peur fait référence à la procédure d'appariement SC-SI, tandis que le terme acquisition de la peur fait référence au processus théorique du développement de la RC.
- L'extinction de la peur est considérée comme le mécanisme central dans le traitement cognitivo-comportemental des peurs pathologiques (Rachman, 1989). Le résultat de cette procédure est généralement une décroissance dans la RC déclenchée par le SC, appelé apprentissage de l'extinction (Rudy *et al.*, 2004; Vervliet *et al.*, 2013b; Lehmann *et al.*, 2013). Toutefois, les observations cliniques et expérimentales montrent qu'à la confrontation avec un SC à un moment ultérieur (test de rétention), la mémoire d'extinction n'est pas toujours exprimée (rechute de la peur). Au contraire, on observe souvent une récurrence de la réponse conditionnée (RRC). Fait important, le point de vue contemporain sur l'extinction est que la trace originale de mémoire de peur conditionnée n'est pas effacée, mais qu'une trace concurrente (inhibitrice) de mémoire d'extinction est formée (Bouton, 2004; Myers et Davis, 2007; Vervliet *et al.*, 2013b).
- La généralisation de la peur se produit 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, la valence et l’intensité de la stimulation aversive et l’importance d’éléments particuliers dans l’environnement (Asok *et al.*, 2018, 2019; Dunsmoor et Paz, 2015; Dymond *et al.*, 2015; Huckleberry *et al.*, 2016; Lissek *et al.*, 2008; Pollack *et al.*, 2018; Schechtman *et al.*, 2010).

Réflexe de sursaut potentialisé

Le réflexe de sursaut potentialisé par la peur est défini opérationnellement comme une plus grande amplitude de sursaut en présence d’un stimulus ou contexte conditionné qui suscite un état de peur immédiat ou anticipé (état anxieux), comparativement à l’absence d’un tel stimulus. Ce réflexe est induit de façon innée par le système de défense des mammifères contre toute menace dangereuse pour l’homéostasie de l’organisme.

Le réflexe de sursaut potentialisé à un bruit fort et soudain ou une bouffée d’air dans l’œil est utilisé pour évaluer la peur et l’anxiété chez les animaux et chez l’humain. La présentation du stimulus de sursaut ou de surprise en présence d’un stimulus neutre déjà conditionné – SC – potentialise les réponses comportementales et physiologiques – RC – en réaction de menace imminente (peur) ou anticipée – anxiété (Davis et Astrachan, 1978; Davis, 1986; Winslow, Parr et Davis, 2002; Davis, 2006; Davis *et al.*, 2010). Ainsi, il est démontré que la potentialisation de la peur conditionnée avec des stimuli conditionnés discrets et de courte durée par un test de sursaut reflète des états de peur internes, tandis que l’augmentation du sursaut par des stimuli diffus, d’apparition imprévisible et naturellement aversifs est attribuée à des états d’anxiété (Davis, 1986, 2006; Davis *et al.*, 2010; Davis et Astrachan, 1978; Winslow *et al.*, 2002)

Les réactions de sursaut sont provoquées par tout stimulus sensoriel brusque produisant une réponse primitive chez de nombreuses espèces. Dans le cas de la peur humaine, l’enregistrement de la réponse de sursaut à un bref bruit acoustique (par exemple, un bruit blanc de 95 dB) a fourni une mesure productive, rentable et non invasive de l’activation neurale défensive. La potentialisation du réflexe de sursaut évoqué pendant l’imagerie est particulièrement intéressante dans cette évaluation parce qu’une réponse facilement mesurée par l’ampleur de sa première composante - le clignement des yeux est observée. Chez le rongeurs l’amplitude des sursauts est mesurée automatiquement à l’aide de capteurs spéciaux sous la cage à rats.

La potentialisation du sursaut est activée par le circuit peur / défense du cerveau - tel que défini au cours de plusieurs décennies de recherche en neurosciences (Brown *et al.*, 1951; Campeau et Davis, 1995; Davis, 1986, 1992a, 1992b; Davis *et al.*, 1989, 1997; Davis et Astrachan, 1978; Ehrlichman *et al.*, 1995; Falls *et al.*, 1992, 1997; Hitchcock et Davis, 1991; Lee et Davis, 1997; Lissek *et al.*, 2008; Ray *et al.*, 2019; Rosen et Davis, 1988a, 1988b; Winslow *et al.*, 2002).

Types d’études portant sur le conditionnement de la peur

Comme démontré dans les paragraphes précédents, le nombre de publications sur le conditionnement de la peur, de son extinction et de sa généralisation est considérable et ce n’était qu’un échantillon. Les concepts à la base du conditionnement de la peur utilisés dans ces études récentes sont les mêmes, ce qui varie ce sont les protocoles de recherche utilisés en fonction des objectifs des auteurs. Par exemple :

- l’étude des effets d’une menace aversive immédiate et brève;
- l’étude des effets d’une menace soutenue ou distante (spatialement et temporellement) de l’objet ou du contexte menaçant sur les réactions de défense de l’organisme (zones cérébrales activées,

réponses comportementales et physiologiques) induites chez des sujets en santé et chez des sujets anxieux;

- l'étude de l'effet du caractère prévisible ou imprévisible, incertain ou ambigu de la menace sur les réactions de défense;
- l'étude de l'effet de l'anticipation de la menace sur l'activation des structures du système de défense des sujets à l'étude; l'analyse de l'effet de l'impression que le sujet a sur sa capacité à contrôler la menace à laquelle il est exposé;
- l'étude de l'effet de la valence attribuée au stimulus testé par le sujet à l'étude sur la réponse de défense;
- l'étude de la généralisation d'une réponse conditionnelle (RC) obtenue avec un stimulus propre à des éléments qui ont une certaine ressemblance avec ce stimulus inoffensif qui a été conditionné pour créer un état de peur chez le sujet à l'étude.

La majorité de ces questions sont étudiées en laboratoire chez des animaux et chez des humains avec des protocoles plus ou moins complexes en utilisant des stimuli discrets (olfactifs, auditifs, visuels ou cutanés) ou contextuels ou une combinaison des deux.

L'apprentissage de la peur conditionnée a été démontré avec succès chez les rongeurs (Cavigelli et McClintock, 2003; Davis, *et al.*, 2010; Hashimoto *et al.*, 1997), les singes (Winslow, Para et Davis, 2002) et les humains avec des stimuli neutres auditifs, visuels, olfactifs et contextuels (Cook et Mineka, 1989; Critchley *et al.*, 2002; Debiec et Olsson, 2017; Devriese *et al.*, 2000, 2004; Diest *et al.*, 2006; Fannes *et al.*, 2008; Fanselow et Poulos, 2005; Finlay et Forsyth, 2009; Forsyth *et al.*, 1996; Iwata *et al.*, 1986; Leer *et al.*, 2011; Lissek *et al.*, 2005; Meulders *et al.*, 2011; Mouly et Sullivan, 2010; Paschall et Davis, 2002; Poulos *et al.*, 2016; Sehlmeier et Konrad, 2009; Sparta *et al.*, 2014; Tovote *et al.*, 2015; Van den Bergh *et al.*, 1997, 2001, 2017; Winters *et al.*, 2006).

Il est important de préciser que, dans la plupart des cas cliniques étudiés, les preuves d'un conditionnement associé à un objet ou à un animal sont obtenues par la description verbale par le patient des sensations corporelles de peur et de frayeur qu'il ressent lors de l'exposition aux stimuli perçus comme aversifs – SC. Ces sensations cognitives sont provoquées par la réponse de défense conditionnée – RC – de l'organisme à ces SC – exemple de sensations perçues : douleur, palpitation cardiaque, dyspnée, mains moites (McNally et Steketee, 1985) : une constatation qui est cohérente avec les paradigmes de conditionnement en laboratoire (Forsyth et Eifert, 1996).

En général dans la vie courante, l'apprentissage de la peur apprise représente un processus adaptatif essentiel à la survie dans des environnements dynamiques. Mais chez certaines personnes, l'acquisition de peur conditionnée peut représenter un mécanisme qui conduit à un état d'anxiété pathologique, surtout si le stimulus qui a été conditionné est inoffensif (Mineka et Oehlberg, 2008; Mineka et Zinbarg, 2006; Öhman et Mineka, 2001).

Bien que la majeure partie de la recherche sur le conditionnement de la peur et les changements neuroanatomiques produits ait été réalisée avec des stimuli auditifs et visuels (Bergstrom *et al.*, 2013; Bergstrom et Johnson, 2014; Campeau et Davis, 1995; Daldrup *et al.*, 2015; Johnson *et al.*, 2012; LeDoux, Iwata, *et al.*, 1986; LeDoux, Sakaguchi, *et al.*, 1986), les odeurs sont beaucoup plus efficaces que d'autres indices sensoriels (Diest *et al.*, 2006; Herz, 1998; Van den Bergh *et al.*, 1997, 2001, 2017) pour déclencher des souvenirs intenses et de grande importance émotionnelle. De plus, la voie olfactive de la mémoire de la peur diffère considérablement des voies auditives et visuelles. C'est pourquoi l'étude des mécanismes neuronaux olfactifs est susceptible de fournir un aperçu des

émotions, normales ou pathologiques, liées à la peur (Bergstrom et Johnson, 2014; Campeau et Davis, 1995; Parma *et al.*, 2015).

Les résultats globaux des études indiquent qu’en comparaison avec les souvenirs autobiographiques évoqués par les autres modalités sensorielles, ceux évoqués par les odeurs sont plus anciens et plus durables, plus vifs et détaillés (Chu et Downes, 2000, 2002; Engen et Ross, 1973; Herz et Cupchik, 1995; Toffolo *et al.*, 2012; Willander et Larsson, 2006, 2007). Comme ils se dégradent moins, ils sont meilleurs pour faciliter la mémoire contextuelle (Cann et Ross, 1989; Schab, 1990; Smith *et al.*, 1992; Herz, 1998), le rappel d’expériences émotionnelles et la récupération des objets appris (Herz, 1998; Muñoz-Abellán *et al.*, 2009; Otto *et al.*, 2000; Otto et Giardino, 2001). Ciblant les souvenirs aversifs, Toffolo *et al.* (2012) ont rapporté que les souvenirs évoqués par des odeurs d’événements aversifs étaient plus détaillés que les souvenirs évoqués par d’autres signaux. À cet égard, de nombreux troubles anxieux ont une composante olfactive (Cortese, Leslie *et al.*, 2015; Cortese, McConnell, *et al.*, 2015).

Paramètres utilisés comme marqueur des états de peur ou d’anxiété chez l’humain

Plusieurs indices physiologiques, cognitifs ou d’imagerie cérébrale sont utilisés comme marqueur de la peur ou de l’anxiété chez l’humain :

- une augmentation de la conductance de la peau lors de la présentation du SC;
- la potentialisation de la peur par le réflexe de sursaut induisant un clignement des yeux, mesuré par EMG);
- l’évaluation verbale par l’expérimentateur des sentiments d’appréhension lors de la présentation du SC (Lipp, 2006; Beckers *et al.*, 2013);
- l’analyse des structures neuronales activées avec l’imagerie cérébrale fonctionnelle :
 - pendant l’anticipation d’une menace potentielle;
 - durant la recherche d’une solution d’évitement d’une menace anticipée;
 - en situation de menace incertaine;
 - selon la prévisibilité temporelle de la menace;
 - selon l’état de contrôle de la personne sur la menace anticipée.

Chez l’humain, les peurs conditionnées peuvent être créées chez des personnes en bonne santé avec la même procédure de base que chez les animaux : appariements répétés d’un stimulus inoffensif avec un stimulus aversif. Toutefois, chez l’humain, la plupart des mesures de la peur utilisées comme marqueur de la réponse induite par la peur diffèrent de celles réalisées chez les rongeurs (mesure de la conductance de la peau; évaluation subjective avec des cotes, évaluation de l’activité neuronale), mais certaines sont très similaires (le réflexe de sursaut potentialisé par la peur, l’imagerie fonctionnelle, la mesure de paramètres biologiques). L’humain a aussi certains avantages, particulièrement grâce aux processus cognitifs et à la verbalisation qui permettent l’étude de processus cliniquement très pertinents, mais difficiles à rechercher avec les modèles animaux. Les règles éthiques pour les manipulations chez l’humain sont plus strictes que chez l’animal (p. ex.²⁰⁶). En général cependant, lorsque les mêmes paramètres sont mesurés chez l’animal et l’humain, les résultats des effets analysés sont similaires (la preuve de l’effet translationnel des résultats observés chez l’animal à l’humain).

²⁰⁶ Par exemple, lésions cérébrales, ingestion de molécules inhibitrices ou excitatrices de production de neurotransmetteurs spécifiques, expériences traumatisantes (Vervliet *et al.*, 2013b; Lansdorf *et al.*, 2017).

Il faut noter que, dans la section 11.11, un résumé des études humaines sur le conditionnement de la peur utilisant l'imagerie fonctionnelle, est fourni. Ces études mettent en relief les efforts des dernières années pour élucider le lien entre l'activité des structures cérébrales de défense et dans les comportements observés cliniquement dans les troubles d'anxiété définis dans le DSM-IV : anticipation, évitement, perte de contrôle de l'affect, imprévisibilité, stimuli aux valences hédoniques négatives et positives, généralisation des indices de peur, etc.

11.9.4 DISTINCTION DES MÉCANISMES NEUROPHYSIOLOGIQUES ASSOCIÉS À L'ANXIÉTÉ ET À LA PEUR

11.9.4.1 État des connaissances sur ces mécanismes avant les années 2000

Avant 2010, il y avait un consensus dans les communautés scientifiques et médicales selon lequel les émotions de peur et d'anxiété étaient contrôlées principalement par l'amygdale, une structure neuronale appartenant au système limbique, située dans la zone sous-corticale du cerveau.

Cependant, les recherches fondamentales, animales et humaines, réalisées depuis les années 1960 n'étaient pas arrivées à expliquer biologiquement les différences observées en clinique entre les réponses comportementales propres à la peur et celles propres à l'anxiété : les réponses à la peur sont généralement dues à une menace clairement perçue comme imminente, qui déclenche une réponse immédiate de combat ou de fuite et disparaît généralement une fois que la menace disparaît. En revanche, les réponses comportementales propres à l'anxiété, tels l'évitement d'éventuels événements à venir perçus négativement ou la préparation à y faire face, sont généralement dues à des signaux de menace distants ou incertains. Ainsi, il n'y pas eu de réponses aux questions soulevées par Barlow (1991b); Barlow *et al.* (1996); Gray (1991) ou Zinbarg *et al.* (1998), sur l'éventuelle existence d'une relation entre la peur et l'anxiété et sur la question de savoir si elles étaient contrôlées par les mêmes systèmes physiologiques ou des systèmes distincts.

En 1992, Davis publiait une revue de l'ensemble des recherches réalisées avant 1990 chez l'animal et l'humain sur l'étude des structures et des mécanismes neurologiques impliqués dans les réponses physiologiques et comportementales associées aux réactions à des stimuli aversifs innés (inconditionnels) ou des stimuli neutres conditionnés à la peur. Il débutait en décrivant succinctement les méthodes utilisées chez les animaux de laboratoire pour étudier les états centraux de peur ou d'anxiété. Différents paramètres étaient utilisés pour mesurer les réactions de peur. Des protocoles considéraient que la peur se manifeste lorsqu'un rongeur s'immobilise, interrompant ainsi certains comportements en cours comme appuyer sur une barre ou interagir socialement avec d'autres animaux. D'autres protocoles mesuraient les réactions de peur par des changements dans l'activité du système autonome, comme la fréquence cardiaque, la pression artérielle ou la respiration, et dans l'activité du système hormonal qui produit la cortisone chez l'animal et le cortisol chez l'humain, soit l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe HHS). La peur était également mesurée par un changement des réflexes simples ou un changement des expressions faciales et des mouvements de la bouche. Des lésions, des stimulations ou des inhibitions électriques ou médicamenteuses étaient aussi pratiquées pour identifier le rôle des structures impliquées dans ces réactions. Ainsi, la peur semblait produire un modèle complexe de comportements fortement corrélés les uns aux autres (Davis, 1992a).

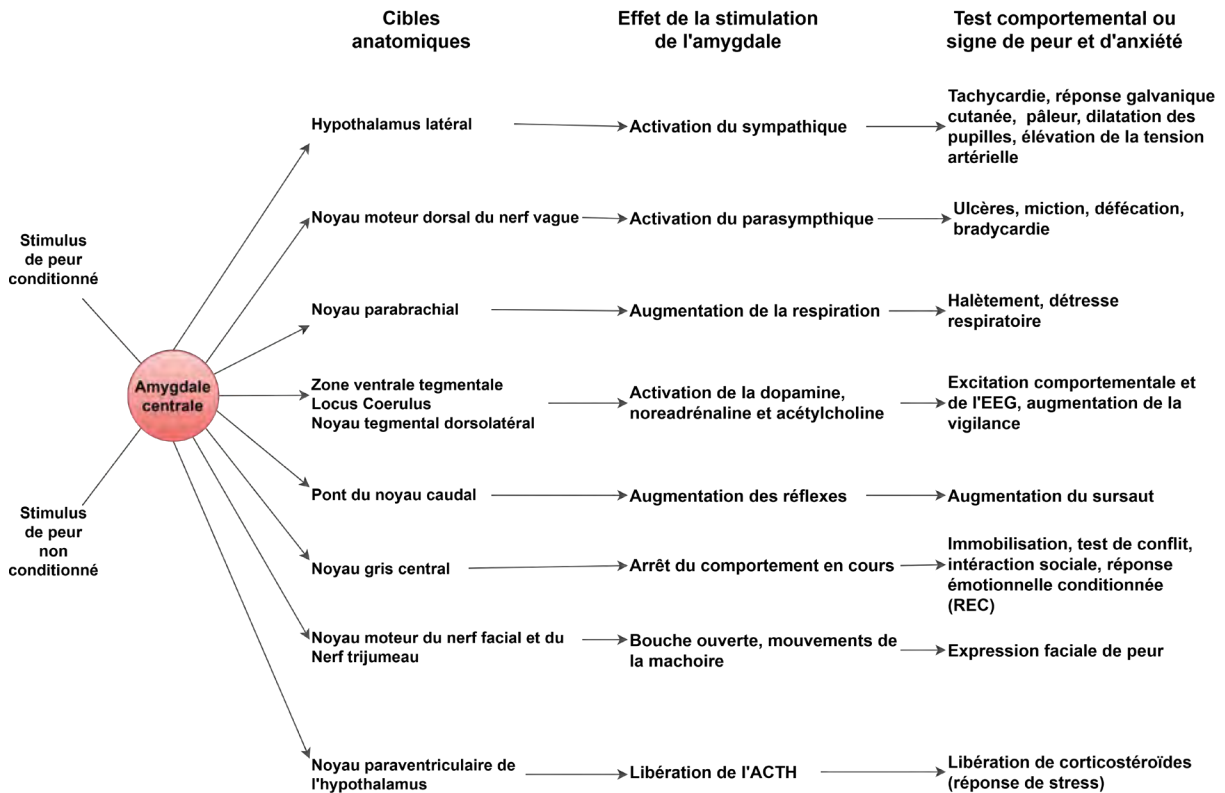
Dans cette revue, Davis (1992a) montrait qu'il y avait des similitudes entre les paramètres observés et mesurés chez les animaux en état de peur et les critères cliniques proposés par les auteurs du DSM-III pour diagnostiquer le trouble anxieux appelé anxiété généralisée. Les résultats de son analyse sont présentés au tableau 1 (traduction des données du tableau 1 de l'article de Davis, 1992a).

Tableau 1 Comparaison des mesures généralement utilisées pour indexer la peur chez les animaux avec les critères diagnostiques de l’anxiété généralisée chez l’humain décrits dans le manuel DSM-3

Mesures de la peur dans les modèles animaux	Critères DSM-III - Anxiété généralisée
<ul style="list-style-type: none"> ■ Rythme cardiaque augmenté 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Palpitations cardiaques
<ul style="list-style-type: none"> ■ Diminution de la salivation 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bouche sèche
<ul style="list-style-type: none"> ■ Ulcères d’estomac 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Maux d’estomac
<ul style="list-style-type: none"> ■ Changement dans la respiration 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Augmentation de la respiration
<ul style="list-style-type: none"> ■ Balayage et vigilance 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Balayage et vigilance
<ul style="list-style-type: none"> ■ Sursaut accru 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sursaut facile
<ul style="list-style-type: none"> ■ Provocation de la miction 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mictions fréquentes
<ul style="list-style-type: none"> ■ Défécation 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Diarrhée
<ul style="list-style-type: none"> ■ Toilettage 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Agitation
<ul style="list-style-type: none"> ■ Immobilisation sur place 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Appréhension que quelque chose de mauvais va survenir

Il indiquait que la suggestion avait été faite dans plusieurs revues précédentes et soutenue par le travail de nombreux laboratoires que le noyau central de l’amygdale (CeA) avait des projections directes vers les zones hypothalamiques et celles du tronc cérébral qui peuvent être associés aux nombreux symptômes et signes cliniques de peur ou d’anxiété ressentis par les patients, décrits au tableau 1. À cette époque, son analyse l’amenait à soutenir l’idée que l’amygdale et ses nombreuses projections efférentes représentaient un système de peur central impliqué à la fois dans l’acquisition et l’expression de la peur conditionnée. La synthèse de ces observations est présentée sous forme graphique à la figure 2. Les cibles activées par l’amygdale appartiennent toutes à des zones hypothalamiques et des zones du tronc cérébral.

Figure 2 Diagramme montrant les connexions directes entre le noyau central de l'amygdale et une variété de zones cibles hypothalamiques et du tronc cérébral, les effets de la stimulation de ces cibles et les réponses physiologiques et comportementales associées*



* Reproduction et traduction de la figure 2 de l'article de Davis (1992a).

La représentation graphique simplifiée du système de défense de l'organisme contre les stimuli aversifs, basée sur les connaissances scientifiques d'avant 1990, est présentée à la figure 3.

Figure 3 Représentation schématique décrivant les structures neuronales impliquées dans le système de défense de la peur et les réponses comportementales, physiologiques et endocriniennes en réponse à des stimuli aversifs

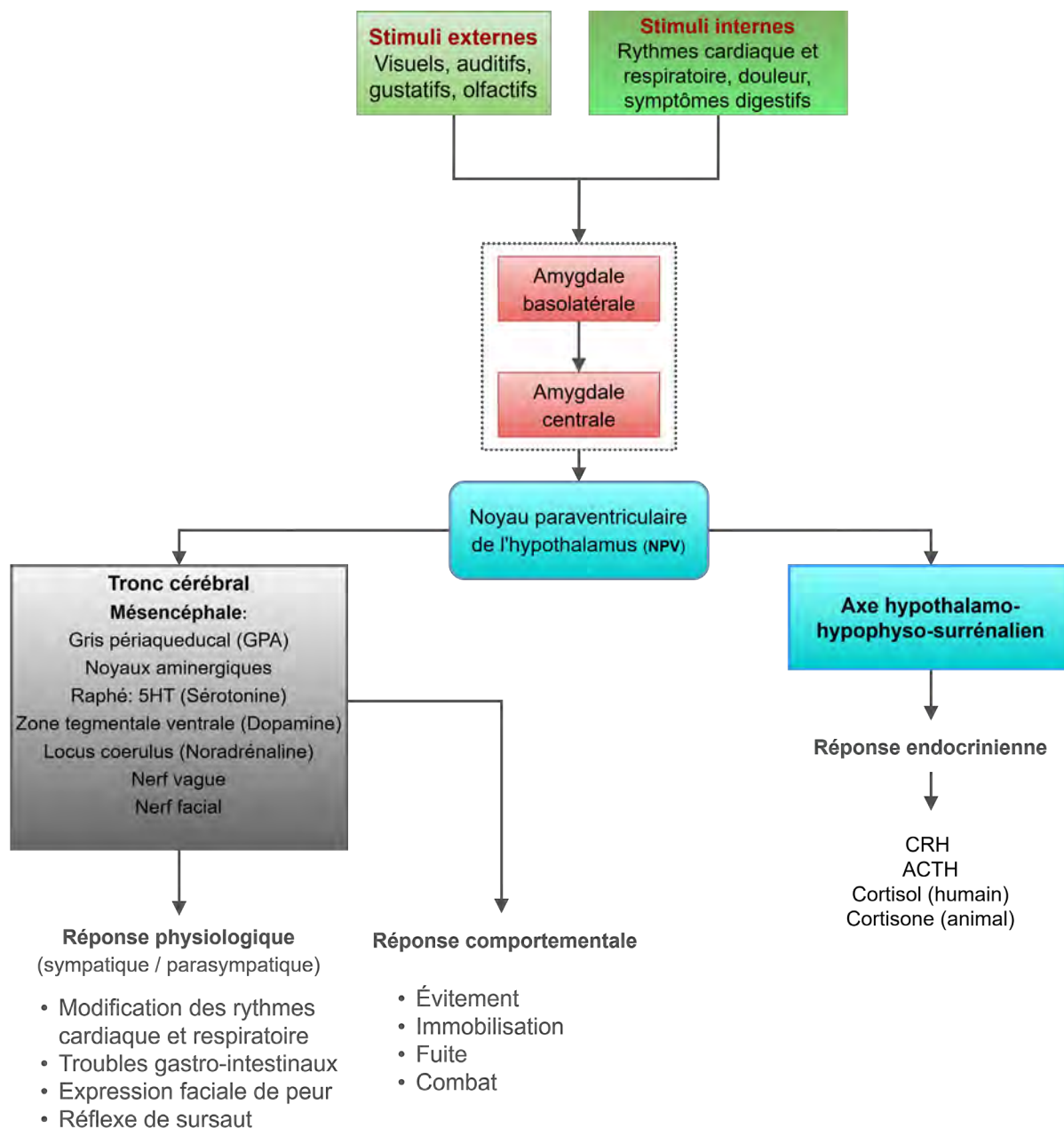


Figure de G. Carrier et R. Allard.

Dans la figure 3, les stimuli aversifs externes et internes activent les neurones des zones basale et latérale de l’amygdale, qui projettent des axones à l’amygdale centrale. Cette dernière active le noyau paraventriculaire de l’hypothalamus (NPV) qui active les noyaux du tronc cérébral et l’axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien. Il en résulte une réponse physiologique à l’origine des symptômes ainsi que des comportements associés aux états de peur et d’anxiété présentés aux figures 1 et 2.

Toutefois selon Davis (1992a) et d'autres chercheurs, il était peu probable que par la voie unique de l'amygdale centrale (CeA), l'amygdale puisse expliquer la symptomatologie hétérogène et le dysfonctionnement phénotypique observés à travers les troubles anxieux ou même au sein d'un seul désordre et faire la distinction entre les réactions associées aux états de peur et d'anxiété. En effet, certaines observations suggéraient une hypothèse différente.

11.9.4.2 Identification de substrats neuronaux distincts qui gouvernent les états de peur et d'anxiété

Les travaux en neurosciences de l'équipe de Davis²⁰⁷ *et al.* sont venus modifier cette vision (Davis *et al.*, 1997, 2010; Davis et Walker, 2014; Davis et Whalen, 2001; Lee et Davis, 1997; Walker *et al.*, 2009; Walker et Davis, 1997, 2008)

Ces derniers ont développé des méthodes expérimentales qui ont permis de mesurer les états de peur et d'anxiété en utilisant une association de techniques de conditionnement ou d'apprentissage de la peur et de l'anxiété avec le test du réflexe de sursaut potentialisé qu'ils expérimentèrent chez des animaux et des humains dans des séquences temporelles. Leurs recherches ont permis d'identifier deux structures cérébrales distinctes qui permettent d'expliquer les réponses comportementales et physiologiques observées chez les rongeurs, les primates et chez l'humain en expérimentant en laboratoire des états de peur et d'anxiété. Les états de peur étaient principalement activés et gouvernés par l'amygdale centrale (CeA), alors que l'anxiété était principalement régie par le noyau du lit de la strie terminale (BNST : bed nucleus of the stria terminalis), une petite structure située à l'extrémité d'un regroupement de fibres nerveuses, la strie terminale, qui se projette à partir de l'amygdale.

Ces structures appartiennent au complexe amygdalien qui joue un rôle central dans la coordination des mécanismes de défense contre les facteurs de risque externes et internes qui menacent la survie de toutes les espèces animales, incluant l'humain. Ce système de défense comprend l'ensemble des structures impliquées dans les réactions émotionnelles de peur et d'anxiété. Pour comprendre ce système de défense de survie, il est essentiel d'avoir une connaissance générale de la composition de ce complexe amygdalien. Les prochaines sections présentent des figures illustrant le système de survie chez l'humain et les animaux. Les structures neuronales du complexe amygdalien y sont représentées de manière individuelle.

Complexe amygdalien

Selon les classifications de Sah *et al.* (2003), le complexe amygdalien comprend une petite structure neuronale sous forme d'amande, l'amygdale, ainsi qu'une extension dorsale comprenant une autre petite structure appelée noyau du lit de la strie terminale (BNST). Le BNST est relié à l'amygdale par un faisceau de fibres neuronales appelé la strie terminale. Avant 2003, l'amygdale était présentée en trois noyaux distincts : basal (BA), latéral (LA) et central (CeA). Les limites de la technologie rendaient difficile, voire impossible, l'identification des autres noyaux. Depuis 2014, la résolution de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), avec une puissance de 7 Tesla, permet leur identification (Avery *et al.*, 2014, 2016).

²⁰⁷ Michael Davis, chercheur, Département de psychiatrie et du Centre de neurosciences comportementales, Yerkes National Primate Center, Emory University, Atlanta, États-Unis.

Amygdale

L'amygdale comprend 5 sections principales englobant 8 noyaux fonctionnellement et cytologiquement distincts :

- l'amygdale basolatérale (BLA) divisée en un noyau dorsal (amygdale latérale, LA) et un noyau basal (amygdale basale, BA);
- l'amygdale basomédiale (noyau BMA);
- l'amygdale centrale (CeA) divisée en noyau médial, latéral et central (CeM, CeL et CeC);
- l'amygdale médiale (MeA);
- l'amygdale corticale (CoA).

La structure des noyaux de l'amygdale basolatérale (BLA : noyaux LA et BA) se distingue des autres parties de l'amygdale et de son extension. En fait, en termes de contenu cellulaire et de leur projection, les noyaux BMA, CeA, MeA, et CoA sont davantage semblables les uns aux autres si on les compare avec les noyaux de l'amygdale basolatérale (BLA). Par exemple, le noyau central de l'amygdale (CeA) et le noyau latéral du lit de la strie terminale (BNST) sont organisés sur des structures très similaires au striato-pallidum situé dorsalement. Les noyaux corticaux ont de fortes relations olfactives et ressemblent à des structures corticales olfactives adjacentes.

Il est maintenant clair que le rôle de l'amygdale basolatérale (BLA) est différent des autres noyaux de l'amygdale. En effet, les noyaux de la section BLA sont impliqués dans l'affect négatif et positif, particulièrement dans l'apprentissage, la discrimination des stimuli agréables et désagréables et l'initiation de réponses physiologiques et comportementales appropriées. Les noyaux LA et BA jouent en quelque sorte un rôle de chef d'orchestre dans le système de survie de l'organisme en intégrant les informations des stimuli externes et stimuli internes de l'organisme et en se projetant sur diverses structures cibles impliquées dans les états de récompense (le striatum et l'accumbens) et les états de peur ou d'anxiété. Ces structures seront analysées aux sous-sections 11.10.1 et 11.10.2.

À des fins de simplification, dans les figures présentées ultérieurement dans ce chapitre, l'amygdale sera présentée en trois zones : basale (BA), latérale (LA) et centrale (CeA). Lorsque cela sera nécessaire, le rôle des noyaux de la zone CeA, soit les noyaux CeM, CeL et CeC, sera décrit dans le texte sans représentation graphique. Il faut préciser que le CeM est le noyau de sortie de la zone CeA.

BNST

Le BNST est une structure du cerveau antérieur qui fait partie du complexe de l'amygdale étendue. C'est une structure complexe composée de plusieurs noyaux et types cellulaires (voir : Calhoon et Tye, 2015; Daniel et Rainnie, 2016; Larriva-Sahd, 2006) :

- le BNST antérieur (aBNST);
- le groupe BNST latéral antérieur (BNST_{ALG}) se compose des noyaux ovale (OV), juxtacapsulaire (JC) et fusiforme (FU) ainsi que de la région antérolatérale indifférenciée;
- le BNST dorsal (dBNST) est situé en dorsal à la commissure antérieure et comprend la partie OV, JC et dorsale de la région antérolatérale du BNST.

Résumé des travaux de Davis et de son équipe

Les premiers travaux de Davis et de ses collègues (Davis, 1993; Davis *et al.*, 1997; Lee et Davis, 1997) avaient montré que les lésions de l'amygdale centrale (CeA) abolissaient la réponse à la peur conditionnée. Cependant elles n'affectaient pas les réponses de type anxiété provoquées par des stimuli inconditionnels, telle une lumière vive qui provoque un comportement anxiogène chez les rongeurs - et une infusion d'hormone libérant de la corticotrophine (CRH) - qui provoque des réponses de type anxiété similaires aux stressseurs naturels (prédateurs). Selon les auteurs, ces observations étaient compatibles avec le fait qu'il avait été démontré que les benzodiazépines avaient des effets anxiolytiques chez les rongeurs placés dans le labyrinthe surélevé (test pour l'anxiété qui permet aux rongeurs d'éviter la lumière du jour par certaines voies), alors que les lésions de l'amygdale n'avaient pas d'effet anxiolytique sur ce test (Treit *et al.*, 1993a, 1993b).

Dans des recherches ultérieures, il a été découvert que, contrairement aux lésions des amygdales, les lésions du BNST ont aboli la réponse de type anxiété à la fois à la lumière vive et à la perfusion de CRH (Lee et Davis, 1997; Walker et Davis, 1997). Surtout, les lésions BNST n'ont pas affecté la peur conditionnée, démontrant une double dissociation entre l'amygdale et le BNST.

Une série d'études élégantes de suivi a encore clarifié les rôles de l'amygdale et du BNST dans la production de réponses dissociables aux menaces (Walker et al, 2003, 2009) et les résultats d'autres groupes ont également soutenu un rôle unique pour le BNST (Sullivan *et al.*, 2004; Waddell *et al.*, 2006).

11.9.4.3 Tournant concernant l'état des connaissances sur les substrats neuronaux associés aux états de peur et d'anxiété chez les humains

Davis *et al.* (2010)

Davis *et al.* (2010) ont utilisé des techniques de conditionnement de la peur et le réflexe de sursaut acoustique chez les rats et chez les humains pour tenter de définir opérationnellement la peur par rapport à l'anxiété. Ils ont vérifié :

- si l'imminence d'une menace de courte durée, avec un stimulus aversif ou conditionné ou sa présentation de façon imprévisible au cours d'une période prolongée, pouvait avoir un effet distinct sur la réaction et le comportement des sujets à l'étude;
- si ces effets étaient gouvernés par des substrats neuronaux différents.

Chez l'humain, le réflexe de sursaut mesuré par le clignotement de l'œil ou par un bruit fort et bref, montre des caractéristiques dans la réponse de sursaut similaire à celles obtenues chez les rongeurs. En particulier, les deux sont accrus par l'anticipation de stimuli aversifs et par le traitement négatif de l'information de valence (Lang *et al.*, 2000).

La peur phasique est produite à l'aide d'un indice court et discret qui est associé de façon prévisible à un événement aversif. Cela suscite un état de peur très verrouillé par le stimulus induisant la peur qui commence et se dissipe rapidement une fois que le stimulus de la peur est éliminé. En revanche, la peur soutenue est produite à l'aide d'un stimulus ou d'un contexte plus diffus présentés de manière à ce que le sujet ne puisse pas prédire la survenue de l'événement aversif. Cela suscite un état de peur qui peut durer beaucoup plus longtemps et s'éteint souvent plus lentement après que le signal effrayant a été enlevé (de Jongh *et al.*, 2003). Ainsi, une façon de produire un niveau de peur soutenue est de rendre un événement aversif imprévisible au cours d'une période prolongée. Cette approche s'appuie sur les observations de Grillon et Davis (1997) et Grillon *et al.* (2006), qui démontraient qu'en présence d'un contexte conditionné comme étant aversif chez l'humain la

mesure de l’amplitude acoustique de sursaut était plus élevée après des chocs temporellement imprévisibles par rapport aux chocs prévisibles.

Davis *et al.* (2010) ont montré que chez les rongeurs la peur résultant d’une menace de courte durée (peur phasique) était gouvernée par la partie centrale de l’amygdale (CeA) qui envoie des sorties à l’hypothalamus et au tronc cérébral pour produire des symptômes de peur en activant principalement les structures cibles qui mobilisent de l’énergie pour une évasion rapide afin d’éviter des dommages induits par une menace soudaine. En revanche, la peur soutenue, induite par l’imprévisibilité de la survenue de menaces au cours d’une période prolongée, était gouvernée par le noyau du lit de la strie terminale (BNST) qui active davantage l’axe du stress appelé axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (voir la figure 4).

D’un point de vue anatomique, l’amygdale centrale (CeA) et le BNST envoient des sorties aux mêmes cibles hypothalamiques et du tronc cérébral. Cependant, sur le plan fonctionnel, les neurones de sortie de ces deux structures émettent des neurotransmetteurs différents qui activent des cibles hypothalamiques et du tronc cérébral de façon sélective. Le CeA amorce la réaction de peur phasique en activant les zones du mésencéphale qui active le système sympathique afin de produire l’énergie nécessaire pour fuir la menace, alors que le BNST engendre un état de peur soutenue qui ressemble plus à un état anxieux (l’appréhension d’une menace omniprésente). Davis *et al.* (2010) considéraient que ces observations étaient compatibles avec les données qui montraient que, chez le rat, la peur soutenue est plus sensible aux médicaments anxiolytiques tandis que, chez l’humain, les symptômes d’anxiété clinique étaient mieux détectés dans les paradigmes de peur soutenue plutôt que phasique.

Les résultats de leur recherche amenèrent les auteurs (Davis *et al.*, 2010) à proposer les définitions suivantes pour distinguer la peur et l’anxiété :

- La peur est un état d’appréhension généralement adaptatif qui commence rapidement lors de la perception d’une menace et se dissipe rapidement une fois la menace éliminée (peur phasique).
- L’anxiété est provoquée par des menaces moins spécifiques et moins prévisibles, ou par celles qui sont physiquement ou psychologiquement plus éloignées. Ainsi, l’anxiété est un état d’appréhension plus durable (peur soutenue).

La synthèse des résultats des travaux de l’équipe de Davis et collaborateurs est présentée graphiquement à la figure 4.

Figure 4 Représentation schématique de la synthèse des travaux de Davis *et al.* (2010) décrivant les structures neuronales impliquées dans le système de défense ainsi que les réponses comportementales, physiologiques et endocriniennes en réponse à des stimuli aversifs produisant de la peur phasique et de la peur soutenue

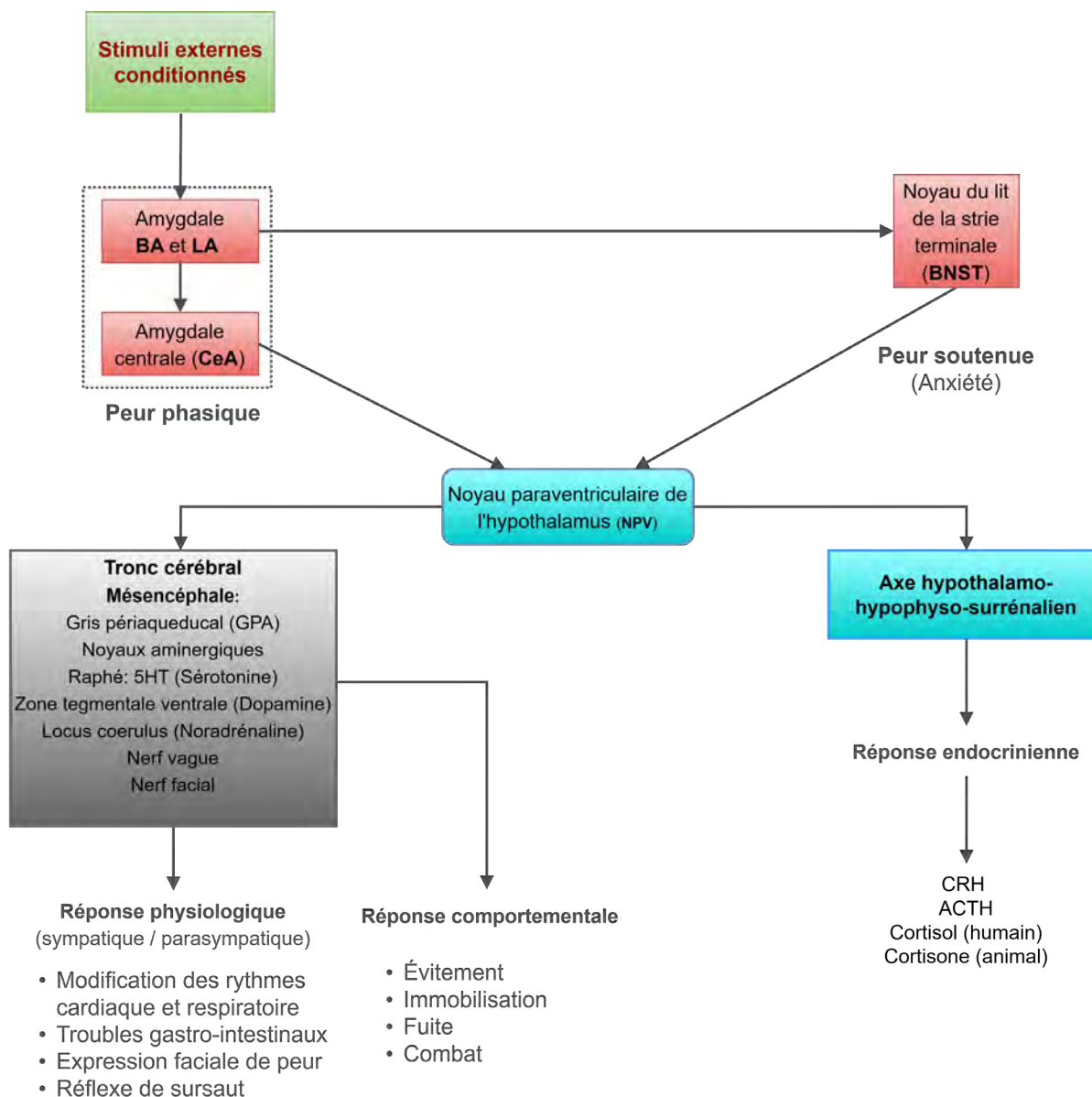


Figure de G. Carrier et R. Allard.

La figure 4 se distingue de la précédente figure par l'ajout du BNST et la dissociation des rôles du BNST et de l'amygdale dans la peur phasique et la peur soutenue.

L'activation du circuit de défense commence lorsque les noyaux basolatéraux de l'amygdale (BLA) reçoivent des informations pertinentes sur les stimuli conditionnés aversifs prévus au protocole de l'étude (stimulus aversif prévisible ou stimulus présenté à un moment imprévisible) ainsi que les stimuli internes.

Les noyaux du BLA se projettent vers le noyau central de l'amygdale (CeA) et les noyaux du lit de la strie terminale (BNST), qui à leur tour, projettent vers le noyau de l'hypothalamus. Les neurones de ces derniers se projettent, d'une part, sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe HHS) et, d'autre part, sur des zones cibles du mésencéphale appartenant au tronc cérébral, soit la substance grise périaqueducule (GPA) et les noyaux aminergiques (raphé, zone tegmentale ventrale –VTA²⁰⁸ et locus coeruleus). L'axe HHS est principalement activé par des neurones provenant du BNST durant l'état de peur soutenue (anticipation de survenue du stimulus aversif), alors que les structures du mésencéphale sont activées principalement par le CeA lors de l'état de peur phasique : activation des systèmes sympathique et parasympathique. Ce système engendre un éventail de réponses défensives innées qui ont évolué chez tous les mammifères pour contrer les menaces à la survie (Lang et Davis, 2006). L'amygdale et les noyaux du lit de la strie terminale se projettent également sur le site du pont central du circuit de sursaut, augmentant l'ampleur de la réaction de sursaut pendant les états de menace/peur (Davis *et al.*, 2010). Le réflexe du sursaut, potentialisé par l'état de peur, est décrit à la sous-section 11.9.3.

Il est intéressant de préciser que plusieurs études apportent la preuve des rôles fonctionnels distincts de l'amygdale et du BNST. Des études chez les rongeurs montrent que la lésion de l'amygdale élimine la peur conditionnée aux stimuli auditifs (Zimmerman *et al.*, 2007) et visuels (Walker et Davis, 1997) et réduit les sursauts potentialisés par la peur (Ventura-Silva *et al.*, 2013). Cependant une telle lésion ne modifie pas le comportement anxieux dans des réponses d'évasion à l'intérieur d'un labyrinthe élevé (Ventura-Silva *et al.*, 2013) ou de type anxiété à une lumière vive ou à une injection d'hormone libérant de la corticotropine – CRH (Walker et Davis, 1997). À l'inverse, la lésion du BNST atténue les réponses de type anxiété et altère la libération de cortisol (Fendt *et al.*, 2003; Goode *et al.*, 2019; Hammack *et al.*, 2004; Waddell *et al.*, 2011), mais surtout n'affecte pas la peur conditionnée (Walker et Davis, 1997; Goode *et al.*, 2019; Hammack *et al.*, 2004; Waddell *et al.*, 2011).

11.9.5 ÉVOLUTION DES RECHERCHES DEPUIS 2010

La découverte, par Davis *et al.* (2010), que la variation de la distance ou du contexte de la menace produisait des comportements distincts chez les rongeurs était intrigante et avait ouvert la voie à des avancées majeures dans la compréhension des circuits neuronaux sous-jacents à la réponse à la menace chez l'humain.

Depuis cette découverte, les définitions de la peur phasique et de la peur soutenue sont utilisées par l'ensemble de la communauté scientifique et les cliniciens, mais avec quelques avancées au cours de la dernière décennie. Ces avancées ont permis de tenir compte non seulement de l'aspect temporel du stimulus perçu comme aversif et de sa prévisibilité, mais également de l'état de la personne devant les dangers : inquiète, vigilante, attentive à la valence des stimuli et confiante en sa capacité de trouver une solution pour faire face aux expositions potentielles futures à des stimuli aversifs.

Les développements technologiques récents ont contribué à faire progresser la compréhension des substrats neuronaux de l'anxiété chez l'humain. Par exemple, l'utilisation de l'optogénétique chez les rongeurs permet d'activer des sorties de réseaux de neurones provenant d'une structure spécifique et de suivre l'effet produit sur les structures sur lesquelles ils se projettent. De plus, les techniques d'imagerie modernes à très haute résolution ont permis d'identifier les structures neuronales activées durant des tâches spécifiques chez les primates non humains et les humains. En fait, l'utilisation de ces technologies a catapulté la recherche en neurosciences dans une nouvelle ère d'études au niveau des circuits neuroendocriniens qui régissent le système de défense de l'organisme humain. Il

²⁰⁸ L'expression *Ventral Tegmental Area* (VTA) est utilisée dans les textes français.

a été possible d'identifier l'ensemble des structures qui composent le système de survie des mammifères et de définir leur rôle dans les états de peur et d'anxiété.

Par exemple, Avery *et al.* (2014), utilisant l'imagerie fonctionnelle en résonance magnétique avec un appareil à très haute résolution (7 Tesla), ont fourni une carte de la connectivité structurelle et fonctionnelle du BNST à travers le cerveau chez des humains en bonne santé. En plus des interconnexions du BNST avec les régions sous-corticales identifiées dans la figure 4 (hypothalamus paraventriculaire, axe HHS et les divers noyaux du mésencéphale qui produisent les réponses physiologiques et comportementales associées à la peur soutenue), plusieurs interconnexions avec diverses régions néocorticales ont été identifiées : les cortex orbitofrontal, préfrontal médian, dorsofrontal, insulaire, cingulaire ainsi que le précunéus. Au niveau limbique, il y a des interactions avec l'amygdale et le complexe parahypocampique, incluant le cortex entorhinal et l'hippocampe qui ont un rôle essentiel dans la consolidation de la mémoire. Ils ont également noté une forte association avec l'accumbens et les noyaux du striatum ventral (noyaux caudé, putamen et pallidum). Il faut noter que, dans une étude réalisée chez le macaque à l'aide d'imageries par résonance magnétique fonctionnelle, Stein *et al.* (2007) avaient observé une régulation du complexe amygdalien par ces structures néocorticales. Avery *et al.* (2014) reconnaissent des similarités entre le singe et l'humain.

Il est important de préciser ici que la majorité de ces structures font partie du système olfactif (primaire et secondaire) et les cortex avec lesquels ils ont des interactions (voir le tableau 2 et la figure 4 du chapitre 9 – Hypothèse olfactive, point 9.5.2.3.

Avery *et al.* (2016) ont étudié le rôle fonctionnel joué par le BNST dans l'anxiété et l'accoutumance aux drogues. Ils ont montré que le BNST influence les réponses d'anxiété humaine, avec des connexions à de multiples régions limbiques et du tronc cérébral qui interviennent dans la réponse défensive à la menace, y compris l'amygdale, l'insula antérieure, l'hippocampe, l'hypothalamus et la substance grise périaqueducule. Le BNST joue un rôle dans la dépendance aux drogues par son implication dans le stress et ses connexions avec le striatum et l'accumbens impliqués dans le circuit de récompense (Koob, 2009; Koob et Volkow, 2010; Volkow, 2016).

L'ensemble de ces travaux vient valider l'hypothèse que le CeA, ou plus généralement l'amygdale, associe rapidement des réponses phasiques à des menaces claires et immédiates (ex. : délivrance imminente d'un choc), alors que le BNST s'active plus lentement et est chargé d'orchestrer des réponses plus durables à des dangers diffus, imprévisibles, incertains ou lointains. Cette hypothèse a été adoptée avec des modifications mineures par de nombreux chercheurs et a été incorporée dans les critères du domaine de recherche (RDoC) du National Institute of Mental Health (NIMH) en tant que menace aiguë (peur) et menace potentielle (anxiété)²⁰⁹.

²⁰⁹ <https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/constructs/acute-threat-fear.shtml>
<https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/constructs/potential-threat-anxiété.shtml>
<https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/negative-valence-systems-workshop-proceedings.shtml>

11.10 Système de défense de l’organisme humain contre les menaces à son intégrité physique : mécanismes physiologiques sous-tendant la peur et l’anxiété normales et pathologiques

Les humains, comme d’autres animaux, ont développé un ensemble de circuits neuronaux dont la fonction première est la survie. Chez tous les mammifères, le système de survie comprend l’ensemble des systèmes affectés au maintien de l’équilibre biologique de l’organisme, soit le système qui répond aux besoins primaires détectés par des capteurs intéroceptifs tels que la soif et la faim (voir la sous-section 11.9.1), le système de récompense répondant à la recherche de gratification ou de plaisir et le système de défense contre toute menace externe pour la santé, le bien-être et l’intégrité physique. Ces deux derniers systèmes répondent à des stimuli détectés par des capteurs somatosensoriels externes qui surveillent l’environnement extérieur, soit les sens.

Un des principaux objectifs du présent chapitre était de comprendre à travers le prisme des neurosciences, la façon dont le cerveau humain détecte et réagit aux menaces suscitées par la peur et l’anxiété afin d’identifier les mécanismes physiopathologiques associés au développement et au maintien de l’anxiété chronique. À cette fin, nous avons effectué une vaste recherche bibliographique pour nous assurer de la mise à jour des connaissances récentes sur la composition, le fonctionnement et le rôle joué par diverses structures impliquées dans le système de défense de l’humain contre ces menaces. La synthèse présentée aux sous-sections 11.9.4 et 11.9.5, sur l’ensemble des recherches effectuées dans les deux dernières décennies et plus particulièrement au cours des années 2010 à 2015, a montré que l’application d’approches modernes en neurosciences a déjà permis de découvrir les subtilités de circuits neuronaux qui expliquent la sélection des réponses comportementales associées aux états de peur et d’anxiété.

La recherche s’est ensuite poursuivie, et plusieurs auteurs se sont efforcés d’analyser l’ensemble des connaissances actuelles sur les mécanismes physiologiques liés à l’anxiété avec de nouvelles approches. Le résultat de leur recherche a conduit à une meilleure compréhension de l’organisation et du fonctionnement des structures qui composent le système de défense de l’organisme humain contre les menaces environnementales au sens large. Plusieurs auteurs ont développé des modèles conceptuels de circuits neuroendocriniens qui intègrent dynamiquement les états internes et les stimuli externes qui amorcent et exécutent de façon sélective des comportements adaptés aux contextes ou aux situations menaçantes. Ces circuits ont le mérite d’aider à l’étude des hypothèses tirées des observations cliniques des troubles anxieux (Calhoun et Tye, 2015; Daviu *et al.*, 2019; Godoy *et al.*, 2018; Hudson *et al.*, 2020; Knight et Depue, 2019; Kozłowska *et al.*, 2015; Krause *et al.*, 2015; LeDoux et Pine, 2016; McNaughton et Corr, 2004; Mobbs *et al.*, 2015; Qi *et al.*, 2018; Radley et Johnson, 2018b; Tovote *et al.*, 2015, 2016).

Les auteurs du présent rapport se sont inspirés de l’ensemble de ces travaux pour proposer un modèle du système de défense des humains qui intègre l’ensemble des informations en lien avec le système de survie défensif de l’humain. Ce modèle conceptuel mis à jour est présenté à la figure 5. Il consiste en une représentation schématique simplifiée du système de survie défensif chez l’humain. Il comprend un réseau de structures neuronales et endocriniennes hautement interconnectées s’occupant du contrôle et de l’exécution de réactions coordonnées des réponses comportementales et d’ajustements physiologiques internes en réaction aux stimuli perçus comme une menace, immédiate ou future, pour la santé et l’intégrité physique.

Le contenu de ce système, schématisé à la figure 5, est présenté et expliqué globalement. Puis, cette figure sera reproduite aux figures 6 et 7 en mettant en exergue les structures activées dans l’état de peur à la figure 6 (sous-section 11.10.1) et dans l’état d’anxiété à la figure 7 (sous-section 11.10.2).

Le but de cette approche est de présenter de façon simplifiée la signature neuronale propre aux états de peur et d'anxiété, qui explique les comportements qui leur sont associés.

Le deuxième objectif de ce chapitre est d'utiliser ce modèle pour comprendre les différentes présentations et phénomènes cliniques. Pour ce faire, à la section 11.11, une analyse des études d'imagerie cérébrale réalisées chez l'humain pour étudier les structures cérébrales activées pendant l'exécution de tâches associées à des réactions émotionnelles anxiogènes sera présentée.

Globalement, l'analyse de ces études permettra d'évaluer la corrélation entre l'activation des zones cérébrales attendues selon la figure 7 et les caractéristiques propres à l'anxiété : comportement d'évitement, anticipation, conditionnement contextuel, imprévisibilité de la menace, généralisation des sources de peur et interaction entre le trait d'anxiété et le sexe.

La peur est une réponse comportementale adaptative remarquable permettant de prévoir, de réagir et de s'adapter aux menaces passées, présentes et futures. Pour survivre aux menaces dans l'environnement, les animaux et les humains possèdent un réseau de circuits cérébraux, qui permet de détecter ou d'anticiper les menaces, de les interpréter et d'évaluer le danger associé à ces menaces, et de coordonner des réponses défensives appropriées pour prévenir ou éviter des préjudices. C'est l'ensemble de ces circuits qui composent le système de défense des mammifères. La neurocircuiterie de ce système est présentée à la figure 5.

11.10.1 ORGANISATION STRUCTURELLE DU SYSTÈME DE DÉFENSE HUMAIN

Dans cette figure, le circuit de défense chez l'humain est représenté en quatre modules fonctionnels contenant des structures du système nerveux :

1. Le module de détection comprend les structures chargées de recueillir des informations sensorielles signalant la présence d'une menace.
 - Les boîtes vertes contiennent les unités de captation par les sens des stimuli sensoriels externes (signaux olfactifs, visuels, auditifs, gustatifs et somatosensoriels) et celles des stimuli internes. Ces derniers surveillent l'état d'équilibre ou de déséquilibre dans lequel se trouve l'organisme et transmettent l'information aux centres supérieurs du cerveau (rythmes respiratoires et cardiaques, douleurs viscérales, articulaires et musculaires). IL faut noter que les signaux captés par les sens auditifs, visuels, gustatifs et somatosensoriels sont transmis directement au thalamus, alors que les signaux olfactifs captés par le bulbe olfactif sont transmis directement à l'amygdale qui appartient au système olfactif primaire (voir la figure 4 du chapitre 9). Il faut rappeler que le système olfactif primaire fait partie intégrale du système limbique. De plus, la première caractéristique inhabituelle des voies olfactives des mammifères est que, contrairement aux autres systèmes sensoriels, il n'a pas besoin de passer à travers le thalamus pour atteindre les zones corticales. En effet, il n'y a pas de relais thalamique entre le premier relais d'information sensorielle, à savoir le bulbe olfactif et le cortex olfactif primaire, comme c'est le cas pour d'autres modalités sensorielles (voir la figure 4, chapitre 9)
 - Le thalamus (couleur cyan) agit comme relais et centre d'intégration des afférences sensorielles en provenance des voies auditives, visuelles, gustatives et somatosensorielles et transmet des efférences au cortex sensoriel et à l'amygdale latérale.
 - Les cortex sensoriels bleus (primaires et associatifs non représentés) dont les afférences proviennent du thalamus et les efférences se projettent aux cortex frontaux.
2. Le module d'évaluation analyse les informations sensorielles détectées en tenant compte des informations déjà mémorisées en lien avec le contexte dans lequel s'inscrit la menace et des échanges rétroactifs d'informations avec les structures des modules 3 et 4. Il comprend le cortex préfrontal (incluant le cortex orbitofrontal, ventrofrontal, médiofrontal et dorsofrontal), les cortex insulaires, les cortex cingulaires (antérieur, génual, médial et dorsal) et l'hippocampe.
3. Le module d'intégration et d'interprétation des informations provenant des étapes de détection et d'évaluation et d'activation des structures et d'exécution des réponses de défenses physiologiques et comportementales appropriées. C'est en quelques sortes l'unité maîtresse du système de défense parce que ses structures sélectionnent, contrôlent et modulent l'activité de l'ensemble des structures du module de sortie impliquées dans les réponses du système de défense de l'organisme.
4. Le module de sortie exécute les réponses physiologiques, comportementales et hormonales appropriées au stimulus menaçant selon les signaux en provenance du module d'intégration et d'interprétation de la gravité de la menace. Ce module comprend l'hypothalamus, les structures

du mésencéphale (substance grise périaqueducale (GPA), raphé, locus coeruleus (LC) et zone tegmentale ventrale (ZTV²¹⁰) et l’axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, aussi nommé l’axe du stress.

Évidemment, l’exécution de chacun des comportements de défense, immobilisation, fuite, combat ou évitement nécessitent des actions motrices, donc l’activation du système musculosquelettique. Pour fin de simplification, ces structures ont été omises du modèle de défense présenté aux figures 5, 6 et 7. En réalité, ce système musculosquelettique est activé par un réseau complexe de neurones, qui prend son origine dans les structures du mésencéphale transmettant des signaux sensoriels aux structures neuronales de la moelle épinière; ceux-ci sont relayés jusqu’au cerveau central ou se produisent de multiples interactions bidirectionnelles entre les cortex préfrontaux, le cortex moteur et le cervelet qui activent le système musculosquelettique de façon coordonnée pour produire les réponses appropriées au contexte, présélectionnées dans le module d’intégration et d’interprétation des informations.

11.10.2 FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME DE DÉFENSE HUMAIN

La fonction de ce système est de gérer les menaces provenant de notre environnement social et physique. Le cerveau humain diffère davantage des autres mammifères dans ces zones corticales plus nouvelles, et moins dans les parties plus anciennes. Comme démontré dans les sections précédentes, les options défensives de base sont fortement conservées chez les mammifères. Ainsi, lorsque la survie des mammifères est menacée, ce sont les régions cérébrales plus anciennes qui réagissent aux menaces externes et internes. En termes d’évolution, les réponses motrices, autonomes et sensorielles induites par les circuits qui composent ce système de défense sont disponibles pour être automatiquement activées dans un contexte de danger. Ce sont les caractéristiques de ce circuit qui déterminent les réponses comportementales et physiologiques caractéristiques des états de peur et d’anxiété.

Ce système est composé d’un circuit neuronal complexe de forme évolutive centré sur l’amygdale, une petite structure en forme d’amande située dans le lobe temporal médian antérieur, qui représente un héritage commun des mammifères. Pour comprendre le fonctionnement du système de défense, il est essentiel de porter une attention particulière sur le rôle central que joue cette structure dans les réponses de peur et d’anxiété. C’est à travers ses connexions afférentes et efférentes avec de multiples structures corticales et sous-corticales et son réseau complexe de neurones que l’amygdale joue ses diverses fonctions dans ce système de défense de l’organisme.

11.10.2.1 Interconnexions anatomiques et fonctionnelles complexes de l’amygdale

L’activation du circuit de défense commence lorsque les noyaux latéraux des amygdales (LA) droite et gauche reçoivent des informations des systèmes sensoriels sur la menace, directement en provenance du bulbe olfactif activé par un stimulus olfactif (odeur) ou du thalamus (signaux visuels, auditifs et somatosensoriels) ou indirectement en provenance des cortex sensoriels associatifs et frontaux après avoir passé par le thalamus.

L’apport de la voie thalamique directe au noyau latéral de l’amygdale constitue une voie d’accès rapide à l’amygdale qui produit un traitement préliminaire des stimuli internes et externes alors que celle en provenance des cortex sensoriels et frontaux est une voie lente qui permet un traitement cognitif plus complet des stimuli sensoriels détectés par nos sens (Ohman et Wiens, 2004). Ainsi, en

²¹⁰ L’expression zone tegmentale ventrale (ZTV) est la traduction française de l’expression anglaise *Ventral Tegmental Area* (VTA). Dans les textes français, l’abréviation (VTA) est largement utilisée à la place de ZTV.

situation de danger imminent, l'accès à l'amygdale par un lien direct et monosynaptique à partir du thalamus active la réponse de la peur avant même que le stimulus évoquant la peur ne soit identifié par un traitement complet dans les multiples synapses des régions sensorielles du néocortex. De cette façon, les réponses associées à circuit neuronal de la peur peuvent être rapidement activées après un traitement minimal du stimulus, donnant à l'organisme un avantage temporel potentiellement crucial pour échapper au danger imminent comme l'impact d'une explosion à proximité, l'attaque d'un prédateur ou un accident d'automobile (Ohman et Wiens, 2004).

Les noyaux LA reçoivent également des informations des cortex insulaire et cingulaire une fois que ces informations ont été traitées par le cortex préfrontal. Il existe également des connexions bilatérales (afférente et efférente) entre le noyau latéral et l'hippocampe (structure dans laquelle des stimuli perçus comme aversifs sont mémorisés), l'accumbens et le striatum (structures principales du réseau de récompense), le cortex préfrontal et le noyau basal de l'amygdale. Finalement, après avoir analysé et interprété la valence et l'intensité de la menace sur la base de l'information des signaux provenant de toutes ces sources, des neurones du noyau latéral de l'amygdale se projettent soit au noyau basal (BA), soit au noyau central (CeA) de l'amygdale ou vers les structures du striatum et de l'accumbens.

La sortie du noyau basal de l'amygdale (BA) établit des connexions bilatérales avec le noyau du lit de la strie terminale (le BNST), la structure qui gouverne les réactions associées à l'état d'anxiété.

Les sorties du noyau central de l'amygdale (CeA) et celle du BNST se projettent sur l'hypothalamus qui a des connexions avec l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe HHS) et les diverses structures du mésencéphale (voir la figure 5). Il faut rappeler que le CeA est la structure associée à l'activation de l'état de peur, c'est-à-dire qu'elle active les réponses qui nécessitent des actions rapides face au danger prévisible et imminent (fuite ou combat), alors que le BNST est la structure qui amorce les réponses comportementales (inquiétude, anticipation et stratégie d'évitement de confrontation à des menaces perçues comme aversives) et physiologiques (ex. : accélération du rythme cardiaque) associées à l'anxiété.

En revanche dans l'état d'anxiété, le BNST est en constant dialogue avec l'hippocampe (Hipp) et les cortex frontaux. En réalité, pour être inquiet, vigilant et anticiper une menace lointaine potentielle et imprécise, il faut déjà avoir en mémoire la menace similaire à celle appréhendée et d'y faire appel pour juger de ses conséquences, advenant qu'elle se produise.

11.10.2.2 Comment l'amygdale contribue à un large éventail de comportements

Les processus d'acquisition, d'extinction et de généralisation de la peur des contextes conditionnés ainsi que le réflexe de sursaut potentialisé par la peur qui avaient été observés en laboratoire avec des approches empiriques ont été expliqués à la sous-section 11.9.3. Il avait été démontré que tous ses processus se produisent dans des circuits associés au complexe amygdalien, par des lésions dans différentes parties de l'amygdale par activation ou inhibition pharmacologique. L'amygdale est également capable d'engendrer un ensemble de comportements en activant diverses structures en fonction de la valence et de l'intensité de la menace à partir d'informations provenant des signaux de diverses sources. Grâce aux recherches qui utilisent de nouvelles techniques qui associent l'optique et la génétique, il est maintenant possible d'étudier et de comprendre les mécanismes par lesquels ces phénomènes sont possibles. Ces techniques permettent de cartographier les divers réseaux de neurones dans de petites structures du système nerveux chez les animaux, d'étudier les communications normales et pathologiques entre les neurones de noyaux appartenant à une même structure ou à une autre sur laquelle des axones de neurones distants sont projetés. Par exemple, en activant un type spécifique de neurones dans le noyau latéral de l'amygdale (LA), il est possible de

déterminer quelle structure est activée par ces neurones et avec quel type de neurones leurs axones font synapse dans l'autre structure. Le but de telles recherches est de comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires qui expliquent le phénomène observé empiriquement. Il est possible de voir comment l'amygdale discrimine la valence positive ou négative d'un stimulus externe et entraîne le comportement approprié à ce stimulus, soit un comportement de rapprochement, soit un comportement de défense. Ces techniques permettent également d'étudier comment un élément neutre peut être perçu comme aversif par le processus de conditionnement de la peur et comment de tels processus peuvent finir par causer des troubles anxieux chez certaines personnes.

11.10.2.3 Apprentissage par conditionnement classique associé avec un stimulus, ou contexte aversif ou agréable

Il est démontré que l'amygdale joue un rôle central dans l'acquisition et l'expression de la peur conditionnée pavlovienne (Maren, 2001, 2005; Roy *et al.*, 2009; Haubensak *et al.*, 2010; Tovote *et al.*, 2015). Dans l'amygdale, il existe deux groupes nucléaires centraux importants impliqués dans le conditionnement de la peur : le complexe basolatéral (qui contient les noyaux latéral, basolatéral et basomédial) et le noyau central. Il est important ici de faire un rappel sur le mode d'acquisition de la peur apprise par conditionnement.

Le conditionnement pavlovien de la peur est un système de mémoire associative qui code rapidement les souvenirs d'événements aversifs chez l'homme et les animaux. En laboratoire, le conditionnement de la peur est établi en présentant un stimulus neutre (tel qu'un son, un signal lumineux ou une odeur) en association à un stimulus aversif (le stimulus inconditionnel SI), tel qu'un choc électrique aux pieds. Après quelques essais de conditionnement, le stimulus neutre est devenu un stimulus conditionné (SC) qui suscitera seul une réponse de peur apprise (la réponse conditionnelle RC), et cette mémoire de peur persistera pendant des mois, des années, même une vie). Cette association CS-SI se produit dans le noyau d'entrée de l'amygdale, le noyau latéral (LA). Les SN et SI captés par les sens sont transmis du thalamus au LA. Une plasticité neuronale se produit au niveau synaptique des neurones du LA lorsque le SN devient un SC : la population de synapses essentielle à l'encodage et au stockage des souvenirs de peur a été identifiée (voir Maren, 2005 et Tovote *et al.*, 2015). Cette plasticité des circuits neuronaux induit une potentialisation synaptique à long terme (LTP) au niveau synaptique qui permet de sous la peur conditionnée.

Il existe des preuves solides pour soutenir le rôle de la plasticité dépendante du récepteur²¹¹ au glutamate de type NMDA (NMDArec) au niveau des afférences sensorielles du LA. Le blocage pharmacologique par des antagonistes des NMDArec abolit non seulement le conditionnement de la peur au niveau comportemental, mais aussi ses corrélats physiologiques dans le LA (voir Bauer *et al.*, 2002 et Rumpel *et al.*, 2005). Des résultats similaires ont été obtenus en interférant dans le LA avec un mécanisme dépendant du NMDArec et des récepteurs synaptiques au glutamate de type AMPA, lequel sous-tend l'expression de la plasticité dans d'autres zones cérébrales également (Rumpel *et al.*, 2005). Néanmoins, étant donné que les NMDArec sont exprimés par de nombreux types neuronaux différents dans le LA et les sous-noyaux voisins, y compris les interneurons (voir ci-dessous), des mécanismes supplémentaires viennent moduler les signaux. Certains de ces mécanismes sont inhibiteurs et d'autres activateurs.

La potentialisation synaptique à long terme (LTP) dans le noyau latéral et le conditionnement pavlovien de la peur induisent des changements similaires dans les mécanismes impliquant les récepteurs de glutamate postsynaptiques de type AMPA et NMDA. L'exposition chronique à un

²¹¹ Les noms des récepteurs au **glutamate** sont des abréviations de leur agoniste principal, soit l'acide propionique alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole pour le récepteur **AMPA** et le N-méthyl-D-aspartate pour le récepteur **NMDA**.

stimulus discret ou contextuel accentuera cette potentialisation synaptique avec le temps. Ainsi, cette plasticité neuronale associée à l'apprentissage de la peur conduit au développement d'une sensibilisation centrale au stimulus ou contexte conditionné. Ces circuits amygdaliens potentialisés sont suffisants pour modifier le comportement dans une diversité de domaines.

Chez les rongeurs, ces circuits sont activés par le conditionnement de la peur et leur activation engendre divers comportements de défense (Lang *et al.*, 2000). Ces auteurs indiquent que des expériences récentes démontreraient que, lorsque des paradigmes similaires d'induction de la peur sont utilisés chez des sujets humains, une réactivité autonome comparable et une modulation réflexe somatique sont observées.

Plusieurs auteurs ont suggéré que le développement du syndrome de sensibilité chimique multiple (SCM) chez certains individus pourrait être dû à des processus de conditionnement pavloviens dans lesquels l'expression de symptômes reflète des réponses conditionnées de manière classique à des stimuli olfactifs et contextuels auparavant neutres (Devriese *et al.*, 2000, 2004; Giardino et Lehrer, 2000; Otto et Giardino, 2006).

Dans une élégante série d'études expérimentales, Van den Bergh et ses collègues ont démontré que des odeurs inoffensives peuvent servir de puissants stimuli conditionnés chez des sujets humains, déclenchant des symptômes somatiques similaires à ceux produits par un stimulus inconditionnel (SI) aversif avec lequel cette odeur avait déjà été associée. Les auteurs de ces études indiquent que ces résultats suggèrent que le conditionnement pavlovien peut jouer un rôle dans la sensibilité chimique multiple (Fannes *et al.*, 2008; Mouly et Sullivan, 2010; Van Den Bergh *et al.*, 1995; Van den Bergh *et al.*, 1997, 1998, 1999, 2001, 2017; Winters *et al.*, 2006).

Discrimination de la valence et effet sur la réponse défensive ou de récompense

La capacité de différencier les stimuli prédisant des résultats positifs ou négatifs est essentielle à la survie et des perturbations du traitement émotionnel sous-tendent de nombreux états pathologiques psychiatriques (Namburi *et al.*, 2015). Les mécanismes neuronaux sous-jacents à la valence émotionnelle sont à l'interface entre la perception et l'action, intégrant les entrées de l'environnement externe avec les expériences passées pour guider les comportements humains. Selon la valence positive ou négative attribuée par une personne à un stimulus environnemental, elle s'approchera ou évitera la source du stimulus. Plusieurs équipes de recherche ont cherché à comprendre l'organisation fonctionnelle et topographique des circuits sous-jacents à l'attribution de valence. Au cours de la dernière décennie, l'étude du codage de valence des stimuli dans l'amygdale a fait des progrès sans précédent en révélant des circuits génétiques et anatomiques élaborés impliqués différemment dans la valence positive et négative. De multiples études convergentes ont démontré que le complexe amygdalien est l'élément critique des circuits attribuant la valence (Li *et al.*, 2008; Pape et Pare, 2010; Namburi *et al.*, 2015; Janak et Tye, 2015; Kim *et al.*, 2016, 2017; Ferrara, 2017; Beyeler *et al.*, 2018; O'Neill *et al.*, 2018; Daviu, 2019; Pignatelli et Beyeler, 2019).

L'analyse de la figure 5 permet de constater que les principales sorties du complexe basolatéral de l'amygdale (BLA) comprennent le striatum, en particulier le noyau accumbens (NAc), et le noyau de la strie terminale (BNST) ainsi que le CeA. Ces structures traduisent les signaux neuronaux provenant du BLA en sortie comportementale. Le BLA joue le rôle principal de l'apprentissage associatif pour la peur et la récompense. Ses interconnexions avec l'hippocampe ventral (vHipp), zone de mémorisation des souvenirs, sont indispensables dans la discrimination de la valence positive et négative qui activera des structures de façon sélective (Beyeler *et al.*, 2018). Deux sous-populations génétiquement distinctes et spatialement séparées de neurones excitateurs dans l'amygdale basolatérale (BLA) ont été identifiées. Elles forment des circuits neuronaux génétiquement

définis pour le contrôle antagoniste des comportements émotionnels et des souvenirs spécifiques à la valence (Nambori *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2016, 2017). Ces circuits sont connectés par inhibition mutuelle. Globalement, ces études démontrent que la plasticité synaptique dans le BLA est impliquée dans l'acquisition de souvenirs associatifs, à la fois positifs et négatifs. Le circuit qui discrimine la valence positive se projette sur le striatum et le NAc, alors que celui qui discrimine la valence négative se projette sur le BNST et le CeA. Le degré d'excitation des neurones dans ces deux structures détermine leur état d'activation. Un stimulus associé à une menace immédiate active le CeA qui recrute alors des structures du mésencéphale et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien – HHS, pour que l'organisme puisse mobiliser l'énergie nécessaire pour faire face à cette menace (situation illustrée à la figure 6) et induit un comportement de peur qui inhibe l'activité du BNST. En revanche, une menace lointaine ou l'anticipation d'une menace potentielle active le BNST qui gouverne la réponse d'anxiété en agissant principalement sur l'axe HHS avec des effets notamment sur la modulation des rythmes cardiaque et respiratoire, et induit un comportement d'évitement (situation illustrée à la figure 7).

11.10.2.4 Rôle de l'amygdale dans la potentialisation du sursaut dans les états de peur et d'anxiété

L'utilisation du réflexe de sursaut comme outil exploratoire permet de mesurer des différences importantes dans les états de peur spécifique et de l'inquiétude plus généralisée - dans le premier cas impliquant le noyau central de l'amygdale (CeA) et dans le deuxième, le noyau du lit de la strie terminal (BNST). Les réactions de sursaut sont provoquées par tout stimulus sensoriel brusque produisant une réponse primitive chez de nombreuses espèces. Dans le cas de la peur humaine, l'enregistrement de la réponse de sursaut à un bref bruit acoustique (par exemple, un bruit blanc de 95 dB) fournit une mesure productive, rentable et non invasive de l'activation neurale défensive.

Lors de l'exposition à un stimulus de peur prévisible considérablement conditionnée, un stimulus acoustique brusque provoque une réponse de sursaut potentialisée en comparaison du niveau de sursaut mesuré en absence de peur conditionnée. Cela suggère que le circuit de sursaut recrute le système de défense de l'organisme. En outre, l'amygdale est la structure neuronale qui contrôle ce système, modulant à la fois son entrée et sa sortie, ce qui en fait un centre d'importance pour l'étude neurophysiologique des effets de la peur sur le réflexe de sursaut. Les lésions du noyau central de l'amygdale (CeA) bloquent l'expression d'un sursaut potentialisé par la peur (Campeau et Davis, 1995; Hitchcock et Davis, 1991). Le blocage des récepteurs du glutamate dans le noyau central de l'amygdale par perfusion locale d'un antagoniste des récepteurs du glutamate de type non-NMDA (N-Méthyl-D-aspartate) a un effet similaire (Kim *et al.*, 1993). Ainsi, le CeA sert clairement un rôle de médiation clé dans la potentialisation réflexe (Paschall et Davis, 2002).

Plusieurs études ont confirmé une potentialisation fiable de la réponse au clignotement de l'œil chez l'homme associée à une sensibilisation aux stimuli spécifiques ou au conditionnement de ces derniers (Grillon *et al.*, 1997). Ce phénomène correspond aux modèles modulateurs de la réponse au sursaut du corps en entier observée chez le rat (Grillon *et al.*, 1997; Greenwald *et al.*, 1998). Grillon *et al.* (2006) ont en outre observé que le sursaut était potentialisé dans un contexte imprévisible par rapport à un contexte neutre sans choc ou un contexte prévisible.

Pendant le test de sursaut, la modulation de la sonde qui mesure le réflexe de sursaut reflète l'activation défensive. Le sursaut montre l'amorçage de l'état émotionnel d'une réponse défensive, et est fonctionnellement équivalent à l'amorçage de l'humeur des associations négatives aux stimuli neutres observées chez les individus déprimés (Lang *et al.*, 2000). La modulation de sursaut fournit des preuves solides que les anciens circuits motivationnels sont actifs, et indique leur orientation directionnelle, c'est-à-dire leur augmentation réflexe après une stimulation aversive et une diminution

relative après l'entrée de signaux agréables. La modulation du réflexe mesure également l'intensité de l'excitation motivationnelle. En effet, la potentialisation de sursaut est plus grande lors de la visualisation des stimuli aversifs plus intenses; à l'inverse, le réflexe est plus faible (inhibé au maximum) lors de la visualisation des stimuli agréables les plus stimulants (Cuthbert *et al.*, 1996).

Il a été observé à maintes reprises que la lumière vive produit des réponses anxieuses chez le rat. Walker et Davis (1997) ont constaté que les animaux non conditionnés pour la peur, exposés à une lumière vive pendant une période prolongée (5 à 20 min) montrent une augmentation du réflexe de sursaut, semblable à la potentialisation conditionnée. Cet effet a été diminué par des médicaments anxiolytiques comme le buspirone (Walker et Davis, 1997) et le chlordiazépoxide (Walker et Davis, observations inédites), ce qui suggère que l'augmentation du sursaut était attribuable à la propriété anxiogène de la lumière. Ce phénomène est clairement inconditionné et, du moins chez le rat, ne s'éteint pas à l'intérieur ou à travers plusieurs séances d'essai (Walker et Davis, 1997).

L'administration intraventriculaire de l'hormone de libération de la corticotropine (CRH) entraîne une série d'effets comportementaux et neuroendocriniens semblables à ceux observés pendant la peur et l'inquiétude. De plus, l'administration intraventriculaire d'un antagoniste de la CRH, le α -hélicoïdale CRH9-41, bloque les effets comportementaux et neuroendocriniens des facteurs de stress naturels ou de la peur conditionnée (Dunn et Berridge, 1990). Swerdlow *et al.* (1986) ont signalé que l'administration intraventriculaire de CRH augmentait le réflexe de sursaut acoustique et que cet effet pouvait être bloqué par le chlordiazépoxide benzodiazépine (Librium), un médicament anxiolytique qui augmente l'activité inhibitrice de type GABAergique. Ces résultats suggèrent que l'effet de la CRH sur le sursaut est de nature excitatrice ainsi que anxiogénique. Ainsi, un sursaut induit par l'hormone CRH serait l'exemple d'une anxiété non conditionnée de longue durée.

L'un des avantages de l'utilisation de la réponse de sursaut pour étudier la peur ou l'anxiété est que différents phénomènes anxiogènes conditionnés et non conditionnés peuvent être mesurés par modification d'un réflexe simple. Un autre de ses avantages est qu'il peut être obtenu par un stimulus contrôlé par l'expérimentateur afin que différents niveaux de réponse puissent être produits. Il permet donc de mesurer indirectement une réaction neuronale centrale par un test simple.

11.10.2.5 Modulation de la peur contextuelle dans l'anxiété

Il est clairement démontré que l'hippocampe joue un rôle important dans l'anxiété. Une des principales caractéristiques associées à l'anxiété est l'inquiétude qui amène le sujet anxieux à anticiper la venue potentielle d'un événement aversif et désagréable. Cette caractéristique nécessite d'avoir déjà mémorisé un événement similaire. D'autre part, l'imagination d'un événement hypothétique, mais non présent active l'amygdale basolatérale – BLA (Felix-Ortiz *et al.*, 2013). L'amygdale basolatérale (BLA) et l'hippocampe ventral (vHipp) sont des structures qui ont toutes les deux été impliquées dans la régulation des comportements liés à l'anxiété. Felix-Ortiz *et al.* (2013) ont étudié la communication entre le BLA et vHipp. Ici, l'activation des synapses entre le BLA-vHipp a augmenté de manière aiguë et robuste les comportements liés à l'anxiété, tandis que l'inhibition de ces synapses BLA-vHipp les a diminués. Des approches optogénétiques ont été combinées avec des manipulations pharmacologiques et des enregistrements *in vivo* de cellules entières pour disséquer les circuits neuronaux démontrant que l'activation du BLA augmente les connexions monosynaptiques et glutamatergiques aux neurones pyramidaux de vHipp. En outre, les entrées de BLA ont exercé des effets polysynaptiques et inhibiteurs par l'entremise d'interneurones locaux dans le vHipp pouvant servir à équilibrer le circuit localement. Ces données établissent un rôle pour les synapses BLA-vHipp dans le contrôle bidirectionnel des comportements liés à l'anxiété d'une manière immédiate, mais réversible, et fournissent un modèle expliquant le circuit local et les entrées

du BLA dans le vHipp. Des travaux récents ont en outre disséqué davantage la contribution des projections du BLA antérieur *versus* postérieur au vHipp dans l’expression du comportement d’anxiété (Pi *et al.*, 2020). La simulation optogénétique du BLA antérieur a permis d’augmenter l’anxiété et de diminuer les comportements d’approche du danger dans une tâche d’exploration conflictuelle. Au contraire, la simulation optogénétique du BLA postérieur a exercé un effet anxiolytique et a augmenté les comportements d’approche du danger dans une tâche d’exploration conflictuelle. Cette compréhension du rôle central du BLA dans l’anxiété a également permis dans cette étude de normaliser l’anxiété associée à la maladie neurodégénérative.

11.10.3 IDENTIFICATION ET DESCRIPTION DU RÔLE DES STRUCTURES ET DES CIRCUITS NEUROLOGIQUES IMPLIQUÉS SPÉCIFIQUEMENT DANS LA RÉPONSE DE L’ORGANISME AUX ÉTATS DE PEUR OU D’ANXIÉTÉ

À la figure 5, le système de défense était présenté schématiquement dans sa globalité. Cette figure intègre l’ensemble des structures neuronales et leurs interconnexions qui gouvernent les réponses comportementales et physiologiques à toutes les types de menaces, qu’elles soient plus ou moins graves immédiates ou anticipées, brèves ou soutenues, réelles ou imaginées. Ce système comprend deux circuits neuronaux distincts, interconnectés et complémentaires, qui ont un chacun un rôle clé dans le système de défense de l’organisme : un circuit associé aux réactions émotionnelles de peur et un circuit associé aux réactions émotionnelles d’anxiété.

Ces deux circuits sont mis en évidence séparément aux figures 6 et 7, la figure 6 montrant les structures et les interconnexions du circuit associées aux réactions émotionnelles de peur et la figure 7 montrant celles de l’anxiété

Depuis les découvertes en neurosciences de Davis et son équipe dans les années 1990 et 2000. L’étude de ces deux circuits est l’approche suivie par l’ensemble de la communauté scientifique. Les résultats de leurs travaux sur le rôle distinct et complémentaire du CeA et du BNST dans les états de peur et d’anxiété permettaient de répondre aux questions soulevées depuis des décennies par les chercheurs cliniciens sur la nature même de la peur et de l’anxiété et sur ce qui les distingue.

En 2010, inspirés des résultats de leurs recherches, Davis et son équipe avaient proposé des définitions de la peur et de l’anxiété qui font toujours consensus dans la communauté scientifique, avec quelques modifications (Davis *et al.*, 2010). Il faut rappeler que le modèle du système de défense de l’organisme humain est une synthèse de l’état des recherches sur le sujet aujourd’hui. Afin de faciliter la compréhension du contenu des figures 6 et 7, les définitions proposées par Davis *et al.* (2010) sont présentées de nouveau.

- La peur est un état d’appréhension généralement adaptatif qui commence rapidement lors de la perception d’une menace et se dissipe rapidement une fois la menace éliminée (peur phasique).
- L’anxiété est provoquée par des menaces moins spécifiques et moins prévisibles, ou par celles qui sont physiquement ou psychologiquement plus éloignées. Ainsi, l’anxiété est un état d’appréhension plus durable (peur soutenue).

La figure 6 représente le circuit de défense en réaction à la perception d’une menace qui commence et se dissipe rapidement une fois la menace éliminée (peur phasique). La figure 7 présente le circuit qui répond aux menaces moins spécifiques et moins prévisibles ou à celles qui sont physiquement ou psychologiquement plus éloignées (peur soutenue).

Plusieurs chercheurs parlent des circuits de la peur et de l'anxiété comme ayant une signature neurobiologique propre à chacun. C'est en partie vrai, mais il faut se rappeler que ces circuits sont interreliés et complémentaires, car la transition temporelle d'un état anxieux à un état de peur phasique et vice versa est chose courante. Pendant qu'une personne anticipe la possibilité d'une menace potentielle à venir, c'est le circuit de peur soutenue qui est activé, mais si la menace s'approche, certaines structures de ce circuit se désactivent au fur et à mesure que la menace approche et le circuit de peur phasique s'active. Le contraire est aussi vrai, permettant de passer de la peur phasique à une peur soutenue. Plusieurs études expérimentales réalisées chez l'humain, en mesurant l'activité cérébrale des diverses structures neuronales en temps réel à l'aide de la technique d'imagerie par IRMf, permettent d'observer ces phénomènes, en particulier dans les changements temporels dissociables du BNST et de l'amygdale – AMG (ex : Brinkmann *et al.*, 2017a, 2017b; Buff *et al.*, 2017; Grupe *et al.*, 2013; Klumpers *et al.*, 2017; Naaz *et al.*, 2019). À noter que l'activité d'autres structures neuronales est modifiée durant ces transitions. En général, dans les études d'anticipation des stimuli aversifs, des différences significatives d'activité de diverses structures cérébrales sont observées au cours des transitions entre états de peur phasique et soutenue, ainsi que durant l'apparition de ces états chez les patients souffrant de troubles anxieux comparés à des témoins en santé. À la section 11.11 – *Imagerie et troubles anxieux*, de multiples recherches réalisées chez les humains sont analysées. Les protocoles expérimentaux développés dans ces études portent sur l'ensemble des caractéristiques de l'anxiété.

Figure 6 Neurocircuiterie du système de défense de l’organisme humain associée à la peur

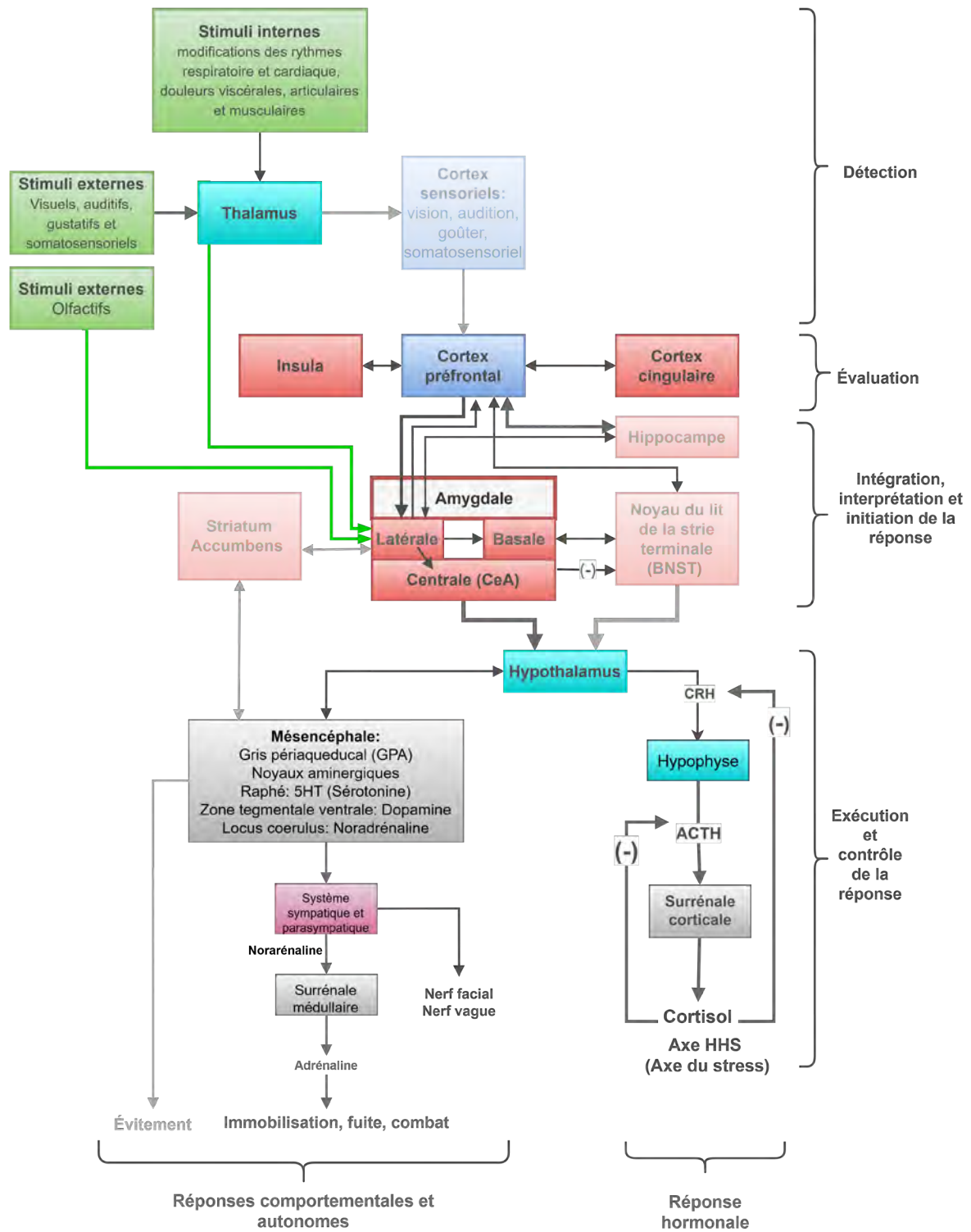


Figure de G. Carrier et R. Allard.

11.10.3.1 Description de la figure 6

En contexte de la peur phasique, lors de la perception d'une menace négative imminente, les signaux captés par les sens (ex. : visuels, auditif et somatosensoriels) ont tendance à emprunter la voie d'accès directe du thalamus à l'amygdale en contournant la voie longue qui passe par les cortex sensoriels. Ce passage direct du thalamus à l'amygdale permet une réaction de défense plus rapide. Comme mentionné précédemment, les signaux olfactifs se rendent toujours directement à l'amygdale puisque le système olfactif primaire appartient au système limbique tout comme l'amygdale (voir chapitre 9). Les voies directes sont présentées en vert dans la figure.

Un stimulus neutre qui a subi un conditionnement de peur par association répétée avec un stimulus aversif, qu'il soit externe (ex. : choc électrique) ou interne (ex. : perception de suffocation ou de palpitation cardiaque) emprunte automatiquement et inconsciemment cette voie directe. Une personne qui a développé une peur malade (phobie) d'un objet ou d'un animal souhaite éviter le plus rapidement possible le contact avec le stimulus menaçant. L'apprentissage par conditionnement, probablement acquis inconsciemment chez cette personne, potentialise la capacité de détection de la menace par l'amygdale (par le mécanisme de plasticité neuronale) et la voie directe produit une réaction automatique et non consciente. Le malaise ressenti face à ce type de menace mène à des comportements d'évitement, un mécanisme d'adaptation normale contre une menace. Cela peut se produire de manière inadaptée lorsque la menace apprise est plutôt un stimulus inoffensif ou neutre. Si ce stimulus est perçu comme réel, il y aura une tendance à la généralisation des craintes envers des objets ou contextes similaires (Dunsmoor et Paz, 2015; Schechtman *et al.*, 2010).

Comme décrit plus tôt en condition de menace imminente, l'amygdale latérale (LA) active le noyau central (CeA) après avoir discriminé la valence du stimulus perçue comme étant négative. La sortie du CeA projette sur :

- L'hypothalamus (Hyp). Les voies collatérales de la partie ventromédiale de l'hypothalamus (vmHyp) permettent les comportements défensifs appropriés à la menace : réponses somatomotrices et autonomes du complexe de type défense activé par les structures du mésencéphale : réponses physiologiques (ex. : augmentation des rythmes cardiaque et respiratoire, troubles gastro-intestinaux, expression facile de frayeur) et comportementales de défense immobilisation, fuite ou combat (Davis *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2015).
- L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) qui produit l'hormone libérant de la corticotrophine (CRH), l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH) ainsi que le cortisol.

Figure 7 Neurocircuitrie du système de défense de l'organisme humaine associée à l'anxiété

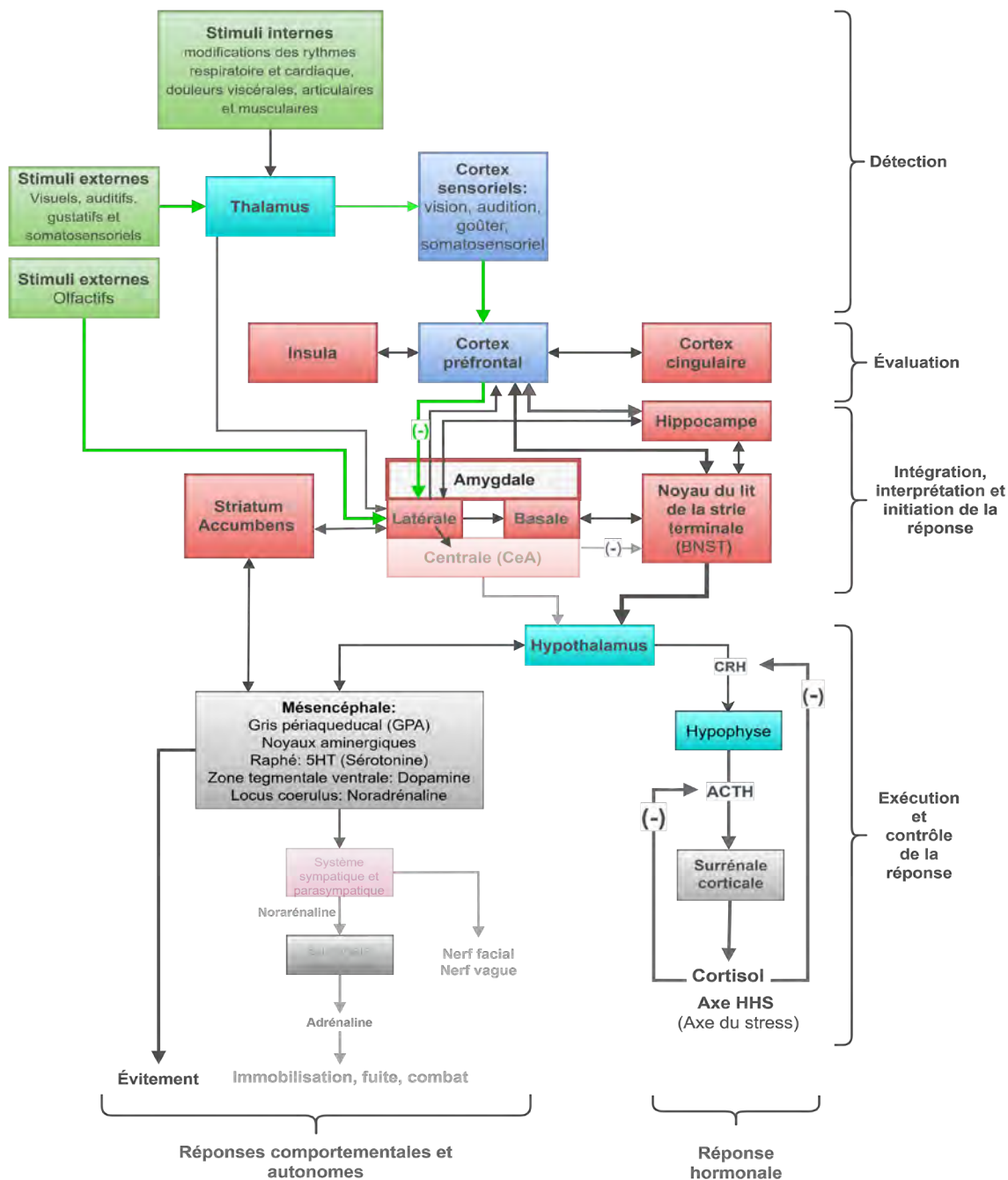


Figure de G. Carrier et R. Allard.

Note : À l'exception de l'amygdale, les sous-noyaux des structures neuronales de la figure 7 ne sont pas représentés. Cependant, dans le résumé des études d'imagerie concernant les troubles anxieux présenté à la section 11.11, la distinction est souvent faite entre ces sous-noyaux lorsque la résolution des techniques utilisées permettait de détecter leur activité de façon sélective. Cette distinction permettait aux auteurs de définir les rôles joués spécifiquement par ces sous-noyaux pendant l'application des protocoles expérimentaux. Pour cette raison, les auteurs du présent rapport nommeront les sous-noyaux dans les résultats des études qu'ils citeront dans les textes ci-dessous lorsque cela jugé pertinent pour la compréhension des résumés des études de la section 11.11.

Le système de défense de l'anxiété est beaucoup plus complexe que celui de la peur phasique. Généralement, les états de peur peuvent être provoqués par l'exposition imminente à des indices discrets (odeurs, bruits, images effrayantes, hauteur, douleur, feu, fumée, armes, véhicules, endroit clos ou ouvert, etc.). En revanche, les états anxieux sont associés à des contextes où les indices repères sont mis en scène ou imaginés parce que déjà mémorisés. Comme l'indiquent Kozłowska *et al.* (2015). Le modèle humain est plus complexe que celui des animaux parce que les humains font des représentations subjectives des états du corps et confèrent à leurs expériences un sens. En outre, les humains utilisent leur cerveau pour créer des représentations de menace générées en interne - des images d'états et d'événements de sentiment du passé ou des images de l'avenir imaginé - qui, comme les menaces externes réelles, ont la capacité d'activer les systèmes de défense du corps en l'absence de menace extérieure. Ainsi dans l'état d'anxiété chez l'humain, la menace peut non seulement être perçue dans un contexte réel, mais également être imaginée consciemment.

Chaaya *et al.* (2018) ont réalisé une mise à jour sur les mécanismes contextuels de mémoire de la peur. Ils ont passé en revue de nouvelles preuves de la littérature montrant des souvenirs contextuels de crainte qui sont consolidés et maintenus par l'amygdale et l'hippocampe. Ils définissent le contexte comme une combinaison toujours présente d'éléments environnementaux discrets qui sont capables d'influencer de nombreux processus psychologiques. Pour eux, lorsque le contexte est associé à un stimulus aversif, une mémoire de peur contextuelle permanente se forme. Ils considèrent que le contexte influence considérablement le traitement de diverses pathologies fondées sur la peur, en particulier le syndrome de stress post-traumatique (SSPT).

11.10.3.2 Description de la figure 7

Détection de la menace

Dans l'anxiété, les signaux de détection visuels, auditifs et somatosensoriels perçus à une distance éloignée d'une menace incertaine sont transmis par la voie longue (en vert dans la figure), vers le thalamus qui les relaie aux cortex sensoriels après les avoir analysés et projetés par la suite au cortex préfrontal (CPF) pour ensuite se projeter à noyau latéral de l'amygdale (LA). En plus du LA, le CPF a plusieurs interconnexions avec d'autres structures du système limbiques (cortex insulaire, cortex cingulaire, hippocampe et BNST). Il existe également un réseau complexe d'interconnexions entre les parties qui constituent le cortex préfrontal (orbitofrontal, ventrofrontal, médiofrontal et dorsofrontal).

Par ailleurs, les stimuli olfactifs sont transmis directement à l'amygdale à partir du bulbe olfactif sans passer par le thalamus. Ces stimuli sont également transmis au cortex orbitofrontal (COF) par le cortex piriforme (Pi), une structure importante du système olfactif primaire (voir la figure 4 du chapitre 9 – Hypothèse olfactive). Pour simplifier la représentation, le lien entre le COF et le Pi n'est pas montré dans les figures 6, 7 et 8 du présent chapitre.

Les signaux traités dans le CPF sont transmis au noyau latéral de l'amygdale (LA). Après analyse et interprétation de la menace, le LA envoie des signaux au noyau basolatéral (BA) qui se projette sur le BNST.

Évaluation et traitement de la menace

Le cerveau possède des circuits neuronaux distincts impliqués dans le traitement des signaux discrets et des contextes. Ainsi, le système de traitement des contextes est essentiel pour comprendre la signification des signaux discrets dans un contexte particulier (Maren *et al.*, 2013). Par exemple, la vue d'un serpent venimeux a une signification différente lorsqu'il est rencontré dans la nature (où il pourrait signaler un « danger ») que lorsqu'il est vu derrière une vitre dans un zoo (où il pourrait signifier « intéressant »).

Le système de traitement des indices repères détectés en situation potentielle de danger comprend le thalamus (détection visuelle, auditive ou somatosensorielle) les cortex sensoriels (cortex visuel, auditif et somatosensoriel primaire) ainsi que les zones d’association sensorielle (dans le lobe pariétal – somatosensoriel, le lobe temporal – auditif, langage et visuel– et l’insula postérieure – pINS).

En revanche, les systèmes de traitement contextuel impliquent principalement le cortex préfrontal ventromédial – vmCPF, l’hippocampe – Hipp, le BNST, l’insula antérieure – aINS, et le cortex cingulaire antérieur subgénéral – sgCCA) (Maren *et al.*, 2013).

Le traitement et l’évaluation de la menace contextuelle tiennent compte des échanges d’informations entre le CPF et toutes les structures avec lesquelles il est interconnecté, incluant les parties constituantes du cortex CPF lui-même (orbitofrontal, ventrofrontal, médiofrontal et dorsofrontal). Dans toute situation particulière, la réponse de défense est fonction des caractéristiques de la menace et du contexte dans lequel la menace se produit, le tout étant influencé par les différences individuelles. Les états de peur soutenue peuvent donc être induits par des combinaisons de déclencheurs internes et externes, dont certains sont accessibles au traitement conscient, et d’autres non (Felmingham *et al.*, 2008). Chez l’humain ces circuits sont intégrés et ils interagissent avec un large éventail de circuits neuronaux et de réseaux apparus plus récemment dans l’évolution et qui sont impliqués dans la régulation des émotions. À la fin des étapes d’évaluation et du traitement de la menace par l’ensemble de ces structures (vmCPF, Hipp, BNST, INS), le BNST amorce la réponse appropriée au contexte et à la menace potentielle perçue.

Réponse physiologique et comportementale

Le BNST active le noyau paraventriculaire (PVN) de l’hypothalamus. Ce noyau comprend plusieurs sous-noyaux connectés aux trois systèmes effecteurs différents :

- Le système endocrinien, soit l’axe HHS, qui sécrète des hormones glucocorticoïdes (CRH et cortisol). Les glucocorticoïdes agissent via les récepteurs des glucocorticoïdes notamment sur l’hippocampe et le noyau paraventriculaire de l’hypothalamus, où ils inhibent rapidement par rétroaction l’activité neuronale de la CRH.

Les réponses de l’axe du stress sont inhibées par des mécanismes de rétroaction négative, mécanismes par lesquels les glucocorticoïdes agissent pour diminuer les actions du mésencéphale, favorisant l’inhibition transsynaptique par les structures limbiques (par exemple, l’hippocampe). Les glucocorticoïdes agissent également au niveau du PVN et de l’hypophyse pour inhiber rapidement l’activité neuronale de la CRH et de l’ACTH via des récepteurs des glucocorticoïdes.
- Le système nerveux autonome (sympathique et parasympathique) qui joue un rôle essentiel dans la modulation des fonctions autonomes (cardiovasculaire, respiratoire, gastro-intestinales urinaire, métabolique et la reproduction).
- Le système comportemental qui coordonne les activités d’évitement. L’évitement est initié par l’activation du striatum et noyau accumbens par rétroaction avec l’amygdale. Le striatum et l’accumbens formant le circuit de la récompense, cette activation induit le comportement d’évitement par activation du noyau réticulaire du mésencéphale. C’est-à-dire que le mécanisme d’évitement de l’approche d’une menace constitue effectivement une récompense. L’évitement est un processus d’adaptation qui prévient une altération de l’homéostasie de l’organisme par la crainte de la menace. Cependant, le comportement d’évitement peut devenir pathologique si l’objet perçu comme menaçant n’est pas aversif, mais plutôt neutre ou inoffensif (Sylvers *et al.*, 2011).

Structures importantes d'un point de vue fonctionnel dans le système de défense associé à l'état anxieux

- L'élément principal est le BNST. C'est la structure qui régule les états de stress et d'anxiété ainsi que les comportements inadaptés et de recherche de récompense (Ch'ng *et al.*, 2018).
- Les structures qui ont des connexions structurelles²¹² bilatérales directes avec le BNST sont nécessaires au bon fonctionnement de ce système : l'amygdale basolatérale (BLA), le cortex préfrontal (CPF), l'hippocampe (Hipp), l'accumbens (NAc) et le noyau caudé – appartenant au striatum (Krüger, 2015). Ces structures agissent de manière coordonnée, formant un réseau distribué de structures interconnectées qui contrôlent l'anxiété chez les humains et les autres mammifères.
- Le CeA a également des connexions directes avec le BNST. Quand le CeA est activé par le noyau de l'amygdale latérale (LA) durant une réaction de peur phasique, il inhibe le BNST.
- Les structures qui ont une connexion fonctionnelle avec le BNST, soit l'insula (IN) et le cortex cingulaire, principalement le cingulaire antérieur (CCA). Ces deux structures sont largement impliquées durant l'anticipation soutenue.

- **Insula** : elle est impliquée dans la représentation intéroceptive consciente du corps (exemple : conscience de la dyspnée, du rythme cardiaque) et les réponses émotionnelles d'anticipation pour des événements orientés vers l'avenir (Craig, 2009). Les individus souffrant de troubles anxieux (ex., trouble de stress post-traumatique, trouble d'anxiété généralisée, trouble d'anxiété sociale) présentent une activation hyperactive de l'insula antérieure et médiane lors de l'anticipation d'événements négatifs imprévisibles (Simmons *et al.*, 2006, 2008, 2011; Gorda *et al.*, 2017). Les individus à risque de troubles anxieux présentent également ce schéma d'activation (Simmons *et al.*, 2006,2008).

Graig *et al.* (2009) estiment que la fonction de l'insula dans la représentation de l'intéroception offre une explication possible pour son implication dans tous les sentiments subjectifs.

Selon Simmons *et al.* (2006), l'hyperactivité de l'insula pourrait être une caractéristique commune chez les personnes présentant un trait d'anxiété élevé et pourrait donc être un marqueur en neuroimagerie de la prédisposition à l'anxiété. Cette hyperactivité de l'insula observée chez les individus souffrant de troubles anxieux peut être directement liée à des processus d'incertitude sur la représentation de la menace (Simmons *et al.* (2008).

- **CAA** : le cortex cingulaire (CCA) est principalement impliqué dans le signalement de la présence d'un danger et joue un rôle dans l'attention, l'anticipation, le conditionnement et la sélection perceptuelle (Djordjevic *et al.*, 2012; Bush *et al.*, 2000).

Enfin, l'hyperactivité de l'insula est généralement associée à une augmentation de l'activité du cortex cingulaire antérieur (CAA) et du BNST et du mCPF (Straube *et al.*, 2007; Simmons *et al.*, 2011; Brinkmann *et al.*, 2017a). Cette corrélation est également observée dans les études d'imagerie sur la généralisation de la peur (Dymond *et al.*, 2015), les études en lien avec la SCM (Hillert *et al.*, 2007) et chez les patients sensibles aux champs magnétiques (Landgrebe *et al.*, 2008) – Voir la description à la section 11.11 ci-dessous.

²¹² Ce qui distingue une connexion structurelle (et par le fait même fonctionnelle) d'une connexion uniquement fonctionnelle avec le BNST, c'est l'interaction directe par des faisceaux de connexions nerveuses entre les structures, comparativement à une activation indirecte réalisée par l'intermédiaire d'une autre structure qui a des connexions avec le BNST dans le cas d'une connexion uniquement fonctionnelle.

Anxiété pathologique et trouble panique

Selon le DSM-5, les caractéristiques essentielles des troubles anxieux sont la peur, l’anxiété ou l’évitement excessifs et persistants des menaces perçues, et peuvent également inclure des attaques de panique. Les patients atteints de troubles paniques (TP) sont constamment préoccupés par la possibilité d’avoir de futures attaques de panique et présentent une hypersensibilité générale à une menace imprévisible. Selon plusieurs auteurs, il existe des preuves suggérant que la peur et l’anxiété sont présentes à des degrés divers dans tous les troubles anxieux (Barlow, 2002; Etkin et Wager, 2007; Craske *et al.*, 2017).

Le trouble panique se caractérise par l’apparition récurrente de crises de panique soudaines et inattendues. Dans les moments qui précèdent ces attaques, la personne peut être soit en situation d’anxiété, soit être calme. La survenue d’une attaque de panique entraîne une escalade rapide vers une anxiété extrême accompagnée de symptômes physiques, notamment une respiration rapide, des palpitations, des sueurs et des étourdissements. Des symptômes émotionnels et cognitifs, comme éprouver le sentiment qu’une catastrophe est imminente, accompagnent également les attaques de panique. Les personnes atteintes du TP développent souvent une anxiété d’anticipation, des épisodes de panique répétés et l’évitement des endroits ou des situations où elles pensent que les attaques de panique sont plus susceptibles de se produire.

Plusieurs études ont été réalisées dans le but de comprendre les mécanismes neurobiologiques impliqués dans les attaques de panique en lien avec l’appréhension de menaces futures (Gray, 1991; Forsyth et Eifert, 1996; Bouton *et al.*, 2001; Battaglia et Ogliari, 2005; Mineka et Zinbarg, 2006; Arch et Craske, 2008; Del-Ben et Graeff, 2009; Kim *et al.*, 2012; Acheson *et al.*, 2012; Gorda *et al.*, 2014; Khalsa *et al.*, 2016; Brinkmann *et al.*, 2017a, 2017b; Ullah *et al.*, 2017). Dans l’ensemble, les résultats de ses études sont cohérents avec les théories modernes de l’apprentissage sur la panique et mettent en évidence le rôle du conditionnement intéroceptif et de l’imprévisibilité dans l’étiologie du TP. C’est-à-dire que la peur induite par la perception de sensations corporelles intéroceptives bénignes (comme une dyspnée légère ou une augmentation du rythme cardiaque), et par la perception des indices ou des contextes qui pourraient les occasionner est une caractéristique du trouble panique. Autrement dit, le circuit cérébral qui est activé quand survient un état de panique est le même que celui activé dans la peur (représenté à la figure 6). Le circuit est activé par l’entrée de signaux intéroceptifs qui activent le CeA. Ce dernier engendre une réponse de peur en activant les noyaux neuronaux du mésencéphale associés au système autonome entraînant une augmentation des rythmes cardiaque et respiratoire qui s’accompagne de symptômes physiques, notamment une respiration rapide, des palpitations, des sueurs et des étourdissements causant la panique. La peur intéroceptive accentue ces symptômes.

11.11 Imagerie cérébrale et troubles anxieux

11.11.1 INTRODUCTION

L’imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) à ultra-haute résolution utilisée dans les recherches en neurosciences cognitives permet d’étudier les changements de flux sanguin dans le cerveau avec un niveau de résolution spatiale infra-millimétrique (jusqu’à 0,2 mm). Ce nouveau champ de recherche tente d’expliquer différents phénomènes cliniques, cognitifs et comportementaux par des modifications ou perturbations des structures et connexions cérébrales. L’étude des troubles anxieux a grandement bénéficié de ces recherches qui se sont efforcées d’évaluer le lien entre l’activité des structures cérébrales qu’il est maintenant possible d’identifier avec précision et les comportements observés cliniquement, soit l’anticipation, les comportements d’évitement excessifs et persistants des menaces perçues, les inquiétudes, la peur et l’anxiété excessive (Craske *et al.*, 2017).

Ces études en neuroimagerie fournissent des informations sur les corrélats²¹³ neuronaux qui coordonnent les réponses sensorielles, émotionnelles et cognitives aux menaces. La plupart des études utilisent de manière concomitante des mesures de l'excitation psychophysologique (réponse de conductance cutanée, rythme cardiaque, respiratoire) et des tests psychométriques de mesure de l'anxiété chez les participants.

11.11.2 ANTICIPATION ANXIEUSE

Plusieurs recherches ont porté sur les structures activées par l'anticipation d'événements aversifs. L'anticipation est un élément clé de l'anxiété et joue un rôle important dans les réactions des sujets SCM. Les signaux et le contexte précédant des événements aversifs pour les sujets SCM leur servent, en effet, à anticiper un danger potentiel imminent pouvant engendrer des effets indésirables sur leur santé. D'une part, l'anticipation des menaces peut être adaptative et permettre des ajustements comportementaux, émotionnels et physiologiques en vue de la réponse ou de la prévention des résultats indésirables. D'autre part, elle peut aussi devenir excessive et dysfonctionnelle dans diverses psychopathologies comme le trouble d'anxiété généralisée et la SCM.

Nitschke *et al.* (2006) ont évalué chez 21 volontaires sains le chevauchement et la divergence dans l'activation neuronale lors de l'anticipation et de l'exposition au hasard à des images aversives (21) et neutres (21) précédées d'un signal visuel. Cette étude a révélé que cinq zones cérébrales clés étaient activées non seulement pendant que les sujets voyaient des stimuli visuels aversifs, mais aussi en les anticipant. Ces zones activées, à la fois par l'anticipation d'être exposé et au moment de l'exposition, des images aversives étaient l'amygdale dorsale, l'insula antérieure, le cortex cingulaire antérieur dorsal (CCAd), le cortex préfrontal dorsolatéral droit (CPFdl) et le cortex orbitofrontal postérieur droit (COFpd). Selon les auteurs, ces résultats sont en accord avec la théorie du conditionnement à l'effet qu'un signal d'avertissement en vient à représenter le stimulus aversif qui le suit car ils activent tous les deux les mêmes zones cérébrales. Ces résultats sont cohérents avec l'hypothèse qu'il existe un système qui régit les deux processus (Nitschke *et al.*, 2006). La préparation à faire face à des stimuli aversifs imminents améliore la capacité de réagir de manière adaptative en recrutant certaines des mêmes zones qui sont activées par l'événement réel. De plus, une humeur négative est associée à une forte activation du CPFdl lors de l'anticipation d'événements aversifs.

Simmons *et al.* (2004) ont quant à eux fait cette évaluation en présentant des images aversives d'araignées et de serpents pendant une tâche de concentration qu'effectuaient 28 volontaires sains. Des sons de différentes fréquences servaient d'indication de la survenue d'images aversives de 4 à 6 secondes plus tard. Les zones activées mises en évidence dans cette étude sont l'insula antérieure (INa), le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFdl) et le gyrus parahippocampique (Simmons *et al.*, 2004). Ces résultats indiquent que les circuits neuronaux communs sont impliqués dans l'anticipation des stimuli physiques affectifs et nocifs aversifs et que l'insula antérieure est une structure clé pour anticiper les stimuli émotionnellement aversifs et physiquement douloureux.

Carlson *et al.* (2011) ont vérifié si les sentiments d'anticipation anxieuse étaient associés à la réponse d'anticipation dans l'insula et l'amygdale et si la mesure de l'anxiété de trait des participants était prédictive de cette réponse. Les participants (35) préalablement évalués pour le trait d'anxiété (STAI²¹⁴) ont effectué une tâche d'anticipation auditive consistant en 20 essais/blocs de 16 s d'anticipation : 10 aversifs (son de 100 dB) et 10 neutres (55 dB) précédés d'un signal visuel (X rouge et O bleu) au début du bloc d'anticipation. L'évaluation de l'anxiété ressentie se faisait entre chaque

²¹³ Les corrélats neuronaux sont des processus qui surviennent dans les circuits du cerveau lors d'une expérience consciente particulière.

²¹⁴ STAI : *State and Trait Anxiety Inventory*.

essai. Les sentiments d’anxiété des participants étaient positivement associés à l’activation de l’insula antérieure droite lors de l’anticipation des sons aversifs et neutres. L’amygdale droite et l’insula bilatérale étaient aussi activées pendant les périodes d’anticipation auditive anxiogène. De plus, l’activation était positivement associée à des différences individuelles pour le trait d’anxiété. Les auteurs concluent que ces résultats suggèrent qu’il y a un réseau amygdalo-insulaire pour l’anticipation des événements négatifs et que l’activité dans ce réseau est relativement élevée chez les individus très anxieux lors de l’anticipation auditive aversive (Carlson *et al.*, 2011).

Des chocs électriques sur la main ont été utilisés par Chua *et al.* (1999) lors d’une étude d’imagerie avec le PET scan. Préalablement évalués pour le trait d’anxiété au moyen d’un questionnaire (STAI¹¹), les 10 volontaires devaient effectuer une tâche d’apprentissage moteur comme distraction de l’anxiété. Par la suite, un indice contextuel indiquait la possibilité de recevoir des chocs au hasard (écran rouge) ou non (écran bleu). L’anxiété d’anticipation induite par l’attente de chocs électriques est associée à une activité neuronale accrue de l’insula gauche, du cortex cingulaire antérieur gauche et du cortex orbitofrontal gauche, toutes des structures paralimbiques. En utilisant les scores du STAI comme covariable d’intérêt, des corrélations significatives ont été observées entre le débit sanguin régional dans ces structures. Les auteurs concluent que le chevauchement de ces résultats avec des études antérieures de neuroimagerie des troubles anxieux est significatif et suggère une voie commune dans la neuroanatomie fonctionnelle de l’anxiété pathologique et l’expérience de l’anxiété anticipative chez les sujets normaux (Chua *et al.*, 1999).

Les individus ayant un trait d’anxiété (personnalité anxieuse) présentent un recrutement perturbé des circuits servant à la régulation de la peur lors d’expériences susceptibles de provoquer ceux eux des réactions de peur soutenues. En effet, les participants ayant des scores élevés pour le trait d’anxiété ont montré une augmentation moindre de la connectivité entre le cortex préfrontal (CPF) et l’amygdale ventromédiale pendant les périodes de sécurité et d’anticipation d’un choc. Simultanément, des niveaux inférieurs d’anxiété induite étaient liés à une augmentation plus importante de la connectivité dorsolatérale du CPF et l’insula antérieure pendant l’anticipation du choc. Ces résultats suggèrent que les réseaux CPF ventromédian -amygdale et le dorsolatéral CPF-insula pourraient tous deux contribuer à la régulation des réponses de peur soutenues, leur recrutement variant indépendamment d’un participant à l’autre en relation avec le trait d’anxiété (Bijsterbosch *et al.*, 2015). Par ailleurs les résultats obtenus par Geng *et al.* (2018) indiquent que, lors de l’anticipation d’une menace incertaine, les individus anxieux ont montré des activations et une connectivité fonctionnelle altérées dans des zones cérébrales largement distribuées, ce qui peut être essentiel pour une perception, une estimation et des réactions émotionnelles anormales lors de l’anticipation d’une menace incertaine (Geng *et al.*, 2018).

Selon Samanez-Larkin *et al.* (2008), la détection et l’évitement des menaces sont sans doute les compétences de survie les plus élémentaires. Chez l’humain, l’apprentissage de l’évitement est nécessaire non seulement pour assurer sa survie face aux menaces fondamentales (prédateurs, aliments avariés), mais aussi pour promouvoir des réponses optimales à des menaces plus abstraites dans les domaines sociaux (ennemis) et économiques (investissements risqués). Selon eux, bien que la capacité d’anticiper et d’éviter le danger soit essentielle à la survie, une anxiété d’anticipation excessive peut contribuer à la psychopathologie. Dans cette étude, Samanez-Larkin *et al.* (2008) ont cherché à vérifier si les différences individuelles de sensibilité de l’insula pouvaient prédire la capacité des participants à apprendre à éviter les stimuli aversifs, ici des pertes monétaires. Lors de l’exécution de la tâche sur un écran d’ordinateur, les 23 participants ont été informés que leur objectif était de gagner autant d’argent que possible, et ils ont ensuite été payés le montant d’argent qu’ils avaient gagné. Les résultats ont révélé une association significative entre l’activation dans l’insula antérieure droite pendant l’anticipation de la perte et l’apprentissage ultérieur de l’évitement de la

perte. De plus, la réactivité de l'insula aux pertes anticipées prédisait la capacité des participants à apprendre à éviter les pertes (mais pas à approcher les gains) dans un test comportemental plusieurs mois plus tard. Ces résultats suggèrent qu'un signal de prédiction de perte qui génère une anxiété accrue peut favoriser un comportement d'évitement et qu'un marqueur endophénotypique neuronal de l'expérience affective de l'anxiété peut également favoriser l'apprentissage par évitement (Samanez-Larkin *et al.*, 2008).

L'anxiété anticipative exagérée lors de l'attente de situations liées à la performance est une caractéristique importante de la psychopathologie du trouble d'anxiété sociale (TAS). La base neuronale de l'anxiété d'anticipation dans le TAS n'ayant pas été étudiée dans des études contrôlées, Boehme *et al.* (2013) ont utilisé l'IRMf pour comparer l'activité des structures neuronales de 17 patients souffrant du TAS et de 17 sujets témoins sains lors de l'anticipation de la prise de parole en public. Pendant l'anticipation d'un discours, comparativement aux témoins, les patients TAS avaient une activation accrue de l'insula et une activation réduite du striatum ventral. De plus, une activation de l'amygdale chez les patients TAS au cours de la première moitié de la phase d'anticipation pendant le discours a été observée. Enfin, l'importance de l'anxiété anticipative des patients TAS était corrélée négativement à l'activation du striatum ventral. Selon Boehme *et al.* (2013), cela suggère une association entre la fonction d'incitation, la motivation et l'anxiété d'anticipation lorsque les patients TAS s'attendent à une situation de performance. Même les sujets souffrant d'un trouble d'anxiété sociale ne pouvaient éviter la prestation en public. Ce qui explique l'inactivation du striatum ventral. Cette structure est activée lorsque la personne ressent une récompense en évitant la situation qui lui est anxiogène. Ici, elle savait qu'elle ne pouvait l'éviter selon le protocole de l'étude.

11.11.3 ANTICIPATION DE LA DOULEUR

D'autres chercheurs ont plutôt utilisé des stimuli physiques douloureux (thermiques, électriques) pour étudier les schémas d'activation neuronale associés à la douleur aiguë et à son anticipation. Ploghaus (1999) a exposé 12 volontaires à des stimuli thermiques chaud-douloureux et tiède-non douloureux sur la main. Des lumières colorées signalaient à l'avance les deux types de stimuli, et il a été possible de démontrer que les substrats neuronaux de la douleur et son anticipation peuvent être discriminés par l'activation de régions cérébrales distinctes. En effet, le cortex cingulaire antérieur caudal, l'insula médian et le cervelet antérieur ont été activés par la douleur (régions douloureuses), alors que l'anticipation de subir de la douleur activait le cortex frontal médian antérieur, l'insula antérieure et le cervelet postérieur (régions d'anticipation). L'activation des régions d'anticipation ne se produisait qu'au début de la présentation de la lumière colorée annonciatrice du stimulus douloureux et augmentait avec le nombre de répétitions à ce stimulus, donc de l'apprentissage (Ploghaus, 1999).

11.11.4 CONDITIONNEMENT CONTEXTUEL AVERSIF

D’autres études ont plutôt porté sur le conditionnement contextuel de la peur. Le conditionnement contextuel se produit lorsque des événements aversifs surviennent sans être signalés par un SC discret. Dans de telles situations, les indices de contexte sont les meilleurs prédicteurs de la survenue de l’événement aversif et l’environnement, physique ou interne, dans lequel le conditionnement a lieu devient aversif et suscite une réaction de peur (Marschner *et al.*, 2008). En plus du schéma d’activation lié à l’anxiété d’anticipation (activation du cortex cingulaire antérieur - CCA- et de l’insula), les recherches montrent que le conditionnement contextuel aversif chez l’humain active l’hippocampe, l’amygdale et plusieurs autres régions du cerveau, corticales et sous-corticales, y compris le cortex orbitofrontal (Alvarez *et al.*, 2008; Chua *et al.*, 1999; Gerdes, 2010; Marschner *et al.*, 2008). L’hippocampe et l’amygdale sont tous les deux importants dans l’apprentissage contextuel de la peur (phase d’acquisition) : l’hippocampe mémorise les indices aversifs que la personne associe au contexte, alors que l’amygdale est surtout impliquée dans le traitement des stimuli désagréables avec des activations plus fortes en réponse à des stimuli plus excitants. (Alvarez *et al.*, 2011; Marschner *et al.*, 2008). Quant au cortex orbitofrontal, il reçoit des informations contextuelles captées par ses sens durant cette expérience et les associe consciemment aux indices aversifs (la menace potentielle) déjà mémorisés dans l’hippocampe. Ce qui permet de juger de l’importance de la menace d’être exposé à l’élément aversif dans ce contexte et de décider de l’action à prendre pour y faire face (Alvarez *et al.*, 2008).

Dans ce domaine de recherche, l’utilisation de la réalité virtuelle permet désormais aux chercheurs de « placer » les participants humains dans différents environnements réalistes tout en maintenant un contrôle expérimental. La technologie de réalité virtuelle peut être utilisée pour optimiser les stimuli contextuels et augmenter les chances que le conditionnement contextuel active et permette la détection des systèmes d’apprentissage contextuel dans le cerveau, ce qui en fait un outil important pour l’étude des neurosciences cognitives (Kroes *et al.*, 2017).

11.11.5 IMPRÉVISIBILITÉ ET PRÉVISIBILITÉ DE LA MENACE

L’imprévisibilité d’une menace est une caractéristique anxiogène bien démontrée en clinique (voir la section 11.9.3. Le conditionnement contextuel de la peur a aussi permis l’étude de l’impact de l’imprévisibilité et de la prévisibilité des menaces. Il a été observé que seule une menace imprévisible produisait une activité soutenue dans une région du cerveau antérieur correspondant au noyau du lit de la strie terminale (BNST) de même que dans l’insula antérieure et dans un réseau cortical frontopariétal associé à l’hypervigilance (Alvarez *et al.*, 2011; Carlsson *et al.*, 2006; Chua *et al.*, 1999; Somerville *et al.*, 2010). Ceci, et de manière analogue aux résultats observés chez les rongeurs, le BNST était actif dans des conditions de menace imprévisible (« anxiété »), mais pas dans des conditions prévisibles de menace (« peur »), tandis que l’amygdale a montré le modèle opposé — l’amygdale était active dans des conditions de menace prévisibles, mais pas des conditions de menace imprévisibles — suggérant une dissociation neuronale chez l’homme semblable à celle observée chez les rongeurs (Waddell *et al.*, 2006; Walker *et al.*, 2003). Des preuves préliminaires relient également la fonction BNST à l’anxiété chez les primates non humains (Fox *et al.*, 2008; Kalin *et al.*, 2005).

L’activation du BNST aide à détecter une menace potentielle et à maintenir l’hypervigilance jusqu’à la survenue de la menace ou la résolution de la situation. L’amygdale, quant à elle, réagit préférentiellement à la présence réelle d’un stimulus aversif et médie la réponse instantanée en cas de danger aigu. Des chercheurs soutiennent que le BNST est impliqué dans l’organisation des réponses à la peur provoquée par des stimuli qui prédisent mal le moment où le danger se produit,

peu importe la durée, la modalité ou la complexité de ces stimuli, sous-tendant ainsi des états d'anticipation ou d'hypervigilance persistants, ce qui engendre des sentiments d'anxiété, étant donné que le danger pourrait survenir à tout moment (Alvarez *et al.*, 2011; Goode *et al.*, 2019; Goode et Maren, 2017; Shankman *et al.*, 2014; Somerville *et al.*, 2013). Somerville *et al.* (2010) ont montré que le BNST et l'insula surveillent en permanence les changements du niveau de menace environnementale et entretiennent des processus d'hypervigilance chez les individus plus anxieux. Quant à l'insula antérieure, son activité est aussi particulièrement accrue lors de l'anticipation soutenue d'événements aversifs imprévisibles par rapport à l'anticipation transitoire d'événements aversifs prévisibles (Alvarez *et al.*, 2011; Carlsson *et al.*, 2006; Grupe *et al.*, 2013; Shankman *et al.*, 2014; Somerville *et al.*, 2013).

Dans une étude d'IRMf sur le BNST réalisée chez des sujets en santé, 19 participants devaient évaluer le risque de scénarios ayant un potentiel de préjudice élevé ou faible (ex. : paralysie ou un orteil heurté). Lors de l'évaluation de scénarios de fort préjudice par rapport aux scénarios de faible préjudice, l'activité du BNST a été élevée, ce qui donne à penser que le BNST est engagé lorsqu'il s'agit d'imaginer une menace potentielle, en particulier lorsque les conséquences de ces menaces sont graves (Coaster *et al.*, 2011).

Dans une étude d'IRMf, Yassa *et al.* (2012) voulaient vérifier si, en situation d'incertitude, l'activité de l'amygdale (AMG) et celle du BNST de sujets souffrant d'un trouble d'anxiété généralisée (TAG) était différente de celle mesurée chez des sujets témoins en santé dans les activités de forte incertitude. En introduction, les auteurs écrivaient que le TAG était un trouble psychiatrique courant caractérisé par une inquiétude ou une anxiété constante concernant les activités et les événements de la vie quotidienne. Ils ajoutaient qu'ils pensaient que la neurobiologie de cette maladie impliquait un large réseau cortical et sous-cortical qui comprend, mais sans s'y limiter, l'amygdale et le noyau du lit de la strie terminale (BNST). Dans cette étude, ils ont exposé les 15 patients atteints de TAG sans médication et 15 témoins non anxieux à un jeu de hasard où l'une des conditions impliquait une perte monétaire non contingente. Cette condition de forte incertitude visait à susciter une réponse stressante et une anxiété soutenue. L'activité BOLD dans l'AMG et le BNST a été mesurée pendant l'exécution de cette tâche. Par rapport aux témoins, les patients atteints de TAG présentaient une activité réduite dans l'amygdale et une activité accrue dans le BNST. La conductance cutanée était aussi mesurée durant l'étude. Un effet précoce de la conductance a été observé chez les patients TAG au moment où ils montraient une excitation plus élevée que les témoins à la fin des blocs de tâches. Sur la base de ces résultats, les auteurs ont émis l'hypothèse que les patients atteints de TAG désengagent l'amygdale en réponse au stress aigu plus tôt que les témoins non anxieux, ce qui permettait au BNST de maintenir une réponse plus soutenue.

En 2010, Paulus et Stein ont publié une revue de la littérature sur le rôle de l'insula dans l'anxiété. Ils indiquaient que l'activation insulaire chronique diffère entre les individus, et elle a été proposée comme marqueur endophénotypique de la prédisposition à l'inquiétude (Paulus et Stein, 2006). Une sensibilité insulaire altérée a été observée dans plusieurs populations cliniques souffrant de troubles anxieux, y compris la phobie simple, la phobie spécifique, la phobie sociale, le trouble de stress post-traumatique, le trouble obsessionnel-compulsif, le trouble panique et le trouble d'anxiété généralisée (Paulus et Stein, 2006). Pour eux, le rôle de l'insula dans le maintien des états d'excitation anxieuse correspond bien à son rôle proposé en tant qu'intégrateur d'informations internes sur l'état corporel soutenant la régulation physiologique (ex. : augmentation du rythme cardiaque et de la respiration, transpiration, agitation) associée à l'anxiété (Somerville *et al.*, 2013). Selon Paulus et Stein (2006, 2010), l'insula postérieure fournit des signaux intéroceptifs topographiques et propres à la modalité de la menace au cortex insulaire antérieur pour l'intégration. Ainsi, l'insula antérieure a accès à une représentation multidimensionnelle et à une intégration de l'état de ressenti actuel et éventuellement

anticipé (Paulus et Stein, 2006) et est importante pour la capacité à être conscient de soi-même et de l’environnement (Craig, 2010; Critchley *et al.*, 2002, 2004). Ceci permet aussi qu’un stimulus externe puisse être jugé comme agréable ou désagréable, selon les signaux intéroceptifs perçus au même moment. À la fin de leur revue de la littérature, Paulus et Stein (2010) concluaient que la dépression et l’anxiété sont des états intéroceptifs modifiés par des états de croyance prédictifs auto-référentiels fortement amplifiés et qu’une caractéristique commune à tous les troubles anxieux est l’évitement de la survenue future d’un événement, d’un objet ou d’un contexte associé antérieurement à une expérience effrayante telle l’exacerbation des symptômes d’anxiété.

Il est aussi intéressant de mentionner que des méta-analyses ont permis de montrer qu’une fois acquises, les réponses de peur au contexte semblent plus résistantes à l’extinction chez les patients souffrant de troubles anxieux que chez les témoins (Duits *et al.*, 2015; Lissek *et al.*, 2005).

11.11.6 GÉNÉRALISATION DE LA PEUR

Déjà en 1920, Watson et Morgan avaient montré que la peur pouvait « se transférer » à des objets similaires à celui utilisé pour produire le conditionnement. Cette généralisation de la peur conditionnée est une caractéristique déterminante des troubles anxieux, la peur devenant excessive et sans restriction et s’étendant à toute une classe d’objets, de personnes et de situations (American Psychiatric Association, 2013; Craske *et al.*, 2017; Duits *et al.*, 2015). Récemment, des chercheurs se sont donc intéressés aux processus de généralisation dans le conditionnement contextuel de la peur. La généralisation de la peur conditionnée se produit lorsque les participants sains généralisent une anxiété conditionnée à un nouveau contexte qui n’a pas été associé à l’événement aversif, mais qui partage certaines propriétés physiques avec le contexte aversif. Le transfert de peur suite à un épisode d’apprentissage peut être utile pour prévenir des préjudices sévères qui pourraient être causés par d’autres indices ayant un potentiel élevé de risque. Cependant, une surgénéralisation de la peur peut avoir des conséquences inadaptées. Une telle surgénéralisation aux stimuli inoffensifs est caractéristique de l’anxiété clinique (Dunsmoor *et al.*, 2011). Les personnes souffrant de troubles anxieux sont également plus sensibles aux menaces imprévisibles que les personnes en santé (Grillon *et al.*, 2008) et présentent également une discrimination altérée entre les stimuli associés à la menace et à la sécurité (Lissek *et al.*, 2005), ce qui les rend moins capables d’identifier la sécurité (Lissek *et al.*, 2014).

Dans une des premières études en IRMf sur la généralisation de la peur, Dunsmoor *et al.* (2011) ont montré que les régions impliquées dans l’acquisition de la peur soutiennent la généralisation de la peur à des stimuli similaires à une menace apprise, mais dont la valeur d’intensité de la peur varie. L’activité cérébrale liée à la généralisation de la peur basée sur l’intensité a été observée dans le cortex striatum, l’insula, le thalamus/substance grise périaqueducule et le cortex cingulaire antérieur sous génual (CCAsg). L’expression psychophysiologique de la peur généralisée était en corrélation avec l’activité de l’amygdale, et la connectivité entre l’amygdale et le cortex visuel extrastrié (aire 19) était corrélée aux différences individuelles dans la mesure du trait d’anxiété déterminée par questionnaires. Cette surgénéralisation de la peur aux stimuli inoffensifs est souvent un symptôme d’anxiété clinique (Dunsmoor *et al.*, 2011).

Dymond *et al.* (2015) ont passé en revue la recherche empirique comportementale et en neuroimagerie existante sur la généralisation perceptuelle et non perceptuelle (conceptuelle et symbolique) de la peur et de l’évitement chez les humains en bonne santé et les patients souffrant de troubles anxieux. Une généralisation excessive a été observée dans plusieurs groupes cliniques, dont le trouble panique et le trouble d’anxiété généralisée. Dans l’ensemble, les études analysées suggèrent que la généralisation de la peur active des neurocircuits similaires impliqués dans

l'acquisition et l'expression de la peur conditionnée (par exemple, l'insula et l'ACC) et sa régulation (ex. : le cortex préfrontal ventromédian – vmPFC). Ces résultats sont généralement conformes au modèle neurobiologique de généralisation de la peur proposé par LeDoux (1996) et précisé par Lissek (2012) et Lissek *et al.* (2014), qui intègre une hypothèse à double voie d'apprentissage et d'expression de la peur centrée sur l'amygdale.

11.11.7 DIFFÉRENCES SELON LE SEXE

Les recherches chez l'animal ont démontré des différences dans l'activation de l'amygdale selon le sexe lors de situation de stress et de peur. De plus, il existe un chevauchement significatif entre les structures impliquées dans la réponse de stress et celles impliquées dans les réponses de peur et d'anxiété, par exemple le cortex préfrontal médian, l'insula, l'amygdale, l'hippocampe et le BNST (Baran *et al.*, 2009; Shin et Liberzon, 2010).

En conformité avec les études animales, les mêmes observations ont été faites chez l'humain, c'est-à-dire que les réactions neuronales de peur sont modulées de manière différentielle chez les hommes et les femmes au niveau de l'amygdale (Dickie et Armony, 2008). En plus de ces différences fonctionnelles dans la réponse de l'amygdale, l'amygdale chez les hommes et les femmes diffère en termes de structure (taille) et d'aspects du développement cérébral. Il est probable que ces différences structurelles et développementales soutiennent les différences fonctionnelles observées dans les études de neuroimagerie (Dickie et Armony, 2008; Goldstein *et al.*, 2001; Hamann, 2005). Ces régions du cerveau qui présentent un dysmorphisme sexuel ont également tendance à être les mêmes régions qui contiennent des concentrations élevées de récepteurs d'hormones sexuelles ce qui suggère que les hormones mâles et femelles jouent un rôle dans la détermination de la taille de régions spécifiques du cerveau telles que l'amygdale pendant son développement. (Goldstein *et al.*, 2001).

Dickie et Armony (2008) ont montré une interaction du trait d'anxiété et du sexe dans les réponses de l'amygdale aux stimuli émotionnels lorsque des participants, précédemment évalués pour le trait d'anxiété, ont regardé une série d'images composites de visages/scènes superposées (contenant des visages effrayés ou neutres) et ont été chargés d'attirer l'attention sur le visage ou le contenu de la scène (tâche demandant de l'attention). Les chercheurs ont observé une interaction entre le sexe et le trait d'anxiété dans les réponses de l'amygdale aux visages effrayés en fonction de l'attention. Chez les femmes, un trait d'anxiété plus élevé était associé à une réponse de l'amygdale plus forte aux visages effrayés. Cette relation n'était pas présente chez les hommes. Le sexe peut également exercer des influences modulatrices sur la relation entre l'activité de l'amygdale et les niveaux d'anxiété ressentis (Dickie et Armony, 2008).

Les différences sexuelles dans la réponse de l'amygdale ont été citées par plusieurs auteurs comme un facteur potentiellement important qui pourrait expliquer pourquoi certains troubles psychologiques, comme les troubles anxieux et la dépression, ont une plus grande prévalence chez les femmes que chez les hommes (Davidson *et al.*, 2002 – chapitres 3 et 10 de ce document).

11.11.8 INTOLÉRANCES ENVIRONNEMENTALES IDIOPATHIQUES (IEI)

Plus spécifiquement, d'autres chercheurs ont voulu vérifier si, lors d'expositions répétées à des stimuli chimiosensoriels, les personnes atteintes d'IEI présentaient des schémas d'activation cérébrale similaires à ceux du trouble anxieux et du conditionnement de la peur. Une étude de Rosén (2011) montre qu'en comparaison avec un groupe témoin, les sujets avec IEI ont présenté une activation accrue dans l'amygdale, l'insula, le cortex cingulaire antérieur dorsal (CCAd) et le cortex préfrontal dorsal (CPFd) pendant une exposition au CO₂ à une concentration suffisante pour

provoquer une sensation de dyspnée. De plus, ils ont montré une diminution de l'activation du cortex préfrontal médian. Ces schémas d'activation des personnes atteintes d'IEI sont semblables à ceux couramment observés dans l'anxiété et la peur et impliquent un traitement émotionnel négatif dans l'IEI qui est similaire à ce que l'on observe dans les troubles anxieux (Rosén, 2011).

Dans l'étude d'Hillert *et al.* (2007), à l'état de base dans le cortex cingulaire antérieur (CCA), une légère différence d'activité a été observée en faveur des SCM à l'imagerie par rapport au groupe témoin. Durant l'exposition aux odeurs de vanilline et aux odeurs de l'odeur des phéromones sexuelles, les sujets SCM montraient une augmentation de l'activité du cortex cingulaire antérieur (CCA) par rapport au niveau mesuré pendant l'inhalation à l'air ambiant au cours de la séance d'exposition. Avec l'exposition à l'acétone, un odorant bimodal, comme attendu, à cause de l'activation du nerf trijumeau, la partie dorsale du cortex cingulaire antérieur (dCCA), le cervelet, le thalamus et l'hypothalamus ainsi que le tronc cérébral inférieur étaient activés dans les deux groupes par rapport au niveau de base. Il faut préciser que dans cette expérience les niveaux d'exposition étaient très faibles, juste au niveau du seuil de détection de participants.

Par ailleurs, dans l'étude d'Orriols *et al.* (2009) 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 indiquaient 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.

À cet égard, l'étude de Landgrebe *et al.* (2008), avec des patients sensibles aux champs électromagnétiques (IEI-CEM), est des plus intéressantes. Tout d'abord, elle montre que les symptômes apparaissent à la suite d'expositions fictives aux radiations des faux téléphones portables. Ensuite, il y a eu une activité accrue dans les mêmes zones cérébrales que la stimulation nociceptive réelle, soit le cortex cingulaire antérieur (CCA) bilatéral et le cortex préfrontal latéral. Selon les auteurs de l'étude, cette observation est cohérente avec une interprétation selon laquelle l'IEI reflète une meilleure réponse aux déclencheurs environnementaux, basée sur les attentes suscitées par les indices contextuels et le sens que les stimuli ont acquis chez ces sujets qui se déclarent hypersensibles aux CEM.

11.11.9 COMMENTAIRES SUR L'IMAGERIE

Malgré une grande variété de techniques d'imagerie cérébrale et même si elles se servent des protocoles de recherche variés, ces études permettent de constater que les schémas d'activation couramment observés dans l'anxiété, la peur et l'anticipation sont les mêmes que ceux des sujets SCM lors d'une exposition à des odorants soit : amygdale, insula, cortex cingulaire antérieur dorsal droit – CCAd, cortex préfrontal dorsal – CPFd, et cortex orbitofrontal postérieur droit – COFp (Rosén et Claeson, 2011). De plus, l'ensemble des études montre généralement des différences entre les groupes de patients et les témoins en bonne santé dans l'activité des zones cérébrales activées dans la modulation de la réponse aux stimuli dans la peur et l'anxiété chronique. L'approche de l'imagerie peut donc contribuer grandement à comprendre les réponses humaines aux situations aversives, et, plus précisément, à explorer les fondements neuronaux de la défense et l'apparition des troubles anxieux.

Pour ce qui est des sujets des études pour les SCM, comparativement aux sujets de l'étude de Hillert *et al.* (2007), il est probable que les participants à l'étude d'Orriols *et al.* (2009) étaient beaucoup plus malades. 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 cette étude, 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.* (2007) où les sujets n'ont été exposés qu'à 4 odorants et à des concentrations se trouvant justes au-dessus du seuil de détection pendant 60 secondes. En revanche, dans l'étude d'Orriols *et al.* (2009), la durée de l'exposition variait 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 : Hillert *et al.* (2007) et Orriols *et al.* (2009). Dans l'étude d'Orriols *et al.*, les substances chimiques employées étaient familières aux sujets SCM et le protocole utilisé 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).

11.12 Mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent les troubles reliés au stress chronique et à l'anxiété chronique

La peur et l'anxiété sont des réponses adaptatives, mais, si elles sont mal régulées, elles deviennent biologiquement et socialement inadaptées. Ces états émotionnels dérégulés se manifestent dans une grande variété de conditions psychiatriques et neurologiques. Les manifestations cliniques donnent peu d'indications sur les causes sous-jacentes qui sont déterminées par de multiples facteurs psychologiques et biologiques. Pour aller au-delà des comportements observables cliniquement et commencer à comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine de de l'anxiété chronique et des troubles de l'humeur, il était nécessaire d'identifier les substrats neuronaux associés aux processus psychologiques qui sont devenus dérégulés.

La science a démontré que les mammifères, incluant l'humain, possèdent un système de survie remarquable dont la fonction première est le maintien de l'équilibre biologique devant les aléas des environnements externes et internes. Ce système comprend tous les mécanismes biologiques qui répondent aux besoins primaires détectés par des capteurs intéroceptifs tels que la soif et la faim, et ceux qui gouvernent le fonctionnement du système de récompense répondant à la recherche de gratification ou de plaisir et du système de défense contre toute menace externe à la santé, au bien-être et à l'intégrité physique. Ces deux derniers systèmes répondent à des stimuli détectés par les sens qui sont en fait des capteurs somatosensoriels externes surveillant l'environnement.

Précédemment, les auteurs du présent rapport se sont efforcés de chercher à comprendre comment l'humain détecte les menaces qui induisent les états émotionnels de peur et d'anxiété et y réagit, autrement dit, ils ont tenté de comprendre le système de défense de l'organisme humain, sa composition et son fonctionnement de même que le rôle joué par les structures qui le composent. Heureusement, la majorité des chercheurs qui ont contribué au développement des connaissances actuelles se sont efforcés d'identifier les perturbations des structures du système de défense, qui conduisent au développement d'une anxiété pathologique commune aux divers troubles anxieux. L'objectif général de ces recherches était d'établir un lien entre les perturbations ou dérèglements du fonctionnement normal de ce système de défense et les présentations cliniques des personnes qui souffrent d'autres IEL comme le syndrome de fatigue chronique (SFC), la fibromyalgie (FM), le syndrome de stress post-traumatique (SSPT), l'électrosensibilité, 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 pour éventuellement découvrir des pistes de traitements efficaces pour ces syndromes et maladies.

Dans la présente section, un résumé des mécanismes physiopathologiques associés aux troubles anxieux les plus étudiés et les mieux compris est présenté.

11.12.1 TROUBLES ASSOCIÉS AU CONDITIONNEMENT DE LA PEUR

Le conditionnement contextuel de la peur (CCP) est un phénomène naturel dans lequel un contexte particulier peut devenir pathologique dans certaines circonstances. Ceci se produit généralement lorsqu’un objet conditionné qui était a priori inoffensif devient aversif une fois conditionné. Il a été démontré que la persistance et l’intrusion de souvenirs d’expériences perçues comme étant effrayantes sont assez fréquentes et peuvent conduire à des conditions pathogènes telles que l’anxiété chronique et les phobies. Chez ces personnes, la généralisation du conditionnement à des indices et contextes similaires aux premiers indices ou aux situations ayant conduit à ces états de peur est fréquente. Ces problèmes se trouvent dans plusieurs pathologies telles que les phobies et le syndrome de stress post-traumatique. Ce mécanisme a été expliqué en détail à la sous-section 11.9.3 (voir également Dymond *et al.*, 2015; Maren, 2001; Mineka et Oehlberg, 2008; Orsini et Maren, 2012).

11.12.2 PERTURBATIONS DES SYSTÈMES SÉROTONINERGIQUE ET ENDOCRINIEN

Ces deux systèmes sont en réalité des sous-systèmes du système de défense. L’analyse des figures 6, 7 et 8 a bien fait ressortir l’existence de multiples interconnexions neuroanatomiques et endocriniennes directes et indirectes entre les structures corticales (principalement le cortex préfrontal) et sous-corticales (structures du système limbique et du mésencéphale et l’axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien - axe HHS). Effectivement, ces interconnexions se font par de multiples circuits neurologiques impliquant divers types de neurotransmetteurs émis par différents types de neurones qui composent ces structures. Le système de défense est composé de sous-circuits de structures qui communiquent entre elles au moyen de neurones émetteurs de neurotransmetteurs spécifiques : un système sérotoninergique, un système noradrénergique et un système dopaminergique. Il existe même des sous-systèmes sérotoninergiques différenciés par le type de récepteurs, qui se lie à la sérotonine (5-HT). Toutefois, à l’intérieur d’une même structure, un neurone d’un autre type (par exemple un neurone émetteur d’acétylcholine, de glutamate, de GABA ou de CRF) peut faire synapse avec un neurone qui appartient au circuit sérotoninergique. Une dérégulation du fonctionnement d’un de ces circuits peut entraîner un dysfonctionnement du système de défense.

Le système sérotoninergique, qui a été le plus étudié, est le circuit qui regroupe des structures possédant des neurones avec des récepteurs de type 5-HT_{1A}. Ce circuit intervenant largement dans la régulation de l’humeur, il est associé au bon fonctionnement de la relation entre le stress et l’anxiété. Le récepteur 5-HT_{1A} est reconnu comme le principal modulateur de l’anxiété sous ses formes physiologiques et adaptatives (Altieri *et al.*, 2013; Popova et Naumenko, 2013). Il joue également un rôle important dans la dépression (Savitz *et al.*, 2009).

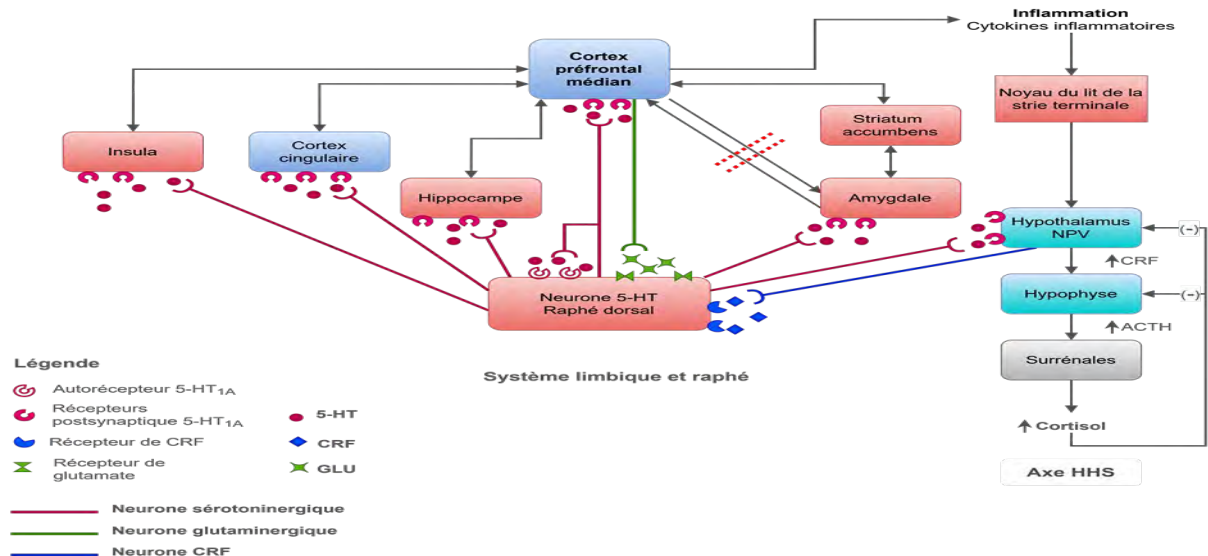
Les récepteurs 5-HT_{1A} sont les plus largement distribués de tous les récepteurs 5-HT. Dans le système nerveux central, ces récepteurs sont présents en haute densité dans le cortex cérébral, l’hippocampe, le septum, l’amygdale, l’hippocampe, l’insula, le cortex cingulaire et le noyau raphé, mais ils ont également été trouvés en petites quantités dans les noyaux gris centraux (noyaux caudé,

pallidum) et le thalamus (el Mestikawy *et al.*, 1991). Cependant, ils peuvent également être trouvés dans le plexus mésentérique et l'ensemble du tractus gastro-intestinal.

Dans le cerveau, les récepteurs 5-HT_{1A} agissent à la fois comme autorécepteurs et comme récepteurs postsynaptiques. Ils sont impliqués dans l'inhibition du relâchement de neurotransmetteurs des neurones postsynaptiques, la régulation de la production d'ACTH par l'hypothalamus et la régulation du comportement de l'humeur, du sommeil et de l'alimentation (Wang *et al.*, 2009).

La figure 8 présente de façon schématique les principaux liens existants dans ce circuit. Il relie le cortex préfrontal, l'axe HHS avec les structures du système limbique (amygdale, hippocampe, insula, accumbens et striatum, cortex cingulaire) et le noyau raphé dorsal qui appartient au mésencéphale situé dans le tronc cérébral. Cette figure est construite à partir de la synthèse des données provenant des études suivantes : Savitz *et al.* (2009), Fox et Lowry (2013), Puglisi-Allegra et Andolina (2015), Lebow et Chen (2016), Daniel et Rainnie (2016) et Avery *et al.* (2016a, 2016b).

Figure 8 Dysfonctionnement du système sérotoninergique associé aux récepteurs 5-HT_{1A}



Légende : Mécanismes inhibiteurs les autorécepteurs 5-HT_{1A}. (A) Les corps cellulaires sérotoninergiques exprimant des autorécepteurs 5-HT_{1A} sont situés profondément dans le tronc cérébral (noyau raphé), le lieu principal de 5-HT de l'organisme. Les neurones sérotoninergiques se projetant du raphé vers les structures du système limbique et de et l'hypothalamus sont organisés en deux groupes principaux désignés provenant respectivement des noyaux du raphé dorsal et médian avec des sous-populations distinctes au sein de ces noyaux primaires. Les neurones glutaminergiques se projettent du cortex préfrontal vers le noyau du raphé. Des neurones du Raphé se projettent sur des neurones du NPV de l'hypothalamus qui sont fortement interconnectés avec l'axe HHS Les neurones de type CRF se projettent sur le noyau du Raphé. Plusieurs neurones sérotoninergiques (5-HT) contenus dans le noyau dorsal du raphé ont des axones qui projettent dans les diverses structures du système limbique (hippocampe, amygdale, insula, cortex cingulaire). Leurs axones projettent dans le cortex préfrontal. Figure inspirée de la figure 1 de Savitz *et al.* (2009) et adaptée avec des données provenant de Puglisi-Allegra et Andolina (2015), Lebow et Chen (2016) et Daniel et Rainnie (2016).

11.12.2.1 Altération du système sérotoninergique

Un dysfonctionnement des récepteurs 5-HT_{1A} est bien documenté dans les pathologies affectant l'humeur et la cognition de façon chronique (voir le chapitre 9 sur l'hypothèse olfactive). Une diminution de l'affinité au récepteur 5-HT_{1A} avait été observée en imagerie fonctionnelle dans l'étude de Hillert *et al.*, 2013 chez les sujets de SCM, chez les individus atteints de dépression (Savic *et al.*,

2009), d'un trouble panique (Neumeister *et al.*, 2004), du syndrome de fatigue chronique (Cleare *et al.*, 2005), d'anxiété sociale (Lanzenberger *et al.*, 2007), ainsi que chez des individus en bonne santé, mais ayant des traits de personnalité anxieux et un tempérament d'évitement des dangers (voir le tableau 8 du chapitre 9). Les récepteurs 5-HT_{1A} sont de type post-synaptique et, en condition normale, ils contrôlent l'anxiété en inhibant la synthèse de neurotransmetteurs de type acide γ -aminobutyrique (GABA), le neurotransmetteur inhibiteur principal du système nerveux central qui est associé à l'anxiété. Dans les traits de personnalité anxieux et le tempérament d'évitement des dangers, la libération de GABA est moins inhibée comparativement à l'état normal, entraînant alors une augmentation plus marquée de l'anxiété.

11.12.2.2 Dysfonctionnement de l'axe HHS

Des échanges bidirectionnels existent entre le système sérotoninergique et l'axe HHS. Ces échanges sont établis par des liens entre les neurones du raphé et ceux de l'hypothalamus (voir la figure 8). Les axones de neurones de 5-HT appartiennent au noyau du raphé dorsal se projettent vers le noyau paraventriculaire (NPV de l'hypothalamus). Ces axones forment des synapses avec les neurones CRF qui produisent les facteurs de libération de corticotropines (CRF). Les CRF régulent la production hormonale de l'axe HHS (ACTH et cortisol). Dans la direction opposée, des neurones CRF du noyau NPV de l'hypothalamus projettent leurs axones sur le noyau du raphé. Ainsi, les récepteurs de la sérotonine et des CRF interagissent non seulement anatomiquement, mais aussi fonctionnellement : les récepteurs de sérotonine modulent la production de l'hormone CRF dans l'hypothalamus, et les récepteurs de CRF modulent la production de sérotonine du raphé.

Selon Fox et Lowry (2013), il existe de multiples mécanismes par lesquels les peptides liés au CRF peuvent influencer le comportement émotionnel. Un d'entre eux consiste à modifier l'activité des systèmes neuromodulateurs du tronc cérébral, y compris le système sérotoninergique, système étudié par Hillert *et al.* (2013) chez les sujets SCM. Le CRF et les peptides liés au CRF agissent au sein du noyau du raphé dorsal (NRD), la principale source de sérotonine (5-HT) dans le cerveau, pour modifier l'activité neuronale de sous-ensembles spécifiques de neurones sérotoninergiques et pour influencer le comportement lié au stress (structure présentée en rose dans la figure 8). Les fibres axonales contenant du CRF innervent le NRD d'une manière topographiquement organisée, ce qui peut contribuer à la capacité du CRF à modifier l'activité de sous-ensembles spécifiques de neurones sérotoninergiques. Le CRF et les peptides liés au CRF peuvent soit augmenter soit diminuer les taux de décharge neuronale sérotoninergique et la libération de sérotonine, en fonction de leurs concentrations et des sous-types de récepteurs CRF impliqués.

Dans leur revue, Fox et Lowry (2013) décrivent les interactions entre les peptides liés au CRF et les systèmes sérotoninergiques, les conséquences du comportement lié au stress et les implications de la vulnérabilité à l'anxiété et aux troubles affectifs. Waselus *et al.* (2009) ont montré pour leur part que le stress chronique induit une redistribution des sous-types de récepteurs CRF (CRF1 et CRF2) dans les noyaux du raphé, ce qui pourrait expliquer les dysfonctionnements observés dans le circuit sérotoninergique dans le cas de pathologies associées à une anxiété chronique.

Il faut préciser que Lebow et Chen (2016) ainsi que Daniel et Rainnie (2016) ont montré que le BNST possède de nombreux récepteurs de CRF et qu'Avery *et al.* (2016) ont montré que ces récepteurs sont des sites d'actions importants dans la potentialisation des réponses de stress et d'anxiété.

Interconnexions entre système sérotoninergique et système de la récompense

Selon Puglisi-Allegra et Andolina (2015), le circuit 2-HT_{1A} interfère sur le circuit de la dopamine, soit le circuit de la récompense qui lit le striatum et l'accumbens avec la zone tegmentale ventrale située dans le mésencéphale, la zone qui produit la dopamine associée au circuit de la récompense.

11.12.2.3 Modifications du nombre de récepteurs de cortisol sur diverses structures du système nerveux central

Le résultat de l'activation de l'axe HHS en réponse à un stress est la production d'impulsion de corticoïdes (le cortisol étant le plus connu chez l'humain et la cortisone chez l'animal), hormones produites et sécrétées par des glandes corticosurrénales sous la dépendance de l'ACTH hypophysaire, au cours de stress dans un but défensif. C'est pour cette raison que le cortisol est appelé l'hormone du stress.

Classiquement, les récepteurs minéralocorticoïdes (RM) et les récepteurs glucocorticoïdes (RG) sont des facteurs de transcription génique, mais récemment, des travaux ont révélé que ces récepteurs régulent également des actions non génomiques rapides sur la neurotransmission excitatrice, suggérant qu'ils intègrent des fonctions au fil du temps. Par conséquent, l'équilibre des actions médiées par les récepteurs est crucial pour l'homéostasie (Herman, 2005; De Kloet, 2013).

Il existe deux types de récepteurs dans l'organisme auxquels les corticoïdes peuvent se lier : les récepteurs minéralocorticoïdes (RM) et les récepteurs glucocorticoïdes (RG). Les récepteurs minéralocorticoïdes sont abondamment exprimés dans les structures limbiques telles que l'hippocampe, l'amygdale, le septum et les régions corticales préfrontales. Les récepteurs des glucocorticoïdes sont omniprésents dans les neurones et les cellules gliales avec la plus grande abondance dans les circuits de stress typiques du cerveau : noyau paraventriculaire (NPV), hippocampe, amygdale, neurones aminergiques ascendants (Herman, 2005; De Kloet, 2013). Les régions du système limbique, le cortex préfrontal, l'hypothalamus et l'hypophyse expriment à la fois les récepteurs glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes, permettant une modulation par les corticoïdes du système limbique de l'axe HHS.

Selon Mc Ewen (2005), les hormones associées au stress protègent le corps à court terme et favorisent l'adaptation. Cependant, il indique que le cerveau est une cible du stress, et l'hippocampe a été la première région du cerveau, à part l'hypothalamus, à être reconnue comme une cible des glucocorticoïdes. Le stress et les hormones du stress produisent à la fois des effets adaptatifs et aussi inadaptés sur cette région du cerveau tout au long de la vie. Les premiers événements du jeune âge influencent les schémas émotionnels, et la réactivité au stress par la suite, ainsi que le taux de vieillissement biologique du cerveau et du corps. L'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal subissent un remodelage structurel induit par le stress, qui modifie les réponses comportementales et physiologiques du système de défense.

En outre, López *et al.* (1998) ont montré que le stress chronique imprévisible produit des taux élevés de corticostéroïdes périphériques chez le rat qui peuvent réguler négativement l'ARNm du récepteur 5-HT_{1A} et leur affinité dans l'hippocampe, une région du cerveau importante pour l'apprentissage et la mémoire. Cette régulation des récepteurs 5-HT_{1A} est empêchée si les glandes surrénales sont retirées, ce qui suggère que l'augmentation des corticostéroïdes plasmatiques induite par le stress déclenche ce phénomène (López *et al.*, 1998).

La réponse au stress implique non seulement des éléments du cerveau, mais également d'autres systèmes tels que les systèmes endocrinien, autonome et immunitaire dans tout le corps. En fait, ce sont ces liens entre les circuits cérébraux et les systèmes plus périphériques qui constituent la base de la réponse adaptée ou inadaptée concertée d'un organisme aux stimuli stressants. L'axe limbique hypothalamo-hypophyso-surrénalien joue un rôle important dans cette coordination des réponses centrales et périphériques (López *et al.*, 1999).

11.12.2.4 Contrôle du cortex préfrontal ventromédian (vmCPF) sur l'amygdale

Selon Amat *et al.* (2006), le cortex préfrontal médian exercerait une influence inhibitrice sur l'activation des neurones 5-HT_{1A} dans le noyau dorsal du raphé lorsque les menaces qui induisent une réponse de stress sont contrôlables. En effet, dans le cortex préfrontal, le 5-HT cortical a un rôle critique dans ce contrôle. Dans ces conditions, selon ces auteurs, les neurones pyramidaux seraient fonctionnellement inhibés par la 5-HT d'une manière dépendante de 5-HT_{1A}, appuyant l'hypothèse selon laquelle les récepteurs 5-HT_{1A} jouent un rôle majeur dans la modulation de l'activité des neurones pyramidaux sur d'autres structures telles que l'amygdale et l'hippocampe. La figure 5 montre qu'en situation de stress chronique, le vmCPF perdrait la capacité de contrôle sur l'activité de l'amygdale. Une dissociation entre vmCPF et AMG est représentée par des lignes pointillées sur la figure 8).

11.13 Vérification de la plausibilité d'un lien causal entre l'anxiété chronique et le syndrome SCM

- Il y a beaucoup d'éléments qui sont en faveur d'un état anxieux chronique dans la SCM.
- La présentation clinique de la SCM respecte toutes les caractéristiques observées dans les troubles anxieux : hypoexcitabilité, hypervigilance devant les sources d'inquiétude, anticipation de la survenue de la cause de l'inquiétude, tendance à attribuer une valence négative à un grand nombre de molécules odorantes auxquelles la majorité des gens attribuent une valence positive ou neutre et finalement des résultats de tests psychométriques compatibles avec les états anxieux.
- La symptomatologie subjective décrite par les sujets SCM est similaire à celle observée dans les troubles anxieux.
- Le lien entre le dysfonctionnement du système de défense de l'organisme et l'anxiété chronique est clairement démontré dans ce chapitre.
- Un dysfonctionnement de ces récepteurs 5-HT_{1A} est bien documenté dans les pathologies associées aux problèmes affectant l'humeur et la cognition de façon chronique, dans la dépression (Savitz *et al.*, 2009) et dans divers troubles anxieux (Altieri *et al.*, 2013; Popova et Naumenko, 2013). Le mécanisme associé à ce dysfonctionnement dans ces pathologies, soit la diminution de l'affinité de ces récepteurs dans les structures associées aux troubles de l'humeur, est le même que celui observé dans le syndrome SCM par Hillert *et al.* (2013) – voir le chapitre 9 sur l'hypothèse olfactive, chez les individus atteints de dépression (Savic *et al.*, 2009), d'un trouble panique (Neumeister *et al.*, 2004), du syndrome de fatigue chronique (Cleare *et al.*, 2005), d'anxiété sociale (Lanzenberger *et al.*, 2007) ainsi que chez des individus en bonne santé, mais ayant des traits de personnalité anxieux et un tempérament d'évitement des dangers (voir le tableau 8 du chapitre 9).

- Il a démontré plus tôt qu'en plus d'entraîner une perturbation du système limbique, le déséquilibre des récepteurs 5-HT_{1A} induit également des perturbations de l'axe HHS. Ce qui signifie que, dans tous les problèmes de santé énumérés au paragraphe précédent, ces perturbations se produiront.
- Les perturbations observées dans les études d'imagerie cérébrale chez les sujets SCM montrent des activités perturbées dans les structures associées à l'humeur et qui font également partie du système de défense de l'organisme.
- Il convient de rappeler que le cortex cingulaire (CCA) est principalement impliqué dans le signalement de la présence d'un danger et jouerait un rôle dans l'attention, l'anticipation, le conditionnement et la sélection perceptuelle (Djordjevic *et al.*, 2012; Bush *et al.*, 2000). Il faut noter que, à l'état basal dans l'étude de Hillert *et al.* (2007), l'activité du CCA chez le groupe SCM était déjà légèrement augmentée par rapport au groupe témoin ($p = 0,1$). Or, durant l'exposition, par rapport à l'état basal, l'activité de cette structure a augmenté davantage chez le groupe SCM que chez le groupe témoin.
- Il faut rappeler que toutes les études utilisant des approches subjectives et objectives ne montraient pas de différences dans le seuil de détection des odeurs. De plus, les études d'imagerie montraient une diminution de l'activité des zones du système olfactif primaire. Toutes ses observations amenaient les auteurs de ces études à dire que les résultats étaient incompatibles avec une sensibilité accrue du système olfactif de ces personnes.

Conséquemment, les perturbations observées dans l'état anxiété sont compatibles à une sensibilisation centrale des structures du système limbique attribuable à une plasticité neuronale associée à un conditionnement neuronal de la peur.

11.14 Bibliographie

- Acheson, D. T., Forsyth, J. P., et Moses, E. (2012). Interoceptive fear conditioning and panic disorder : The role of conditioned stimulus–unconditioned stimulus predictability. *Behavior therapy*, 43(1), 174-189.
- Adhikari, A., Lerner, T. N., Finkelstein, J., Pak, S., Davidson, T. J., Ferenczi, E., Gunaydin, L. A., Ye, L., Kim, S.-Y., Lei, A., et Deisseroth, K. (2016). Basomedial amygdala mediates top–down control of anxiety and fear. 38.
- Alessandrini, M., Micarelli, A., Chiaravalloti, A., Bruno, E., Danieli, R., Pierantozzi, M., Genovesi, G., Öberg, J., Pagani, M., et Schillaci, O. (2016). Involvement of Subcortical Brain Structures During Olfactory Stimulation in Multiple Chemical Sensitivity. *Brain Topography*, 29(2), 243-252. <https://doi.org/10.1007/s10548-015-0453-3>
- Allgulander, C. (2009). Generalized Anxiety Disorder : Between Now and DSM-V. *Psychiatric Clinics of North America*, 32(3), 611-628. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.05.006>
- Alvarez, R. P., Biggs, A., Chen, G., Pine, D. S., et Grillon, C. (2008). Contextual Fear Conditioning in Humans : Cortical-Hippocampal and Amygdala Contributions. *Journal of Neuroscience*, 28(24), 6211-6219. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1246-08.2008>
- Alvarez, R. P., Chen, G., Bodurka, J., Kaplan, R., et Grillon, C. (2011). Phasic and sustained fear in humans elicits distinct patterns of brain activity. *NeuroImage*, 55(1), 389-400. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.057>

- Altieri, S. C., Garcia-Garcia, A. L., Leonardo, E. D., et Andrews, A. M. (2013). Rethinking 5-HT1A receptors : Emerging modes of inhibitory feedback of relevance to emotion-related behavior. *ACS chemical neuroscience*, 4(1), 72-83.
- Amat, J., Paul, E., Zarza, C., Watkins, L. R., et Maier, S. F. (2006). Previous experience with behavioral control over stress blocks the behavioral and dorsal raphe nucleus activating effects of later uncontrollable stress : Role of the ventral medial prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(51), 13264-13272. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3630-06.2006>
- American Psychiatric Association (Éd.). (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV)* (4. ed., 7. print).
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
- Anagnostaras, S. G., Maren, S., et Fanselow, M. S. (1999). Temporally graded retrograde amnesia of contextual fear after hippocampal damage in rats : Within-subjects examination. *Journal of Neuroscience*, 19(3), 1106-1114.
- Anderson, A. K., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, D. G., Glover, G., Gabrieli, J. D. E., et Sobel, N. (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature Neuroscience*, 6(2), 196-202. <https://doi.org/10.1038/nn1001>
- Andersson, L., Bende, M., Millqvist, E., et Nordin, S. (2009). Attention bias and sensitization in chemical sensitivity. *Journal of Psychosomatic Research*, 66(5), 407-416. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.11.005>
- 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. <https://doi.org/10.1007/s00420-015-1053-y>
- Andersson, L., Claeson, A.-S., Nyberg, L., Stenberg, B., et Nordin, S. (2014). Brain responses to olfactory and trigeminal exposure in idiopathic environmental illness (IEI) attributed to smells— An fMRI study. *Journal of Psychosomatic Research*, 77(5), 401-408. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.09.014>
- Andreatta, M., Leombruni, E., Glotzbach-Schoon, E., Pauli, P., et Mühlberger, A. (2015). Generalization of Contextual Fear in Humans. *Behavior Therapy*, 46(5), 583-596. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2014.12.008>
- Asok, A., Draper, A., Hoffman, A. F., Schulkin, J., Lupica, C. R., et Rosen, J. B. (2018). Optogenetic silencing of a corticotropin-releasing factor pathway from the central amygdala to the bed nucleus of the stria terminalis disrupts sustained fear. *Molecular Psychiatry*, 23(4), 914-922. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.79>
- Asok, A., Hijazi, J., Harvey, L. R., Kosmidis, S., Kandel, E. R., et Rayman, J. B. (2019). Sex Differences in Remote Contextual Fear Generalization in Mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 13, 56. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00056>
- Avery, S. N., Clauss, J. A., et Blackford, J. U. (2016a). The human BNST : Functional role in anxiety and addiction. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 126-141.

- Avery, S. N., Clauss, J. A., et Blackford, J. U. (2016b). The Human BNST : Functional Role in Anxiety and Addiction. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(1), 126-141. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.185>
- Avery, S. N., Clauss, J. A., Winder, D. G., Woodward, N., Heckers, S., et Blackford, J. U. (2014). BNST neurocircuitry in humans. 13.
- Azuma, K., Uchiyama, I., Takano, H., Tanigawa, M., Azuma, M., Bamba, I., et Yoshikawa, T. (2013). Changes in Cerebral Blood Flow during Olfactory Stimulation in Patients with Multiple Chemical Sensitivity : A Multi-Channel Near-Infrared Spectroscopic Study. *PLoS ONE*, 8(11), e80567. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080567>
- 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. <https://doi.org/10.1007/s12199-015-0448-4>
- Azuma, K., Uchiyama, I., Tanigawa, M., Bamba, I., Azuma, M., Takano, H., Yoshikawa, T., et Sakabe, K. (2016). Association of Odor Thresholds and Responses in Cerebral Blood Flow of the Prefrontal Area during Olfactory Stimulation in Patients with Multiple Chemical Sensitivity. *PLOS ONE*, 11(12), e0168006. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168006>
- Bailer, J., Rist, F., Witthöft, M., Paul, C., et Bayerl, C. (2004). Symptom patterns, and perceptual and cognitive styles in subjects with multiple chemical sensitivity (MCS). *Journal of Environmental Psychology*, 24(4), 517-525. <https://doi.org/10.1016/j.jenvp.2004.08.002>
- Bailer, J., Witthoft, M., et Rist, F. (2008). Psychological predictors of short- and medium term outcome in individuals with idiopathic environmental intolerance (IEI) and individuals with somatoform disorders. *Journal of toxicology and environmental health. Part A*, 71(11-12), 766-775. <https://doi.org/10.1080/15287390801985562>
- Bailer, J., Witthöft, M., Bayerl, C., et Rist, F. (2007). Syndrome stability and psychological predictors of symptom severity in idiopathic environmental intolerance and somatoform disorders. *Psychological Medicine*, 37(02), 271. <https://doi.org/10.1017/S0033291706009354>
- Baran, S. E., Armstrong, C. E., Niren, D. C., Hanna, J. J., et Conrad, C. D. (2009). Chronic stress and sex differences on the recall of fear conditioning and extinction. *Neurobiology of learning and memory*, 91(3), 323-332.
- Barlow, D. H. (1988a). *Anxiety and its disorders : The nature and treatment of anxiety and panic*.
- Barlow, D. H. (1988b). Current models of panic disorder and a view from emotion theory. *Review of psychiatry*, 7, 10-28.
- Barlow, D. H. (1991). The nature of anxiety : Anxiety, depression, and emotional disorders. Dans *Chronic anxiety : Generalized anxiety disorder and mixed anxiety-depression* (p. 1-28). Guilford Press.
- Barlow, D. H. (2002). *Anxiety and its disorders : The nature and treatment of anxiety and panic*, 2nd ed (p. xvi, 704). Guilford Press.
- Barlow, D. H. (2004). *Anxiety and its disorders : The nature and treatment of anxiety and panic*. Guilford press.

- Barlow, D. H. (2013). *Anxiety and Its Disorders : The Nature and Treatment of Anxiety and Panic*. Guilford Publications.
- Barlow, D. H., Chorpita, B. F., et Turovsky, J. (1996). Fear, panic, anxiety, and disorders of emotion. *Nebraska Symposium on Motivation*, 43, 251-328.
- Barsky, A. J., Goodson, J. D., Lane, R. S., et Cleary, P. D. (1988). The amplification of somatic symptoms.: *Psychosomatic Medicine*, 50(5), 510-519. <https://doi.org/10.1097/00006842-198809000-00007>
- Battaglia, M., et Ogliari, A. (2005). Anxiety and panic : From human studies to animal research and back. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 11.
- Bauer, E. P., Schafe, G. E., et LeDoux, J. E. (2002). NMDA receptors and L-type voltage-gated calcium channels contribute to long-term potentiation and different components of fear memory formation in the lateral amygdala. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(12), 5239-5249.
- Beckers, T., Kryptos, A.-M., Boddez, Y., Eftting, M., et Kindt, M. (2013). What's wrong with fear conditioning? *Biological Psychology*, 92(1), 90-96. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.12.015>
- Beesdo, K., Knappe, S., et Pine, D. S. (2009). Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents : Developmental issues and implications for DSM-V. *Psychiatric Clinics*, 32(3), 483-524.
- Bergstrom, H. C., et Johnson, L. R. (2014). An organization of visual and auditory fear conditioning in the lateral amygdala. *Neurobiology of learning and memory*, 116, 1-13.
- Bergstrom, H. C., McDonald, C. G., Dey, S., Tang, H., Selwyn, R. G., et Johnson, L. R. (2013). The structure of Pavlovian fear conditioning in the amygdala. *Brain Structure et Function*, 218(6), 1569-1589. <https://doi.org/10.1007/s00429-012-0478-2>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.12.097>
- Bijsterbosch, J., Smith, S., et Bishop, S. J. (2015). Functional Connectivity under Anticipation of Shock : Correlates of Trait Anxious Affect versus Induced Anxiety. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27(9), 1840-1853. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00825
- Blanchard, D. C., et Blanchard, R. J. (1972). Innate and conditioned reactions to threat in rats with amygdaloid lesions. *Journal of comparative and physiological psychology*, 81(2), 281.
- Bouton, M. E. (2002). Context, ambiguity, and unlearning : Sources of relapse after behavioral extinction. *Biological Psychiatry*, 52(10), 976-986. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01546-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01546-9)
- Bouton, M. E. (2004). Context and behavioral processes in extinction. *Learning et memory*, 11(5), 485-494.
- Bouton, M. E., Mineka, S., et Barlow, D. H. (2001). A modern learning theory perspective on the etiology of panic disorder. *Psychological Review*, 108(1), 4-32. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.108.1.4>

- Bouton, M. E., García-Gutiérrez, A., Zilski, J., et Moody, E. W. (2006). Extinction in multiple contexts does not necessarily make extinction less vulnerable to relapse. *Behaviour Research and Therapy*, 44(7), 983-994.
- Brinkmann, L., Buff, C., Neumeister, P., Tupak, S. V., Becker, M. P. I., Herrmann, M. J., et Straube, T. (2017). Dissociation between amygdala and bed nucleus of the stria terminalis during threat anticipation in female post-traumatic stress disorder patients. *Human Brain Mapping*, 38(4), 2190-2205. <https://doi.org/10.1002/hbm.23513>
- Brinkmann, L., Buff, C., Feldker, K., Tupak, S. V., Becker, M. P. I., Herrmann, M. J., et Straube, T. (2017a). *Distinct phasic and sustained brain responses and connectivity of amygdala and bed nucleus of the stria terminalis during threat anticipation in panic disorder*. 14.
- Brinkmann, L., Buff, C., Neumeister, P., Tupak, S. V., Becker, M. P. I., Herrmann, M. J., et Straube, T. (2017b). Dissociation between amygdala and bed nucleus of the stria terminalis during threat anticipation in female post-traumatic stress disorder patients. *Human Brain Mapping*, 38(4), 2190-2205. <https://doi.org/10.1002/hbm.23513>
- Britton, J. C., Lissek, S., Grillon, C., Norcross, M. A., et Pine, D. S. (2011). Development of anxiety : The role of threat appraisal and fear learning. *Depression and anxiety*, 28(1), 5-17.
- Brown, J. S., Kalish, H. I., et Farber, I. E. (1951). Conditioned fear as revealed by magnitude of startle response to an auditory stimulus. *Journal of Experimental Psychology*, 41(5), 317-328. <https://doi.org/10.1037/h0060166>
- Buff, C., Brinkmann, L., Bruchmann, M., Becker, M. P. I., Tupak, S., Herrmann, M. J., et Straube, T. (2017). Activity alterations in the bed nucleus of the stria terminalis and amygdala during threat anticipation in generalized anxiety disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 12(11), 1766-1774. <https://doi.org/10.1093/scan/nsx103>
- Bush, G., Luu, P., et Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(6), 215-222. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01483-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01483-2)
- Caccappolo, E., Kipen, H., Kelly-McNeil, K., Knasko, S., Hamer, R. M., Natelson, B., et Fiedler, N. (2000). Odor Perception : Multiple Chemical Sensitivities, Chronic Fatigue, and Asthma. *Journal of occupational and environmental medicine*, 42(6), 629-638.
- Calhoun, G. G., et Tye, K. M. (2015). Resolving the neural circuits of anxiety. *Nature Neuroscience*, 18(10), 1394-1404. <https://doi.org/10.1038/nn.4101>
- Campeau, S., et Davis, M. (1995). Involvement of the central nucleus and basolateral complex of the amygdala in fear conditioning measured with fear-potentiated startle in rats trained concurrently with auditory and visual conditioned stimuli. *Journal of Neuroscience*, 15(3), 2301-2311.
- Cann, A., et Ross, D. A. (1989). Olfactory Stimuli as Context Cues in Human Memory. *The American Journal of Psychology*, 102(1), 91-102. <https://doi.org/10.2307/1423118>
- Cannon, W. B. (1927). The James-Lange theory of emotions : A critical examination and an alternative theory. *The American journal of psychology*, 39(1/4), 106-124.
- Carlson, J. M., Greenberg, T., Rubin, D., et Mujica-Parodi, L. R. (2011). Feeling anxious : Anticipatory amygdalo-insular response predicts the feeling of anxious anticipation. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 6(1), 74-81. <https://doi.org/10.1093/scan/nsq017>

- Carlsson, K., Andersson, J., Petrovic, P., Petersson, K. M., Öhman, A., et Ingvar, M. (2006). Predictability modulates the affective and sensory-discriminative neural processing of pain. *Neuroimage*, 32(4), 1804-1814.
- Cavigelli, S. A., et McClintock, M. K. (2003). Fear of novelty in infant rats predicts adult corticosterone dynamics and an early death. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(26), 16131-16136. <https://doi.org/10.1073/pnas.2535721100>
- Ch'ng, S. (2018). The intersection of stress and reward_ BNST modulation of aversive and appetitive states. *Progress in Neuropsychopharmacology*, 18.
- Chaaya, N., Battle, A. R., et Johnson, L. R. (2018). An update on contextual fear memory mechanisms : Transition between Amygdala and Hippocampus. *Neuroscience et Biobehavioral Reviews*, 92, 43-54.
- Chiaravalloti, A., Pagani, M., Micarelli, A., Di Pietro, B., Genovesi, G., Alessandrini, M., et Schillaci, O. (2015). Cortical activity during olfactory stimulation in multiple chemical sensitivity : A 18F-FDG PET/CT study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 42(5), 733-740. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2969-2>
- Chu, S., et Downes, J. J. (2000). Odour-evoked autobiographical memories : Psychological investigations of proustian phenomena. *Chemical Senses*, 25(1), 111-116. <https://doi.org/10.1093/chemse/25.1.111>
- Chu, S., et Downes, J. J. (2002). Proust nose best : Odors are better cues of autobiographical memory. *Memory et Cognition*, 30(4), 511-518. <https://doi.org/10.3758/bf03194952>
- Chua, P., Krams, M., Toni, I., Passingham, R., et Dolan, R. (1999). A Functional Anatomy of Anticipatory Anxiety. *NeuroImage*, 9(6), 563-571. <https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0407>
- CIM-11 (Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 11e version) | ICIS. (s. d.). Consulté 28 mai 2021, à l'adresse <https://www.cihi.ca/fr/normes-et-soumission-de-donnees/codification-et-classification/cim-11-classification-statistique>
- Cleare, A. J., Messa, C., Rabiner, E. A., et Grasby, P. M. (2005). Brain 5-HT1A receptor binding in chronic fatigue syndrome measured using positron emission tomography and [11C]WAY-100635. *Biological Psychiatry*, 57(3), 239-246. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.10.031>
- Coaster, M., Rogers, B. P., Jones, O. D., Viscusi, W. K., Merkle, K. L., Zald, D. H., et Gore, J. C. (2011). Variables influencing the neural correlates of perceived risk of physical harm. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 14.
- Coaster, M., Rogers, B. P., Jones, O. D., Viscusi, W. K., Merkle, K. L., Zald, D. H., et Gore, J. C. (2011). Variables influencing the neural correlates of perceived risk of physical harm. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 14.
- Cook, M., et Mineka, S. (1989). Observational conditioning of fear to fear-relevant versus fear-irrelevant stimuli in rhesus monkeys. *Journal of abnormal psychology*, 98(4), 448.
- Cortese, B. M., Leslie, K., et Uhde, T. W. (2015). Differential odor sensitivity in PTSD : Implications for treatment and future research. *Journal of Affective Disorders*, 179, 23-30. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.026>

- Cortese, B. M., McConnell, P. A., Froeliger, B., Leslie, K., et Uhde, T. W. (2015). Burning odor-elicited anxiety in OEF/OIF combat veterans : Inverse relationship to gray matter volume in olfactory cortex. *Journal of Psychiatric Research*, 70, 58-66. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.08.015>
- Craig, A. D. (2010). The sentient self. *Brain structure and function*, 214, 563-577.
- Craske, M. G., Rose, R. D., Lang, A., Welch, S. S., Campbell-Sills, L., Sullivan, G., Sherbourne, C., Bystritsky, A., Stein, M. B., et Roy-Byrne, P. P. (2009). Computer-assisted delivery of cognitive behavioral therapy for anxiety disorders in primary-care settings. *Depression and anxiety*, 26(3), 235-242.
- Craske, M. G., Stein, M. B., Eley, T. C., Milad, M. R., Holmes, A., Rapee, R. M., et Wittchen, H.-U. (2017). Anxiety disorders. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 17024. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.24>
- Critchley, H. D., Mathias, C. J., et Dolan, R. J. (2002). Fear conditioning in humans : The influence of awareness and autonomic arousal on functional neuroanatomy. *Neuron*, 33(4), 653-663.
- Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Öhman, A., et Dolan, R. J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature neuroscience*, 7(2), 189-195.
- Cuthbert, B. N., Bradley, M. M., et Lang, P. J. (1996). Probing picture perception : Activation and emotion. *Psychophysiology*, 33(2), 103-111. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1996.tb02114.x>
- Daldrup, T., Remmes, J., Lesting, J., Gaburro, S., Fendt, M., Meuth, P., Kloke, V., Pape, H.-C., et Seidenbecher, T. (2015). Expression of freezing and fear-potentiated startle during sustained fear in mice. *Genes, Brain, and Behavior*, 14(3), 281-291. <https://doi.org/10.1111/gbb.12211>
- Dalton, P. (2001). *Psychophysical Methods in the Study of Olfaction and Respiratory Tract Irritation*. AIHAJ - American Industrial Hygiene Association, 62(6), 705-710. <https://doi.org/10.1080/15298660108984678>
- Dalton, P., et Hummel, T. (2000). Chemosensory function and response in idiopathic environmental intolerance. *Occupational Medicine (Philadelphia, Pa.)*, 15(3), 539-556. <http://europepmc.org/abstract/med/10903549>
- Dalton, P., Wysocki, C. J., Brody, M. J., et Lawley, H. J. (1997). The influence of cognitive bias on the perceived odor, irritation and health symptoms from chemical exposure. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 69(6), 407-417. <https://doi.org/10.1007/s004200050168>
- Damasio, A. (2003). Feelings of emotion and the self. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1001(1), 253-261.
- Damasio, A. R., Grabowski, T. J., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L. L. B., Parvizi, J., et Hichwa, R. D. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature Neuroscience*, 3(10), 1049-1056. <https://doi.org/10.1038/79871>
- Daniel, S. E., et Rainnie, D. G. (2016). Stress Modulation of Opposing Circuits in the Bed Nucleus of the Stria Terminalis. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(1), 103-125. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.178>

- Davis, M. (1986). Pharmacological and anatomical analysis of fear conditioning using the fear-potentiated startle paradigm. *Behavioral Neuroscience*, 100(6), 814-824.
<https://doi.org/10.1037//0735-7044.100.6.814>
- Davis, M. (1992a). The Role of the Amygdala in Fear and Anxiety. 23.
- Davis, M. (1992b). The role of the amygdala in fear-potentiated startle : Implications for animal models of anxiety. *Trends in Pharmacological Sciences*, 13, 35-41.
[https://doi.org/10.1016/0165-6147\(92\)90014-W](https://doi.org/10.1016/0165-6147(92)90014-W)
- Davis, M. (1993). Pharmacological analysis of fear-potentiated startle. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas*, 26(3), 235-260.
- Davis, M. (2006). Neural systems involved in fear and anxiety measured with fear-potentiated startle. *American Psychologist*, 61(8), 741.
- Davis, M. M., Olausson, P., Greengard, P., Taylor, J. R., et Nairn, A. C. (2012). Regulator of calmodulin signaling knockout mice display anxiety-like behavior and motivational deficits. *European Journal of Neuroscience*, 35(2), 300-308.
- Davis, M., et Astrachan, D. I. (1978). Conditioned fear and startle magnitude : Effects of different footshock or backshock intensities used in training. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 4(2), 95.
- Davis, M., et Myers, K. M. (2002). The role of glutamate and gamma-aminobutyric acid in fear extinction : Clinical implications for exposure therapy. *Biological psychiatry*, 52(10), 998-1007.
- Davis, M., et Walker, D. L. (2014). Role of bed nucleus of the stria terminalis and amygdala AMPA receptors in the development and expression of context conditioning and sensitization of startle by prior shock. *Brain Structure and Function*, 219(6), 1969-1982.
<https://doi.org/10.1007/s00429-013-0616-5>
- Davis, M., et Whalen, P. J. (2001). The amygdala : Vigilance and emotion. *Molecular Psychiatry*, 6(1), 13-34. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000812>
- Davis, M., Schlesinger, L. S., et Sorenson, C. A. (1989). Temporal specificity of fear conditioning : Effects of different conditioned stimulus--unconditioned stimulus intervals on the fear-potentiated startle effect. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 15(4), 295-310. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.15.4.295>
- Davis, M., Walker, D. L., et Lee, Y. (1997). Amygdala and bed nucleus of the stria terminalis : Differential roles in fear and anxiety measured with the acoustic startle reflex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 352(1362), 1675-1687.
- 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: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), 105-135.
<https://doi.org/10.1038/npp.2009.109>
- Davis, P., Zaki, Y., Maguire, J., et Reijmers, L. G. (2017). Cellular and oscillatory substrates of fear extinction learning. *Nature neuroscience*, 20(11), 1624.
- Daviu, N., Bruchas, M. R., Moghaddam, B., Sandi, C., et Beyeler, A. (2019). Neurobiological links between stress and anxiety. *Neurobiology of stress*, 11, 100191.

- 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. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.07.014>
- de Jongh, R., Groenink, L., van der Gugten, J., et Olivier, B. (2003). Light-enhanced and fear-potentiated startle : Temporal characteristics and effects of alpha-helical corticotropin-releasing hormone. *Biological Psychiatry*, 54(10), 1041-1048. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00468-2](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00468-2)
- De Kloet, E. R. (2013). Functional profile of the binary brain corticosteroid receptor system : Mediating, multitasking, coordinating, integrating. *European journal of pharmacology*, 719(1-3), 53-62.
- Deak, A. (2011). Brain and emotion : Cognitive neuroscience of emotions. *Review of Psychology*, 18(2), 10.
- Debiec, J., et Olsson, A. (2017). Social Fear Learning : From Animal Models to Human Function. *Trends in Cognitive Sciences*, 21(7), 546-555. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.04.010>
- Del-Ben, C. M., et Graeff, F. G. (2009). Panic disorder : Is the PAG involved? *Neural Plasticity*, 2009.
- Denton, D. (2006). *The Primordial Emotions: The dawning of consciousness*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199203147.001.0001>
- Devriese, S., Winters, W., Stegen, K., Van Diest, I., Veulemans, H., Nemery, B., Eelen, P., Van de Woestijne, K., et 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>
- Dickie, E. W., et Armony, J. L. (2008). Amygdala responses to unattended fearful faces : Interaction between sex and trait anxiety. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 162(1), 51-57.
- Diest, I. V., Peuter, S. D., Piedfort, K., Bresseleers, J., et Devriese, S. (2006). Acquired Lightheadedness in Response to Odors After Hyperventilation. *Psychosomatic Medicine*, 8.
- Djordjevic, J., Boyle, J. A., et Jones-Gotman, M. (2012). Pleasant or Unpleasant : Attentional Modulation of Odor Perception. *Chemosensory Perception*, 5(1), 11-21. <https://doi.org/10.1007/s12078-011-9107-3>
- Doty, R. L., Deems, D. A., Frye, R. E., Pelberg, R., et Shapiro, A. (1988). Olfactory sensitivity, nasal resistance, and autonomic function in patients with multiple chemical sensitivities. *Archives of Otolaryngology-head et neck surgery*, 114(12), 1422-1427.
- Duits, P., Cath, D. C., Lissek, S., Hox, J. J., Hamm, A. O., Engelhard, I. M., van den Hout, M. A., et Baas, J. M. P. (2015). Updated meta-analysis of classical fear conditioning in the anxiety disorders : Review: Updated Meta-Analysis of Fear Conditioning in Anxiety Disorders. *Depression and Anxiety*, 32(4), 239-253. <https://doi.org/10.1002/da.22353>

- Dunn, A. J., et Berridge, C. W. (1990). Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration : Is CRF a mediator of anxiety or stress responses? *Brain Research. Brain Research Reviews*, 15(2), 71-100. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(90\)90012-d](https://doi.org/10.1016/0165-0173(90)90012-d)
- Dunsmoor, J. E., et Paz, R. (2015). Fear generalization and anxiety : Behavioral and neural mechanisms. *Biological psychiatry*, 78(5), 336-343.
- Dunsmoor, J. E., Prince, S. E., Murty, V. P., Kragel, P. A., et LaBar, K. S. (2011). Neurobehavioral mechanisms of human fear generalization. *NeuroImage*, 55(4), 1878-1888. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.041>
- Duvarci, S., et Paré, D. (2014). Amygdala microcircuits controlling learned fear. *Neuron*, 82(5), 966-980.
- Duvarci, S., Popa, D., et Paré, D. (2011). Central amygdala activity during fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, 31(1), 289-294.
- Dymond, S., Dunsmoor, J. E., Vervliet, B., Roche, B., et Hermans, D. (2015). Fear Generalization in Humans : Systematic Review and Implications for Anxiety Disorder Research. *Behavior Therapy*, 46(5), 561-582. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2014.10.001>
- Ehrlichman, H., Brown, S., Zhu, J., et Warrenburg, S. (1995). Startle reflex modulation during exposure to pleasant and unpleasant odors. *Psychophysiology*, 32(2), 150-154.
- Ekman, P. (1992). An argument for basic emotions. *Cognition et emotion*, 6(3-4), 169-200.
- el Mestikawy, S., Fargin, A., Raymond, J. R., Gozlan, H., et Hnatoiwich, M. (1991). The 5-HT_{1A} receptor : An overview of recent advances. *Neurochemical Research*, 16(1), 1-10. <https://doi.org/10.1007/BF00965820>
- Endler, N. S., et Kocovski, N. L. (2001). State and trait anxiety revisited. *Journal of anxiety disorders*, 15(3), 231-245.
- Engen, T., et Ross, B. M. (1973). Long-term memory of odors with and without verbal descriptions. *Journal of Experimental Psychology*, 100(2), 221-227. <https://doi.org/10.1037/h0035492>
- Etkin, A., et Wager, T. D. (2007). Functional Neuroimaging of Anxiety : A Meta-Analysis of Emotional Processing in PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia. *American Journal of Psychiatry*, 164(10), 1476-1488. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07030504>
- Falls, W. A., Carlson, S., Turner, J. G., et Willott, J. F. (1997). Fear-potentiated startle in two strains of inbred mice. *Behavioral neuroscience*, 111(4), 855.
- Falls, W. A., Miserendino, M. J., et Davis, M. (1992). Extinction of fear-potentiated startle : Blockade by infusion of an NMDA antagonist into the amygdala. *Journal of Neuroscience*, 12(3), 854-863.
- Fannes, S., Diest, I. V., Meulders, A., Peuter, S. D., et Vansteenwegen, D. (2008). To inhale or not to inhale : Conditioned avoidance in breathing behavior in an odor—20% CO₂ paradigm. *Biological Psychology*, 7.
- Fanselow, M. S. (2010). From contextual fear to a dynamic view of memory systems. *Trends in cognitive sciences*, 14(1), 7-15.
- Fanselow, M. S. (2018). Emotion, motivation and function. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 19, 105-109.

- Fanselow, M. S. (2019). The Role of Learning in Threat Imminence and Defensive Behaviors. 11.
- Fanselow, M. S., et Kim, J. J. (1994). Acquisition of contextual Pavlovian fear conditioning is blocked by application of an NMDA receptor antagonist D, L-2-amino-5-phosphonovaleric acid to the basolateral amygdala. *Behavioral neuroscience*, 108(1), 210.
- Fanselow, M. S., et Poulos, A. M. (2005). The neuroscience of mammalian associative learning. *Annu. Rev. Psychol.*, 56, 207-234.
- Felix-Ortiz, A. C., Beyeler, A., Seo, C., Leppla, C. A., Wildes, C. P., et Tye, K. M. (2013). BLA to vHPC inputs modulate anxiety-related behaviors. *Neuron*, 79(4), 658-664. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.06.016>
- Felmingham, K., Kemp, A. H., Williams, L., Falconer, E., Olivieri, G., Peduto, A., et Bryant, R. (2008). Dissociative responses to conscious and non-conscious fear impact underlying brain function in post-traumatic stress disorder. *Psychological medicine*, 38(12), 1771.
- Fendt, M., et Fanselow, M. S. (1999). The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23(5), 743-760. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(99\)00016-0](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(99)00016-0)
- Fendt, M., Endres, T., et Apfelbach, R. (2003). Temporary inactivation of the bed nucleus of the stria terminalis but not of the amygdala blocks freezing induced by trimethylthiazoline, a component of fox feces. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(1), 23-28.
- Ferrara, N. C., Cullen, P. K., Pullins, S. P., Rotondo, E. K., et Helmstetter, F. J. (2017). Input from the medial geniculate nucleus modulates amygdala encoding of fear memory discrimination. *Learning et Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 24(9), 414-421. <https://doi.org/10.1101/lm.044131.116>
- Finlay, C. G., et Forsyth, J. P. (2009). *Journal of Anxiety Disorders*. *Journal of Anxiety Disorders*, 9.
- Forsyth, J. P., et Eifert, G. H. (1996). Systemic alarms in fear conditioning I : A reappraisal of what is being conditioned. *Behavior Therapy*, 27(3), 441-462.
- Forsyth, J. P., Eifert, G. H., et Thompson, R. N. (1996). Systemic alarms in fear conditioning II : An experimental methodology using 20% carbon dioxide inhalation as an unconditioned stimulus. *Behavior Therapy*, 27(3), 391-415.
- Fox, A. S., et Shackman, A. J. (2019). The central extended amygdala in fear and anxiety : Closing the gap between mechanistic and neuroimaging research. *Neuroscience letters*, 693, 58-67.
- Fox, A. S., Shelton, S. E., Oakes, T. R., Davidson, R. J., et Kalin, N. H. (2008). Trait-Like Brain Activity during Adolescence Predicts Anxious Temperament in Primates. *PLoS ONE*, 3(7), e2570. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002570>
- Fox, J. H., et Lowry, C. A. (2013). Corticotropin-releasing factor-related peptides, serotonergic systems, and emotional behavior. *Frontiers in neuroscience*, 7, 169.
- Geng, H., Wang, Y., Gu, R., Luo, Y.-J., Xu, P., Huang, Y., et Li, X. (2018). Altered brain activation and connectivity during anticipation of uncertain threat in trait anxiety. *Human Brain Mapping*, 39(10), 3898-3914. <https://doi.org/10.1002/hbm.24219>

- Gerdes, A. B. M., Wieser, M. J., Mühlberger, A., Weyers, P., Alpers, G. W., Plichta, M. M., Breuer, F., et Pauli, P. (s. d.). Brain activations to emotional pictures are differentially associated with valence and arousal ratings. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8.
- Giardino, N. D., et Lehrer, P. M. (2000). Behavioral conditioning and idiopathic environmental intolerance. *Occupational medicine (Philadelphia, Pa.)*, 15(3), 519-528.
- Gilmartin, M. R., Balderston, N. L., et Helmstetter, F. J. (2015). Prefrontal cortical regulation of fear learning. 24.
- Godoy, L. D., Rossignoli, M. T., Delfino-Pereira, P., Garcia-Cairasco, N., et de Lima Umeoka, E. H. (2018). A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology : Basic Concepts and Clinical Implications. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 127.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00127>
- Goes, T. C., Almeida Souza, T. H., Marchioro, M., et Teixeira-Silva, F. (2018). Excitotoxic lesion of the medial prefrontal cortex in Wistar rats : Effects on trait and state anxiety. *Brain Research Bulletin*, 142, 313-319. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.08.009>
- Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Horton, N. J., Makris, N., Kennedy, D. N., Caviness Jr, V. S., Faraone, S. V., et Tsuang, M. T. (2001). Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cerebral cortex*, 11(6), 490-497.
- Goode, T. D., et Maren, S. (2017). Role of the bed nucleus of the stria terminalis in aversive learning and memory. *Learning et Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 24(9), 480-491.
<https://doi.org/10.1101/lm.044206.116>
- Goode, T. D., Ressler, R. L., Acca, G. M., Miles, O. W., et Maren, S. (2019). Bed nucleus of the stria terminalis regulates fear to unpredictable threat signals. *Elife*, 8, e46525.
- Gorka, A. X., Torrisi, S., Shackman, A. J., Grillon, C., et Ernst, M. (2018). Intrinsic functional connectivity of the central nucleus of the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis. *NeuroImage*, 168, 392-402. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.03.007>
- Grabenhorst, F., Rolls, E. T., Margot, C., da Silva, M. A. A. P., et Velazco, M. I. (2007). How Pleasant and Unpleasant Stimuli Combine in Different Brain Regions : Odor Mixtures. *Journal of Neuroscience*, 27(49), 13532-13540. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3337-07.2007>
- Gray, T. S. (1991a). Amygdala : Role in autonomic and neuroendocrine responses to stress. Dans *Stress, neuropeptides, and systemic disease* (p. 37-53). Academic Press San Diego.
- Gray, T. S. (1991b). Limbic pathways and neurotransmitters as mediators of autonomic and neuroendocrine responses to stress. The amygdala. *Stress: Neurobiology and Neuroendocrinology*. Brown MR, Koob GF, Rivier C (eds). Marcel Dekker, Inc. Nueva York.
- Greenwald, M. K., Bradley, M. M., Cuthbert, B. N., et Lang, P. J. (1998). Startle potentiation : Shock sensitization, aversive learning, and affective picture modulation. *Behavioral Neuroscience*, 112(5), 1069-1079. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.112.5.1069>
- Grillon, C., et Davis, M. (1997). Fear-potentiated startle conditioning in humans : Explicit and contextual cue conditioning following paired versus unpaired training. *Psychophysiology*, 34(4), 451-458. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1997.tb02389.x>

- Grillon, C., Baas, J. M. P., Cornwell, B., et Johnson, L. (2006). Context conditioning and behavioral avoidance in a virtual reality environment : Effect of predictability. *Biological Psychiatry*, 60(7), 752-759. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.072>
- Grillon, C., Lissek, S., Rabin, S., McDowell, D., Dvir, S., et Pine, D. S. (2008). Increased Anxiety During Anticipation of Unpredictable But Not Predictable Aversive Stimuli as a Psychophysiological Marker of Panic Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 165(7), 898-904. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07101581>
- Grillon, C., Pellowski, M., Merikangas, K. R., et Davis, M. (1997). Darkness facilitates the acoustic startle reflex in humans. *Biological Psychiatry*, 42(6), 453-460. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00466-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00466-0)
- Grupe, D. W., Oathes, D. J., et Nitschke, J. B. (2013). Dissecting the Anticipation of Aversion Reveals Dissociable Neural Networks. *Cerebral Cortex*, 23(8), 1874-1883. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs175>
- Hamann, S. (2005). Sex differences in the responses of the human amygdala. *The Neuroscientist*, 11(4), 288-293.
- Hammack, S. E., Guo, J.-D., Hazra, R., Dabrowska, J., Myers, K. M., et Rainnie, D. G. (2009). The response of neurons in the bed nucleus of the stria terminalis to serotonin : Implications for anxiety. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(8), 1309-1320.
- Hammack, S. E., Richey, K. J., Watkins, L. R., et Maier, S. F. (2004). Chemical lesion of the bed nucleus of the stria terminalis blocks the behavioral consequences of uncontrollable stress. *Behavioral Neuroscience*, 118(2), 443-448. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.2.443>
- Hashimoto, S., Inoue, T., et Koyama, T. (1997). Effects of the co-administration of 5-HT1A receptor antagonists with an SSRI in conditioned fear stress-induced freezing behavior. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 58(2), 471-475.
- Haubensak, W., Kunwar, P. S., Cai, H., Cioocchi, S., Wall, N. R., Ponnusamy, R., Biag, J., Dong, H.-W., Deisseroth, K., Callaway, E. M., Fanselow, M. S., Lüthi, A., et Anderson, D. J. (2010). Genetic dissection of an amygdala microcircuit that gates conditioned fear. *Nature*, 468(7321), 270-276. <https://doi.org/10.1038/nature09553>
- Hausteiner, C., Bornschein, S., Zilker, T., Henningsen, P., et Forstl, H. (2007). Dysfunctional cognitions in idiopathic environmental intolerances (IEI)—An integrative psychiatric perspective. *Toxicology letters*, 171(1-2), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2007.04.010>
- Herman, J. P., Ostrander, M. M., Mueller, N. K., et Figueiredo, H. (2005). Limbic system mechanisms of stress regulation : Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(8), 1201-1213.
- Hermans, D., Baeyens, F., et Vervliet, B. (2013). Generalization of acquired emotional responses. *Handbook of cognition and emotion*, 117-134.
- Herry, C., et Johansen, J. P. (2014). Encoding of fear learning and memory in distributed neuronal circuits. *Nature neuroscience*, 17(12), 1644-1654.
- Herz, R. S. (1998). Are Odors the Best Cues to Memory? A Cross-Modal Comparison of Associative Memory Stimuli. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 855(1), 670-674. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10643.x>

- Herz, R. S., et Cupchik, G. C. (1995). The emotional distinctiveness of odor-evoked memories. *Chemical Senses*, 20(5), 517-528. <https://doi.org/10.1093/chemse/20.5.517>
- 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054781>
- 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>
- Hitchcock, J. M., et Davis, M. (1991). Efferent pathway of the amygdala involved in conditioned fear as measured with the fear-potentiated startle paradigm. *Behavioral Neuroscience*, 105(6), 826-842. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.105.6.826>
- Holley, A. (2006). Système olfactif et neurobiologie. *Terrain. Anthropologie et sciences humaines*, 47, 107-122. <https://doi.org/10.4000/terrain.4271>
- Huckleberry, K. A., Ferguson, L. B., et Drew, M. R. (2016). Behavioral mechanisms of context fear generalization in mice. *Learning et Memory*, 23(12), 703-709. <https://doi.org/10.1101/lm.042374.116>
- Hudson, M., Seppälä, K., Putkinen, V., Sun, L., Glerean, E., Hirvonen, J., et Nummenmaa, L. (2020). Dissociable neural systems for unconditioned acute and sustained fear. 51.
- Hummel, T., Roscher, S., Jaumann, M. P., et Kobal, G. (1996). Intranasal Chemoreception in Patients with Multiple Chemical Sensitivities : A Double-Blind Investigation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 24(1), S79-S86. <https://doi.org/10.1006/rtp.1996.0082>
- Iwata, J., LeDoux, J. E., et Reis, D. J. (1986). Destruction of intrinsic neurons in the lateral hypothalamus disrupts the classical conditioning of autonomic but not behavioral emotional responses in the rat. *Brain Research*, 368(1), 161-166. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)91055-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)91055-3)
- Izard, C. E. (1992). Basic emotions, relations among emotions, and emotion-cognition relations.
- Janak, P. H., et Tye, K. M. (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. 26.
- Jennings, J. H., Sparta, D. R., Stamatakis, A. M., Ung, R. L., Pleil, K. E., Kash, T. L., et Stuber, G. D. (2013). Distinct extended amygdala circuits for divergent motivational states. 22.
- Johnson, A. J., Hirson, G. D., et Ebeler, S. E. (2012). Perceptual characterization and analysis of aroma mixtures using gas chromatography recomposition-olfactometry. *PloS One*, 7(8), e42693. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042693>
- Kalin, N. H., Shelton, S. E., Fox, A. S., Oakes, T. R., et Davidson, R. J. (2005). Brain Regions Associated with the Expression and Contextual Regulation of Anxiety in Primates. *Biological Psychiatry*, 58(10), 796-804. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.021>
- Kapp, B. S., Frysinger, R. C., Gallagher, M., et Haselton, J. R. (1979). Amygdala central nucleus lesions : Effect on heart rate conditioning in the rabbit. *Physiology et behavior*, 23(6), 1109-1117.
- 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.

- Khalsa, S. S., Feinstein, J. S., Li, W., Feusner, J. D., Adolphs, R., et Hurlmann, R. (2016). Panic Anxiety in Humans with Bilateral Amygdala Lesions : Pharmacological Induction via Cardiorespiratory Interoceptive Pathways. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(12), 3559-3566. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4109-15.2016>
- Kim, J., Pignatelli, M., Xu, S., Itohara, S., et Tonegawa, S. (2016). Antagonistic negative and positive neurons of the basolateral amygdala. *Nature neuroscience*, 19(12), 1636.
- Kim, J. E., Dager, S. R., et Lyoo, I. K. (2012). The role of the amygdala in the pathophysiology of panic disorder : Evidence from neuroimaging studies. *Biology of mood et anxiety disorders*, 2(1), 20.
- Kim, J., Zhang, X., Muralidhar, S., LeBlanc, S. A., et Tonegawa, S. (2017). Basolateral to central amygdala neural circuits for appetitive behaviors. *Neuron*, 93(6), 1464-1479.
- Kim, M., Campeau, S., Falls, W. A., et Davis, M. (1993). Infusion of the non-NMDA receptor antagonist CNQX into the amygdala blocks the expression of fear-potentiated startle. *Behavioral and Neural Biology*, 59(1), 5-8. [https://doi.org/10.1016/0163-1047\(93\)91075-X](https://doi.org/10.1016/0163-1047(93)91075-X)
- Kim, M. J., Gee, D. G., Loucks, R. A., Davis, F. C., et Whalen, P. J. (2011a). Anxiety Dissociates Dorsal and Ventral Medial Prefrontal Cortex Functional Connectivity with the Amygdala at Rest. *Cerebral Cortex*, 21(7), 1667-1673. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq237>
- Kim, M. J., Loucks, R. A., Palmer, A. L., Brown, A. C., Marchante, A. N., et Whalen, P. J. (2011b). The structural and functional connectivity of the amygdala : From normal emotion to pathological anxiety. 18.
- Kjelvik, G., Evensmoen, H. R., Brezova, V., et Håberg, A. K. (2012). The human brain representation of odor identification. *Journal of Neurophysiology*, 108(2), 645-657. <https://doi.org/10.1152/jn.01036.2010>
- Klumpers, F., Kroes, M. C. W., Baas, J. M. P., et Fernández, G. (2017). How Human Amygdala and Bed Nucleus of the Stria Terminalis May Drive Distinct Defensive Responses. *The Journal of Neuroscience*, 37(40), 9645-9656. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3830-16.2017>
- 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.
- Koob, G. F. (2009). Brain stress systems in the amygdala and addiction. *Brain Research*, 1293, 61-75. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.03.038>
- Koob, G. F., et Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-238. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
- Koteles F., Szemerszky R., Freyler A., et Bardos G. (2011). Somatosensory amplification as a possible source of subjective symptoms behind modern health worries. *Scandinavian Journal of Psychology*, 52(2), 174-178. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2010.00846.x>
- Köteles, F., et Simor, P. (2014). Somatic Symptoms and Holistic Thinking as Major Dimensions Behind Modern Health Worries. *International Journal of Behavioral Medicine*, 21(5), 869-876. <https://doi.org/10.1007/s12529-013-9363-5>

- Köteles, F., Szemerszky, R., Freyler, A., et Bárdos, G. (2011). Somatosensory amplification as a possible source of subjective symptoms behind modern health worries : MHW and the SSAS. *Scandinavian Journal of Psychology*, 52(2), 174-178. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2010.00846.x>
- Kozłowska, K., Walker, P., McLean, L., et Carrive, P. (2015). Fear and the Defense Cascade : Clinical Implications and Management. *Harvard Review of Psychiatry*, 23(4), 25.
- Kroes, M. C. W., Dunsmoor, J. E., Mackey, W. E., McClay, M., et Phelps, E. A. (2017). Context conditioning in humans using commercially available immersive Virtual Reality. *Scientific Reports*, 7(1), 8640. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08184-7>
- Krüger, O., Shiozawa, T., Kreifelts, B., Scheffler, K., et Ethofer, T. (2015). Three distinct fiber pathways of the bed nucleus of the stria terminalis to the amygdala and prefrontal cortex. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 66, 60-68. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.02.007>
- Lang, P. J. (1968). Fear reduction and fear behavior : Problems in treating a construct. *Research in psychotherapy conference, 3rd, May-Jun, 1966, Chicago, IL, US*.
- Lang, P. J., Davis, M., et Öhman, A. (2000). Fear and anxiety : Animal models and human cognitive psychophysiology. *Journal of affective disorders*, 61(3), 137-159.
- Langzenberger, R. R., Mitterhauser, M., Spindelegger, C., Wadsak, W., Klein, N., Mien, L.-K., Holik, A., Attarbaschi, T., Mossaheb, N., Sacher, J., Geiss-Granadia, T., Kletter, K., Kasper, S., et Tauscher, J. (2007). Reduced Serotonin-1A Receptor Binding in Social Anxiety Disorder. *Biological Psychiatry*, 61(9), 1081-1089. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.022>
- Larriva-Sahd, J. (2006). Histological and cytological study of the bed nuclei of the stria terminalis in adult rat. II. Oval nucleus : Extrinsic inputs, cell types, neuropil, and neuronal modules. *The Journal of Comparative Neurology*, 497(5), 772-807. <https://doi.org/10.1002/cne.21011>
- Lebow, M. A. (2016). Overshadowed by the amygdala : The bed nucleus of the stria terminalis emerges as key to psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*, 14.
- Lebow, M. A., et Chen, A. (2016). Overshadowed by the amygdala : The bed nucleus of the stria terminalis emerges as key to psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*, 21(4), 450-463. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.1>
- Lebow, M. A., et Chen, A. (2019). Correction : Overshadowed by the amygdala: the bed nucleus of the stria terminalis emerges as key to psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0568-0>
- LeDoux, J. E. (1996). The emotional brain : The mysterious underpinnings of emotional life.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual review of neuroscience*, 23(1), 155-184.
- LeDoux, J. E. (2012). Evolution of human emotion : A view through fear. *Progress in brain research*, 195, 431-442.
- LeDoux, J. E. (2014). Coming to terms with fear. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(8), 2871-2878. <https://doi.org/10.1073/pnas.1400335111>

- 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. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16030353>
- LeDoux, J. E., Iwata, J., Pearl, D., et Reis, D. J. (1986). Disruption of auditory but not visual learning by destruction of intrinsic neurons in the rat medial geniculate body. *Brain Research*, 371(2), 395-399. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)90383-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)90383-5)
- LeDoux, J. E., Sakaguchi, A., Iwata, J., et Reis, D. J. (1986). Interruption of projections from the medial geniculate body to an archi-neostriatal field disrupts the classical conditioning of emotional responses to acoustic stimuli. *Neuroscience*, 17(3), 615-627. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(86\)90034-5](https://doi.org/10.1016/0306-4522(86)90034-5)
- Lee, Y., et Davis, M. (1997). Role of the hippocampus, the bed nucleus of the stria terminalis, and the amygdala in the excitatory effect of corticotropin-releasing hormone on the acoustic startle reflex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 17(16), 6434-6446.
- Leer, A., Smeets, M. A. M., Bulting, P. J., et van den Hout, M. A. (2011). Odors eliciting fear : A conditioning approach to Idiopathic Environmental Intolerances. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 42(2), 240-249. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2010.12.007>
- Lehmann, H., Rourke, B. K., Booker, A., et Glenn, M. J. (2013). Single session contextual fear conditioning remains dependent on the hippocampus despite an increase in the number of context-shock pairings during learning. *Neurobiology of learning and memory*, 106, 294-299.
- Li, W., Howard, J. D., Parrish, T. B., et Gottfried, J. A. (2008). Aversive Learning Enhances Perceptual and Cortical Discrimination of Indiscriminable Odor Cues. *Science*, 319(5871), 1842-1845. <https://doi.org/10.1126/science.1152837>
- Lipp, O. V. (2006). Human Fear Learning : Contemporary Procedures and Measurement. Dans M. G. Craske, D. Hermans, et D. Vansteenwegen (Éds.), *Fear and learning : From basic processes to clinical implications*. (p. 37-51). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/11474-002>
- Lissek, S., Biggs, A. L., Rabin, S. J., Cornwell, B. R., Alvarez, R. P., Pine, D. S., et Grillon, C. (2008). Generalization of Conditioned Fear-Potentiated Startle in Humans. *Behaviour research and therapy*, 46(5), 678-687. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2008.02.005>
- Lissek, S., Bradford, D. E., Alvarez, R. P., Burton, P., Espensen-Sturges, T., Reynolds, R. C., et Grillon, C. (2014). Neural substrates of classically conditioned fear-generalization in humans : A parametric fMRI study. *Social cognitive and affective neuroscience*, 9(8), 1134-1142.
- Lissek, S., Powers, A. S., McClure, E. B., Phelps, E. A., Woldehawariat, G., Grillon, C., et Pine, D. S. (2005). Classical fear conditioning in the anxiety disorders : A meta-analysis. *Behaviour Research and Therapy*, 43(11), 1391-1424. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2004.10.007>
- Lonsdorf, T. B., Menz, M. M., Andreatta, M., Fullana, M. A., Golkar, A., Haaker, J., Heitland, I., Hermann, A., Kuhn, M., Kruse, O., Meir Drexler, S., Meulders, A., Nees, F., Pittig, A., Richter, J., Römer, S., Shiban, Y., Schmitz, A., Straube, B., ... Merz, C. J. (2017). Don't fear 'fear conditioning' : Methodological considerations for the design and analysis of studies on human fear acquisition, extinction, and return of fear. *Neuroscience et Biobehavioral Reviews*, 77, 247-285. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.026>

- López, J. F., Akil, H., et Watson, S. J. (1999). Neural circuits mediating stress. *Biological psychiatry*, 46(11), 1461-1471.
- López, J. F., Chalmers, D. T., Little, K. Y., et Watson, S. J. (1998). Regulation of Serotonin1A, Glucocorticoid, and Mineralocorticoid Receptor in Rat and Human Hippocampus : Implications for the Neurobiology of Depression. *Biol Psychiatry*, 43, 547-573.
- Maren, S. (2001). Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annual review of neuroscience*, 24(1), 897-931.
- Maren, S. (2005). Synaptic Mechanisms of Associative Memory in the Amygdala. *Neuron*, 47(6), 783-786. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.08.009>
- Maren, S., et Quirk, G. J. (2004). Neuronal signalling of fear memory. *Nature reviews neuroscience*, 5(11), 844-852.
- Maren, S., Phan, K. L., et Liberzon, I. (2013). The contextual brain : Implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nature Reviews. Neuroscience*, 14(6), 417-428. <https://doi.org/10.1038/nrn3492>
- Maren, S., Phan, K. L., et Liberzon, I. (2016). The contextual brain : Implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. 25.
- Marschner, A., Kalisch, R., Vervliet, B., Vansteenwegen, D., et Büchel, C. (2008). Dissociable Roles for the Hippocampus and the Amygdala in Human Cued versus Context Fear Conditioning. *Journal of Neuroscience*, 28(36), 9030-9036. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1651-08.2008>
- McNally, R. J., et Steketee, G. S. (1985). The etiology and maintenance of severe animal phobias. *Behaviour Research and Therapy*, 23(4), 431-435. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(85\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0005-7967(85)90171-8)
- McNaughton, N., et Corr, P. J. (2004). A two-dimensional neuropsychology of defense : Fear/anxiety and defensive distance. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 21.
- Meulders, A. (2020). Fear in the context of pain_ Lessons learned from 100 years of fear conditioning research. *Behaviour Research and Therapy*, 14.
- Meulders, A., Vansteenwegen, D., et Vlaeyen, J. W. S. (2011). The acquisition of fear of movement-related pain and associative learning : A novel pain-relevant human fear conditioning paradigm. *Pain*, 152(11), 2460-2469. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.05.015>
- Mineka, S., et Oehlberg, K. (2008). The relevance of recent developments in classical conditioning to understanding the etiology and maintenance of anxiety disorders. *Acta Psychologica*, 14.
- Mineka, S., et Öhman, A. (2002). Phobias and preparedness : The selective, automatic, and encapsulated nature of fear. *Biological psychiatry*, 52(10), 927-937.
- Mineka, S., et Zinbarg, R. (2006). A Contemporary Learning Theory Perspective on the Etiology of Anxiety Disorders. *American Psychologist*, 17.
- Mineka, S., Davidson, M., Cook, M., et Keir, R. (1984). Observational conditioning of snake fear in rhesus monkeys. *Journal of Abnormal Psychology*, 93(4), 355-372. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.93.4.355>

- Mobbs, D., Hagan, C. C., Dalgleish, T., Silston, B., et Prévost, C. (2015). The ecology of human fear : Survival optimization and the nervous system. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 55. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00055>
- Motzkin, J. C., Philippi, C. L., Oler, J. A., Kalin, N. H., et Koenigs, M. (2016). Ventromedial prefrontal cortex damage alters resting blood flow to the bed nucleus of stria terminalis. 16.
- Motzkin, J. C., Philippi, C. L., Wolf, R. C., Baskaya, M. K., et Koenigs, M. (2016). Ventromedial prefrontal cortex is critical for the regulation of amygdala activity in humans. 21.
- Mouly, A.-M., et Sullivan, R. (2010). Memory and Plasticity in the Olfactory System : From Infancy to Adulthood. *The neurobiology of olfaction*, 367.
- Muñoz-Abellán, C., Daviu, N., Rabasa, C., Nadal, R., et Armario, A. (2009). Cat odor causes long-lasting contextual fear conditioning and increased pituitary-adrenal activation, without modifying anxiety. *Hormones and Behavior*, 56(4), 465-471. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2009.08.002>
- Myers, B., Scheimann, J. R., Franco-Villanueva, A., et Herman, J. P. (2017). Ascending mechanisms of stress integration : Implications for brainstem regulation of neuroendocrine and behavioral stress responses. *Neuroscience et Biobehavioral Reviews*, 74, 366-375. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.011>
- Myers, K. M., et Davis, M. (2007). Mechanisms of fear extinction. *Molecular psychiatry*, 12(2), 120-150.
- Naaz, F., Knight, L. K., et Depue, B. E. (2019). Explicit and Ambiguous Threat Processing : Functionally Dissociable Roles of the Amygdala and Bed Nucleus of the Stria Terminalis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 31(4), 543-559. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01369
- Namburi, P., Beyeler, A., Yorozu, S., Calhoon, G. G., Halbert, S. A., Wichmann, R., Holden, S. S., Mertens, K. L., Anahtar, M., Felix-Ortiz, A. C., Wickersham, I. R., Gray, J. M., et Tye, K. M. (2015). A circuit mechanism for differentiating positive and negative associations. *Nature*, 520(7549), 675-678. <https://doi.org/10.1038/nature14366>
- Neumeister, A. (2004). Reduced Serotonin Type 1A Receptor Binding in Panic Disorder. *Journal of Neuroscience*, 24(3), 589-591. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4921-03.2004>
- Nitschke, J. B., Sarinopoulos, I., Mackiewicz, K. L., Schaefer, H. S., et Davidson, R. J. (2006). Functional neuroanatomy of aversion and its anticipation. *NeuroImage*, 29(1), 106-116. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.06.068>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2004.08.003>
- Öhman, A., et Mineka, S. (2001). Fears, phobias, and preparedness : Toward an evolved module of fear and fear learning. *Psychological Review*, 108(3), 483-522. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.108.3.483>
- Öhman, A., et Wiens, S. (2004). The concept of an evolved fear module and cognitive theories of anxiety. *Feelings and emotions: The Amsterdam symposium*, 58-80.

- Oler, J. A., Birn, R. M., Patriat, R., Fox, A. S., Shelton, S. E., Burghy, C. A., Stodola, D. E., Essex, M. J., Davidson, R. J., et Kalin, N. H. (2012). Evidence for coordinated functional activity within the extended amygdala of non-human and human primates. *NeuroImage*, 61(4), 1059-1066. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.045>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.02.012>
- Orriols, R., Costa, R., Cuberas, G., Jacas, C., Castell, J., et Sunyer, J. (2009). Brain dysfunction in multiple chemical sensitivity. *Journal of the Neurological Sciences*, 287(1-2), 72-78. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.09.003>
- Orsini, C. A., et Maren, S. (2012). Neural and Cellular Mechanisms of Fear and Extinction Memory Formation. 65.
- Otto, T., et Giardino, N. D. (2001). Pavlovian Conditioning of Emotional Responses to Olfactory and Contextual Stimuli. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933(1), 291-309. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05832.x>
- Otto, T., et Giardino, N. D. (2006). Pavlovian Conditioning of Emotional Responses to Olfactory and Contextual Stimuli : A Potential Model for the Development and Expression of Chemical Intolerance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933(1), 291-309. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05832.x>
- Otto, T., Cousens, G., et Herzog, C. (2000). Behavioral and neuropsychological foundations of olfactory fear conditioning. *Behavioural Brain Research*, 110(1-2), 119-128. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(99\)00190-4](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(99)00190-4)
- Panksepp, J. (1982). Toward a general psychobiological theory of emotions. *Behavioral and Brain Sciences*, 5(3), 407-422. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00012759>
- Panksepp, J. (2004). *Affective neuroscience : The foundations of human and animal emotions*. Oxford university press.
- Panksepp, J. (2005). Affective consciousness : Core emotional feelings in animals and humans. *Consciousness and Cognition*, 14(1), 30-80. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2004.10.004>
- Panksepp, J. (2007). Neurologizing the Psychology of Affects : How Appraisal-Based Constructivism and Basic Emotion Theory Can Coexist. *Perspectives on Psychological Science*, 2(3), 281-296. <https://doi.org/10.1111/j.1745-6916.2007.00045.x>
- Panksepp, J., Fuchs, T., et Iacobucci, P. (2011). The basic neuroscience of emotional experiences in mammals : The case of subcortical FEAR circuitry and implications for clinical anxiety. *Applied Animal Behaviour Science*, 129(1), 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2010.09.014>
- Pape, H.-C., et Pare, D. (2010). Plastic synaptic networks of the amygdala for the acquisition, expression, and extinction of conditioned fear. *Physiological Reviews*, 90(2), 419-463. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2009>
- Papo, D., Eberlein-König, B., Berresheim, H.-W., Huss-Marp, J., Grimm, V., Ring, J., Behrendt, H., et Winneke, G. (2006). Chemosensory function and psychological profile in patients with multiple chemical sensitivity : Comparison with odor-sensitive and asymptomatic controls. *Journal of Psychosomatic Research*, 60(2), 199-209. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.06.075>

- Parma, V., Ferraro, S., Miller, S. S., Åhs, F., et Lundström, J. N. (2015). Enhancement of Odor Sensitivity Following Repeated Odor and Visual Fear Conditioning. *Chemical Senses*, 40(7), 497-506. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjv033>
- Paschall, G. Y., et Davis, M. (2002). Olfactory-mediated fear-potentiated startle. *Behavioral Neuroscience*, 116(1), 4-12. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.116.1.4>
- Paulus, M. P., et Stein, M. B. (2006). An Insular View of Anxiety. *Biological Psychiatry*, 60(4), 383-387. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.042>
- Paulus, M. P., et Stein, M. B. (2010). Interoception in anxiety and depression. *Brain Structure and Function*, 214(5-6), 451-463. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0258-9>
- Pellegrino, R., Drechsler, E., Hummel, C., Warr, J., et Hummel, T. (2017). Bimodal odor processing with a trigeminal component at sub- and suprathreshold levels. *Neuroscience*, 363, 43-49. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.07.030>
- Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. I., et LeDoux, J. E. (2004). Extinction learning in humans : Role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, 43(6), 897-905.
- Pi, G., Gao, D., Wu, D., Wang, Y., Lei, H., Zeng, W., Gao, Y., Yu, H., Xiong, R., et Jiang, T. (2020). Posterior basolateral amygdala to ventral hippocampal CA1 drives approach behaviour to exert an anxiolytic effect. *Nature communications*, 11(1), 1-15.
- Pignatelli, M., et Beyeler, A. (2019). Valence coding in amygdala circuits. 19.
- Ploghaus, A. (1999). Dissociating Pain from Its Anticipation in the Human Brain. *Science*, 284(5422), 1979-1981. <https://doi.org/10.1126/science.284.5422.1979>
- Pollack, G. A., Bezek, J. L., Lee, S. H., Scarlata, M. J., Weingast, L. T., et Bergstrom, H. C. (2018). Cued fear memory generalization increases over time. *Learning et Memory*, 25(7), 298-308. <https://doi.org/10.1101/lm.047555.118>
- Pollatos, O., Kopietz, R., Linn, J., Albrecht, J., Sakar, V., Anzinger, A., Schandry, R., et Wiesmann, M. (2007). Emotional Stimulation Alters Olfactory Sensitivity and Odor Judgment. *Chemical Senses*, 32(6), 583-589. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjm027>
- Popova, N. K., et Naumenko, V. S. (2013). 5-HT1A receptor as a key player in the brain 5-HT system. *Reviews in the Neurosciences*, 24(2), 191-204. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2012-0082>
- Poulos, A. M., Mehta, N., Lu, B., Amir, D., Livingston, B., Santarelli, A., Zhuravka, I., et Fanselow, M. S. (2016). Conditioning- and time-dependent increases in context fear and generalization. *Learning et Memory*, 23(7), 379-385. <https://doi.org/10.1101/lm.041400.115>
- Puglisi-Allegra, S., et Andolina, D. (2015). Serotonin and stress coping. *Behavioural Brain Research*, 277, 58-67. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.052>
- Qi, S., Hassabis, D., Sun, J., Guo, F., Daw, N., et Mobbs, D. (2018). How cognitive and reactive fear circuits optimize escape decisions in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(12), 3186-3191. <https://doi.org/10.1073/pnas.1712314115>
- Quirk, G. J., Garcia, R., et González-Lima, F. (2006). Prefrontal Mechanisms in Extinction of Conditioned Fear. *Biological Psychiatry*, 60(4), 337-343. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.010>

- Rachman, S. (1989). The return of fear : Review and prospect. *Clinical Psychology Review*, 9(2), 147-168.
- 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.
- Ramboz, S., Oosting, R., Amara, D. A., Kung, H. F., Blier, P., Mendelsohn, M., Mann, J. J., Brunner, D., et Hen, R. (1998). Serotonin receptor 1A knockout : An animal model of anxiety-related disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 6.
- Ray, W. J., Molnar, C., Aikins, D., Yamasaki, A., Newman, M. G., Castonguay, L., et Borkovec, T. D. (2019). Startle response in generalized anxiety disorder. 17.
- Rolls, E. T., Grabenhorst, F., et Parris, B. A. (2010). Neural Systems Underlying Decisions about Affective Odors. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(5), 1069-1082. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21231>
- Roozendaal, B., Schelling, G., et McGaugh, J. L. (2008). Corticotropin-releasing factor in the basolateral amygdala enhances memory consolidation via an interaction with the β -adrenoceptor-cAMP pathway : Dependence on glucocorticoid receptor activation. *Journal of Neuroscience*, 28(26), 6642-6651.
- Rosén, A. (2011). Neural correlates of emotional processing in idiopathic environmental intolerance : An fmri study.
- Rosen, J. B., et Davis, M. (1988a). Temporal characteristics of enhancement of startle by stimulation of the amygdala. *Physiology et Behavior*, 44(1), 117-123. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(88\)90354-x](https://doi.org/10.1016/0031-9384(88)90354-x)
- Rosen, J. B., et Davis, M. (1988b). Enhancement of acoustic startle by electrical stimulation of the amygdala. *Behavioral Neuroscience*, 102(2), 195-202, 324. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.102.2.195>
- Rosen, J. B., et Schulkin, J. (s. d.). *From Normal Fear to Pathological Anxiety*. 26.
- Ross P.M., Whysner J., Covello V.T., Kushner M., Rifkind A.B., Sedler M.J., Trichopoulos D., et Williams G.M. (1999). Olfaction and symptoms in the multiple chemical sensitivities syndrome. *Preventive Medicine*, 28(5), 467-480. <https://doi.org/10.1006/pmed.1998.0469>
- Roy, A. K., Shehzad, Z., Margulies, D. S., Kelly, A. M. C., Uddin, L. Q., Gotimer, K., Biswal, B. B., Castellanos, F. X., et Milham, M. P. (2009). Functional connectivity of the human amygdala using resting state fMRI. *NeuroImage*, 45(2), 614-626. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.11.030>
- Royet, J. P., Hudry, J., Zald, D. H., Godinot, D., Grégoire, M. C., Lavenne, F., Costes, N., et Holley, A. (2001). Functional Neuroanatomy of Different Olfactory Judgments. *NeuroImage*, 13(3), 506-519. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0704>
- Royet, J.-P., Plailly, J., Delon-Martin, C., Kareken, D. A., et Segebarth, C. (2003). FMRI of emotional responses to odors: *NeuroImage*, 20(2), 713-728. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00388-4](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00388-4)
- Rudy, J. W., Huff, N. C., et Matus-Amat, P. (2004). Understanding contextual fear conditioning : Insights from a two-process model. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 11.

- Rumpel, S., LeDoux, J., Zador, A., et Malinow, R. (2005). Postsynaptic Receptor Trafficking Underlying a Form of Associative Learning. 308, 7.
- Sah, P., Faber, E. S. L., Lopez De Armentia, M., et Power, J. (2003). The amygdaloid complex : Anatomy and physiology. *Physiological Reviews*, 83(3), 803-834. <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2003>
- Samanez-Larkin, G. R., Hollon, N. G., Carstensen, L. L., et Knutson, B. (2008). Individual Differences in Insular Sensitivity During Loss Anticipation Predict Avoidance Learning. *Psychological Science*, 19(4), 320-323. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2008.02087.x>
- Savitz, J., Lucki, I., et Drevets, W. C. (2009). 5-HT1A receptor function in major depressive disorder. *Progress in Neurobiology*, 15.
- Schab, F. R. (1990). Odors and the remembrance of things past. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 16(4), 648-655. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.16.4.648>
- Schechtman, E., Laufer, O., et Paz, R. (2010). Negative valence widens generalization of learning. *Journal of Neuroscience*, 30(31), 10460-10464.
- Sehlmeyer, C., et Konrad, C. (2009). Human Fear Conditioning and Extinction in Neuroimaging : A Systematic Review. *PLoS ONE*, 4(6), 16.
- Selye, H. (1936). A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature*, 138(3479), 32 32. <https://doi.org/10.1038/138032a0>
- Selye, H. (1954). Interactions between systemic and local stress. *British Medical Journal*, 1(4872), 1167 1170. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4872.1167>
- Selye, H. (1956). The stress of life.
- Shankman, S. A., Gorke, S. M., Nelson, B. D., Fitzgerald, D. A., Phan, K. L., et O'Daly, O. (2014). Anterior insula responds to temporally unpredictable aversiveness : An fMRI study. *NeuroReport*, 25(8), 596-600. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000144>
- Shin, L. M., et Liberzon, I. (2010). The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 169-191. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.83>
- Shusterman, D. (1992). Critical review : The health significance of environmental odor pollution. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 47(1), 76-87.
- Simmons, A., Matthews, S. C., Stein, M. B., et Paulus, M. P. (2004). Anticipation of emotionally aversive visual stimuli activates right insula: *NeuroReport*, 15(14), 2261-2265. <https://doi.org/10.1097/00001756-200410050-00024>
- Simmons, A., Matthews, S. C., et Paulus, M. P. (2008). *Intolerance of uncertainty correlates with insula activation during affective ambiguity*. 10.
- Simmons, A. N., Stein, M. B., Strigo, I. A., Arce, E., Hitchcock, C., et Paulus, M. P. (2011). *Anxiety positive subjects show altered processing in the anterior insula during anticipation of negative stimuli*. 11.
- Simmons, A., Strigo, I., Matthews, S. C., Paulus, M. P., et Stein, M. B. (2006). *Anticipation of Aversive Visual Stimuli Is Associated With Increased Insula Activation in Anxiety-Prone Subjects*. 8.

- Skovbjerg, S., Christensen, K. B., Ebstrup, J. F., Linneberg, A., Zachariae, R., et Elberling, J. (2015). Negative affect is associated with development and persistence of chemical intolerance : A prospective population-based study. *Journal of Psychosomatic Research*, 78(5), 509-514. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.02.005>
- Skovbjerg, S., Zachariae, R., Rasmussen, A., Johansen, J. D., et Elberling, J. (2010). Attention to bodily sensations and symptom perception in individuals with idiopathic environmental intolerance. *Environmental health and preventive medicine*, 15(3), 141-150. <https://doi.org/10.1007/s12199-009-0120-y>
- Smith, D. G., Standing, L., et De Man, A. (1992). Verbal memory elicited by ambient odor. *Perceptual and Motor Skills*, 74(2), 339-343.
- Somerville, L. H., Wagner, D. D., Wig, G. S., Moran, J. M., Whalen, P. J., et Kelley, W. M. (2013). Interactions Between Transient and Sustained Neural Signals Support the Generation and Regulation of Anxious Emotion. *Cerebral Cortex*, 23(1), 49-60. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr373>
- Somerville, L. H., Whalen, P. J., et Kelley, W. M. (2010). Human bed nucleus of the stria terminalis indexes hypervigilant threat monitoring. *Biological psychiatry*, 68(5), 416-424.
- Sparta, D. R., Smithuis, J., Stamatakis, A. M., Jennings, J. H., Kantak, P. A., Ung, R. L., et Stuber, G. D. (2014). Inhibition of projections from the basolateral amygdala to the entorhinal cortex disrupts the acquisition of contextual fear. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8, 129.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., et Jacobs, G. A. (1983). *Consulting Psychologists Press; Palo Alto, CA : 1983. Manual for the state-trait anxiety inventory.*[Google Scholar].
- Spielberger, C. D., Jacobs, G., Russell, S., et Crane, R. S. (1983). Assessment of anger : The state-trait anger scale. *Advances in personality assessment*, 2, 161-189.
- Straube, T., Mentzel, H.-J., et Miltner, W. H. R. (2007). *Waiting for spiders : Brain activation during anticipatory anxiety in spider phobics*. 10.
- Stein, J. L. (2007). A validated network of effective amygdala connectivity. 10.
- Sullivan, G. M., Apergis, J., Bush, D. E. A., Johnson, L. R., Hou, M., et Ledoux, J. E. (2004). Lesions in the bed nucleus of the stria terminalis disrupt corticosterone and freezing responses elicited by a contextual but not by a specific cue-conditioned fear stimulus. *Neuroscience*, 128(1), 7-14.
- Swerdlow, N. R., Geyer, M. A., Vale, W. W., et Koob, G. F. (1986). Corticotropin-releasing factor potentiates acoustic startle in rats : Blockade by chlordiazepoxide. *Psychopharmacology*, 88(2), 147-152. <https://doi.org/10.1007/BF00652231>
- Sylvers, P. (2011). Differences between trait fear and trait anxiety : Implications for psychopathology. *Clinical Psychology Review*, 16.
- Takagi, Y. (2018). A common brain network among state, trait, and pathological anxiety from whole-brain functional connectivity. 11.
- Tauscher, J., Bagby, R. M., Javanmard, M., Christensen, B. K., Kasper, S., et Kapur, S. (2001). Inverse Relationship Between Serotonin 5-HT 1A Receptor Binding and Anxiety : A [11 C]WAY-100635 PET Investigation in Healthy Volunteers. *American Journal of Psychiatry*, 158(8), 1326-1328. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.8.1326>

- Toffolo, M. B., Smeets, M. A., et Van Den Hout, M. A. (2012). Proust revisited : Odours as triggers of aversive memories. *Cognition et emotion*, 26(1), 83-92.
- Toth, M. (2003). 5-HT1A receptor knockout mouse as a genetic model of anxiety. *European Journal of Pharmacology*, 8.
- Tovote, P., Esposito, M. S., Botta, P., Chaudun, F., Fadok, J. P., Markovic, M., Wolff, S. B., Ramakrishnan, C., Fenno, L., et Deisseroth, K. (2016). Midbrain circuits for defensive behaviour. *Nature*, 534(7606), 206-212.
- Tovote, P., Fadok, J. P., et Lüthi, A. (2015). Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(6), 317-331. <https://doi.org/10.1038/nrn3945>
- Treit, D., Pesold, C., et Rotzinger, S. (1993a). Dissociating the anti-fear effects of septal and amygdaloid lesions using two pharmacologically validated models of rat anxiety. *Behavioral neuroscience*, 107(5), 770. <https://doi.org/doi=10.1037%2F0735-7044.107.5.770>
- Treit, D., Pesold, C., et Rotzinger, S. (1993b). Noninteractive effects of diazepam and amygdaloid lesions in two animal models of anxiety. *Behavioral Neuroscience*, 107(6), 1099-1105. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.107.6.1099>
- Ullah, F. (2017). Connexions between the dorsomedial division of the ventromedial hypothalamus and the dorsal periaqueductal grey matter are critical in the elaboration of hypothalamically mediated panic-like behaviour. *Behavioural Brain Research*, 13.
- Van den Bergh, O., Brown, R. J., Petersen, S., et Witthöft, M. (2017). Idiopathic Environmental Intolerance : A Comprehensive Model. *Clinical Psychological Science*, 5(3), 551-567. <https://doi.org/10.1177/2167702617693327>
- Van den Bergh, O., Devriese, S., Winters, W., Veulemans, H., Nemery, B., Eelen, P., et Woestijne, K. P. van de. (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, O., Kempynck, P. J., Van De Woestijne, K. P., Baeyens, F., et Eelen, P. (1995). Respiratory learning and somatic complaints : A conditioning approach using CO2-enriched air inhalation. *Behaviour Research and Therapy*, 33(5), 517-527.
- Van den Bergh, O., Stegen, K., et Van de Woestijne, K. P. (1997). Learning to have psychosomatic complaints : Conditioning of respiratory behavior and somatic complaints in psychosomatic patients. *Psychosomatic Medicine*, 59(1), 13-23.
- Van den Bergh, O., Stegen, K., et Van de Woestijne, K. P. (1998). Memory effects on symptom reporting in a respiratory learning paradigm. *Health Psychology*, 17(3), 241.
- Van den Bergh, O., Stegen, K., Van Diest, I., Raes, C., Stulens, P., Eelen, P., Veulemans, H., Van de Woestijne, K. P., et 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.
- Ventura-Silva, A. P., Melo, A., Ferreira, A. C., Carvalho, M. M., Campos, F. L., Sousa, N., et Pêgo, J. M. (2013). Excitotoxic lesions in the central nucleus of the amygdala attenuate stress-induced anxiety behavior. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 7, 32.
- Vervliet, B., Craske, M. G., et Hermans, D. (2013). Fear Extinction and Relapse : State of the Art. 37.

- Vitellius, G., Trabado, S., Bouligand, J., Delemer, B., et Lombès, M. (2018). Pathophysiology of Glucocorticoid Signaling. *Annales d'Endocrinologie*, 79(3), 98-106. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.03.001>
- Volkow, N. D. (2016). Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *The New England Journal of Medicine*, 9.
- Waddell, J., Anderson, M. L., et Shors, T. J. (2011). Changing the rate and hippocampal dependence of trace eyeblink conditioning : Slow learning enhances survival of new neurons. *Neurobiology of Learning and Memory*, 95(2), 159-165. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2010.09.012>
- Waddell, J., Morris, R. W., et Bouton, M. E. (2006). Effects of bed nucleus of the stria terminalis lesions on conditioned anxiety : Aversive conditioning with long-duration conditional stimuli and reinstatement of extinguished fear. *Behavioral Neuroscience*, 120(2), 324-336. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.120.2.324>
- Walker, D. L., et Davis, M. (1997). Double dissociation between the involvement of the bed nucleus of the stria terminalis and the central nucleus of the amygdala in startle increases produced by conditioned versus unconditioned fear. *Journal of Neuroscience*, 17(23), 9375-9383.
- Walker, D. L., et Davis, M. (2008). Role of the extended amygdala in short-duration versus sustained fear : A tribute to Dr. Lennart Heimer. *Brain Structure et Function*, 213(1-2), 29-42. <https://doi.org/10.1007/s00429-008-0183-3>
- Walker, D. L., Miles, L. A., et Davis, M. (2009). Selective participation of the bed nucleus of the stria terminalis and CRF in sustained anxiety-like versus phasic fear-like responses. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(8), 1291-1308. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.06.022>
- Walker, D. L., Toufexis, D. J., et Davis, M. (2003). Role of the bed nucleus of the stria terminalis versus the amygdala in fear, stress, and anxiety. *European Journal of Pharmacology*, 18.
- Walker, D. L., Toufexis, D. J., et Davis, M. (2003). Role of the bed nucleus of the stria terminalis versus the amygdala in fear, stress, and anxiety. *European Journal of Pharmacology*, 18.
- Wang, L., Chen, I. Z., et Lin, D. (2015). Collateral pathways from the ventromedial hypothalamus mediate defensive behaviors. *Neuron*, 85(6), 1344-1358. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.12.025>
- Wang, H.-T., Han, F., et Shi, Y.-X. (2009). Activity of the 5-HT1A receptor is involved in the alteration of glucocorticoid receptor in hippocampus and corticotropin-releasing factor in hypothalamus in SPS rats. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE*, 5.
- Watson, J. B., et Morgan, J. J. B. (1917). Emotional Reactions and Psychological Experimentation. 13.
- Watson, J. B., et Rayner, R. (1920). Conditioned emotional reactions. 14.
- Waselus, M., Nazzaro, C., Valentino, R. J., et Van Bockstaele, E. J. (2009). Stress-induced redistribution of corticotropin-releasing factor receptor subtypes in the dorsal raphe nucleus. *Biological psychiatry*, 66(1), 76-83.
- Weber, S. T., et Heuberger, E. (2008). The Impact of Natural Odors on Affective States in Humans. *Chemical Senses*, 33(5), 441-447. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjn011>

- Willander, J., et Larsson, M. (2006). Smell your way back to childhood : Autobiographical odor memory. *Psychonomic Bulletin et Review*, 13(2), 240-244. <https://doi.org/10.3758/bf03193837>
- Willander, J., et Larsson, M. (2007). Olfaction and emotion : The case of autobiographical memory. *Memory et Cognition*, 35(7), 1659-1663. <https://doi.org/10.3758/bf03193499>
- Winder, C. (2002). Mechanisms of multiple chemical sensitivity. *Toxicology letters*, 128(1-3), 85-97.
- Winslow, J. T., Parr, L. A., et Davis, M. (2002). Acoustic startle, prepulse inhibition, and fear-potentiated startle measured in rhesus monkeys. *Biological psychiatry*, 51(11), 859-866.
- Winters, B. D., Saksida, L. M., et Bussey, T. J. (2006). Paradoxical facilitation of object recognition memory after infusion of scopolamine into perirhinal cortex : Implications for cholinergic system function. *Journal of Neuroscience*, 26(37), 9520-9529.
- Withhöft, M., et Hiller, W. (2010). Psychological approaches to origins and treatments of somatoform disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, 6, 257-283.
- Yassa, M. A., Hazlett, R. L., Stark, C. E. L., et Hoehn-Saric, R. (2012). Functional MRI of the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis during conditions of uncertainty in generalized anxiety disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 46(8), 1045-1052. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.04.013>
- Yeshurun, Y., et Sobel, N. (2009). An Odor is Not Worth a Thousand Words : From Multidimensional Odors to Unidimensional Odor Objects. 31.
- Yeshurun, Y., Lapid, H., Dudai, Y., et Sobel, N. (2009). The privileged brain representation of first olfactory associations. *Current Biology*, 19(21), 1869-1874.
- Zald, D. H., Mattson, D. L., et Pardo, J. V. (2002). Brain activity in ventromedial prefrontal cortex correlates with individual differences in negative affect. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(4), 2450-2454. <https://doi.org/10.1073/pnas.042457199>
- Zimmerman, J. M., et Maren, S. (2010). NMDA receptor antagonism in the basolateral but not central amygdala blocks the extinction of Pavlovian fear conditioning in rats. *European Journal of Neuroscience*, 7.
- Zimmerman, J. M., Rabinak, C. A., McLachlan, I. G., et Maren, S. (2007). The central nucleus of the amygdala is essential for acquiring and expressing conditional fear after overtraining. *Learning et Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 14(9), 634-644. <https://doi.org/10.1101/lm.607207>
- Zinbarg, R. E., et Mohlman, J. (1998). Individual differences in the acquisition of affectively valenced associations. *Journal of Personality and Social Psychology*, 74(4), 1024.

Chapitre 12

Discussion et conclusion

Table des matières du chapitre 12

12	Discussion et conclusion	779
12.1	Discussion.....	779
12.1.1	Définition de la sensibilité chimique multiple	779
12.1.2	Problématique	780
12.1.3	Prévalence.....	780
12.1.4	Comorbidités.....	780
12.1.5	Méthodologie	781
12.1.6	Impacts des avancées technologiques depuis les années 2000 sur le développement des connaissances scientifiques actuelles.....	782
12.1.7	Synthèse des principales observations du rapport	784
12.2	Hypothèse de l’anxiété chronique comme facteur causal de la SCM.....	805
12.2.1	Organisation structurelle du système de défense humain.....	807
12.2.2	Plasticité neuronale	808
12.2.3	Perturbations des systèmes sérotoninergique et endocrinien	809
12.2.4	Résumé des perturbations biologiques observées chez les sujets SCM.....	810

12 Discussion et conclusion

12.1 Discussion

12.1.1 DÉFINITION DE LA SENSIBILITÉ CHIMIQUE MULTIPLE

L'appellation sensibilité chimique multiple (SCM) est traduite de l'expression anglaise *Multiple Chemical Sensitivity* (MCS). 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, SCM et 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.

Le syndrome de sensibilité chimique multiple (SCM) est un désordre chronique acquis, caractérisé par des symptômes non spécifiques récurrents, associés à de multiples systèmes d'organes. Les symptômes seraient provoqués ou exacerbés par une exposition environnementale à de multiples substances chimiques de structures moléculaires et mécanismes toxicologiques différents, à des concentrations voisines du seuil de détection olfactif (Hummel *et al.*, 1996), donc bien inférieures à celles tolérées par la majorité des personnes de la population générale. Sur le plan médical, la SCM est considérée comme un syndrome inexplicé parce que l'examen clinique ne révèle aucune anomalie au niveau d'un organe ou d'un système pouvant expliquer les symptômes. Chez les sujets souffrant de ce syndrome, les symptômes aigus sont généralement provoqués par la détection olfactive d'une odeur quelconque. L'hypothèse la plus souvent avancée par les patients est une sensibilité accrue aux odeurs comme facteur causal de leur syndrome. Les produits chimiques incriminés sont variés et peuvent comprendre tant les parfums que les agents de nettoyage, les déodorants, les odeurs de peinture fraîche, d'essence ou autres. Pour une exposition à une même molécule odorante, les symptômes varient dans le temps chez les personnes atteintes et aussi d'une personne à l'autre. Les symptômes sont généralement provoqués par des substances chimiques de structures moléculaires et de mécanismes toxicologiques différents.

Les personnes atteintes de SCM, peuvent manifester un ou plusieurs des symptômes chroniques suivants : 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.

La polysymptomatologie de la SCM incite certaines 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 aux substances odorantes et l'apparition de symptômes aigus, leurs activités sociales et professionnelles deviennent limitées. Pour ces raisons, la SCM constitue un enjeu de santé publique préoccupant.

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 inexplicés, 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).

12.1.2 PROBLÉMATIQUE

Plusieurs facteurs ont empêché l'établissement d'un consensus parmi les scientifiques et les professionnels de la santé quant à la reconnaissance de la SCM comme une maladie distincte. En effet, chez les sujets atteints, il existe une importante variation intraindividuelle ou interindividuelle dans la présentation et l'évolution des symptômes non spécifiques de la SCM. Il n'y a pas de consensus non plus quant aux mécanismes physiopathologiques pouvant provoquer ces symptômes. Deux principales écoles de pensée s'opposent : l'école toxicogénique et l'école psychogénique. Les chercheurs et les cliniciens de l'école toxicogénique attribuent les symptômes de la SCM à une étiologie d'origine biologique, qui serait causée par la toxicité des substances chimiques à faibles doses chez des personnes vulnérables. Les tenants de l'école psychogénique (non toxicologique) soutiennent plutôt une étiologie psychopathologique engendrant des symptômes non spécifiques. Selon eux, ces symptômes seraient caractéristiques d'une réponse à un stress ou d'une anxiété chronique, combinée à une attribution non fondée des symptômes notés à une cause chimique dans l'environnement par les personnes affectées.

Il y a consensus chez les scientifiques et les médecins voulant que les tests cliniques de routine ou spécialisés utilisés couramment en médecine (tests biologiques, tests de fonctions des systèmes, tests d'imagerie et tests d'exploration endoscopique) réalisés chez ces patients ne permettent pas d'objectiver des anomalies organiques en lien avec les symptômes rapportés.

L'absence de tableau clinique unique et de tests spécifiques montre la difficulté d'établir un diagnostic et de proposer un traitement adéquat pour soulager les personnes qui souffrent du syndrome SCM. Cela explique également les positions quasi unanimes des différents organismes médicaux, scientifiques et gouvernementaux à travers le monde en regard de la SCM. De manière générale, la plupart des organismes soulignent l'absence ou le manque de preuves scientifiques quant à l'étiologie de la SCM et l'absence de traitements dont l'efficacité a été prouvée lors d'essais cliniques. Bien que plusieurs organismes reconnaissent que les symptômes décrits peuvent s'avérer invalidants pour certaines personnes, ils s'entendent majoritairement pour souligner la difficulté d'établir un diagnostic spécifique et d'offrir des traitements appropriés.

12.1.3 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.

12.1.4 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.

12.1.5 MÉTHODOLOGIE

12.1.5.1 Recension des publications sur le syndrome SCM dans la littérature scientifique de 1917 à aujourd'hui

Vingt-neuf bases de données de littérature scientifique 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 lecteur peut se référer au chapitre 2 du rapport pour prendre connaissance de la méthodologie détaillée de la stratégie de recherche et des mots clés utilisés lors de cette recherche.

12.1.5.2 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, phobies spécifiques, trait de la personnalité, troubles somatoformes, trouble panique, troubles obsessionnels et paranoïdes, trouble du stress post-traumatique atypique et conditionnement pavlovien.

Démarche d'analyse critique retenue

Le contenu de tous les articles portant sur l'étude de chaque hypothèse (toxicologique ou psychogénique) 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 :

- Lorsque l'hypothèse proposée par un chercheur ou une équipe de chercheurs à une époque donnée comme facteur causal de la SCM n'était pas encore validée, toutes les études réalisées en lien avec cette hypothèse jusqu'à aujourd'hui ont été analysées pour vérifier si de nouvelles recherches permettaient de valider ou non cette hypothèse.
- 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, les auteurs du présent rapport 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, soit les comorbidités décrites ci-haut. Ils ont vérifié si les indicateurs biologiques mesurés chez les sujets SCM avaient également été mesurés dans ces études chez les sujets affectés par ces problèmes de santé et chez des groupes témoins en santé. Dans l'affirmative, les résultats de ces recherches étaient analysés et comparés avec ceux observés dans les études de SCM afin de vérifier l'existence de similitudes ou des différences dans les variations des valeurs de ces indicateurs biologiques. Cette démarche a été appliquée pour 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, les auteurs du présent rapport considéraient que l'observation de similarités entre ces divers syndromes apporterait un élément de plus à la plausibilité de l'hypothèse d'un mécanisme physiopathologique commun à tous ces syndromes, à la condition bien sûr d'identifier ce mécanisme.

- 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. La lecture de recherches récentes sur le sujet permettait de constater que grâce à l'utilisation de nouvelles technologies développées dans les domaines des neurosciences depuis la fin des années 1990 et surtout après 2000, des nouvelles connaissances pouvaient apporter un éclairage nouveau sur les hypothèses avancées avant cette période et aider valider ou invalider les hypothèses proposées pour expliquer le syndrome SCM, et de mieux comprendre la cause de la symptomatologie associée.

Dans l'évolution des recherches sur la SCM, chaque hypothèse touchait un seul champ d'activité dans le monde médical : hypothèse immunologique, neurologique, génétique, olfactive, altération de l'équilibre oxydation-réduction, neuroinflammatoire et psychogénique. Conséquemment, chaque hypothèse n'était explorée que par des spécialistes du champ d'activités en lien avec l'hypothèse émise. L'approche utilisée par les auteurs du rapport fut de chercher à découvrir des liens entre toutes ces recherches, liens qui pourraient aider à mieux comprendre la cause biologique de la polysymptomatologie de la SCM et possiblement d'autres syndromes soupçonnés d'être causés par un mécanisme biologique commun.

12.1.6 IMPACTS DES AVANCÉES TECHNOLOGIQUES DEPUIS LES ANNÉES 2000 SUR LE DÉVELOPPEMENT DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES ACTUELLES

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, immunitaire, redox), a fait éclore un tout nouveau champ de recherche et a mené à la création de nouvelles disciplines en sciences de la santé, soit la neuroimmunoendocrinologie et la psychoneuroimmunoendocrinologie. Ces disciplines montrent que les systèmes mentionnés ci-dessus interagissent continuellement pour permettre aux mammifères de s'adapter à l'environnement extérieur. En particulier, des recherches ont mis au jour des voies de communication entre le système nerveux (SN²¹⁵) et le système immunologique (SI), qui permettent aux médiateurs immunitaires, telles les cytokines, de moduler l'activité neuronale, et qui, inversement, permettent au cerveau d'influencer la fonction immunitaire dans tout l'organisme. Le système endocrinien unifierait quant à lui les interactions bidirectionnelles entre ces deux systèmes afin de maintenir l'homéostasie. Grâce à

²¹⁵ Le système nerveux comprend le système nerveux central, le système nerveux autonome et le système nerveux périphérique.

ces deux disciplines, il a aussi été possible de savoir que, normalement, l'interrelation des grands systèmes biologiques régule la fonction et la plasticité des neurones ainsi que l'apprentissage et la mémoire, en plus des comportements sociaux, afin de maintenir l'homéostasie de l'organisme. Les recherches récentes démontrent également que le dysfonctionnement d'un ou de plusieurs de ces systèmes peut avoir des conséquences sérieuses et perturber les autres systèmes de l'organisme. Par exemple, diverses perturbations du SI ont été impliquées dans la physiopathologie d'un grand nombre de maladies neuropsychiatriques et neurodégénératives affectant l'humain tout au long de la vie.

Ces systèmes communiquent entre eux par l'intermédiaire de médiateurs chimiques et de récepteurs propres à chacun qui sont mutuellement reconnus entre systèmes. Le SN fait principalement intervenir des signaux chimiques (neurotransmetteurs) et électriques (influx nerveux qui voyagent à travers les axones) générés par les neurones en réponse à des stimuli extérieurs (détectés par les sens) ou endogènes (médiateurs chimiques venant d'autres neurones ou de cellules des systèmes immunitaires et endocriniens, voire de molécules appartenant à des espèces réactives oxygénées – (ERO) et de l'azote (ERN) en réponse à un déséquilibre redox dans certaines cellules. Le système endocrinien de son côté transmet des signaux chimiques à distance par l'entremise d'hormones sécrétées par des cellules spécifiques qui circulent dans le sang. Le SI transmet aussi des messages chimiques au moyen des cytokines, grâce à des cellules hautement dynamiques qui circulent dans les divers fluides (ex. : sang, lymphe) et tissus de l'organisme.

Toutes les cellules de l'organisme possèdent leur propre mécanisme visant à maintenir un équilibre oxydatif. Ce mécanisme est appelé le système réduction-oxydation (système redox : SR). Ce système intrinsèque se trouve distribué parmi les autres grands systèmes biologiques. Les mécanismes d'action du SR font intervenir un ensemble d'enzymes et de molécules qui contribuent à maintenir un équilibre dynamique entre les niveaux d'oxydants (molécules appartenant aux ERO et aux ERN) et d'antioxydants cellulaires dont le rôle est de dégrader les excédents d'ERO et d'ERN. Lorsque l'équilibre du SR est rompu à cause des niveaux plus élevés d'oxydants, au-delà d'un certain seuil encore mal défini aujourd'hui, des dommages cellulaires peuvent survenir et altérer temporairement ou irréversiblement le fonctionnement normal d'un tissu ou d'un organe, voire de l'organisme entier. Les biochimistes qualifient ce déséquilibre de stress oxydant (SO).

Enfin, plusieurs recherches en neurosciences ont permis de mieux comprendre les interactions entre les grands systèmes biologiques de l'organisme (SN, SE, SI et SR) et la pathogenèse de diverses maladies chez l'humain dont les mécanismes commencent à être élucidés. Ces recherches touchent à des problèmes de santé aussi variés que l'athérosclérose, les maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, sclérose en plaques, maladie de Parkinson), l'épilepsie, le cancer, les maladies neuropsychiatriques (dépression, phobies, trouble panique, troubles bipolaires, anxiété chronique, troubles somatiques, schizophrénie) ainsi que les maladies neurodéveloppementales (autisme). Plus récemment, ce type de recherches s'est ouvert sur des études en lien avec la fibromyalgie (FM), le syndrome de fatigue chronique (SFC), les troubles de stress post-traumatique (TSPT), la sensibilité chimique multiple (SCM) et l'hypersensibilité aux champs électromagnétiques (HCEM).

Les avancées fulgurantes des nouvelles technologies depuis le début des années 2000 ont permis de faire un bond considérable en recherche médicale et biologique.

- Les recherches novatrices en immunologie ont permis des avancées spectaculaires dans la découverte de nouveaux marqueurs biologiques jusque-là inconnus et de moyens de les mesurer au niveau moléculaire, cellulaire et structurel. Il est maintenant possible de les visualiser au moyen de techniques d'imagerie novatrices.

- En neurologie, les nouvelles techniques d'imagerie permettent de mesurer l'activité des structures du cerveau en temps réel et ainsi, explorer le dysfonctionnement des structures du système nerveux impliquées dans divers problèmes de santé. Au niveau moléculaire et cellulaire, il est possible d'explorer les mécanismes impliqués dans la plasticité neuronale, le conditionnement de la peur, d'identifier les interconnexions d'une structure neuronale donnée avec les autres, de mesurer l'activité d'un neurotransmetteur spécifique à travers les structures du cerveau, d'évaluer l'effet d'un agoniste ou d'un antagoniste d'un récepteur spécifique à un neurotransmetteur, d'une hormone ou d'un paramètre immunologique sur le fonctionnement d'une structure du cerveau ou de tout le cerveau. 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. Ainsi, grâce à ces technologies, il est maintenant possible d'explorer le dysfonctionnement des structures du système nerveux impliquées dans divers problèmes de santé.
- Dans le domaine de la pharmacologie, ces technologies ont permis la mise au point de moyens inédits comme le développement de molécules qui activent ou inhibent des récepteurs de médiateurs chimiques, la manipulation génétique chez l'animal permettant de bloquer l'expression de gènes participant à la synthèse d'enzymes qui produisent ces médiateurs ou les récepteurs de ces médiateurs (modèles knockouts) afin d'étudier le fonctionnement normal ou l'effet des altérations des mécanismes biologiques.
- En génétique chez l'humain, il est possible de mesurer l'activité des gènes impliqués dans le métabolisme de substances chimiques absorbées dans l'organisme et de mesurer le polymorphisme de l'activité de ces gènes entre les individus.

En l'absence de ces outils, avant 2000, il était quasi impossible de valider ou d'invalider les hypothèses avancées pour expliquer la SCM, quoique certaines pistes intéressantes étaient proposées

12.1.7 SYNTHÈSE DES PRINCIPALES OBSERVATIONS DU RAPPORT

L'analyse de la littérature portant sur les diverses hypothèses biologiques proposées pour expliquer l'origine du syndrome SCM (immunologique, neurologique, déséquilibre de l'homéostasie oxydative, neuroinflammation, génétique et olfactive) n'a pas permis d'établir un lien causal entre la nocivité des substances chimiques volatiles odorantes aux concentrations rencontrées généralement dans l'environnement quotidien et le syndrome SCM.

Pour les hypothèses immunologique, neurologique, du déséquilibre de l'homéostasie oxydative et de la neuroinflammation, en comparaison avec des groupes témoins en santé, les changements de la valeur des paramètres immunologiques, neurologiques, endocriniens, redox et inflammatoires observés dans plusieurs syndromes – syndrome de fatigue chronique (SFC), fibromyalgie (FM), syndrome de stress post-traumatique (SSPT), syndrome d'hypersensibilité aux champs électromagnétiques (HCEM), ou dans d'autres problèmes de santé présentant une polysymptomatologie non spécifique semblable au syndrome SCM – trouble panique, troubles somatoformes, anxiété sociale et dépression – étaient similaires à ceux observés chez les personnes atteintes de SCM. Ces syndromes ou problèmes de santé sont souvent présents en comorbidité avec la SCM.

Même si ces hypothèses ne pouvaient être validées comme lien causal avec la SCM, une attention particulière méritait d'être apportée pour certaines observations.

12.1.7.1 Chapitre 4 – Hypothèse génétique

En génétique, l'analyse du polymorphisme de gènes impliqués dans le processus de la biotransformation des substances chimiques ne permet pas d'établir un lien avec SCM. Par contre, le polymorphisme de gènes impliqués dans des processus endogènes a été analysé dans les études génétiques produites en lien avec la SCM :

- le gène SOD qui code l'enzyme SOD2 qui a un pouvoir antioxydant sur la neutralisation de certains pro-oxydants produits dans les cellules humaines, cela permet généralement d'empêcher ou de prévenir l'apparition d'un stress oxydant dans l'organisme (Cui *et al.*, 2013);
- le gène CCK2 codant un récepteur D4 qui régule l'activité dopaminergique (Binkley *et al.*, 2001);
- le gène 5HTT codant un transporteur de la sérotonine (Wiesmüller *et al.*, 2008).

Selon les résultats de l'étude de Cui *et al.* (2013), 4 groupes de travailleurs d'une usine de pâtes et papiers au Japon classés en fonction de leur degré de sensibilité aux substances toxiques, le groupe le plus sensible posséderait une composition allélique du gène SOD qui augmenterait le risque de subir un stress oxydant, ce qui laisse croire qu'un stress oxydant plus important serait associé au syndrome SCM. Il faut souligner que, dans cette étude, aucun marqueur métabolique d'un stress oxydant n'a été analysé, ce qui ne permet pas d'affirmer ou d'infirmer l'effet du gène étudié. À titre de rappel, les auteurs de l'étude (Cui *et al.*, 2013) ont insisté sur la nécessité de valider leur hypothèse avant de conclure à une telle association.

Avec le gène CCK2, Binkley *et al.* (2001) avaient observé une différence entre les 22 sujets souffrant d'une intolérance environnementale idiopathique (IEI) et les 22 témoins. La prévalence de l'allèle *7 du récepteur CCK2 chez le groupe souffrant d'IEI était de 9/22 (40,9 %), alors qu'il était de 2/22 (9,1 %) chez le groupe témoin; cette différence était statistiquement significative ($p = 0,037$).

En ce qui concerne les gènes du récepteur de la dopamine D4, Binkley *et al.* (2001) n'avaient pas noté de différences entre les groupes. Le nombre limité de participants à cette étude incite toutefois à la prudence.

Pour le gène 5-HTT, aucune différence n'a été notée par Wiesmüller *et al.* (2008) entre des sujets souffrant de SCM et un groupe témoin.

Plusieurs chercheurs (Bell *et al.*, 1992, 1999; Korkina *et al.*, 2009, De Luca *et al.*, 2010; De Luca, 2011) ont formulé l'hypothèse selon laquelle le syndrome SCM serait le résultat de l'interaction de plusieurs traits génétiques spécifiques, combinés à des facteurs internes ou externes (personnels ou environnementaux) qui modèleraient l'expression de ces gènes, et qui pourraient prédisposer (ou accentuer) au développement de ce syndrome. Une telle hypothèse est également mise de l'avant pour d'autres pathologies dont les mécanismes physiopathologiques sont encore mal connus comme le syndrome de stress post-traumatique, la fibromyalgie et le syndrome de fatigue chronique.

Dans le présent rapport, l'expression de l'enzyme SOD2 de la dopamine et la sérotonine a été étudiée au chapitre 7 – Hypothèse de l'homéostasie oxydative. Les résultats de cette analyse sont présentés dans le tableau 1 et les figures 2 et 3 du chapitre 7. Dans le tableau 1, le SOD3 est augmenté dans les études de De Luca *et al.* (2011, 2014) chez les personnes SCM, dans les études sur la dépression, la phobie sociale et le trouble panique.

12.1.7.2 Chapitre 5 - Hypothèse neurologique

Toutes les études réalisées en lien avec cette hypothèse ont été publiées avant 2000. 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).

À l'époque, aucun mécanisme proposé pour soutenir cette hypothèse ne pouvait être validé ni invalidé. Toutefois, il est pertinent de dire un mot sur ces études parce qu'elles ont toutes en commun la participation du système limbique, une région du système nerveux comprenant différentes structures telles que l'hippocampe, l'amygdale, l'accumbens, le cortex cingulaire et l'insula (structures représentées en bleu dans la figure 2). Ces structures contribuent aux fonctions émotionnelles et 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 les chapitres 9 et 11 du rapport. Le système limbique exerce une influence importante sur le système de défense de l'organisme provenant de menaces, autant physiques que psychologiques, présenté schématiquement à la figure 2, ce système de défense est décrit en détail dans le chapitre 11 – Hypothèse de l'anxiété chronique. Les structures du système limbique participent au conditionnement de la peur, à l'apprentissage, à la mémorisation, à la généralisation et à l'extinction des menaces. Elles amorcent les réponses de l'organisme, physiologiques et comportementales, pour chercher à le protéger contre les menaces à l'homéostasie de l'organisme en coordonnant les activités du système nerveux autonome et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe HHS ou axe du stress).

Déjà, en 1992, l'hypothèse d'une perturbation du système limbique par Bell *et al.* (1992) ou Sorg *et al.* (1994), permettant d'expliquer la symptomatologie subjective observée dans les syndromes apparentés à la SCM, a été suggérée même si le mécanisme proposé d'embrasement limbique a été invalidé par la suite. Bell (1994) et Bell *et al.* (1997b) remettaient en question le modèle d'embrasement limbique comme mécanisme neurobiologique de la SCM. Leur questionnement était exprimé essentiellement comme suit : parce que chez la plupart des personnes ayant un diagnostic de SCM, il y a absence de troubles épileptiques, l'embrasement limbique n'est pas en soi le modèle le plus apte à expliquer leur état (traduction libre). En revanche, à partir de 1994, ces auteurs ont davantage adopté le modèle de sensibilité neuronale dépendante du temps (traduit de l'anglais *Time Dependent Sensitization* : SDT) proposé par Sorg *et al.* (1994).

Antelman (1988) définit la SDT comme suit : l'habileté d'un stimulus potentiellement menaçant à augmenter, progressivement et de façon durable, une variété de réponses comportementales (ex. : mesure de l'hyperactivité ou de stéréotypie) et physiologiques (ex. : augmentation des concentrations sanguines en glucocorticoïdes et de la fréquence cardiaque) suivant l'exposition ultérieure, sporadique et répétitive, à ce même stimulus, ou à un agent agresseur de toute nature. Il ajoute que des chercheurs avaient montré que chez un animal sensibilisé par un traitement initial, en substituant ultérieurement l'agresseur original par un autre agent agresseur, le même phénomène de sensibilisation en fonction du temps était observé. En effet, l'exposition répétée et intermittente à ce nouveau stresser provoquait une augmentation de la réponse étudiée par rapport à celle qui était observée avant le traitement initial ayant induit la sensibilisation neuronale, phénomène qu'il nommait « sensibilisation croisée » (Antelman, 1980, 1988). Antelman était assez avant-gardiste.

Plusieurs chercheurs ont observé dans les études animales qu'une SDT pouvait être induite par plusieurs stressseurs différents – chimiques, physiques et psychologiques, notamment des psychostimulants – cocaïnes, opioïdes, amphétamines (Antelman, 1988; Sorg *et al.*, 1994; Sorg *et al.*, 2001; Antelman *et al.*, 1995; Pollock, 1987), des glucocorticoïdes, antidépresseurs (revue Antelman, 1994), antipsychotiques (Antelman, 1998), des immunosuppresseurs (Antelman, 1988), des toxines du choléra (Cunningham et Kelley, 1993), des neuromodulateurs, des électrochocs au cerveau, des stress environnementaux (chocs électriques aux pieds, piqûres d'aiguilles) ou émotionnels – immobilisation pendant plusieurs jours, privation de nourriture ou d'eau, séparation de la mère de son rejeton (Antelman, 1988, 1994) et des agents organiques volatils tels le formaldéhyde (Sorg *et al.*, 2001), la formaline (Sorg *et al.*, 1996) et le toluène (von Euler *et al.*, 1994).

Selon Antelman, la SDT constituait un mécanisme de défense des organismes contre des événements stressants. Il indique qu'il s'agit d'un phénomène ubiquitaire et vieux phylogénétiquement, observé chez toutes les espèces animales, des invertébrés à l'humain. Il ajoute que la sensibilisation n'est pas limitée au système nerveux, mais qu'elle est également observée dans la réponse des systèmes endocrinien et immunitaire. Plusieurs chercheurs avaient observé dans les études animales qu'une SDT pouvait être induite par plusieurs stressseurs différents (chimiques, physiques et psychologiques). Selon Sorg *et al.* (1994), la STD résulte d'altérations des circuits du système limbique, cependant les mécanismes impliqués seraient différents de ceux qui sous-tendent l'embrasement proposé par Bell *et al.* (1992). Ils ne mentionnent pas toutefois de lien entre la toxicité des substances chimiques à faibles doses et ces modifications. Ils suggéraient que, chez l'animal, ces altérations causeraient des changements neurobiologiques et comportementaux (principalement locomoteurs), alors que, chez l'humain, elles précipiteraient des symptômes psychiatriques telles des attaques de panique décrites par Post et Weiss (1988) ou une psychose paranoïde (Robinson et Becker, 1986) et des troubles de stress post-traumatique (TSPT) ».

12.1.7.3 Chapitre 6 – Hypothèse immunologique

Plusieurs spécialistes ont réalisé une analyse de la littérature scientifique publiée avant les années 2000 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). 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.

- Les anomalies rapportées dans la littérature scientifique étaient minimales et non consistantes d'une étude à l'autre.
- En général, il n'y avait pas de différences significatives dans la mesure d'immunoglobuline E (IgE)²¹⁶ des groupes SCM et des groupes témoins.
- 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.
- 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.

²¹⁶ L'immunoglobuline E (IgE) est une classe d'anticorps présente uniquement chez les mammifères.

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

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 de l'étude ont mesuré 27 cytokines²¹⁷ 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- γ , 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.

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 : IL-1 β (15 %), IL-2 (7 %), IL-4 (29 %) et IL-6 (17 %). Le facteur de nécrose tumorale TNF- α (tumor necrosis factor- α) 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 β , 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

²¹⁷ 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.

ou d'un état d'inflammation chronique de faible intensité²¹⁸, médiés par l'accroissement des cytokines IL-1 β , IL-6 et TNF- α , toutes reconnues comme étant des biomarqueurs d'une inflammation chronique de faible intensité en l'absence d'infection concurrente ».

Une altération de la production de cytokines pro-inflammatoires en excès n'est pas exclusive au syndrome SCM, Elle a été observée dans plusieurs pathologies du système nerveux : Alzheimer (Shaftelet *et al.*, 2008), dépression (Rief *et al.*, 2009, 2010; Blume *et al.*, 2011; Raison et Miller, 2011; Maes *et al.*, 2012; Jones et Thomsen, 2013; Gądek-Michalska *et al.*, 2013), troubles bipolaires (Goldstein *et al.*, 2009; Söderlund *et al.*, 2011, Jones et Thomsen, 2013), désordre d'anxiété chronique et état de panique (Sugama et Conti, 2008), syndrome de stress post-traumatique (Whistler *et al.*, 2009; Skowera *et al.*, 2004; Rohleder *et al.*, 2010), douleur chronique (Milligan et Watkins, 2009).

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). 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 toutefois, la découverte d'une réponse immunitaire et d'une réaction inflammatoire stérile²¹⁹ 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, en situation de stress psychologique, 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. 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 – Ca²⁺; 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).

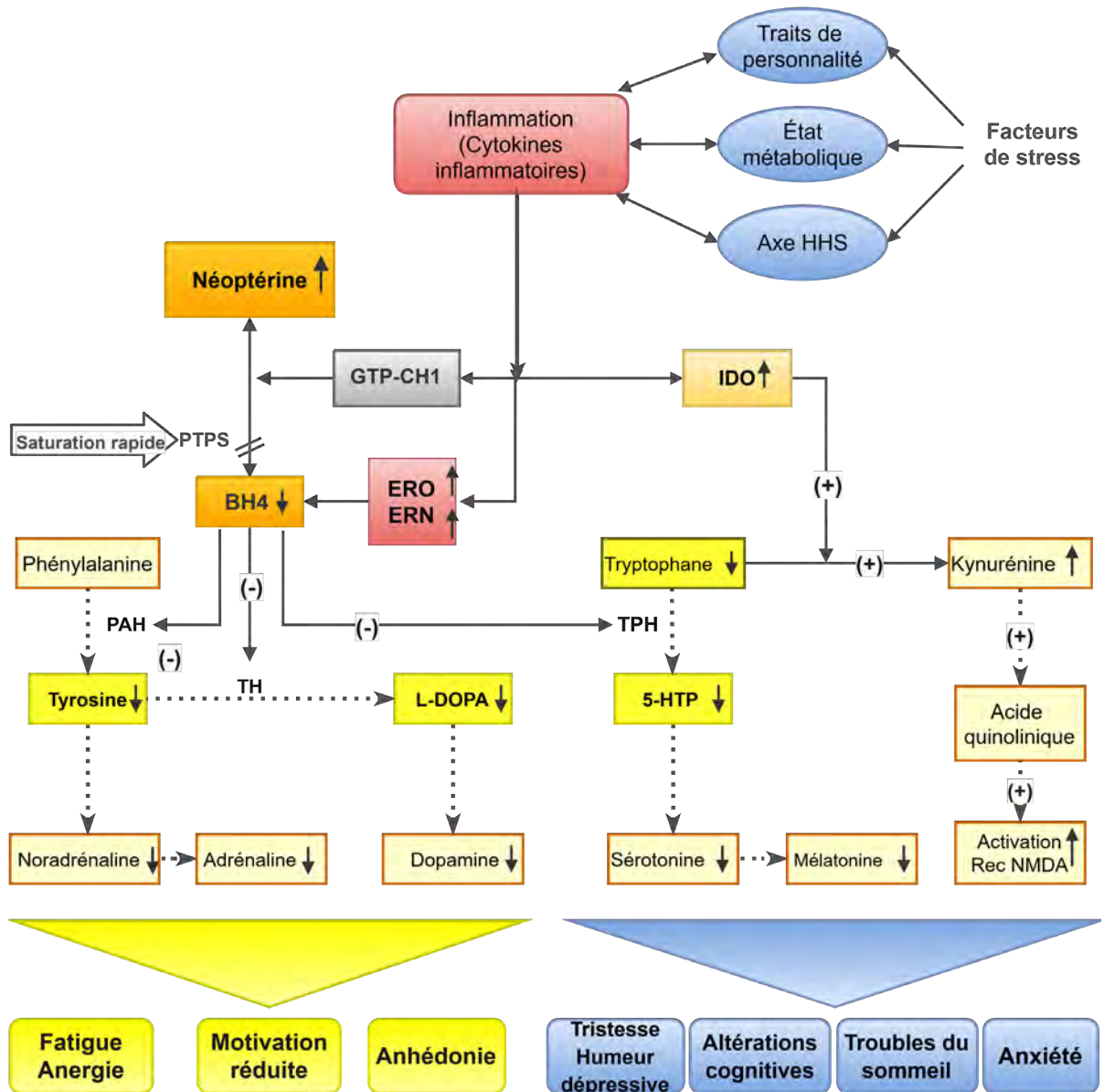
²¹⁸ Inflammation chronique qualifiée de bas grade par Dantoff *et al.* (2014).

²¹⁹ 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).

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.

La figure 1 présente l'impact d'un stress chronique sur l'organisme. L'augmentation des concentrations des cytokines proinflammatoires entraîne, d'un côté une augmentation de l'enzymeIDO qui affecte la production de sérotonine impliquée dans les troubles de l'humeur et une augmentation de la production de glutamate (un neurotransmetteur excitateur) qui active les récepteurs NMDA. Ce récepteur joue un rôle fondamental sur la fonction synaptique dans le cerveau. D'un autre côté, cette augmentation des concentrations des cytokines proinflammatoires entraîne un déséquilibre de l'homéostasie oxydative. Il y a augmentation des espèces réactives à l'oxygène (ERO) et des espèces réactives à l'azote (ERN), ce qui crée un stress oxydant dans l'organisme. Il se produit à la longue une diminution de la concentration de tétrahydrobioptérine BH4. Le BH4 est un cofacteur des enzymes qui transforment les acides aminés en neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine, noradrénaline et adrénaline), et sa diminution a pour effet de réduire la concentration de ces neurotransmetteurs et de provoquer les symptômes, mentionnés au bas de la figure 1, en lien avec les neurotransmetteurs. Globalement, la diminution de la concentration de ces neurotransmetteurs altère l'humeur et les fonctions cognitives du cerveau.

Figure 1 Liens entre la réponse au stress psychologique (anxiété chronique) et les symptômes ressentis



Note : Figure synthèse produite à partir des figures 2 et 3 du chapitre 7 du rapport complet, comprenant une présentation des symptômes s'inspirant de Capuron et Castanon (2017), figure aussi présentée dans le recueil d'annexes accompagnant le document en format condensé.

- ERO : Espèces réactives à l'oxygène
- ERN : Espèces réactives à l'azote.
- BH4 : Tétrahydrobioptérine.
- IDO : Enzyme indoléamine (2,3) dioxydase.
- 5-HTP : Enzyme tryptophane hydroxylase.
- GTP-CH1 : Guanosine cyclohydrol triphosphate.
- PTPS : Puruvoyl-tétrahydropéridine synthase.
- Axe HHS : Axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.

Considérant que plusieurs études montrent que les altérations de cytokines s'observent dans plusieurs maladies affectant l'humeur, en comorbidité avec la SCM,, les auteurs du présent rapport estiment que les données provenant des études de De Luca *et al.* (2010) et de Dantoft *et al.* (2014) 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 leur variation importante, tant individuelle (alimentation, obésité, rythme circadien, état de conscience, stress, anxiété, maladie, etc.) qu'interindividuelle (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.

En résumé, des altérations du système immunitaire produisent une augmentation des cytokines inflammatoires. Ces cytokines ont des effets sur les autres systèmes de l'organisme. Il est démontré que de telles altérations peuvent être induites biologiquement par un stress psychologique qui engendre une réponse de défense innée impliquant les trois systèmes participant au maintien de l'homéostasie de l'organisme, soit les systèmes nerveux, immunologique et endocrinien. Lorsque la menace est répétée chroniquement, ces altérations peuvent ensuite se maintenir en condition d'anxiété chronique.

12.1.7.4 Chapitre 7 – Hypothèse de la perturbation de l'homéostasie oxydative

L'homéostasie oxydative se définit comme l'équilibre entre les mécanismes d'oxydation et d'anti-oxydation (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 comme indiqué à la figure 1.

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. 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, De Luca *et al.* ont mesuré plusieurs paramètres liés à l'état redox dans une population italienne de 133 sujets souffrant de SCM, 93 sujets soupçonnés d'être atteints de SCM (sSCM) et 218 témoins. Les paramètres mesurés sont : 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 – H₂O₂, xanthine oxydase – XO) et de ERN (NO₂⁻/NO₃⁻ 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 1 du chapitre 7.

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 *et al.*, 2014), le niveau de néoptérine, un marqueur de stress, avait augmenté (voir la figure 1). Ces altérations sont produites par les mêmes mécanismes physiopathologiques décrits à la section précédente et présentés à la figure 1. Ces mécanismes ne sont donc pas exclusifs à la SCM, mais plutôt communs avec ceux des autres conditions liées 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).

12.1.7.5 Chapitre 8 – 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, de 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, section 8.6).

En lien avec le syndrome SCM, des études sur la neuroinflammation ont d'ailleurs été réalisées par Kimata *et al.* (2004) et Belpomme *et al.* (2015).

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

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 ± 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 ± 7 ans), un groupe de 18 sujets (33 ± 8 ans) ayant reçu un diagnostic de troubles somatoformes (groupe SS) et un groupe témoin constitué de 25 personnes en bonne santé (31 ± 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.

1. 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.

2. 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 :

1. 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.

2. 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 semblent être 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, 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 (diminution de BH4 et augmentation d'IDO avec leurs conséquences décrites plus tôt sur les neurotransmetteurs et modification de la plasticité neuronale).

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

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).

De 2009 à 2015, les auteurs ont étudié, cliniquement et biologiquement, 1 216 cas autodéclarés électrosensibles (EHS²²⁰), 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 (Bartha *et al.*, 1999). 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 participants²²¹, 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 tomодensitométrie²²² et un échodoppler carotidien afin d'éliminer toute pathologie connue du système nerveux central.

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

²²⁰ Cette expression est équivalente à *syndrome de sensibilisation aux champs électromagnétiques* (SCEM).

²²¹ Autres symptômes : 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.

²²² La tomодensitométrie, ou *scan* en anglais, est un examen d'imagerie médicale par rayon X.

de référence pour des sujets adultes en santé, qui sont établies par les laboratoires où les biomarqueurs ont été analysés.

De plus, chaque participant devait passer un échodoppler cérébral à l'aide d'un appareil appelé encéphaloscanner qui se sert d'une technique d'exploration fonctionnelle cérébrale nommée tomosphymographie 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 (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). Cet appareil est un prototype développé dans le cadre d'une recherche CHU de Limoges en France. Il n'a jamais été reproduit depuis ce temps.

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 3 et 4 du chapitre 8. 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 de cette étude 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 présentaient la synthèse des résultats du test réalisé à l'aide de l'encéphaloscanner 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 à la fois, 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. Selon eux, ces observations suggéraient que le débit sanguin cérébral pourrait être spécifiquement réduit ou supprimé dans cette zone du cerveau.

Conclusion de Belpomme et al. (2015) 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 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 croire fortement 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? 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 les tableaux 1 et 2 de l'article de Belpomme *et al.*, 2015). 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. En corrigeant cette erreur 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 le seuil de 10 nmoles/L considéré le 95^e percentile de l'étendue chez les normaux. Pour le groupe EHS, le maximum observé (360 nmoles/L est 36 fois plus élevé), 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 du chapitre 8, 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'encéphaloscan, 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 encéphaloscan 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 de 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.

L'analyse des recherches françaises publiées par le CHU de Limoges a permis de découvrir que 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'encéphaloscan, 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 de ce rapport, 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'encéphaloscan 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 de ce rapport) 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'insonification²²³ 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).

Discussion et conclusion sur 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 inexplicables, 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. Ces changements sont présents dans plusieurs pathologies.

12.1.7.6 Chapitre 9 – Hypothèse olfactive

Plusieurs auteurs mentionnent que les personnes SCM se plaignent de manière prédominante d'une sensibilité accrue ou exagérée aux odeurs (Doty *et al.*, 1988; Shusterman, 1992; Ross *et al.*, 1999; Winder, 2002). Cependant, les études subjectives utilisant des questionnaires pour évaluer les attributs du système olfactif (Hummel *et al.*, 1996; Dalton *et al.*, 1997; Dalton et Hummel, 2000; Caccappolo *et al.*, 2000; Dalton 2001; Ross *et al.*, 2005; Papo *et al.*, 2006) et les études objectives utilisant l'imagerie fonctionnelle mesurant l'activité cérébrale des structures du cerveau en temps réel (Hillert *et al.*, 2007; Orriols *et al.*, 2009; Andersson *et al.*, 2014; Chiaravalloti *et al.*, 2015; Alessandrini *et al.*, 2016; Azuma *et al.*, 2015; Azuma *et al.*, 2016 – voir le chapitre 9 portant sur l'hypothèse olfactive) ont invalidé cette hypothèse. En effet, chez les groupes SCM, le seuil de détection d'odeurs n'était pas différent de celui des groupes témoins et de plus dans ces études, les groupes SCM présentaient généralement une réduction de l'activation neuronale des régions cérébrales traitant les signaux d'odeur, ce qui est compatible avec une hyposensibilité biologique, mais incompatible avec une hypersensibilité (Hillert *et al.*, 2007).

²²³ Insonification : Exploration d'une cible d'une zone cérébrale par ultrasons au moyen d'un transducteur.

En revanche, ces études ont montré que, pour une même condition d'exposition (mêmes odorants, concentrations et intensité), des différences statistiquement significatives de l'activité neuronale entre les groupes SCM et les groupes témoins ont été observées dans plusieurs structures du cerveau, particulièrement dans des structures corticales (néocortex) et sous-corticales (structures du système limbique et noyaux centraux). Ces différences d'activité étaient observées à l'état de base (au repos dans l'air ambiant) et durant l'exposition à diverses molécules odorantes. Les observations tirées de ces études ont suggéré aux auteurs la présence d'un dysfonctionnement structurel ou fonctionnel chez les sujets SCM, dysfonctionnement qui agirait comme mécanisme physiopathologique à l'origine de ce syndrome.

Les tests psychométriques également réalisés dans ces études ont montré la prédominance de certaines anomalies chez les sujets SCM : déficience neurocognitive associée à une diminution de la qualité de vie, état anxieux, anhédonie, tempérament d'évitement des dangers, symptômes dépressifs, modification du rythme cardiaque ou respiratoire, etc., anomalies rarement rencontrées chez les sujets des groupes témoins. Ces tests étaient généralement réalisés avant les expériences de stimulation olfactive.

En utilisant une technique d'imagerie dite « moléculaire » pour mesurer l'affinité des récepteurs 5-HT_{1A} de la famille de la sérotonine (5-HT), Hillert *et al.* (2013) ont montré que l'affinité de ces récepteurs pour la 5-HT était diminuée dans les structures du système limbique et dans le cortex préfrontal chez les SCM comparativement aux sujets du groupe témoin. Ces modifications ont été observées à l'état de base sans exposition à des odorants, suggérant un état chronique. Ces récepteurs 5-HT_{1A} sont impliqués dans le contrôle de l'humeur et dans les fonctions cognitives. Une revue de la littérature présentée par Hillert *et al.* (2013) montrait que ce type d'altérations neurobiologiques était en corrélation avec les résultats d'anomalies aux tests psychométriques en relation avec les troubles anxieux, le tempérament d'évitement des dangers et la dépression. De plus, lors des évaluations psychométriques du groupe SCM et du groupe témoin, les sujets SCM présentaient des scores significativement plus élevés que ceux du groupe témoin pour l'évitement²²⁴ des dangers et le trait d'anxiété.

Une analyse de la littérature publiée en lien avec ce récepteur 5-HT_{1A} dans d'autres problèmes de santé a permis la découverte du fait que des études similaires avaient été réalisées chez des sujets affectées par les maladies décrites dans la section comorbidité. En effet, en utilisant la même technique qu'Hillert *et al.* (2013), une diminution de liaison au récepteur 5-HT_{1A} a également été observée chez les individus atteints de dépression (Savic *et al.*, 2009), d'un trouble panique (Neumeister *et al.*, 2004), du syndrome de fatigue chronique (Cleare *et al.*, 2005) et d'anxiété sociale (Lanzenberger *et al.*, 2007) ainsi que chez des individus en bonne santé mais présentant des traits de personnalité anxieux et un tempérament d'évitement des dangers (Tauscher *et al.*, 2001).

À ce propos, il est intéressant de constater que ces mêmes observations ont été reproduites chez l'animal. En effet, chez la souris, l'élimination transgénique des récepteurs 5-HT_{1A} produit un modèle d'anxiété avec un évitement des environnements non familiers et nouveaux qui causent une augmentation de la réaction de peur et une réponse de stress – activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec anomalies endocriniennes (Ramboz *et al.*, 1998; Toth 2003).

Plusieurs études d'imagerie cérébrale, réalisées chez des sujets en santé pour évaluer les attributs olfactifs, ont montré que les structures neuronales activées et leur degré d'activation dépendaient de plusieurs facteurs : l'état psychique du sujet, le jugement qu'il porte sur les stimuli olfactifs, la façon

²²⁴ L'évitement est un comportement de défense mis en place pour ne pas se trouver devant une situation redoutée. En évitant de faire face à sa peur, la personne « se protège » de réactions d'angoisse.

dont il perçoit les odeurs (intensité, valence hédonique, familiarité ou non, souvenir rappelé par l'odeur) et les tâches à accomplir (Zald *et al.*, 2002; Pollatos *et al.*, 2007; Weber et Heuberger, 2008; Yeshurun *et al.*, 2009; Yeshurun et Sobel, 2010; Rolls *et al.*, 2010; Deak, 2011; Djordjevic *et al.*, 2012; Kjolvik *et al.*, 2012; Pellegrino *et al.*, 2017).

Plusieurs études ont montré que les sujets SCM caractérisent l'intensité et la valence des odeurs différemment des témoins non SCM. Il ressort clairement que les sujets SCM ont tendance à percevoir la valence des odeurs de façon plus négative (plus désagréable) et l'intensité beaucoup plus marquée que les sujets témoins (Hillert *et al.*, 2007; Alessandrini *et al.*, 2016; Azuma *et al.*, 2013, 2015, 2016). Lors des tests d'exposition aux odorants purs et bimodaux, les sujets SCM rapportaient beaucoup plus de symptômes que les témoins (Anderson *et al.*, 2003; Royet *et al.*, 2001, 2003; Nordin *et al.*, 2005; Holley, 2006; Grabenhorst *et al.*, 2007; Hillert *et al.*, 2007; Djordjevic *et al.*, 2012; Pollatos *et al.*, 2007; Andersson *et al.*, 2016). De plus, ces aspects négatifs pratiquement toujours en corrélation avec les résultats de tests psychométriques montrant la présence d'anxiété, de symptômes dépressifs, un tempérament d'évitement des dangers, les résultats des mesures physiologiques (modifications du rythme cardiaque ou respiratoire), ainsi qu'avec les résultats obtenus aux questionnaires évaluant l'état mental général qui montrent eux aussi la présence d'anxiété et d'anhédonie.

Plusieurs auteurs ont suggéré que l'anticipation jouerait un rôle de premier plan dans les réactions des sujets SCM (Nordin *et al.*, 2005; Andersson *et al.*, 2016; Hillert *et al.*, 2007, 2013; Azuma *et al.*, 2015). Par exemple, Andersson *et al.*, 2016 ont observé qu'au début de séances d'exposition dans une enceinte fermée, les symptômes et la perception d'une exposition plus intense et plus désagréable apparaissaient avant même que les substances chimiques volatiles ne soient émises dans l'air ambiant.

L'anticipation et l'évitement extrême des événements redoutés sont des signes caractéristiques de tous les troubles anxieux, décrits et classés dans des systèmes de diagnostic tels que le DSM-5 (APA, 2013), ou la Classification internationale des maladies CIM-10 (Organisation mondiale de la Santé, 2009).

Il a été démontré que chez les personnes SCM, les odeurs perçues comme désagréables provoquent une réaction de stress aigu associée à des symptômes non spécifiques qui sont ressentis comme une menace pour leur santé. (Barsky *et al.*, 1988; Bailer *et al.*, 2004, 2007, 2008; Nordin *et al.*, 2005; Hausteiner *et al.*, 2007; Andersson *et al.*, 2009, 2016; Witthöft *et al.*, 2006, 2008, 2009; Hillert *et al.*, 2007, 2013; Witthöft et Hiller, 2010; Skovbjerg *et al.*, 2010, 2015; Köteles *et al.*, 2011; Köteles et Simor, 2014; Hillert *et al.*, 2013; Azuma *et al.*, 2015). Ces personnes croient qu'aux concentrations couramment rencontrées dans l'environnement, les molécules chimiques volatiles odorantes pénètrent dans l'organisme par les voies nasales et causent des dommages permanents à leur santé. Elles sont inquiètes et ont peur d'avoir des réactions désagréables et des symptômes induits par la détection d'odorants. Pour ces auteurs, c'est ce qui expliquerait leur perpétuelle hypervigilance visant à détecter, pour les éviter, les stimuli olfactifs perçus comme désagréables et ainsi prévenir des effets adverses sur leur santé.

Il est important de rappeler la façon dont le cerveau perçoit les odeurs. Par la respiration, des milliards de molécules odorantes parcourent notre conduit nasal tous les jours. L'épithélium nasal reçoit, sous forme chimique, l'information associée aux odeurs. Cette information est captée par les récepteurs olfactifs de l'épithélium situé au plafond des fausses nasales et elle est ensuite convertie en signaux électriques (influx nerveux) par les neurones olfactifs qui possèdent ce type de récepteurs. Ces signaux sont ensuite transmis directement au cerveau pour être analysés, décodés

et traités par diverses structures du système limbique pour être finalement transmis au cortex frontal, zone du cerveau qui permet la perception consciente de l'odeur associée aux signaux de la molécule odorante. Ainsi, comme tous les signaux extérieurs captés par nos autres sens, les odeurs sont d'abord détectées par des récepteurs spécifiques avant d'être converties en influx nerveux et transmises au cerveau par un réseau de neurones et leurs axones. En effet, les molécules chimiques odorantes rencontrées dans l'environnement habituel de façon courante ne pénètrent pas dans le cerveau, seule l'information sous forme d'influx nerveux se rend au cerveau.

Il faut préciser que ces connaissances sont récentes. Avant ces découvertes, les scientifiques et la population en général croyaient que les molécules odorantes volatiles pénétraient dans le cerveau après avoir été inhalées. Cette croyance semble persister encore chez certains. C'est grâce à l'essor important survenu dans le domaine de la génétique et des neurosciences que les travaux de recherche sur le fonctionnement du sens de l'odorat chez l'humain ont rapidement évolué au cours des dernières décennies. Le principal moteur de cette accélération a été la découverte des récepteurs des odorants par Buck et Axel (1991) et du grand nombre de gènes consacrés à l'expression de ces récepteurs permettant d'expliquer comment les mammifères, incluant l'humain, peuvent détecter et identifier des dizaines de milliers d'odorants différents (Buck, 2005). En 2004, Linda Buck et Richard Axel ont été lauréats du prix Nobel de physiologie et de médecine pour avoir cloné et caractérisé la famille de gènes qui encodent ces récepteurs des odorants, ainsi que pour avoir créé les fondements moléculaires de la reconnaissance des odeurs (Buck, 2005).

12.1.7.7 Chapitre 10 – 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. 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. 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.

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.

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 publique préoccupant.

12.2 Hypothèse de l'anxiété chronique comme facteur causal de la SCM

Parmi les progrès considérables qui ont été réalisés dans les neurosciences fondamentales et la neuroimagerie fonctionnelle au cours des récentes décennies, un domaine qui a été particulièrement étudié concerne la façon dont le cerveau détecte les menaces et y réagit. Au niveau biologique, une menace peut être objectivement définie comme un stimulus qui suscite des réponses de défense par l'organisme. Ces recherches, effectuées chez plusieurs espèces de mammifères, incluant l'humain, ont permis de faire progresser considérablement notre compréhension des troubles de la peur et de l'anxiété. Un facteur clé est l'identification des circuits neuronaux impliqués dans le traitement des menaces.

Enfin, il est bon de souligner que le stress chronique a été lié à la physiopathologie et à la pathogenèse des troubles de l'humeur et aux troubles anxieux (López *et al.*, 1999; Hammack *et al.*, 2009; LeDoux et Pine, 2016; Lebow et Chen, 2016; Radley et Johnson, 2018; Daviu *et al.*, 2019; Fox et Shackman, 2019; Naaz, *et al.*, 2019).

La peur est une réponse comportementale adaptative remarquable permettant de prévoir, de réagir et de s'adapter aux menaces passées, présentes et futures. Pour survivre aux menaces de l'environnement, les animaux et les humains possèdent un réseau de circuits cérébraux, qui permet de détecter ou d'anticiper les menaces, de les interpréter et d'évaluer le danger associé à ces menaces et de coordonner des réponses défensives appropriées pour prévenir ou éviter des préjudices. C'est l'ensemble de ces circuits qui composent le système de défense des mammifères.

À la figure 2 ci-dessous, le système de défense est présenté schématiquement dans sa globalité. Cette figure intègre l'ensemble des structures neuronales et leurs interconnexions qui gouvernent les réponses comportementales et physiologiques à tous les types de menaces, qu'elles soient plus ou moins graves, immédiates ou anticipées; brèves ou soutenues; réelles ou imaginées. Ce système comprend deux circuits neuronaux distincts, interconnectés et complémentaires, qui ont un chacun un rôle clé dans le système de défense de l'organisme : un circuit associé aux réactions émotionnelles de peur et un circuit associé aux réactions émotionnelles d'anxiété.

Ces deux circuits sont mis en évidence séparément aux figures 6 et 7 du chapitre 11, la figure 6 montrant les structures et les interconnexions du circuit associées aux réactions émotionnelles de peur et la figure 7 montrant celles de l'anxiété.

Figure 2 Schématisation fonctionnelle de la neurocircuitrie du système de défense de survie de l'organisme humain contre les menaces à son intégrité physique

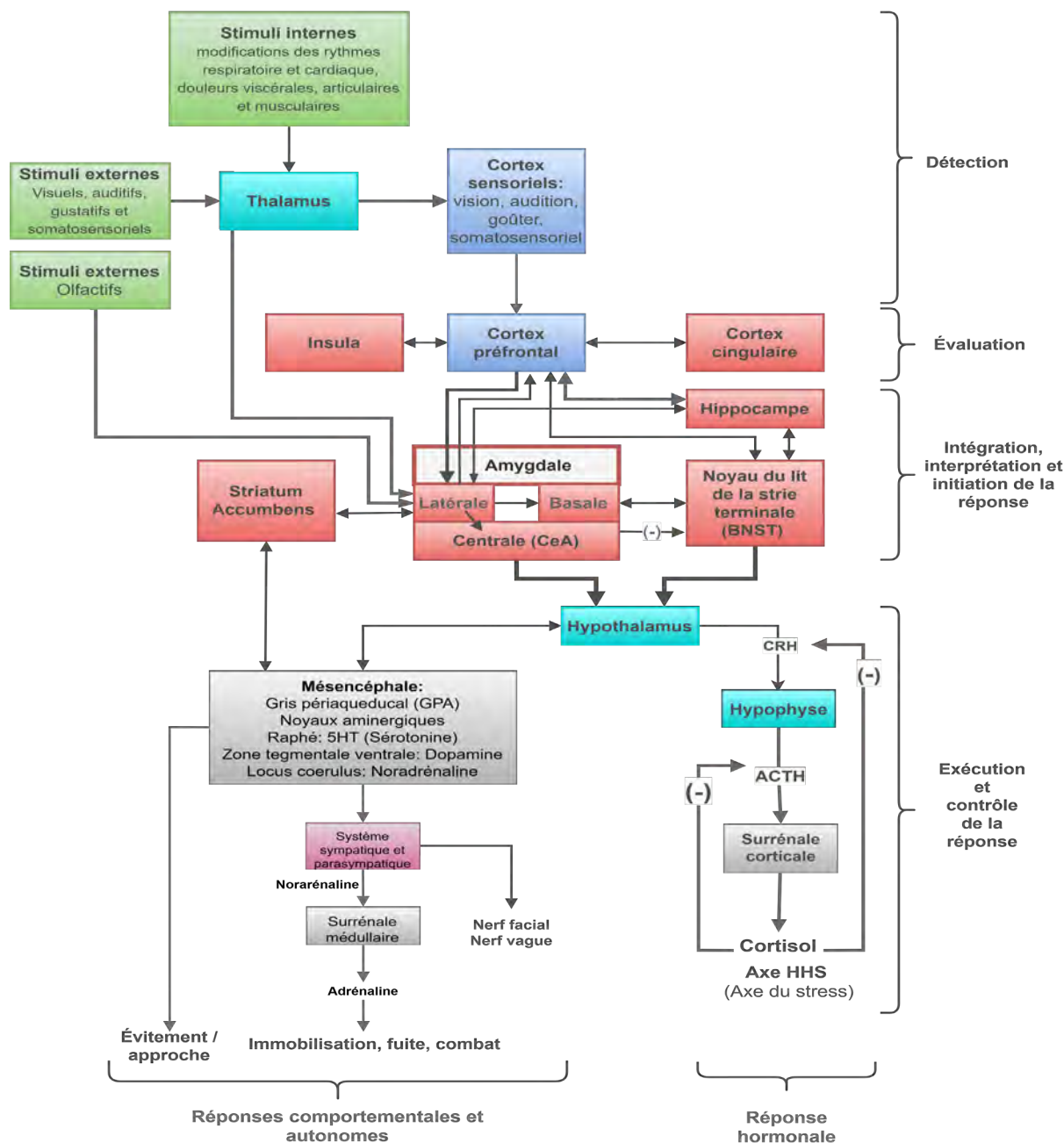


Figure G. Carrier et R. Allard

Légende : Les boîtes vertes représentent les lieux de captation des stimuli externes et internes; les boîtes bleues représentent des structures des cortex cérébraux associés à la cognition, les cortex sensoriels et frontaux (orbitofrontal, ventrofrontal, médiofrontal et dorsofrontal), les boîtes de couleur cyan représentent des structures du télencéphale (thalamus, hypothalamus et hypophyse); les boîtes orangées représentent les structures du système limbique (amygdale, BNST, hippocampe, insula, cingulaire, striatum/accumbens); les boîtes grises représentent les structures du mésencéphale et des surrénales; la boîte rose représente les structures des systèmes nerveux autonomes sympathique et parasympathique. Il faut noter que, parmi les structures du système limbique, l'insula et le cortex cingulaire sont des structures corticales, alors que l'amygdale, le BNST, les striatum/accumbens et l'hippocampe sont des structures sous-corticales.

12.2.1 ORGANISATION STRUCTURELLE DU SYSTÈME DE DÉFENSE HUMAIN

La science a démontré que les mammifères, incluant l'humain, possèdent un système de survie remarquable dont la fonction première est le maintien de leur équilibre biologique face aux aléas de leurs environnements externes et internes. Ce système comprend tous les mécanismes biologiques qui répondent aux besoins primaires détectés par des capteurs intéroceptifs tels que la soif et la faim et ceux qui gouvernent le fonctionnement du système de récompense répondant à la recherche de gratification ou de plaisir et du système de défense contre toute menace externe à la santé, au bien-être et à l'intégrité physique. Ces deux derniers systèmes répondent à des stimuli détectés par les sens qui sont en fait des capteurs somatosensoriels externes qui surveillent notre environnement.

Dans la figure 2, le circuit de défense de survie chez l'humain est représenté en quatre modules fonctionnels contenant des structures du système nerveux :

Le module de détection comprend les structures chargées de recueillir des informations sensorielles signalant la présence d'une menace. Elles sont captées par les sens. Des capteurs placés sur la peau captent des stimuli somatosensoriels (toucher, chaleur, douleur et pression), les stimuli visuels sont captés par nos yeux, auditifs par l'oreille externe et interne, gustatifs par la langue et olfactifs par des récepteurs placés au plafond de la cavité nasale. À l'intérieur du corps, il y a des capteurs intéroceptifs qui détectent les rythmes respiratoire et cardiaque, des capteurs somatosensoriels qui détectent la douleur et l'activité motrice des viscères et des capteurs proprioceptifs qui captent la position de nos muscles et articulations. Tous ces stimuli sont convertis en signaux électriques pour être transportés par les fibres nerveuses jusqu'au cortex sensoriel et au cortex sensoriel associatif. Ces signaux ont d'abord eu un premier traitement neurologique pour, par exemple, identifier la zone de l'organisme affectée. De là, d'autres signaux sont transmis vers les structures du module 2 pour être évalués, intégrés, et interprétés dans le contexte avant d'initier une réponse. Dépendant de l'état de la personne, son interprétation de la valence des stimuli et du contexte où ces stimuli sont captés (situation perçue comme agréable ou aversive, voire dangereuse et effrayante), les structures du module 3 amorceront les réponses comportementales (évitement, évasion, fuite ou combat) et physiologiques appropriées à la situation (modulation des rythmes respiratoires et cardiaques et activation d'une réponse hormonale par l'axe du stress).

L'amygdale centrale engendre une réponse de peur immédiate quand le contexte est jugé dangereux dans un court laps de temps. Elle active les structures du module du tronc cérébral pour amorcer la fuite, l'évitement, ou les actions à poser pour éviter un préjudice irréparable.

Quand la personne s'inquiète de la survenue potentielle ou imprévisible d'un événement ou d'un stimulus perçu comme aversif déjà mémorisés, alors c'est le BNST, la structure qui gouverne les réactions associées à l'état d'anxiété, qui entraînera une réponse. Dans cette situation, la personne anticipe que le pire puisse survenir à court terme, elle reste vigilante, excitée et vit dans un état d'anxiété ou de stress psychologique. Alors, le BNST activera les circuits d'évitement d'une telle situation.

Quand les stimuli ou contextes sont répétitifs, même ceux imaginés et anticipés, le système limbique (module 3) a la capacité de mémoriser ces contextes par un phénomène appelé conditionnement ou apprentissage de la peur. Ceci se produit par un mécanisme de modelage des synapses, la zone d'interconnexion entre 2 neurones, mécanisme appelé plasticité neuronale. Cet apprentissage entraîne une potentialisation de la réaction de peur ou d'anxiété, une forme de sensibilisation centrale, lorsque la personne revisite réellement le contexte jugé aversif ou l'anticipe. Dans ces situations la réponse est automatisée, c'est-à-dire qu'elle se produit avant même que l'individu en prenne conscience.

La peur et l'anxiété sont des réponses adaptatives, lorsqu'elles sont bien régulées. Dans ce cas ces états sont bénéfiques et utiles. Mais, si elles sont mal régulées, elles deviennent biologiquement et socialement inadaptées. Les manifestations cliniques donnent peu d'indications sur les causes sous-jacentes qui sont déterminées par de multiples facteurs psychologiques et biologiques. Pour aller au-delà des comportements observables cliniquement et commencer à comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'anxiété chronique et des troubles de l'humeur, il était nécessaire d'identifier les substrats neuronaux associés aux processus psychologiques qui sont devenus dérégulés.

Ces états émotionnels dérégulés se manifestent dans une grande variété de conditions psychiatriques et neurologiques. Des réponses inadaptées surviennent quand la réaction à un stimulus ou un contexte est exagérée ou inappropriée. Le processus de conditionnement de peur peut se produire avec un stimulus ou un contexte inoffensif. Puis, une fois que le stimulus inoffensif est conditionné et appris comme étant aversif ou dangereux, chaque fois que la personne rencontrera ou anticipera ce stimulus ou contexte, les mécanismes cérébraux de la réponse de peur ou d'anxiété s'activeront rapidement.

Précédemment, les auteurs du présent rapport se sont efforcés de chercher à comprendre la façon dont l'humain détecte et réagit aux menaces qui induisent les états émotionnels de peur et d'anxiété, autrement dit de comprendre le système de défense de l'organisme humain, sa composition et son fonctionnement de même que le rôle joué par les structures qui le composent. Heureusement, la majorité des chercheurs qui ont contribué au développement des connaissances actuelles se sont efforcés d'identifier les perturbations des structures du système de défense, qui conduisent au développement d'une anxiété pathologique commune aux divers troubles anxieux. L'objectif général de ces recherches était d'établir le lien entre ces perturbations ou dérèglements du fonctionnement normal de ce système de défense et les présentations cliniques des personnes qui souffrent de ces pathologies (signes et symptômes) pour éventuellement découvrir des pistes de traitements efficaces pour ces maladies.

Dans la prochaine section, un résumé des mécanismes physiopathologiques associés aux troubles anxieux les plus étudiés et les mieux compris est présenté.

12.2.2 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 au niveau de la plasticité neuronale, tandis que les expériences négatives et traumatisantes y induisent des changements inadaptés.

Parmi les mécanismes de cette plasticité neuronale, 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.

12.2.3 PERTURBATIONS DES SYSTÈMES SÉROTONINERGIQUE ET ENDOCRINIEN

Le système sérotoninergique, qui a été le plus étudié, est le circuit qui regroupe des structures possédant des neurones avec des récepteurs de type 5-HT_{1A}. Ce circuit intervenant largement dans la régulation de l'humeur, il est associé au bon fonctionnement de la relation entre le stress et l'anxiété. Le récepteur 5-HT_{1A} est reconnu comme le principal modulateur de l'anxiété sous ses formes physiologiques et adaptatives (Altieri *et al.*, 2013; Popova et Naumenko, 2013). Il joue également un rôle important dans la dépression (Savitz *et al.*, 2009).

Le récepteur 5-HT_{1A} est le plus largement distribué de tous les récepteurs 5-HT. Dans le système nerveux central, ces récepteurs sont présents en haute densité dans le cortex cérébral, les structures du système limbique (l'hippocampe, le septum, l'amygdale, l'hippocampe, l'insula, le cortex cingulaire) et le noyau de Raphé dans le mésencéphale (voir la figure 2).

Dans le cerveau, les récepteurs 5-HT_{1A} agissent à la fois comme autorécepteurs et comme récepteurs postsynaptiques. Ils sont impliqués dans l'inhibition du relâchement de neurotransmetteurs des neurones postsynaptiques, la régulation de la production d'ACTH par l'hypothalamus et la régulation du comportement de l'humeur, le sommeil et de l'alimentation ((H.-T. Wang *et al.*, 2009).

Un dysfonctionnement des récepteurs 5-HT_{1A} est bien documenté dans les pathologies affectant l'humeur et la cognition de façon chronique (voir le chapitre 9 sur l'hypothèse olfactive). Une diminution de l'affinité au récepteur 5-HT_{1A} avait été observée en imagerie fonctionnelle chez les sujets de SCM (Hillert *et al.*, 2013), chez les individus atteints de dépression (Savic *et al.*, 2009), d'un trouble panique (Neumeister *et al.*, 2004), du syndrome de fatigue chronique (Cleare *et al.*, 2005), d'anxiété sociale (Lanzenberger *et al.*, 2007), ainsi que chez des individus en bonne santé, mais ayant des traits de personnalité anxieux et un tempérament d'évitement des dangers (voir le tableau 8 du chapitre 9). En condition normale, ces récepteurs 5-HT_{1A} contrôlent l'anxiété en inhibant la synthèse de neurotransmetteurs de type acide γ-aminobutyrique (GABA), le neurotransmetteur inhibiteur principal du système nerveux central qui est associé à l'anxiété. Dans les traits de personnalité anxieux et le tempérament d'évitement des dangers, la libération de GABA est moins inhibée comparativement à l'état normal, entraînant alors une augmentation plus marquée de l'anxiété.

Dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe HHS)

Cet axe est nommé axe du stress, car c'est l'ensemble de structures neuroendocriniennes qui avaient été étudiées par Seley (1936, 1954) comme étant le producteur de cortisone chez l'animal et de cortisol chez l'humain en situation de stress.

Dans l'anxiété les neurones CRF qui produisent et la libération de corticotrophines (CRF) sont perturbés et la production de CRF est altérée en situation de stress chronique. La CRF est l'hormone qui stimule la production de cortisol, donc cette dernière devient altérée également.

Selon Fox et Lowry (2013), il existe de multiples mécanismes par lesquels les peptides liés au CRF peuvent influencer le comportement émotionnel. Un d'entre eux consiste à modifier l'activité des systèmes neuromodulateurs du tronc cérébral, y compris le système sérotoninergique, système étudié par Hillert *et al.* (2013) chez les sujets SCM. Le CRF et les peptides liés au CRF agissent au sein du noyau du raphé dorsal (NRD), la principale source de sérotonine (5-HT) dans le cerveau, pour modifier l'activité neuronale de sous-ensembles spécifiques de neurones sérotoninergiques et pour influencer le comportement lié au stress. Les fibres axonales contenant du CRF innervent le NRD d'une manière topographiquement organisée, ce qui peut contribuer à la capacité du CRF à modifier

l'activité de sous-ensembles spécifiques de neurones sérotoninergiques. Le CRF et les peptides liés au CRF peuvent soit augmenter soit diminuer les taux de décharge neuronale sérotoninergique et la libération de sérotonine, en fonction de leurs concentrations et des sous-types de récepteurs CRF impliqués.

Dans leur revue, Fox et Lowry (2013) décrivent les interactions entre les peptides liés au CRF et les systèmes sérotoninergiques, les conséquences du comportement lié au stress et les implications de la vulnérabilité à l'anxiété et aux troubles affectifs. Waselus *et al.* (2009) ont montré que le stress chronique induit une redistribution des sous-types de récepteurs CRF (CRF1 et CRF2) dans les noyaux du raphé, ce qui pourrait expliquer les dysfonctionnements observés dans le circuit sérotoninergique dans le cas de pathologies associées à une anxiété chronique.

Il faut préciser que Lebow et Chen (2016) et Daniel et Rainnie (2016) ont montré que le BNST possède de nombreux récepteurs de CRF et qu'Avery *et al.* (2016) ont montré que ces récepteurs sont des sites d'actions importants dans la potentialisation des réponses du stress et d'anxiété.

12.2.4 RÉSUMÉ DES PERTURBATIONS BIOLOGIQUES OBSERVÉES CHEZ LES SUJETS SCM

- Il est clairement démontré que le stress psychologique peut entraîner une réponse de défense innée qui implique les trois systèmes biologiques indispensables au maintien de l'homéostasie de l'organisme, soit les systèmes nerveux, immunologique et endocrinien.
- Des altérations du système immunitaire produisent une augmentation des cytokines inflammatoires. Ces cytokines ont des effets sur les autres systèmes de l'organisme (les systèmes nerveux, immunologique et endocrinien). Il est démontré que de telles altérations peuvent être induites biologiquement par un stress psychologique. Lorsque la menace est répétée chroniquement, ces altérations 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, avec des conséquences sur l'humeur notamment, et sur des cytokines inflammatoires impliquées dans le comportement de maladie qui s'apparente à la dépression.
- Le seuil de détection des substances chimiques odorantes des personnes SCM n'est pas différent de celui des personnes en santé. L'activité des structures neuronales du système olfactif qui traitent l'information associée à la perception d'odeurs est même 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.
- Des changements dans l'activité neuronale de diverses structures du cerveau sont observés par l'imagerie fonctionnelle. Ces changements reflètent un dysfonctionnement dans les structures des systèmes limbique et paralimbique impliquées dans l'odorat et la régulation des fonctions émotionnelles, cognitives et exécutives.
- Dans toutes les études en lien avec une hypothèse d'une origine toxicologique 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 chroniques inadaptés de la plasticité neuronale attribuables à des expériences ressenties comme étant traumatisantes par les sujets en percevant des odeurs aversives.
- 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.

- L'anticipation des odeurs désagréables et la recherche constante de façons de les éviter sont des caractéristiques spécifiques de l'anxiété chronique chez ces personnes.
- Les personnes présentant un trait de personnalité anxieux sont plus vulnérables au conditionnement de l'apprentissage de la peur, un mécanisme d'adaptation qui nous permet d'éviter de vivre les mauvaises expériences passées et celles potentiellement dangereuses que d'autres nous racontent avoir vécues ou dont ils ont été témoins.
- La perturbation des mécanismes neurobiologiques du conditionnement de l'apprentissage de la peur contribue significativement aux troubles anxieux et aux troubles de panique, augmentant alors la vulnérabilité des individus affectés. En outre, lorsque l'anxiété est soutenue ou provoquée par des stimuli non menaçants, elle devient socialement inadaptée.
- 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 fibromyalgie, 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. Ce qui ressort de la littérature en lien avec tous ces problèmes de santé chronique, c'est que des dérèglements des mécanismes d'adaptation visant à maintenir l'homéostasie de l'organisme jouent un rôle décisif dans leur développement. Toutefois, la particularité avec la SCM est la nature des stimuli qui induisent un conditionnement de l'apprentissage de la peur à des stimuli odorants inoffensifs couramment rencontrés dans l'environnement dans ce cas-ci.

12.3 Conclusion

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 montrés à la figure 1 illustrant les liens entre la réponse au stress psychologique et les symptômes ressentis.

1. Les auteurs du présent rapport concluent que les sujets SCM ont développé une sensibilisation neuronale centrale associée à un dérèglement chronique, principalement celles du système limbique, de certaines fonctions cérébrales, la gestion des émotions, la mémoire et l'apprentissage ainsi que le jugement. Ceci serait attribuable à un conditionnement de la peur accompagné d'une anxiété chronique résultant du désir constant d'éviter l'exposition aux odeurs qui provoquent chez ces personnes l'apparition ou l'exacerbation de symptômes parce qu'ils considèrent cette exposition comme étant menaçante pour leur santé.
2. 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, ainsi que l'isolement social et la mécompréhension de leur état, rendraient les sujets SCM plus vulnérables au développement d'un état dépressif.

+ 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.

12.4 Bibliographie

- AAAAI. (1999). Idiopathic environmental intolerances. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) Board of Directors. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 103(1 Pt 1), 36-40.
- Aaslid, R., Markwalder, T.-M., & 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>
- Alessandrini, M., Micarelli, A., Chiaravalloti, A., Bruno, E., Danieli, R., Pierantozzi, M., Genovesi, G., Öberg, J., Pagani, M., & Schillaci, O. (2016). Involvement of Subcortical Brain Structures During Olfactory Stimulation in Multiple Chemical Sensitivity. *Brain Topography*, 29(2), 243-252. <https://doi.org/10.1007/s10548-015-0453-3>
- Altieri, S. C., Garcia-Garcia, A. L., Leonardo, E. D., & Andrews, A. M. (2013). Rethinking 5-HT1A receptors : Emerging modes of inhibitory feedback of relevance to emotion-related behavior. *ACS chemical neuroscience*, 4(1), 72-83.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
- Anderson, A. K., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, D. G., Glover, G., Gabrieli, J. D. E., & Sobel, N. (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature Neuroscience*, 6(2), 196-202. <https://doi.org/10.1038/nn1001>
- Andersson, L., Claeson, A.-S., Dantoft, T. M., Skovbjerg, S., Lind, N., & 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. <https://doi.org/10.1007/s00420-015-1053-y>
- Andersson, L., Claeson, A.-S., Nyberg, L., Stenberg, B., & Nordin, S. (2014). Brain responses to olfactory and trigeminal exposure in idiopathic environmental illness (IEI) attributed to smells—An fMRI study. *Journal of Psychosomatic Research*, 77(5), 401-408. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.09.014>
- 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.
- 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., Caggiula, A. R., Kiss, S., Edwards, D. J., Kocan, D., & Stiller, R. (1995). Neurochemical and physiological effects of cocaine oscillate with sequential drug treatment : Possibly a major factor in drug variability. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 12(4), 297-306. [https://doi.org/10.1016/0893-133X\(94\)00094-G](https://doi.org/10.1016/0893-133X(94)00094-G)
- Avery, S. N., Clauss, J. A., & Blackford, J. U. (2016). The Human BNST : Functional Role in Anxiety and Addiction. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(1), 126-141. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.185>
- Azuma, K., Uchiyama, I., Katoh, T., Ogata, H., Arashidani, K., & Kunugita, N. (2015). Prevalence and characteristics of chemical intolerance : A Japanese population-based study. *Archives of environmental & occupational health*, 70(6), 341-353.

- Azuma, K., Uchiyama, I., Takano, H., Tanigawa, M., Azuma, M., Bamba, I., & Yoshikawa, T. (2013). Changes in Cerebral Blood Flow during Olfactory Stimulation in Patients with Multiple Chemical Sensitivity : A Multi-Channel Near-Infrared Spectroscopic Study. *PLoS ONE*, 8(11), e80567. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080567>
- Azuma, K., Uchiyama, I., Tanigawa, M., Bamba, I., Azuma, M., Takano, H., Yoshikawa, T., & Sakabe, K. (2016). Association of Odor Thresholds and Responses in Cerebral Blood Flow of the Prefrontal Area during Olfactory Stimulation in Patients with Multiple Chemical Sensitivity. *PLOS ONE*, 11(12), e0168006. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168006>
- Bailer, J., Rist, F., Witthöft, M., Paul, C., & Bayerl, C. (2004). Symptom patterns, and perceptual and cognitive styles in subjects with multiple chemical sensitivity (MCS). *Journal of Environmental Psychology*, 24(4), 517-525. <https://doi.org/10.1016/j.jenvp.2004.08.002>
- Bailer, J., Witthöft, M., & Rist, F. (2008). Psychological Predictors of Short- and Medium Term Outcome in Individuals with Idiopathic Environmental Intolerance (IEI) and Individuals with Somatoform Disorders. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 71(11-12), 766-775. <https://doi.org/10.1080/15287390801985562>
- Bailer, J., Witthöft, M., Bayerl, C., & Rist, F. (2007). Syndrome stability and psychological predictors of symptom severity in idiopathic environmental intolerance and somatoform disorders. *Psychological Medicine*, 37(02), 271. <https://doi.org/10.1017/S0033291706009354>
- Barsky, A. J., Goodson, J. D., Lane, R. S., & Cleary, P. D. (1988). The amplification of somatic symptoms.: *Psychosomatic Medicine*, 50(5), 510-519. <https://doi.org/10.1097/00006842-198809000-00007>
- Bartha L., Baumzweiger W., Buscher D.S., Callender T., Dahl K.A., Davidoff A., Donnay A., Edelson S.B., Elson B.D., Elliott E., Flayhan D.P., Heuser G., Keyl P.M., Kilburn K.H., Gibson P., Jason L.A., Krop J., Mazlen R.D., McGill R.G., ... Ziem G. (1999). Multiple chemical sensitivity : A 1999 consensus. *Archives of Environmental Health*, 54(3), 147-149.
- Bell, I. R. (1994). White paper : Neuropsychiatric aspects of sensitivity to low-level chemicals: a neural sensitization model. *Toxicology and Industrial Health*, 10(4-5), 277-312.
- Bell, I. R., Baldwin, C. M., Fernandez, M., & Schwartz, G. E. R. (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., & Schwartz, G. E. (1992). An Olfactory-Limbic Model of Multiple Chemical Sensitivity Syndrome : Possible Relationships to Kindling and Affective Spectrum Disorders. 25.
- Bell, I. R., Rossi, J., Gilbert, M. E., Kobal, G., Morrow, L. A., Newlin, D. B., Sorg, B. A., & Wood, R. W. (1997b). Testing the Neural Sensitization and Kindling Hypothesis for Illness from Low Levels of Environmental Chemicals. *Environmental Health Perspectives*, 105, 9.
- Belpomme, D., Campagnac, C., & 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). <https://doi.org/10.1515/reveh-2015-0027>
- Bernstein, D. I. (1996). Multiple Chemical Sensitivity : State of the Art Symposium: The Role of Chemical Allergens. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 24(1), S28-S31. <https://doi.org/10.1006/rtph.1996.0073>

- Binkley, K., King, N., Poonai, N., Seeman, P., Ulpian, C., & 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>
- Blume, J., Douglas, S. D., & Evans, D. L. (2011). Immune suppression and immune activation in depression. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(2), 221-229. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.008>
- Buck, L. B. (2005). Unraveling the Sense of Smell (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition*, 44(38), 6128-6140. <https://doi.org/10.1002/anie.200501120>
- Buck, L., & Axel, R. (1991). *A Novel Multigene Family May Encode Odorant Receptors : A Molecular Basis for Odor Recognition*. 13.
- Caccappolo, E., Kipen, H., Kelly-McNeil, K., Knasko, S., Hamer, R. M., Natelson, B., & Fiedler, N. (2000). Odor Perception : Multiple Chemical Sensitivities, Chronic Fatigue, and Asthma. *Journal of occupational and environmental medicine*, 42(6), 629-638.
- Cheng, Y., Pardo, M., Armini, R. de S., Martinez, A., Mouhsine, H., Zagury, J.-F., Jope, R. S., & 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>
- Chiaravalloti, A., Pagani, M., Micarelli, A., Di Pietro, B., Genovesi, G., Alessandrini, M., & Schillaci, O. (2015). Cortical activity during olfactory stimulation in multiple chemical sensitivity : A 18F-FDG PET/CT study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 42(5), 733-740. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2969-2>
- Cleare, A. J., Messa, C., Rabiner, E. A., & Grasby, P. M. (2005). Brain 5-HT1A receptor binding in chronic fatigue syndrome measured using positron emission tomography and [11C]WAY-100635. *Biological Psychiatry*, 57(3), 239-246. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.10.031>
- Cui, X., Lu, X., Hiura, M., Oda, M., Miyazaki, W., & Katoh, T. (2013). Evaluation of Genetic Polymorphisms in Patients with Multiple Chemical Sensitivity. *PLoS ONE*, 8(8), e73708. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073708>
- Cunningham, S. T., & Kelley, A. E. (1993). Hyperactivity and sensitization to psychostimulants following cholera toxin infusion into the nucleus accumbens. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 13(6), 2342-2350.
- Dalton, P. (2001). Psychophysical Methods in the Study of Olfaction and Respiratory Tract Irritation. *AIHAJ - American Industrial Hygiene Association*, 62(6), 705-710. <https://doi.org/10.1080/15298660108984678>
- Dalton, P., & Hummel, T. (2000). Chemosensory function and response in idiopathic environmental intolerance. *Occupational Medicine (Philadelphia, Pa.)*, 15(3), 539-556. <http://europepmc.org/abstract/med/10903549>
- Daniel, S. E., & Rainnie, D. G. (2016). Stress Modulation of Opposing Circuits in the Bed Nucleus of the Stria Terminalis. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(1), 103-125. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.178>
- Dantoft, T. M., Elberling, J., Brix, S., Szecsi, P. B., Vesterhauge, S., & 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>

- Daviu, N., Bruchas, M. R., Moghaddam, B., Sandi, C., & Beyeler, A. (2019). Neurobiological links between stress and anxiety. *Neurobiology of stress*, *11*, 100191.
- De Luca, C., Chung Sheun Thai, J., Raskovic, D., Cesareo, E., Caccamo, D., Trukhanov, A., & Korkina, L. (2014, avril 9). Metabolic and Genetic Screening of Electromagnetic Hypersensitive Subjects as a Feasible Tool for Diagnostics and Intervention [Clinical Study]. *Mediators of Inflammation*; Hindawi. <https://doi.org/10.1155/2014/924184>
- De Luca, C., Raskovic, D., Pacifico, V., Thai, J. C. S., & Korkina, L. (2011). The Search for Reliable Biomarkers of Disease in Multiple Chemical Sensitivity and Other Environmental Intolerances. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *8*(7), 2770-2797. <https://doi.org/10.3390/ijerph8072770>
- De Luca, C., Scordo, M. G., Cesareo, E., Pastore, S., Mariani, S., Maiani, G., Stancato, A., Loreti, B., Valacchi, G., Lubrano, C., Raskovic, D., De Padova, L., Genovesi, 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>
- Deak, A. (2011). Brain and emotion : Cognitive neuroscience of emotions. *Review of Psychology*, *18*(2), 10.
- Djordjevic, J., Boyle, J. A., & Jones-Gotman, M. (2012). Pleasant or Unpleasant : Attentional Modulation of Odor Perception. *Chemosensory Perception*, *5*(1), 11-21. <https://doi.org/10.1007/s12078-011-9107-3>
- Doty, R. L., Deems, D. A., Frye, R. E., Pelberg, R., & Shapiro, A. (1988). Olfactory sensitivity, nasal resistance, and autonomic function in patients with multiple chemical sensitivities. *Archives of Otolaryngology-head & neck surgery*, *114*(12), 1422-1427.
- Euteneuer, F., Schwarz, M. J., Hennings, A., Riemer, S., Stapf, T., Selberdinger, V., & 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., & Douglas, S. D. (1997). Substance P as an immune modulator of anxiety. *Neuroimmunomodulation*, *4*(1), 42-48. <https://doi.org/10.1159/000097314>
- 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., & 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>
- Fox, A. S., & Shackman, A. J. (2019). The central extended amygdala in fear and anxiety : Closing the gap between mechanistic and neuroimaging research. *Neuroscience letters*, *693*, 58-67.
- Fox, J. H., & Lowry, C. A. (2013). Corticotropin-releasing factor-related peptides, serotonergic systems, and emotional behavior. *Frontiers in neuroscience*, *7*, 169.
- Gądek-Michalska, A., Spyrka, J., Rachwalska, P., Tadeusz, J., & Bugajski, J. (2013). Influence of chronic stress on brain corticosteroid receptors and HPA axis activity. *Pharmacological Reports*, *65*(5), 1163-1175.

- Geraciotti, T. D., Carpenter, L. L., Owens, M. J., Baker, D. G., Ekhtor, N. N., Horn, P. S., Strawn, J. R., Sanacora, G., & Kinkead, B. (2006). Elevated Cerebrospinal Fluid Substance P Concentrations in Posttraumatic Stress Disorder and Major Depression. *Am J Psychiatry*, 7.
- Goldstein, B. I., Kemp, D. E., Soczynska, J. K., & McIntyre, R. S. (2009). Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder : A systematic review of the literature. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(8), 1078.
https://www.researchgate.net/profile/Joanna_Soczynska/publication/26267489_Inflammation_and_the_Phenomenology_Pathophysiology_Comorbidty_and_Treatment_of_Bipolar_Disorder_A_Systematic_Review_of_the_Literature/links/5994b7540f7e9b98953afc39/Inflammation-and-the-Phenomenology-Pathophysiology-Comorbidity-and-Treatment-of-Bipolar-Disorder-A-Systematic-Review-of-the-Literature.pdf
- Grabenhorst, F., Rolls, E. T., Margot, C., da Silva, M. A. A. P., & Velazco, M. I. (2007). How Pleasant and Unpleasant Stimuli Combine in Different Brain Regions : Odor Mixtures. *Journal of Neuroscience*, 27(49), 13532-13540. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3337-07.2007>
- Graveling, R. A., Pilkington, A., George, J. P., Butler, M. P., & 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>
- Hammack, S. E., Cheung, J., Rhodes, K. M., Schutz, K. C., Falls, W. A., Braas, K. M., & May, V. (2009). Chronic stress increases pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA expression in the bed nucleus of the stria terminalis (BNST) : Roles for PACAP in anxiety-like behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 34(6), 833-843. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.12.013>
- Hammack, S. E., Guo, J.-D., Hazra, R., Dabrowska, J., Myers, K. M., & Rainnie, D. G. (2009). The response of neurons in the bed nucleus of the stria terminalis to serotonin : Implications for anxiety. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(8), 1309-1320.
- Hausteiner, C., Bornschein, S., Zilker, T., Henningsen, P., & Forstl, H. (2007). Dysfunctional cognitions in idiopathic environmental intolerances (IEI)—An integrative psychiatric perspective. *Toxicology letters*, 171(1-2), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2007.04.010>
- Hillert, L., Jovanovic, H., Åhs, F., & Savic, I. (2013). Women with Multiple Chemical Sensitivity Have Increased Harm Avoidance and Reduced 5-HT1A Receptor Binding Potential in the Anterior Cingulate and Amygdala. *PLoS ONE*, 8(1), e54781.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054781>
- Hillert, L., Musabasic, V., Berglund, H., Ciumas, C., & Savic, I. (2007). Odor processing in multiple chemical sensitivity. *Human Brain Mapping*, 28(3), 172-182. <https://doi.org/10.1002/hbm.20266>
- Holley, A. (2006). Système olfactif et neurobiologie. *Terrain. Anthropologie & sciences humaines*, 47, 107-122. <https://doi.org/10.4000/terrain.4271>
- Hummel, T., Roscher, S., Jaumann, M. P., & Kobal, G. (1996). Intranasal Chemoreception in Patients with Multiple Chemical Sensitivities : A Double-Blind Investigation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 24(1), S79-S86. <https://doi.org/10.1006/rtph.1996.0082>
- Hummel, T., Roscher, S., Jaumann, M. P., & Kobal, G. (1996). Intranasal Chemoreception in Patients with Multiple Chemical Sensitivities : A Double-Blind Investigation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 24(1), S79-S86. <https://doi.org/10.1006/rtph.1996.0082>
- Jones, K. A., & 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>

- Kimata, H. (2003a). 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. [https://doi.org/10.1016/S0889-1591\(03\)00025-4](https://doi.org/10.1016/S0889-1591(03)00025-4)
- Kimata, H. (2003b). Enhancement of allergic skin wheal responses in patients with atopic eczema/dermatitis syndrome by playing video games or by a frequently ringing mobile phone : Enhancement of allergic responses by video game or mobile phones. *European Journal of Clinical Investigation*, 33(6), 513-517. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2003.01177.x>
- 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>
- Korkina, L., Scordo, M., Deeva, I., Cesareo, E., & De Luca, C. (2009). The Chemical Defensive System in the Pathobiology of Idiopathic Environment- Associated Diseases. *Current Drug Metabolism*, 10(8), 914-931. <https://doi.org/10.2174/138920009790274568>
- Köteles, F., & Simor, P. (2014). Somatic Symptoms and Holistic Thinking as Major Dimensions Behind Modern Health Worries. *International Journal of Behavioral Medicine*, 21(5), 869-876. <https://doi.org/10.1007/s12529-013-9363-5>
- Köteles, F., Szemerszky, R., Freyler, A., & Bárdos, G. (2011). Somatosensory amplification as a possible source of subjective symptoms behind modern health worries : MHW and the SSAS. *Scandinavian Journal of Psychology*, 52(2), 174-178. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2010.00846.x>
- Lanzenberger, R. R., Mitterhauser, M., Spindelegger, C., Wadsak, W., Klein, N., Mien, L.-K., Holik, A., Attarbaschi, T., Mossaheb, N., Sacher, J., Geiss-Granadia, T., Kletter, K., Kasper, S., & Tauscher, J. (2007). Reduced Serotonin-1A Receptor Binding in Social Anxiety Disorder. *Biological Psychiatry*, 61(9), 1081-1089. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.022>
- Lebow, M. A., & Chen, A. (2016). Overshadowed by the amygdala : The bed nucleus of the stria terminalis emerges as key to psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*, 21(4), 450-463. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.1>
- LeDoux, J. E., & Pine, D. S. (2016). Using Neuroscience to Help Understand Fear and Anxiety : A Two-System Framework. *American Journal of Psychiatry*, 173(11), 1083-1093. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16030353>
- Lemoine, H. (1985). Thèse : Tomosphygmographie cérébrale ultrasonore (TSCU) [Thèse de doctorat]. Université de Limoges.
- Lepetit, J. M., Chanchole, S., Dany, A., Ravon, R., Bokor, J., & 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., Zhang, J., Hu, X., Li, L., & Liu, T. (2014). Dynamic functional connectomics signatures for characterization and differentiation of PTSD patients : Functional Connectomes. *Human Brain Mapping*, 35(4), 1761-1778. <https://doi.org/10.1002/hbm.22290>
- López, J. F., Akil, H., & Watson, S. J. (1999). Neural circuits mediating stress. *Biological psychiatry*, 46(11), 1461-1471.
- Lucas, H. J., Brauch, C. M., Settas, L., & Theoharides, T. C. (2006). Fibromyalgia—New Concepts of Pathogenesis And Treatment_Review. Vol. 19,(no.1,5-9). <http://mastcellmaster.com/documents/Fibromyalgia-IJIP.pdf>
- Maes, M., Mihaylova, I., Kubera, M., & Ringel, K. (2012). Activation of cell-mediated immunity in depression : Association with inflammation, melancholia, clinical staging and the fatigue and somatic symptom cluster of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 36(1), 169-175. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.09.006>
- Maes, M., Scharpé, S., Meltzer, H. Y., Okayli, G., Bosmans, E., d'Hondt, P., Bossche, B. V., & 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.
- Meggs, W. J. (1993). Neurogenic inflammation and sensitivity to environmental chemicals. *Environmental health perspectives*, 101(3), 234.
- 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. <https://doi.org/10.1289/ehp.9510354>
- Miller, C. S. (1997). Toxicant-induced Loss of Tolerance-An Emerging Theory of Disease? *Environmental Health Perspectives*, 105, 9.
- Milligan, E. D., & Watkins, L. R. (2009). Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(1), 23-36. <https://doi.org/10.1038/nrn2533>
- Mitchell, C. S., Donnay, A., Hoover, D. R., & Margolick, J. B. (2000). Immunologic parameters of multiple chemical sensitivity. *Occupational Medicine (Philadelphia, Pa.)*, 15(3), 647-665. <http://europepmc.org/abstract/med/10903557>
- Naaz, F., Knight, L. K., & Depue, B. E. (2019). Explicit and Ambiguous Threat Processing : Functionally Dissociable Roles of the Amygdala and Bed Nucleus of the Stria Terminalis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 31(4), 543-559. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01369
- Neumeister, A. (2004). Reduced Serotonin Type 1A Receptor Binding in Panic Disorder. *Journal of Neuroscience*, 24(3), 589-591. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4921-03.2004>
- Nordin, S., Martinkauppi, M., Olofsson, J., Hummel, T., Millqvist, E., & Bende, M. (2005). Chemosensory perception and event-related potentials in self-reported chemical hypersensitivity. *International Journal of Psychophysiology*, 55(2), 243-255. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2004.08.003>
- Organisation mondiale de la santé. (2009). *Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes CIM-10. 1, 1*,. Organisation mondiale de la santé.
- Orriols, R., Costa, R., Cuberas, G., Jacas, C., Castell, J., & Sunyer, J. (2009). Brain dysfunction in multiple chemical sensitivity. *Journal of the Neurological Sciences*, 287(1-2), 72-78. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.09.003>

- Papadopoulou, N., Kalogeromitros, D., Staurianeas, N. G., Tiblalex, D., & 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>
- Papo, D., Eberlein-König, B., Berresheim, H.-W., Huss-Marp, J., Grimm, V., Ring, J., Behrendt, H., & Winneke, G. (2006). Chemosensory function and psychological profile in patients with multiple chemical sensitivity : Comparison with odor-sensitive and asymptomatic controls. *Journal of Psychosomatic Research*, 60(2), 199-209. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.06.075>
- Pellegrino, R., Drechsler, E., Hummel, C., Warr, J., & Hummel, T. (2017). Bimodal odor processing with a trigeminal component at sub- and suprathreshold levels. *Neuroscience*, 363, 43-49. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.07.030>
- Pollatos, O., Kopietz, R., Linn, J., Albrecht, J., Sakar, V., Anzinger, A., Schandry, R., & Wiesmann, M. (2007). Emotional Stimulation Alters Olfactory Sensitivity and Odor Judgment. *Chemical Senses*, 32(6), 583-589. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjm027>
- Pollock, D. C. (1987). Models for understanding the antagonism between seizures and psychosis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 11(4), 483-504. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(87\)90017-0](https://doi.org/10.1016/0278-5846(87)90017-0)
- Popova, N. K., & Naumenko, V. S. (2013). 5-HT_{1A} receptor as a key player in the brain 5-HT system. *Reviews in the Neurosciences*, 24(2), 191-204. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2012-0082>
- Post, R. M., & Weiss, S. R. (1988). Sensitization and kindling : Implications for the evolution of psychiatric symptomatology. Dans *Sensitization in the nervous system* (Vol. 1, p. 257-291). Telford Press Caldwell, NJ.
- Radley, J. J., & 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. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.12.005>
- Raison, C. L., & Miller, A. H. (2011). Is Depression an Inflammatory Disorder? *Current Psychiatry Reports*, 13(6), 467-475. <https://doi.org/10.1007/s11920-011-0232-0>
- Ramboz, S., Oosting, R., Amara, D. A., Kung, H. F., Blier, P., Mendelsohn, M., Mann, J. J., Brunner, D., & Hen, R. (1998). Serotonin receptor 1A knockout : An animal model of anxiety-related disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 6.
- Rief, W., Hennings, A., Riemer, S., & Euteneuer, F. (2010). Psychobiological differences between depression and somatization. *Journal of Psychosomatic Research*, 68(5), 495-502. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.02.001>
- Rief, W., Nestoriuc, Y., Weiss, S., Welzel, E., Barsky, A. J., & Hofmann, S. G. (2009). Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *Journal of Affective Disorders*, 118(1-3), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.029>
- Robinson, T. E., & Becker, J. B. (1986). Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration : A review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain research reviews*, 11(2), 157-198.
- Rohleder, N., Wolf, J. M., & Wolf, O. T. (2010). Glucocorticoid sensitivity of cognitive and inflammatory processes in depression and posttraumatic stress disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(1), 104-114.

- Rolls, E. T., Grabenhorst, F., & Parris, B. A. (2010). Neural Systems Underlying Decisions about Affective Odors. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(5), 1069-1082. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21231>
- Ross, P. M., Whysner, J., Covello, V. T., Kuschner, M., Rifkind, A. B., Sedler, M. J., Trichopoulos, D., & Williams, G. M. (1999). Olfaction and Symptoms in the Multiple Chemical Sensitivities Syndrome. *Preventive Medicine*, 28(5), 467-480. <https://doi.org/10.1006/pmed.1998.0469>
- Ross, P. M., Whysner, J., Covello, V. T., Kuschner, M., Rifkind, A. B., Sedler, M. J., Trichopoulos, D., & Williams, G. M. (1999). Olfaction and Symptoms in the Multiple Chemical Sensitivities Syndrome. *Preventive Medicine*, 28(5), 467-480. <https://doi.org/10.1006/pmed.1998.0469>
- Royet, J. P., Hudry, J., Zald, D. H., Godinot, D., Grégoire, M. C., Lavenne, F., Costes, N., & Holley, A. (2001). Functional Neuroanatomy of Different Olfactory Judgments. *NeuroImage*, 13(3), 506-519. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0704>
- Royet, J.-P., Plailly, J., Delon-Martin, C., Kareken, D. A., & Segebarth, C. (2003). fMRI of emotional responses to odors: *NeuroImage*, 20(2), 713-728. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00388-4](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00388-4)
- 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., & 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., Acciarresi, M., Pini, L. A., & 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>
- Savic, I., Hedén-Blomqvist, E., & Berglund, H. (2009). Pheromone signal transduction in humans : What can be learned from olfactory loss. *Human Brain Mapping*, 30(9), 3057-3065. <https://doi.org/10.1002/hbm.20727>
- Selye, H. (1936). A Syndrome produced by Diverse Noxious Agents. *Nature*, 138(3479), 32-32. <https://doi.org/10.1038/138032a0>
- Selye, H. (1954). Interactions between systemic and local stress. *British Medical Journal*, 1(4872), 1167-1170. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4872.1167>
- Shaftel, S. S., Griffin, W. S. T., & O'Banion, M. K. (2008). The role of interleukin-1 in neuroinflammation and Alzheimer disease : An evolving perspective. *Journal of Neuroinflammation*, 5(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-5-7>
- Shusterman, D. (1992). Critical review : The health significance of environmental odor pollution. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 47(1), 76-87.
- Siegel, S., & Kreutzer, R. (1997). Pavlovian conditioning and multiple chemical sensitivity. *Environmental Health Perspectives*, 105 Suppl 2, 521-526. <https://doi.org/10.1289/ehp.97105s2521>

- Skovbjerg, S., Christensen, K. B., Ebstrup, J. F., Linneberg, A., Zachariae, R., & Elberling, J. (2015). Negative affect is associated with development and persistence of chemical intolerance : A prospective population-based study. *Journal of Psychosomatic Research*, 78(5), 509-514. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.02.005>
- Skovbjerg, S., Zachariae, R., Rasmussen, A., Johansen, J. D., & Elberling, J. (2010). Attention to bodily sensations and symptom perception in individuals with idiopathic environmental intolerance. *Environmental health and preventive medicine*, 15(3), 141-150. <https://doi.org/10.1007/s12199-009-0120-y>
- Skowera, A., Hotopf, M., Sawicka, E., Varela-Calvino, R., Unwin, C., Nikolaou, V., Hull, L., Ismail, K., David, A. S., Wessely, S. C., & Peakman, M. (2004). Cellular Immune Activation in Gulf War Veterans. *Journal of Clinical Immunology*, 24(1), 66-73. <https://doi.org/10.1023/B:JOCI.0000018065.64685.82>
- Söderlund, J., Olsson, S. K., Samuelsson, M., Walther-Jallow, L., Johansson, C., Erhardt, S., Landén, M., & Engberg, G. (2011). Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-1 β in bipolar disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 36(2), 114-118. <https://doi.org/10.1503/jpn.100080>
- Sorg, B. A., Hooks, M., & Kalivas, P. (1994). Neuroanatomy and neurochemical mechanisms of time-dependent sensitization. *Toxicology and Industrial Health*, 10(4-5), 369-386. <https://europepmc.org/abstract/med/7778104>
- Sorg, B. A., Tschirgi, M. L., Swindell, S., Chen, L., & Fang, G. (2001). The role of neural plasticity in chemical intolerance, Repeated Formaldehyde Effects in an Animal Model for Multiple Chemical Sensitivity. Dans the role of neural plasticity in chemical intolerance: Vol. Volume 933, Issue 1. <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/toc/17496632/2001/933/1>
- Sorg, B. A., Willis, J. R., Nowatka, T. C., Ulibarri, C., See, R. E., & Westberg, H. H. (1996). Proposed animal neurosensitization model for multiple chemical sensitivity in studies with formalin. *Toxicology-Limerick*, 111(1), 135-148.
- Sugama, S., & Conti, B. (2008). Interleukin-18 and stress. *Brain Research Reviews*, 58(1), 85-95. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.11.003>
- Tauscher, J., Bagby, R. M., Javanmard, M., Christensen, B. K., Kasper, S., & Kapur, S. (2001). Inverse Relationship Between Serotonin 5-HT_{1A} Receptor Binding and Anxiety : A [11C]WAY-100635 PET Investigation in Healthy Volunteers. *Am J Psychiatry*, 3.
- Terr, A. I. (1993). Immunological issues in « multiple chemical sensitivities ». *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, 18(1), 54-60. <https://doi.org/10.1006/rtp.1993.1044>
- Terr, A. I. (1998). Multiple chemical sensitivities. Dans *Functional Somatic Syndromes : Etiology, Diagnosis and Treatment* (p. 202).
- Theoharides, T. C., Alysandratos, K.-D., Angelidou, A., Delivanis, D.-A., Sismanopoulos, N., Zhang, B., Asadi, S., Vasiadi, M., Weng, Z., Miniati, A., & Kalogeromitros, D. (2012). 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., & 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>
- Theoharides, T. C., Papaliadis, D., Tagen, M., Konstantinidou, A., & Clemons, A. (2005). Chronic Fatigue Syndrome, Mast Cells, and Tricyclic Antidepressants. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25(6), 7.

- Theoharides, T. C., Singh, L. K., Boucher, W., Pang, X., Letourneau, R., Webster, E., & 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., Tsilioni, I., Patel, A. B., & Doyle, R. (2016). Atopic diseases and inflammation of the brain in the pathogenesis of autism spectrum disorders. *Translational Psychiatry*, 6(6), e844-e844. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.77>
- Toth, M. (2003). 5-HT1A receptor knockout mouse as a genetic model of anxiety. *European Journal of Pharmacology*, 8.
- Van den Bergh, O., Devriese, S., Winters, W., Veulemans, H., Nemery, B., Eelen, P., & Woestijne, K. P. van de. (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>
- von Euler, G., Ogren, S. O., Eneroth, P., Fuxe, K., & Gustafsson, J. A. (1994). Persistent effects of 80 ppm toluene on dopamine-regulated locomotor activity and prolactin secretion in the male rat. *Neurotoxicology*, 15(3), 621-624.
- Waselus, M., Nazzaro, C., Valentino, R. J., & Van Bockstaele, E. J. (2009). Stress-induced redistribution of corticotropin-releasing factor receptor subtypes in the dorsal raphe nucleus. *Biological psychiatry*, 66(1), 76-83.
- Weber, S. T., & Heuberger, E. (2008). The Impact of Natural Odors on Affective States in Humans. *Chemical Senses*, 33(5), 441-447. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjn011>
- Whistler, T., Fletcher, M. A., Lonergan, W., Zeng, X.-R., Lin, J.-M., LaPerriere, A., Vernon, S. D., & Klimas, N. G. (2009). Impaired immune function in Gulf War Illness. *BMC Medical Genomics*, 2(1). <https://doi.org/10.1186/1755-8794-2-12>
- Wiesmüller, G. A., Niggemann, H., Weißbach, W., Riley, F., Maarouf, Z., Dott, W., Kunert, H.-J., Zerres, K., Eggermann, T., & 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>
- Winder, C. (2002). Mechanisms of multiple chemical sensitivity. *Toxicology Letters*, 128(1-3), 85-97. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(01\)00536-7](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(01)00536-7)
- Witthöft, M., & Hiller, W. (2010). Psychological approaches to origins and treatments of somatoform disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, 6, 257-283.
- Witthöft, M., Gerlach, A. L., & Bailer, J. (2006). Selective attention, memory bias, and symptom perception in idiopathic environmental intolerance and somatoform disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 115(3), 397-407. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.115.3.397>
- Witthöft, M., Rist, F., & 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>
- Witthöft, M., Rist, F., & Bailer, J. (2009). Abnormalities in cognitive-emotional information processing in idiopathic environmental intolerance and somatoform disorders. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 40(1), 70-84. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2008.04.002>

- Wohleb, E. S., Franklin, T., Iwata, M., & 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.
- Yeshurun, Y., & Sobel, N. (2009). *An Odor is Not Worth a Thousand Words : From Multidimensional Odors to Unidimensional Odor Objects*. 31.
- Yeshurun, Y., Kimchi, R., Sha'shoua, G., & Carmel, T. (2009). Perceptual objects capture attention. *Vision Research*, 7.
- Zald, D. H., & Pardo, J. V. (1997). Emotion, olfaction, and the human amygdala : Amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(8), 4119-4124. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.8.4119>
- Ziem, G., & McTamney, J. (1997). Profile of Patients with Chemical Injury and Sensitivity. *Environmental Health Perspectives*, 105, 20.

www.inspq.qc.ca