

Syndrome d'hypersensibilité chimique multiple (MCS) : Mécanismes toxicologiques et d'hypersensibilité

Martin L. Pall

Professeur émérite de biochimie et de sciences médicales fondamentales, université de l'État de Washington et directeur de recherche du groupe de recherche sur le dixième paradigme (Tenth Paradigm)
638 NE 41st Ave.
Portland, OR 97232-3312 USA
www.thetenthparadigm.org

martin_pall@wsu.edu

Résumé

Sept catégories d'agents chimiques sont connues pour déclencher des cas d'hypersensibilité chimique multiple (MCS). Chacun de ces sept agents agit d'une façon spécifique qui engendre indirectement une augmentation de l'activité NMDA dans le corps des mammifères. Les réponses toxiques déclenchées par les éléments de chacune de ces sept catégories d'agents chimiques sont atténuées par l'action des antagonistes NMDA, ce qui montre que la réaction des récepteurs NMDA est importante dans l'action toxique de ces produits chimiques. Le rôle de ces agents chimiques à l'action toxique dans le déclenchement des cas de MCS a été confirmé par des éléments génétiques probants. Ceux-ci montrent que six gènes qui ont une incidence dans le processus de métabolisation de ces agents chimiques influencent tous également la susceptibilité d'un individu à développer le MCS. Il est très probable que les agents chimiques agissent de la même façon, conduisant à une augmentation de l'activité NMDA lorsqu'ils déclenchent des réactions d'hypersensibilité chez les patients atteints du MCS.

On pense que la nature chronique du MCS ainsi que d'autres maladies multisystémiques apparentées, provient d'un cercle vicieux biochimique, le cycle NO/ONOO-. Ce cercle vicieux est initialisé par plusieurs facteurs de stress qui augmentent la quantité d'oxyde nitrique et de peroxyde nitrique (certains, mais pas tous, agissant par le biais de la stimulation NMDA). Le cycle NO/ONOO- est basé sur des mécanismes individuels bien documentés. L'interaction de ce cycle avec les mécanismes du MCS ayant déjà fait l'objet d'étude (notamment la sensibilisation nerveuse et l'inflammation neurogène) explique nombre des propriétés propres au MCS qui étaient restées jusqu'ici sans explication. La thèse en faveur de ce mécanisme général est également soutenue par des aspects physiologiques semblables que l'on retrouve aussi bien dans le MCS que dans les maladies multisystémiques apparentées, à savoir : par des réponses objectivement mesurables à des expositions chimiques de faible intensité chez les patients MCS, par de nombreuses études faites sur des modèles animaux du MCS ainsi que par des données probantes émanant d'essais thérapeutiques effectués sur des patients MCS ou souffrant de maladies apparentées. Il a été dit que le MCS était une maladie d'origine psychique mais ce point de vue va totalement à l'encontre de toutes les données que nous possédons sur le MCS et sur les maladies du même groupe. Les publications qui prétendent que le MCS a une origine psychique sont foncièrement erronées.

De plus, deux des rares éléments qui pourraient être utilisés pour démontrer l'origine psychique de la maladie nous amènent en fait tous deux à rejeter cette hypothèse. Bien que l'importance du cycle NO/ONOO- dans le MCS soit corroborée par de nombreuses observations, il existe encore un certain nombre de domaines nécessitant une étude plus approfondie.

Mots-clef : peroxy-nitrite, stress oxydatif, excitotoxicité (excès de stimulation), dysfonctionnement mitochondrial, potentialisation à long terme (PLT), syndrome de fatigue chronique (SFC)/ encéphalomyélite myalgique (EM), fibromyalgie (FM).

document traduit pour SOS MCS
par Caroline Mousnier carolinemousnier@yahoo.fr

Sommaire

	Page
• Résumé	1
• Introduction	4
• Quels types de produits chimiques déclenchent les cas de MCS et quelle est leur action toxique ?	4
• Existe-t-il d'autres éléments prouvant que les produits chimiques déclencheurs de la maladie ont une action toxique dans le MCS ?	6
• Le MCS est une réaction aux produits chimiques, pas aux odeurs	8
• Pourquoi le MCS est-il chronique ?	8
• Les facteurs déclencheurs	10
• Cinq principes	11
• Définitions de cas	12
• Estimations de la prévalence	12
• Mécanismes qui pourraient expliquer les manifestations et symptômes communs	13
• Sensibilisation nerveuse et modèle de fusion du MCS	14
• Mécanismes de sensibilité périphérique	17
• Résumé des données issues de modèles animaux	18
• Recherche de biomarqueurs spécifiques : des réponses objectivement mesurables à une exposition chimique	19
• Schéma de preuve	20
• Exposition chimique en milieu professionnel et MCS	21
• Traitement	22
• La thèse de l'origine psychogène de la maladie	22
• Les défenseurs de la thèse psychologique avancent que le MCS n'est qu'une croyance ou une conviction	23
• Résumé des failles de la théorie de l'origine psychosomatique du MCS	33
• Résumé général et domaines nécessitant plus de recherche	34
• Références bibliographiques	37

Introduction

Le MCS (1), aussi connu sous le nom de syndrome d'hypersensibilité chimique multiple (SHCM), syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques (SIOC) ou blessure environnementale (EI) (ou perte de tolérance induite par les produits toxiques, TILT, aux États-Unis) est une maladie où une exposition chimique subie dans le passé engendre une grande variété d'hypersensibilités qui lui sont propres. La présomption du déclenchement des cas de MCS par une exposition chimique antérieure est déjà pressentie dans le choix du nom TILT (perte de tolérance induite par les produits toxiques) (2). De plus, une exposition chimique antérieure ayant déclenché la maladie était une des conditions requises par le Dr Cullen (3) pour qu'un patient entre dans sa définition de cas du MCS. Le rôle des expositions chimiques antérieures est très largement débattu dans le livre qui sert de référence dans le domaine, écrit par les Dr Ashford et Miller qui ont étudié le MCS (4), ainsi que dans au moins 50 études qui ont montré qu'une telle exposition chimique antérieure est caractéristique et apparaît comme l'élément déclencheur de la plupart des cas de MCS (voir 1, 4-6). Certains ont prétendu que le MCS était une maladie d'origine psychique et ont préconisé l'appellation d'intolérance environnementale idiopathique (IEI). Les défenseurs de cette appellation soutiennent principalement que l'exposition chimique n'est pas impliquée dans le déclenchement de cette hypersensibilité et que son origine est complètement inconnue, c'est-à-dire qu'elle est idiopathique. Ces deux affirmations ont été extrêmement contestées (1). Le présent article est une version beaucoup plus courte, et rédigée séparément, du livre cité en référence 1. Le lecteur peut se reporter à cette étude pour avoir une documentation bien plus détaillée concernant les observations qui seront données ci-dessous.

Quels types de produits chimiques déclenchent les cas de MCS et quelle est leur action toxique ?

La plus grande question au centre de la compréhension du MCS est la suivante : Comment les divers produits chimiques qui déclenchent les cas de MCS et les symptômes d'hypersensibilité chez les malades peuvent-ils provoquer une même réaction de l'organisme ? Ronald Gots, sceptique sur la question du MCS, a contesté les travaux des chercheurs qui étudient le MCS, sur la base du fait que les agents chimiques mis en cause ne peuvent certainement pas déclencher une réponse commune étant donné leur diversité (7).

Afin de mettre en place un modèle convainquant pour le MCS, nous devons répondre à cette question (schéma 1).

Pesticide and Organic Solvent Action in MCS

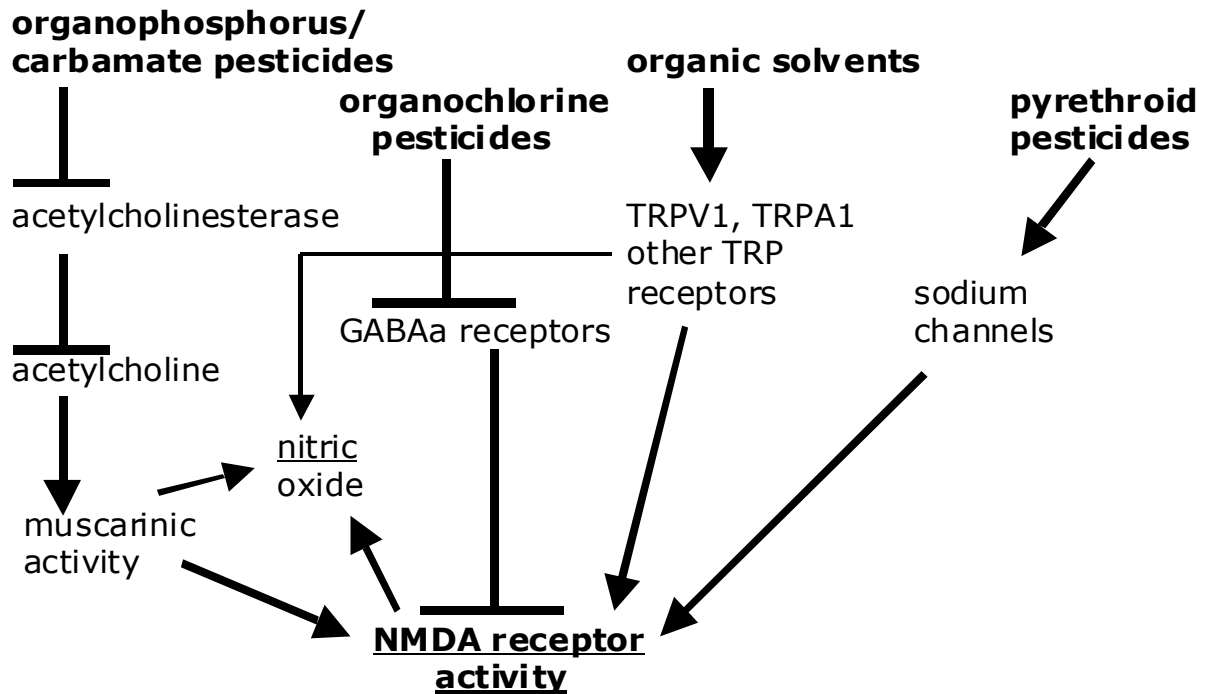


Schéma 1

Chacune de ces flèches représente un mécanisme par lequel un élément du schéma en stimule un autre. Les T à l'envers représentent des mécanismes inhibiteurs. On peut observer que chacune des quatre catégories de composés conduit à une augmentation de l'activité des récepteurs NMDA par le biais des chemins schématisés ci-dessus. Les mécanismes spécifiques indiqués dans ce schéma sont étudiés de façon plus détaillée dans les ouvrages cités en référence 1 et 5.

Les principales catégories de produits chimiques qui déclenchent les cas de MCS sont : la très grande famille des solvants organiques et les composés apparentés ainsi que trois catégories de pesticides (1, 4, 5, 6, 8). Parmi ces pesticides souvent incriminés, on trouve les pesticides organophosphorés et de type carbamate (1, 4, 5, 8), les pesticides organochlorés (1, 4) et les pesticides pyréthriinoïdes (1, 4). Ces quatre catégories de produits peuvent générer une même réponse de l'organisme, en accroissant l'activité des récepteurs NMDA (schéma 1 et références 1 et 5).

Parmi les autres types d'agents chimiques connus pour déclencher des cas de MCS, on trouve le mercure, le sulfure d'hydrogène et le monoxyde de carbone (détails dans la référence bibliographique 1). Ces trois produits (le mercure agissant par le biais de son produit, le méthylmercure) produisent tous une augmentation de l'activité NMDA, eux aussi (1). De plus, il existe des données provenant de modèles animaux qui montrent que l'on peut grandement diminuer les réponses toxiques causées par les produits de chacune de ces sept catégories en utilisant des antagonistes NMDA (1). Cela montre non seulement que les produits chimiques de ces catégories produisent une augmentation de l'activité NMDA, mais aussi que cette augmentation joue un rôle majeur, probablement **LE** rôle majeur, dans la réponse toxique à ces agents chimiques.

Il existe donc une réponse incontestable à la grande question du mécanisme du MCS qui nous permettrait de comprendre cette maladie : ces sept catégories de produits chimiques produisent la même réponse de l'organisme, une augmentation de l'activité des récepteurs NMDA.

Il existe six autres éléments probants de l'augmentation de l'activité NMDA dans le MCS (1, 5, 9, 10). Parmi elles, des observations cliniques montrent que la dextrométhorphan, antagoniste NMDA, peut réduire de façon substantielle les réactions des patients MCS aux expositions chimiques (1, 9, 10). Cette observation suggère que chez les hypersensibles aux produits chimiques, les agents qui déclenchent des réactions d'hypersensibilité augmentent également l'activité NMDA. En d'autres termes, les produits qui déclenchent la maladie et ceux qui déclenchent des réactions d'hypersensibilité pourraient bien agir exactement de la même façon. De même, l'hypersensibilité des patients MCS au glutamate monosodique (9, 10), agoniste NMDA, suggère un rôle important de l'hypersensibilité aux produits qui agissent par le biais des récepteurs NMDA durant la phase chronique de la maladie.

Existe-t-il d'autres éléments prouvant que les produits chimiques déclencheurs de la maladie ont une action toxique dans le MCS ?

Nous avons des données probantes qui montrent effectivement que les agents chimiques déclenchent des cas de MCS, et que chaque catégorie de ces produits chimiques provoque une même réponse toxique de l'organisme, caractérisée par l'augmentation de l'activité NMDA.

Tableau 1. Polymorphismes génétiques qui influencent la prédisposition au MCS

Gène	Étude	Fonction – métabolisme chimique	Commentaires
PON1	H,M	Détoxification des toxiques organophosphorés, dont les pesticides	
CYP2D6	M	Hydroxylation des composés hydrophobes	Soupçonné d'augmenter l'activité de solvants strictement hydrophobes sur le récepteur TRPV1
NAT2	M, S	Acétylation	Peut avoir une activité plus ou moins importante en fonction du substrat
GSTM1	S	Fournit moins de glutathion pour la conjugaison	Devrait augmenter la détoxification et l'excrétion
GSTT1	S	Conjugaison du glutathion	Devrait augmenter la détoxification et l'excrétion
UGT1A1	M&S	Glucuronisation conduisant à une augmentation de l'excrétion	

H=Haley et al, 1999 (11); M=McKeown-Eyssen et al, 2004 (12); S=Schnakenberg et al, 2007 (13); M&S= Müller et Schnakenberg, 2008 (14).

L'action toxique des produits chimiques chez les malades du MCS a été confirmée par une série d'études irréfutables qui montrent que les gènes qui déterminent le métabolisme de ces produits chimiques influencent la prédisposition au MCS (détails dans l'ouvrage cité en référence 1), voir tableau 1.

Dans ces quatre études (11-14), six gènes au total jouant un rôle dans le métabolisme des solvants organiques et des composés apparentés, et dans certains cas dans le métabolisme des pesticides, influencent la prédisposition (tableau 1). Les résultats de ces études, extrêmement significatifs statistiquement, montrent que quatre de ces gènes, étudiés dans les articles de S et M&S (13, 14), déterminent la prédisposition. Le poids statistique de ces résultats démontre clairement que ces associations ne sont pas le fruit d'un coup de chance statistique. Les résultats des deux autres études, qui concernent trois gènes, sont eux aussi statistiquement significatifs (tableau 1). Il n'existe qu'une seule interprétation compatible avec un tel rôle pour ces six gènes : les produits chimiques ont une action toxique lors du déclenchement de la maladie MCS et, par conséquent, les enzymes qui influencent le métabolisme de ces composés, en les transformant en composés plus ou moins actifs, déterminent la prédisposition de chaque individu à déclencher le MCS (1, 4). Il s'agit d'interactions entre des gènes et l'environnement, donc le rôle de gènes polymorphiques particuliers sera influencé par l'exposition chimique des populations concernées. Par conséquent, il ne faut pas s'attendre à ce que toutes les populations présentent les mêmes modèles de prédisposition génétique car leurs expositions aux produits chimiques sont différentes.

Depuis les études de Beadle et Tatum récompensées par le prix Nobel dans les années 1940,

il est clair que la génétique est l'approche la plus pertinente pour déterminer un mécanisme biologique. À la lumière des études génétiques résumées dans le tableau 1, et de l'existence d'une action commune des produits chimiques déclencheurs provoquant une réponse toxique (par le biais de l'augmentation de l'activité NMDA), il est indéniable que les produits chimiques ont une action toxique chez les malades.

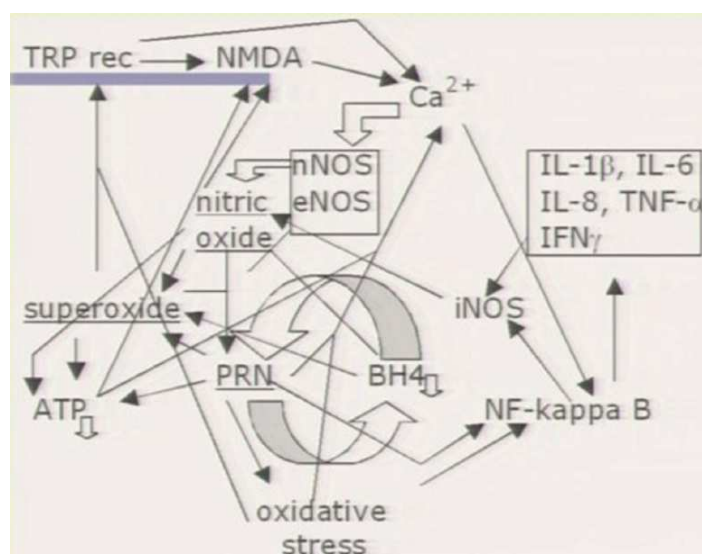
Le MCS est une réaction aux produits chimiques, pas aux odeurs.

Il est clair, d'après ce qui précède, que les produits chimiques, chez le malade du MCS, n'agissent pas sur les récepteurs olfactifs classiques (15, 16) mais comme produit toxique. Ceci va à l'encontre de nombreuses publications non documentées prétendant que le MCS était une réaction aux odeurs. Et il existe d'autres éléments contre cette idée. Par exemple, les malades du MCS anosmiques (qui ont perdu l'odorat), les personnes souffrant de congestion nasale importante et celles à qui on a bloqué l'épithélium nasal avec un pincenarines, sont tous extrêmement sensibles aux produits chimiques (1, 4). Ceci ne signifie pas nécessairement que le MCS n'a jamais de conséquences sur le système olfactif. Cela signifie simplement que la maladie n'est pas en premier lieu une réponse olfactive. Une étude récente a confirmé ce point en montrant que le centre olfactif dans le cerveau des malades du MCS était moins sensible à l'activation par une exposition chimique par rapport au groupe témoin, et non pas plus sensibles (17).

Pourquoi le MCS est-il chronique ?

Le déclenchement des cas de MCS par des produits chimiques qui augmentent l'activité NMDA est un élément important et il soulève deux autres questions importantes : pourquoi le MCS est-il chronique ? Et comment cette maladie chronique génère-t-elle les symptômes propres au MCS, notamment l'hypersensibilité à ce groupe de produits chimiques ? Considérons tout d'abord la première question.

Schéma 2. Version mise à jour du cycle NO/ONOO-



Chaque flèche représente un ou plusieurs mécanismes par lequel la variable au départ de la

flèche stimule le niveau de la variable à l'arrivée de la flèche. Vous pouvez voir que ces flèches forment une série de boucles qui peuvent potentiellement se stimuler mutuellement. Par exemple, l'oxyde nitrique peut augmenter le peroxyde nitrite (abrégé PRN), qui peut augmenter le stress oxydatif, qui stimule le NF-Kappa B, qui peut augmenter la production de iNOS qui peut, à son tour, augmenter l'oxyde nitrique. Cette boucle seule constitue un cercle vicieux potentiel et il existe un certain nombre d'autres boucles, indiquées sur le schéma, qui peuvent constituer collectivement un cercle vicieux bien plus grand. Vous noterez que ce cercle comprend non seulement les composés oxyde nitrique, superoxyde et peroxyde nitrite mais également une série d'autres éléments, y compris le facteur de transcription NF-Kappa B, le stress oxydatif, les cytokines inflammatoires (dans l'encadré, en haut à droite), les trois différentes formes d'enzyme qui font l'oxyde nitrique (les synthases de l'oxyde nitrique iNOS, nNOS et eNos), et deux types de récepteurs neurologiques, certains du groupe de récepteurs TRP et les récepteurs NMDA. Au centre du schéma, on trouve les interactions entre le peroxyde nitrite (abrégé PRN) et la diminution de tétrahydrobioptérine (BH4). Ce schéma montre également la diminution d'ATP (énergie) causée par les conséquences du peroxyde nitrite, du superoxyde et de l'oxyde nitrique sur la fonction mitochondriale.

On sait que l'augmentation de l'activité des récepteurs NMDA accroît les flux de calcium dans les cellules, ce qui exacerbe l'activité de deux synthases de l'oxyde nitrique qui dépendent du calcium : nNOS et eNOS, qui, à leur tour, produisent plus d'oxyde nitrique (1, 18, 19). L'oxyde nitrique réagit avec le superoxyde pour former le peroxyde nitrite, un puissant oxydant (1, 18, 19). On pense que le peroxyde nitrite enclenche un cercle vicieux biochimique complexe, appelé le cycle NO/ONOO- (schéma 2), qui est responsable de l'étiologie non seulement du MCS, mais aussi de maladies apparentées et comorbides comme le syndrome de fatigue chronique, la fibromyalgie et le syndrome de stress post-traumatique (1, 5, 20, 21). Ce cycle tire son nom des structures d'oxyde nitrique (NO) et de peroxyde nitrite (ONOO-) mais se prononce « No, oh no ! » (Non, oh non !) car c'est ce que les patients atteints de ces maladies chroniques ressentent. La version la plus récente de ce cycle est représentée dans le schéma 2 (1, 21). On peut observer (schéma 2) que le cycle NO/ONOO- est en fait une série de cycles qui interagissent, et on pense que c'est la combinaison de tous ces cycles qui fait que le cycle NO/ONOO- est difficile à réguler à la baisse, ce qui représente un vrai défi pour trouver un traitement qui vise à atténuer la cause élémentaire.

Le concept de base est en fait assez simple. Les facteurs de stress déclencheurs agissent principalement à travers le peroxyde nitrite, enclenchent le cercle vicieux et une fois mis en marche, **C'EST LE CYCLE LUI MEME QUI DEVIENT LA CAUSE DE LA MALADIE**: . C'est-à-dire que ces maladies, qui durent en général des décennies et souvent même toute la vie, sont causées par le cycle NO/ONOO-, et le facteur déclencheur a bien souvent disparu depuis longtemps. Même si certains facteurs déclencheurs chroniques sont impliqués dans l'initialisation de ces maladies, la plupart sont des facteurs déclencheurs à court terme dont le rôle est d'initialiser le cercle vicieux.

Les divers éléments du cycle sont liés entre eux par des flèches représentant un ou plusieurs mécanismes par lequel un élément du cycle en stimule un autre. Tous ces mécanismes (30 sont représentés dans le schéma 2) (1, 5, 21) sont bien documentés et il a été démontré pour la plupart d'entre eux qu'ils ont un rôle mesurable dans de véritables conditions physiopathologiques. Par conséquent, il n'y a rien de nouveau en termes de mécanisme individuel dans le cercle vicieux, les seules nouvelles présomptions concernant le résultat

des diverses interactions dans le cycle NO/ONOO-.

Les facteurs déclencheurs

Le tableau 2 présente la liste des facteurs de stress dont on sait qu'ils initialisent des cas de MCS ainsi que trois autres maladies multisystémiques apparentées. Ces quatre maladies (le syndrome de fatigue chronique / l'encéphalomyélite myalgique, le MCS, la fibromyalgie et le syndrome de stress post-traumatique) ont de nombreux symptômes en commun, sont souvent comorbides et présentent le même schéma de déclenchement de cas : plusieurs facteurs de stress à court terme déclenchent la maladie qui devient chronique. De nombreux chercheurs ont suggéré que deux ou trois de ces maladies, voire même toutes les quatre, pourraient partager la même étiologie/cause (1, 5) et il est expliqué dans cet article et dans d'autres (1, 5, 20, 21) que ce que l'on appelle le cycle NO/ONOO- est le mécanisme étiologique (causal).

Tableau 2. Les facteurs de stress impliqués dans le déclenchement de ces maladies (selon la littérature médicale).

Maladie	Facteurs de stress impliqués dans le déclenchement de la maladie
Syndrome de fatigue chronique / encéphalomyélite myalgique (SFC/ME)	Infection virale, infection bactérienne, exposition à un pesticide organophosphoré , exposition au monoxyde de carbone, empoisonnement à la ciguatoxine, traumatisme physique, stress psychologique sévère, toxoplasmose (infection protozoaire), exposition à des radiations ionisantes
Hypersensibilité chimique multiple	Exposition à des solvants organiques volatiles, exposition à des pesticides organophosphorés / carbamates , exposition à des pesticides organochlorés, exposition à des pesticides pyréthrinoïdes, sulfure d'hydrogène, monoxyde de carbone, mercure.
Fibromyalgie	Traumatisme physique (particulièrement de la tête et du cou), infection virale, infection bactérienne , stress psychologique sévère, maladie auto-immune antérieure.
Syndrome de stress post-traumatique	Stress psychologique sévère , traumatisme physique (tête)

Les facteurs de stress indiqués en gras sont ceux qui sont impliqués le plus couramment pour cette maladie en particulier. On notera que la majorité de ces facteurs de stress sont impliqués dans le déclenchement de plus d'une maladie.

Il a déjà été dit précédemment que tous les produits chimiques impliqués dans le déclenchement du MCS font augmenter le taux d'oxyde nitrique par le biais de la stimulation de l'activité NMDA. Cependant, certains déclencheurs du SFC (fatigue chronique)/EM et de la fibromyalgie n'augmentent pas l'activité NMDA. En particulier les infections, qui sont couramment impliquées dans le déclenchement du SFC/EM et de la fibromyalgie : elles induisent la synthèse de l'oxyde nitrique inductible (iNOS) (5). Les radiations ionisantes, qui déclenchent également des cas de maladies apparentées au SFC/EM, agissent aussi par le biais de l'induction de l'iNOS (20). On en conclut que

l'augmentation de l'activité NMDA n'est apparemment pas indispensable pour enclencher le cycle NO/ONOO-, mais l'augmentation de l'oxyde nitrique, et particulièrement de son produit, le peroxyde nitrique, l'est très probablement.

Cela laisse penser qu'il existe une condition particulière pour l'augmentation de l'activité NMDA dans le déclenchement du MCS et que ce n'est pas le cas pour le déclenchement du SFC/EM et de la fibromyalgie. Nous allons revenir ci-dessous sur la cause potentielle de cette observation.

Cinq principes

Cinq principes permettent de mettre en avant le cycle NO/ONOO- comme modèle explicatif :

1. Les facteurs de stress à court terme qui déclenchent les cas de maladies multisystémiques augmentent le taux d'oxyde nitrique et/ou d'autres éléments du cycle.
2. La phase initiale de déclenchement cède la place à une maladie chronique en raison des mécanismes du cercle vicieux qui provoquent et entretiennent une élévation chronique du peroxyde nitrique et d'autres éléments du cycle. Cela implique que les différents éléments du cycle NO/ONOO- seront élevés durant la phase chronique de la maladie.
3. Les symptômes et manifestations de ces maladies sont provoqués par un niveau élevé d'oxyde nitrique et/ou par d'autres conséquences importantes du mécanisme mis en avant ; c'est-à-dire un niveau élevé de peroxyde nitrique ou de cytokines inflammatoires, de stress oxydatif, une activité élevée des récepteurs NMDA et TRPV1, la diminution de l'ATP et du BH4 et d'autres.
4. Étant donné que les composés impliqués (l'oxyde nitrique, le superoxyde et le peroxyde nitrique) ont des distances de diffusion limitées dans les tissus biologiques, et que les mécanismes du cycle agissent au niveau des cellules individuelles, les mécanismes fondamentaux sont locaux¹. Comme conséquence de ce mécanisme principalement local, on observe une surprenante diversité des symptômes et manifestations d'un patient à l'autre pour ces maladies multisystémiques. On pense que les différents impacts du cycle NO/ONOO- sur les tissus peuvent conduire à une telle diversité de symptômes et de manifestations.

Ce quatrième principe concernant le MCS et les maladies multisystémiques apparentées est conforté par la publication d'études de scanners du cerveau (17, 22-26) sur lesquels on peut directement visualiser la distribution tissulaire variable dans le cerveau des patients souffrant de MCS ou d'une des maladies apparentées (1, 5, 20). Ce principe explique également l'incroyable diversité de degrés de sévérité, de symptômes et de manifestations rapportés par les patients pour chaque maladie (1, 4, 27).

¹ Il existe certains effets systémiques en plus des mécanismes locaux, notamment la diminution des antioxydants, l'action des cytokines inflammatoires, le dysfonctionnement neuroendocrinien et potentiellement, une diminution du BH4.

5. La recherche d'un traitement devrait se concentrer sur la régulation à la baisse/ le ralentissement de la biochimie du cycle NO/ONOO-. En d'autres termes, il faudrait traiter la cause et non pas seulement les symptômes.

On peut voir que ces cinq principes constituent collectivement un modèle explicatif presque complet des maladies liées au cycle NO/ONOO-. Nous avons déjà exposé plus haut les éléments qui prouvent le principe n°1 pour le MCS. Les éléments étayant ces cinq principes sont expliqués dans les ouvrages cités en référence 1, 9, 10, 28 ainsi qu'au chapitre 7 de la référence 5. Ces éléments vont être repris de façon plus succincte ci-dessous.

Le fait qu'une maladie particulière respecte chacun de ces cinq principes constitue un élément probant montrant que celle-ci est une maladie liée au cycle NO/ONOO-. De ce fait, chacun des cinq principes sert de critère d'inclusion pour déterminer si une maladie donnée est une maladie du cycle NO/ONOO-. Ainsi, ces cinq principes ont le même rôle pour les maladies du cycle NO/ONOO- que le postulat de Koch pour les maladies infectieuses.

Définitions de cas

La définition de cas du MCS a suscité beaucoup d'intérêt en raison de la préoccupation suivante : les différentes recherches sur le MCS étudient-elles la même population de patients ? Dans un document passant en revue les différentes définitions de cas (29), il apparaît que la définition de cas consensuelle de 1999 est probablement la meilleure disponible mais il est possible de l'améliorer grâce à deux petits changements. Ceci étant dit, l'aspect le plus important de la standardisation des études de patients pourrait être la limitation de l'incroyable éventail de sévérité parmi les cas de MCS dans ces études, et peut-être aussi de la diversité des tissus touchés lors de réponses hypersensibles. Les études devraient se concentrer sur le quart des patients MCS le plus sensible car il est plus difficile de mesurer la différence entre les patients moins sévèrement affectés et le groupe témoin (1).

Estimations de la prévalence (nombre de cas)

Un certain nombre d'estimations de la prévalence du MCS ont été passées en revue dans d'autres articles (1, 5, 27). Aux États-Unis, la prévalence des cas sévères de MCS est d'environ 3,5 % de la population, et les chiffres sont bien plus importants pour les personnes touchées de façon modérée, très probablement 12 % à 25 % de la population (1, 5). Les études les plus complètes dans ce domaine ont été publiées dans une série d'articles de Caress et Steinemann (31). Des études réalisées au Canada, en Allemagne, au Danemark et en Suède donnent des estimations de la prévalence semblables ou légèrement inférieures, qui représentent de 50 % à 100 % des estimations américaines (1). Un fait ressort de ces diverses études : le MCS a une prévalence très élevée, plus élevée même que celle du diabète. Quatre études rapportent également qu'il existe une comorbidité élevée entre le MCS et des maladies chroniques importantes (32-35), ce qui prouve une fois de plus que le MCS a un impact énorme sur la santé publique.

Mécanismes qui pourraient expliquer les manifestations et symptômes communs

Même si les symptômes du MCS, du SFC/EM (fatigue chronique), de la fibromyalgie et du syndrome de stress post-traumatique (SSPT) sont extrêmement variables d'un patient à l'autre, ces quatre maladies partagent toute une série de symptômes et de manifestations qui ont été passés en revue précédemment (5). Chacun d'entre eux peut être expliqué par les éléments du cycle NO/ONOO-, dans de nombreux cas en raison de leur impact sur certaines régions du corps (tableau 3).

Tableau 3 Explication des symptômes et manifestations

Symptôme / manifestation	Explications basées sur la théorie de l'oxyde nitrique / du peroxyde nitrite élevés
Métabolisme énergétique / dysfonctionnement mitochondrial	Inactivation de plusieurs protéines dans la mitochondrie par le peroxyde nitrite ; inhibition de certaines enzymes mitochondriales par l'oxyde nitrique et le superoxyde ; diminution du NAD/NADH ; oxydation de la cardiolipine
Stress oxydatif	Peroxyde nitrite, superoxyde et autres oxydants
Modifications du PET scan (tomographie par émission de positons)	Dysfonctionnement du métabolisme énergétique conduisant à une modification du transport de sonde ; modifications de la perfusion par l'oxyde nitrique, le peroxyde nitrite et les isoprostanes ; accroissement de l'activité neuronale en réponse à court terme à l'exposition chimique
Modifications de la gammatomographie (SPECT)	Diminution du glutathion sous forme réduite par le stress oxydatif ; modifications de la perfusion semblables à celles observées au PETscan
Fonction affaiblie des cellules NK	Le superoxyde et d'autres oxydants affaiblissent la fonction des cellules NK
Autre dysfonctionnement immunitaire	Sensibilité au stress oxydatif, augmentation chronique des cytokines inflammatoires
Cytokines élevées	Les NF-kappaB stimulent l'activité des gènes des cytokines inflammatoires
Anxiété	Activité excessive NMDA dans le noyau amygdalien
Dépression	Dépression causée par l'élévation de l'oxyde nitrique ; augmentation de l'activité des cytokines et NMDA due en partie ou entièrement à l'oxyde nitrique.
Colère	Activité excessive NMDA dans la région de la substance grise périaqueducule du mésencéphale
Dysfonctionnement cognitif, de l'apprentissage et de la mémoire	Baisse du métabolisme énergétique dans le cerveau qui est très sensible à de tels changements ; activité excessive NMDA et excès d'oxyde nitrique : effets sur le processus d'apprentissage et de mémorisation
Douleurs multiorganiques	Tous les composants du cycle jouent un rôle. Ils agissent en partie par le biais de l'augmentation de l'oxyde nitrique et du GMP cyclique.
Fatigue	Dysfonctionnement du métabolisme énergétique
Troubles du sommeil	Impact sur le sommeil des cytokines inflammatoires, de l'activité des NF-KappaB et de l'oxyde nitrique
Intolérance orthostatique	Deux mécanismes : vasodilatation causée par l'oxyde nitrique provoquant une accumulation de sang dans le bas du corps ; dysfonctionnement du système nerveux sympathique causée par

	l'oxyde nitrique
Syndrome du colon irritable	Hypersensibilité et autres modifications causées par une activité excessive des récepteurs vanilloïdes et NMDA, ainsi que par une augmentation de l'oxyde nitrite
Perméabilisation intestinale provoquant des allergies alimentaires	Perméabilisation due à un excès d'oxyde nitrique, de cytokines inflammatoires, à l'activité des NF-kappaB et au peroxyde nitrite ; ce dernier agit en partie par la stimulation de l'activité de la polymérase poly(ADP)-ribose

Il faut noter que, même si tous ces mécanismes sont plausibles et, dans la plupart des cas, bien documentés dans certaines conditions physiopathologiques, le plus souvent, leur rôle dans l'apparition des symptômes de ces maladies multisystémiques n'est pas établi.

Les mécanismes présentés dans le tableau 3 ne sont *pas* des mécanismes établis *pour ces maladies*. Toutefois, ils prouvent qu'il existe des mécanismes plausibles provoquant les symptômes et manifestations qui soient compatibles avec le cycle NO/ONOO-.

Sensibilisation nerveuse et modèle de fusion du MCS

Le Dr Iris Bell et ses collègues (36-39), ainsi que d'autres chercheurs (27, 40, 41), ont suggéré que la sensibilisation nerveuse en réponse à une exposition chimique pouvait constituer le mécanisme central de l'hypersensibilité chimique, provoquée au niveau du cerveau et dont l'action se situerait en particulier dans le système limbique. Les dix « ressemblances frappantes » entre la sensibilisation nerveuse et le MCS proposées par Ashford et Miller (4) pourraient être le meilleur résumé des éléments de preuve qui soutiennent ce point de vue originellement.

Le mécanisme de la sensibilisation nerveuse, connu sous le nom de potentialisation à long terme (PLT), est connu pour impliquer une activité élevée des récepteurs NMDA, ainsi que plusieurs conséquences de cette activité accrue, tous les éléments du cycle NO/ONOO-, y compris une quantité élevée de calcium intracellulaire, l'oxyde nitrique et le peroxyde nitrite (détails dans la référence 1). On peut penser que le fait que plusieurs éléments clef du cycle NO/ONOO- ont un rôle très important dans la PLT n'est pas une coïncidence, mais c'est plutôt que nous sommes face à un modèle de fusion des mécanismes du cycle NO/ONOO- et de la sensibilisation nerveuse, ce qui explique les propriétés de la sensibilisation centrale bien mieux que ne le fait un des deux mécanismes tout seul (1, 9, 10). Selon une étude récente de SPECT scan comparant les patients MCS à des patients témoins, on observe une sensibilité chimique accrue dans certaines régions du système limbique (17).

Le rôle clef de l'augmentation de l'activité NMDA dans la potentialisation à long terme ainsi que la capacité des différentes catégories de produits chimiques qui déclenchent le MCS à augmenter l'activité des récepteurs NMDA doivent être considérés comme un concept central et unificateur pour le MCS. On peut s'attendre à ce qu'une exposition chimique de forte intensité, provoquant une augmentation massive de l'activité NMDA dans des régions du cerveau, ainsi que, en réaction, des augmentations massives du calcium intracellulaire, de l'oxyde nitrique et du peroxyde nitrite, entraînent collectivement une stimulation massive de la potentialisation à long terme. Bien que la stimulation de la potentialisation à long terme soit impliquée de façon très sélective dans l'augmentation de la

sensibilité de certaines synapses affectées à l'apprentissage et à la mémoire, une telle stimulation massive due à une exposition chimique devrait provoquer des réponses physiopathologiques. Étant donné que ces réponses massives surviendront directement et uniquement dans les régions du cerveau où une telle exposition chimique peut provoquer une stimulation des récepteurs NMDA, une hypersensibilité chimique très élevée s'installera car ce sont précisément les régions du cerveau qui seront stimulées par les expositions chimiques ultérieures chez ceux qui ont déjà été sensibilisés. Dans ce modèle, on suppose qu'il doit y avoir un chevauchement important des régions du cerveau stimulées par les différentes catégories de produits chimiques qui agissent toutes de façon distincte pour causer l'augmentation de l'activité NMDA (certaines régions stimulées par plusieurs catégories chimiques à la fois).

On pense que l'appauvrissement en énergie causé par le dysfonctionnement mitochondrial dû à un taux élevé de peroxyde, de superoxyde et d'oxyde nitrique (1, 5, 9, 20) joue un rôle clef dans la sensibilisation nerveuse liée au MCS, tandis qu'il pourrait n'avoir que des effets mineurs dans la potentialisation à long terme « normale » puisqu'il agit sur l'apprentissage et la mémoire. Quand des régions entières du cerveau subissent les conséquences du cycle NO/ONOO-, l'augmentation massive de ces composés dans ces régions doit provoquer une diminution de l'énergie bien plus importante. On sait que l'appauvrissement en énergie augmente la sensibilité des récepteurs NMDA à travers deux mécanismes bien établis. Lorsque les cellules qui contiennent ces récepteurs NMDA ont un métabolisme énergétique affaibli, l'affaiblissement du potentiel de membrane de la cellule augmente énormément la sensibilité NMDA (9, 42-44). De plus, le glutamate, principal agoniste physiologique NMDA, voit son taux extracellulaire diminuer après la libération du neurotransmetteur par transport dans les cellules gliales, un processus qui nécessite de l'énergie (45, 46). L'appauvrissement en énergie cause également une augmentation et une prolongation de la stimulation NMDA. Par conséquent, la diminution de l'énergie joue très probablement un rôle majeur dans le MCS mais a très peu d'importance dans la potentialisation à long terme normale.

L'ensemble des éléments du cycle NO/ONOO- (activité NMDA élevée, calcium intracellulaire, oxyde nitrique, peroxyde et dysfonctionnement du métabolisme énergétique) ayant une forte incidence sur la potentialisation à long terme (PLT), nous obtenons ce que l'on appelle un modèle de fusion du MCS (9, 10). Ce modèle représente ce que nous avons compris de la cause de cette hypersensibilité chimique liée au système nerveux central.

Les patients MCS déclarent souvent souffrir d'une hypersensibilité très aiguë aux produits chimiques, de l'ordre de mille fois supérieure à la normale (5, 9) et un tel niveau de sensibilité a également été rapporté dans une étude qui mesurait les réactions de sensibilité (47). Comment, dès lors, un tel niveau d'hypersensibilité peut-il être généré par ce modèle de fusion ?

Il a été suggéré que le cycle agissait à différents niveaux pour provoquer une telle hypersensibilité centrale, probablement à travers les mécanismes suivants (1, 5) :

1. Une exposition chimique va exciter des régions du cerveau où il existe déjà une sensibilisation nerveuse, cette dernière étant entretenue à la fois par le mécanisme de PLT normale et par l'augmentation locale des éléments du cycle NO/ONOO-. Cette combinaison peut être exacerbée par une série de mécanismes qui impliquent des éléments du cycle NO/ONOO-, à savoir :
2. L'oxyde nitrique agissant comme messenger rétrograde stimule la libération du glutamate par les neurones présynaptiques.
3. Le dysfonctionnement du métabolisme énergétique causé par le peroxyde, le superoxyde et l'oxyde nitrique rend les récepteurs NMDA hypersensibles à la stimulation. On sait que ce dysfonctionnement du métabolisme énergétique diminue le potentiel de membrane, ce qui rend les récepteurs NMDA dans ces cellules, hypersensibles à la stimulation (détails en 9, 42-44).
4. Le dysfonctionnement du métabolisme énergétique agit également sur les cellules gliales qui, normalement, diminuent rapidement la quantité de glutamate extracellulaire grâce au transport de glutamate demandeur d'énergie. L'affaiblissement du métabolisme énergétique conduit donc à une augmentation du glutamate extracellulaire, ce qui augmente la stimulation NMDA (45, 46).
5. Le peroxyde provoque une dégradation partielle de la barrière hémato-encéphalique (sang-cerveau), ce qui facilite l'accès des produits chimiques au cerveau (détails en 9, 10, 48). Kuklinski et al (49) ont rapporté des défaillances de la barrière hémato-encéphalique chez les patients MCS et on a observé une dégradation similaire sur un modèle animal du MCS (50-52).
6. De nombreux produits chimiques impliqués dans le MCS sont métabolisés à travers l'activité du cytochrome P450 ; or, cette enzyme est connue pour être inhibée par l'oxyde nitrique, ce qui pourrait causer une hausse de l'accumulation des formes actives des produits chimiques (détails en 9).
7. Les TRPV1, TRPA1 et d'autres récepteurs TRP sont activés par l'action des oxydants, comme expliqué précédemment. Les solvants organiques et les autres produits qui agissent via ces récepteurs TRP, comme certaines toxines de moisissure, pourraient avoir une activité stimulée à cause de l'activation de ces récepteurs TRP (1, 62).

Tous ces mécanismes sont connus mais on doit néanmoins les considérer comme des hypothèses car il n'a pas encore été établi qu'ils étaient les mécanismes majeurs causant le MCS.

On notera néanmoins que ces divers mécanismes doivent avoir un effet multiplicateur. De cette manière, des changements relativement modestes à chaque niveau, peut-être de l'ordre d'augmentations de deux fois à cinq fois supérieures à chaque niveau, pourront facilement donner une augmentation de la sensibilité mille fois supérieure quand ils sont multipliés les uns aux autres. Par exemple, si chaque changement multiplie par trois la sensibilité, une fois tous les mécanismes ajoutés, la sensibilité sera $3^7 = 2187$ fois supérieure à la normale, soit bien plus que 1000 fois.

De plus, l'éventail extrêmement large des sensibilités que présentent les patients MCS peut

être expliqué par des différences relativement modestes au niveau des activités du cycle NO/ONOO-. Les spécialistes de la médecine environnementale soulignent depuis de nombreuses années l'importance d'éviter les expositions chimiques afin d'empêcher une régulation à la hausse du mécanisme du MCS. Chacun peut voir, d'après l'effet multiplicateur de ces mécanismes, la raison pour laquelle même une légère régulation à la hausse du cycle NO/ONOO- peut provoquer une augmentation majeure de la sensibilité.

Mécanismes de sensibilité périphérique

Selon le quatrième principe qui sous-tend le mécanisme du cycle NO/ONOO-, présenté plus haut, le mécanisme de base est local, de telle sorte que l'emballement du cycle aura des conséquences sur des tissus différents en fonction de chaque individu. Dans le cas du MCS, les différents patients présentent souvent des schémas de sensibilité différents. Par exemple, Sorg affirme dans son article (27) : « Les patients MCS souffrent en général d'une myriade de symptômes reproductibles mais chaque patient peut souffrir d'un groupe de symptômes différent pour le même produit chimique »². En plus de l'hypersensibilité du système nerveux central, exposée dans la partie précédente, une hypersensibilité du système périphérique intervient aussi, et implique les voies respiratoires supérieures, des symptômes asthmatiformes, une hypersensibilité du tube digestif, de la peau et parfois d'autres organes. L'hypersensibilité de l'appareil respiratoire aux produits chimiques et autres agents irritants a souvent été appelée syndrome d'irritation bronchique. Tous ces mécanismes sont locaux et cette sensibilité du système nerveux périphérique a largement été étudiée par Meggs et ses collègues (53-57). Il a montré le rôle d'une inflammation neurogène dans l'hypersensibilité périphérique (53-57). Cette inflammation neurogène pourrait bien constituer une partie importante du mécanisme du cycle NO/ONOO-. Elle peut être déclenchée par les éléments du cycle NO/ONOO-, notamment les récepteurs NMDA et TRPV1 (58-63). Puisqu'elle engendre des réponses inflammatoires, on peut s'attendre à ce qu'elle régule le cycle à la hausse elle aussi (1, 5). La stimulation de l'inflammation neurogène par les récepteurs NMDA pourrait expliquer le rôle des produits chimiques dans le déclenchement de l'hypersensibilité périphérique (MCS) via l'augmentation de l'activité NMDA. Cette stimulation NMDA pourrait accroître l'inflammation neurogène, déclenchant ainsi l'emballement du cycle NO/ONOO- dans les tissus périphériques.

L'hypersensibilité chimique périphérique et peut-être l'hypersensibilité centrale aussi, impliqueraient l'activation des mastocytes (64-66), un processus stimulé par deux éléments du cycle NO/ONOO- : l'activation des récepteurs TRPV1 et la stimulation des NF-KappaB (67-69).

De façon générale, quand on regarde les mécanismes possibles (probables ?) qui pourraient conduire à une hypersensibilité périphérique, de nombreux mécanismes proposés

² Cette observation à elle seule nous conduit à un mécanisme en premier lieu local pour expliquer le MCS et d'autres maladies multisystémiques, comme le mécanisme du cycle NO/ONOO-. Comment pourrait-on expliquer autrement la profonde diversité des symptômes d'un patient à l'autre, si ce n'est par un mécanisme local ayant une distribution tissulaire différente selon les patients ? Comment pourrait-on expliquer autrement la grande stabilité des symptômes pour chaque individu, si ce n'est par le fait que le mécanisme local est un cercle vicieux qui s'aggrave avec le temps ?

précédemment pour l'hypersensibilité centrale viennent à l'esprit. Cependant, il est clair que la barrière hémato-encéphalique (sang-cerveau) n'a aucun rôle dans l'hypersensibilité périphérique. De même, il est improbable que l'oxyde nitrique en tant que messenger rétrograde ait un quelconque rôle. En revanche, l'inflammation neurogène et l'activation des mastocytes jouent probablement un rôle important. Par conséquent, une fois encore, les mécanismes d'hypersensibilité agissant avec un effet multiplicateur à de multiples niveaux sont très probablement responsables de l'hypersensibilité manifeste observée dans les tissus périphériques.

Résumé des données issues de modèles animaux

L'ouvrage cité en référence 1 a examiné 39 modèles animaux différents étudiant des cas apparents de MCS chez les animaux. De façon surprenante, un grand nombre d'éléments du cycle NO/ONOO- dont on pense qu'ils expliquent le MCS, sont impliqués dans ces modèles animaux (références citées dans l'ouvrage en référence 1). Un ou plusieurs modèles animaux montrent que les éléments du cycle NO/ONOO- ainsi que leur interactions avec la sensibilisation nerveuse et l'inflammation neurogène sont impliqués :

1. Sensibilisation nerveuse et sensibilisation croisée (la sensibilisation à un produit chimique provoque aussi une sensibilisation à un second produit chimique).
2. Sensibilisation progressive : la sensibilité progresse au fur et à mesure de l'accumulation des expositions chimiques.
3. Action des produits chimiques via la baisse de l'activité de l'acétylcholinestérase ou des GABA_A, ou via l'augmentation de l'activité des TRPV1 ou du canal sodique (voir schéma 1).
4. Stress oxydatif
5. Augmentation de l'activité des récepteurs NMDA
6. Augmentation de l'oxyde nitrique
7. Augmentation du peroxydite
8. Augmentation de la quantité de cytokines inflammatoires et autres marqueurs de l'inflammation.
9. Augmentation du calcium intracellulaire
10. Perméabilisation de la barrière hémato-encéphalique (sang-cerveau)
11. Inflammation neurogène
12. Hypersensibilité des voies respiratoires (syndrome d'irritation bronchique)
13. Lien chimique avec la réponse d'irritation sensorielle (impliquant certainement un certain nombre de récepteurs TRP y compris les TRPV1).

Même si un nombre limité seulement de ces aspects a été mesuré dans tous les modèles animaux, de sorte qu'on ne peut déterminer si tous ces aspects peuvent être impliqués dans chaque modèle animal, il est surprenant de voir le nombre d'aspects du cycle NO/ONOO- (dont on pense qu'ils jouent un rôle dans le MCS) impliqués dans un ou plusieurs modèles animaux. En fait, la seule partie majeure du cycle que l'on ne retrouve pas dans ces modèles animaux est l'appauvrissement en BH4, qui n'a jamais été mesuré.

Par conséquent, les données des modèles animaux à elles seules viennent étayer la théorie selon laquelle le cycle NO/ONOO- est le mécanisme au cœur du MCS.

Recherche de biomarqueurs spécifiques: des réponses objectivement mesurables à une exposition chimique

Il existe un certain nombre d'études dans lesquelles des réponses objectivement mesurables à une exposition chimique diffèrent entre un patient MCS et un patient témoin. Dans la plupart des cas, des tests ont été réalisés pour mesurer les réponses à une exposition chimique de faible intensité. Il est clairement nécessaire de développer des tests de recherche de biomarqueurs spécifiques au MCS pour que le diagnostic fondé sur des symptômes rapportés par les patients soit confirmé par une ou plusieurs analyses objectives. Par conséquent, la littérature médicale concernant les réponses objectivement mesurables aux expositions chimiques, où l'on constate une différence entre les patients MCS et les patients témoins, est d'une très grande importance car ces réponses devraient être considérées comme des biomarqueurs spécifiques.

Le tableau 4, ci-dessous, résume un certain nombre de ces études. Un seul ouvrage est cité en référence pour chaque type d'étude, les autres citations appropriées étant fournies dans la référence 1.

Tableau 4. Biomarqueurs spécifiques potentiels

Tests spécifiques	Commentaires et citations
Réaction de toux en réponse à un test de provocation de faible intensité à la capsaïcine	Même mode d'action que pour les réponses à une exposition à des solvants organiques, TRPV1 conduisant à une réaction NMDA (70, 71). Une étude a également montré une réponse inflammatoire. Études effectuées par Millqvist et ses collègues (72).
Étude du cerveau au scanner PET scan (tomographie à positons)	Réponses fortes dans certaines parties de la zone limbique (17).
Modifications de l'électroencéphalogramme après une exposition chimique	Probablement liées de façon étroite à une réaction de sensibilisation nerveuse (73).
Modification de la conductivité de la peau après une exposition chimique	Similaire au test du polygraphe ("détecteur de mensonges"); changement probablement causé par des changements de la sensibilisation nerveuse (74).
Modifications de la formule sanguine en histamine, facteur de croissance nerveux, autres marqueurs inflammatoires	Une seule étude, réalisée par Kimata (66); réponse inflammatoire manifeste.
Études des lavages de nez	Multiples études sur les changements inflammatoires de l'épithélium nasal (75); pourraient être liés à une réponse de type rhinite.
Sensibilité accrue dans des globules blancs isolés	Seul type d'étude pour laquelle le patient MCS n'a pas à être exposé à des produits chimiques, évitant ainsi le risque d'une aggravation de la sensibilité (76).

Parmi tous ces tests, le test de provocation de la toux à la capsaïcine, le taux d'histamine dans le sang, le facteur de croissance du tissu nerveux, l'analyse d'autres marqueurs inflammatoires de Kimata (66) ainsi que l'analyse des lavages du nez sont les plus simples à utiliser dans un contexte clinique et donc, sont les méthodes les plus pratiques pour

rechercher les biomarqueurs spécifiques. Ceci étant dit, le test de provocation de la toux et l'analyse de lavage du nez ne permettent de confirmer le MCS que pour les patients dont l'appareil respiratoire est très impliqué dans la maladie et ne serviront pas pour la fraction minoritaire des patients MCS dont la maladie ne s'exprime pas de cette façon. L'approche de Kimata (66), bien que prometteuse, n'a fait l'objet que d'une seule étude publiée, nous avons donc clairement besoin de bien plus d'informations pour déterminer dans quelle mesure elle est reproductible.

Les divers tests de biomarqueurs spécifiques résumés dans le tableau 4 paraissent tous cohérent avec le mécanisme du cycle NO/ONOO- comme explication du MCS, tel qu'il est expliqué dans cet article. Plusieurs d'entre eux sont cohérents avec les aspects inflammatoires de ce mécanisme, d'autres avec la sensibilisation nerveuse et un test implique le mode d'action que l'on pressent pour les solvants organiques dans le cas du MCS.

Schéma de preuve

L'ouvrage cité en référence 1 rassemble les éléments d'évidence qui étayent divers aspects du cycle NO/ONOO- et son rôle dans le MCS. Plus précisément, il apporte des éléments probants concernant les points suivants :

1. L'activité excessive NMDA
2. Le taux élevé d'oxyde nitrique
3. L'augmentation de l'induction de iNOS
4. L'augmentation du peroxyde nitrite
5. La perméabilisation de la barrière hémato-encéphalique (sang-cerveau)
6. L'augmentation de la quantité de cytokines inflammatoires
7. L'activité élevée des récepteurs TRPV1
8. Le dysfonctionnement du métabolisme mitochondrial/énergétique
9. La sensibilisation nerveuse

Au total, il existe 51 éléments probants distincts montrant l'implication d'un de ces 9 points. Bien qu'il y ait de nombreux éléments qui nécessitent un approfondissement de la recherche, le total des éléments probants qui accréditent ce modèle du MCS est vraiment impressionnant.

Exposition chimique en milieu professionnel et MCS

Il n'y a eu que très peu d'études sur le lien entre exposition chimique en milieu professionnel et MCS. Cela n'est pas surprenant. En effet, les sociétés sont souvent opposées à ce que l'on conduise une étude sur leurs employés car elle pourrait mettre en cause leur possible responsabilité. Malgré cela, un certain nombre d'études ont été publiées sur ce sujet.

Marrow et al (77) ont rapporté qu'environ 60 % des travailleurs exposés aux solvants organiques présentaient des symptômes semblables à ceux du MCS. Dans une étude importante, des patients de la médecine du travail et des patients de la population générale ont répondu au questionnaire MCS de Toronto. Les réponses des premiers étaient différentes

de celles des seconds, et elles étaient similaires à celles des patients MCS qui ont identifié eux-mêmes la maladie, quoique dans une plus faible mesure (78). Cela suggère que les expositions chimiques en milieu professionnel pourraient bien être à l'origine d'un nombre substantiel de cas de MCS. Zibrowski et Robertson (79) ont rapporté une prévalence accrue de symptômes de type MCS chez les techniciens de laboratoire exposés aux solvants organiques comparé à des techniciens de laboratoire similaires mais sans exposition particulière. Une étude épidémiologique mesurant la prévalence (= nombre de cas) du MCS dans plusieurs professions, dont certaines que l'on sait soumises à des expositions significatives à des catégories de produits chimiques impliquées dans le MCS, a montré une prévalence plus élevée du MCS pour plusieurs professions soumises aux expositions chimiques. Ceci suggère une fois de plus le rôle causal de l'exposition chimique dans le MCS (80, 81). Yu et al (82) ont trouvé une prévalence élevée de symptômes de type MCS parmi le personnel des imprimeries exposé aux solvants en comparaison avec le groupe témoin non exposé aux produits chimiques. Moen et al (83) ont rencontré une grande prévalence de symptômes neurologiques, y compris des symptômes de type MCS, parmi les techniciens dentaires exposés au mercure. Il existe au moins une dizaine d'études montrant la prévalence élevée du syndrome d'irritation bronchique / hyperactivité bronchique pulmonaire, un aspect courant du MCS, parmi les travailleurs exposés aux solvants organiques dans leur milieu professionnel.

Traitement

Il y a eu bien plus d'études sur le traitement des maladies apparentées (SFC/EM et fibromyalgie) que pour le MCS. Au sein du groupe de maladies SFC / fibromyalgie, il existe des éléments probants attestant du rôle des mécanismes suivants, si l'on se fonde sur les mécanismes d'action potentiels de ces éléments pris individuellement dans le cadre d'essais cliniques (1, 5, 20) :

- Stress oxydatif
- Dysfonctionnement mitochondrial
- Biochimie inflammatoire
- Taux élevé d'oxyde nitrique
- Activité excessive NMDA
- Appauvrissement en tétrahydrobioptérine (BH4)

Ainsi, l'implication du cycle NO/ONOO- n'est fondée que sur les données d'essais cliniques. Cinq protocoles de traitement sont examinés dans le chapitre 15 de la référence 5 et ils semblent être bien plus efficaces que des agents seuls. Chacun de ces protocoles comprend entre 14 et 18 composants différents que l'on pense capables de réguler à la baisse la biochimie du cycle NO/ONOO-. L'un d'entre eux, sur lequel a travaillé l'auteur en collaboration avec le Dr Grace Ziem du Maryland, est le seul traitement à avoir été étudié sur des patients hypersensibles chimiques (5). Par la suite, l'auteur a développé un protocole entièrement à base de compléments nutritionnels en vente libre avec la société Allergy Research Group (Groupe de recherche sur les allergies) de Californie. Ce dernier protocole semble produire des réponses favorables chez 80-85 % des patients qui souffrent de ces trois maladies, bien que les réponses soient variables d'un patient à l'autre (1, 20). En général, ces protocoles de traitement complexes apportent des améliorations substantielles, mais selon les informations publiées à leur propos, aucun n'engendre un nombre significatif de guérisons. La « meilleure supposition » concernant la façon d'obtenir enfin un nombre

significatif de guérisons est examinée dans un article (20), mais on ne sait pas encore si elle fonctionnera en pratique.

La thèse de l'origine psychogène de la maladie

N.B. : Cette partie utilise de nombreuses informations provenant des ouvrages cités en références 1, et 5, chapitre 13.

Plus d'une douzaine de publications ont prétendu que le MCS était une maladie d'origine psychosomatique, engendrée par un mécanisme psychologique mal défini, plutôt qu'une maladie physiologique réelle. De même, certains ont prétendu que les maladies apparentées (SFC et fibromyalgie) avaient une origine psychique.

Ces affirmations ont été examinées précédemment pour les trois maladies (référence 5, chapitre 13) ainsi que pour le MCS seul, très récemment (1). D'un point de vue toxicologique, la thèse selon laquelle le MCS a une origine psychologique est clairement erronée puisqu'aucun de ses défenseurs n'a considéré l'action toxique des produits chimiques sur l'organisme dans le cadre du MCS. Dans certains cas, ces personnes rejettent l'action toxique potentielle des produits chimiques en donnant peu ou pas de preuves pour étayer leur argumentation. Par exemple, Binder et Campbell (84) soutiennent que les produits chimiques concernés par le MCS ne sont « pas des neurotoxines », ne citant qu'un seul article non pertinent écrit par un défenseur de l'origine psychosomatique de la maladie à l'appui de leur théorie. Ils voudraient faire croire aux lecteurs qu'aucune des centaines d'études démontrant que les solvants organiques et les pesticides sont neurotoxiques, citées par exemple chez Kilburne (85), Feldman (86), Marrs et Ballantyne (87) et en référence 1, n'existe.

De plus, cette théorie de l'origine psychologique du MCS est forcément erronée puisqu'elle est incompatible avec le rôle important de l'activité excessive des récepteurs NMDA, le stress oxydatif, la sensibilisation nerveuse, l'inflammation neurogène, la biochimie inflammatoire, la quantité élevée de peroxy-nitrite et bien d'autres aspects du mécanisme apparent du MCS. Elle est également incompatible avec les différentes modifications physiologiques démontrées dans les études de modèles animaux. Elle est incompatible avec les différentes études montrant des modifications objectivement mesurables en réponse à une exposition chimique. Et, le plus important, elle est incompatible avec les données génétiques irréfutables qui prouvent que les gènes qui influencent la vitesse de métabolisme des produits chimiques (concernés par le MCS), influencent également la prédisposition au MCS. En général, les défenseurs de cette thèse de la psychogénèse du MCS ignorent tout simplement toutes ces études. Face à n'importe quelles données contredisant clairement leur point de vue, ils prétendent tout simplement qu'elles n'existent pas.

Le refus de prendre en compte des informations manifestement pertinentes et facilement accessibles, tirées de la littérature scientifique, peut constituer une raison plus que suffisante pour rejeter cette thèse sur l'origine du MCS. Il est clair qu'on ne peut prétendre avoir une approche scientifique et en même temps ignorer une grande partie de la documentation scientifique pertinente. Par ailleurs, il existe un certain nombre d'erreurs graves et dans certains cas fatales (examinées en référence 1 et 5, chapitre 13), internes à la structure

établie par les défenseurs de l'origine psychique du MCS. Examinons cette structure interne et son rôle dans les articles sur l'origine psychosomatique du MCS.

Les défenseurs de la thèse psychologique avancent que le MCS n'est qu'une croyance ou une conviction de la part de ceux qui en souffrent. Ils prétendent que cette conviction est entretenue ensuite par les autres, à savoir la famille, les services de santé dans l'erreur, les associations de malades, etc. Par exemple, Staudenmayer (88) écrit dans son livre : « À mon avis, la (EI) blessure environnementale (le terme qu'il utilise pour MCS) est un trouble de la conviction ». À un autre endroit, il déclare (référence 88, page 20) que « la supposition préalable au cœur de la théorie psychogène est que des facteurs psychologiques sont nécessaires et suffisants pour expliquer le tableau clinique des patients atteints de blessure environnementale. Cette théorie met l'accent sur la conviction, la somatisation, le stress psychophysiologique, les réponses anxieuses et une étiologie psychologique. Il n'est pas inhabituel, pour les défenseurs de l'origine psychosomatique du MCS, de maintenir que cette maladie est causée par une conviction confortée par d'autres facteurs sur la base de nombreux « faits » qui ne sont étayés par aucune documentation scientifique.

Par exemple, selon Staudenmayer (89), « La conviction qu'une hypersensibilité à de multiples produits chimiques à faible dose est la cause de symptômes physiques et physiologiques est engendrée et renforcée par une foule de facteurs, notamment la spéculation toxigène, une influence iatrogène favorisée par des pratiques de diagnostic et de traitement non fondées, des réseaux d'associations de malades / groupes de pression et la contagion sociale. Les facteurs intrapsychiques renforcent également ce mode d'action à travers le mécanisme de motivation de pathomimie (simulation), ou le gain primaire et secondaire inconscient, favorisé par les défenses psychologiques, en particulier la projection de la cause de la maladie sur l'environnement physique ». Donc, selon lui, les neuf facteurs suivants ont un rôle causal dans le MCS : la conviction, la spéculation toxigène, l'influence iatrogène, des pratiques de diagnostic et de traitement non fondées, les réseaux d'associations de malades / de groupes de pression, la contagion sociale, la simulation, le gain inconscient, les défenses psychologiques, notamment la projection. Il prétend ainsi savoir que neuf facteurs distincts mais probablement en interaction ont un rôle causal dans le MCS. Si ces neuf points avaient été des variables physiologiques/biochimiques mesurables, il aurait fallu mener de multiples études très précises pour chacun des neuf éléments afin d'établir le lien de causalité de chacun d'entre eux. Et avec ce genre de facteurs physiologiques/biochimiques, il est possible de les manipuler directement, grâce à des moyens pharmacologiques, nutritionnels et génétiques spécifiques, sur des modèles humains et/ou animaux, permettant ainsi de présenter des arguments irréfutables prouvant un lien de causalité. Avec ce type de facteurs psychologiques, on est face à des informations corrélatives apparemment, mais la corrélation, bien entendu, ne signifie pas la causalité. Où donc est l'avalanche de preuves démontrant l'implication de ces neuf facteurs dans l'origine du MCS ? Il n'existe aucune preuve, pour aucun de ces facteurs. Généralement, les défenseurs de la thèse de l'origine psychologique du MCS n'hésitent pas à affirmer de nombreuses choses alors qu'il y a peu ou pas de fondement scientifique derrière ces affirmations.

Je voudrais évoquer un échange personnel que j'ai eu avec des défenseurs de cette thèse. Il s'agissait, cette fois-là, de fatigue chronique (SFC/EM) plutôt que de MCS. Trois

psychiatres britanniques, Stanley, Salmon et Peters ont écrit un éditorial publié dans le "*British Journal of General Practice*" (90), affirmant que le syndrome de fatigue chronique est une « épidémie sociale » où les symptômes sont générés par des mécanismes psychologiques. Ils maintiennent que ces questions « doivent être interprétées dans un cadre scientifique rigoureux ». J'ai écrit une lettre à l'éditeur (91) où je listais huit changements physiologiques objectivement mesurables que l'on retrouvait de façon répétée chez les malades du syndrome de fatigue chronique : dysfonctionnement immunitaire (cellule NK), grande quantité de cytokines inflammatoires, taux élevé de néoptérine, stress oxydatif élevé, intolérance orthostatique, taux élevé de 37 kD RNase L, dysfonctionnement du métabolisme énergétique / mitochondrial et dysfonctionnement neuroendocrinien. Il faut noter qu'à l'exception du 37 kD RNase L qui n'a jamais été étudié pour le MCS, des publications suggèrent que les sept autres sont impliqués dans le MCS également. J'ai mis Stanley, Salmon et Peters au défi de démontrer que chacun des huit éléments était cohérent avec leur interprétation dans « un cadre scientifique rigoureux ».

Leur réponse a été très intéressante. Ils ont écrit (92) qu'il n'y « avait pas besoin de remettre en question la validité des données physiologiques : *si elles sont corrélées ou si ce sont des conséquences secondaires, c'est tout à fait cohérent avec les origines sociales des symptômes physiques persistants inexplicables (PUPS)* » (italique ajouté). En fait, ils partent du principe que leur théorie est correcte et affirment qu'en principe, un certain nombre de modifications physiologiques peuvent survenir comme conséquence indirecte de leur prétendue « épidémie sociale ». Ils se fondent sur cette supposition et n'ont aucun scrupule à conclure que toutes les modifications physiologiques sont d'origine psychologique et provoquées par leur épidémie sociale, sans un iota de preuve qui pourrait lier un des huit éléments à un quelconque mécanisme psychosomatique présumé. Il est donc clair que certains défenseurs de la théorie psychologique sont capables de tirer des conclusions à l'emporte-pièce sans le moindre fondement, tout en prétendant travailler dans « un cadre scientifique rigoureux ».

La plupart des défenseurs de cette thèse qui pensent que le MCS et les maladies multisystémiques apparentées sont causés par la conviction, justifient ce point de vue sur la base intellectuelle du fait que ce sont des troubles somatoformes, qui impliquent probablement un processus appelé somatisation. Examinons la définition que nous donne Smith (93) de ces termes :

Somatoforme : un ensemble de troubles avec des symptômes somatiques qui suggèrent un trouble physique, mais pour lequel aucune étiologie organique n'est démontrée. Il existe une preuve par présomption d'une origine psychologique du trouble.

Somatisation : un processus à travers lequel une détresse psychologique s'exprime par des symptômes physiques.

Trouble de somatisation : trouble psychiatrique chronique récidivant, caractérisé par au moins 13 symptômes médicaux inexplicables parmi une liste de 37 critères, avec au moins un symptôme survenant avant 30 ans.

Donc, l'idée générale est de montrer que le MCS et les maladies multisystémiques apparentées sont des troubles somatoformes et peut-être des troubles de somatisation provoqués par le processus de somatisation à travers lequel la « détresse psychologique »

s'exprime par des symptômes physiques. Ce schéma pose plusieurs questions problématiques.

La première question qui se pose concerne le fondement dualiste de ce schéma. L'origine présumée de la maladie est du côté psychologique/psychiatrique de ce dualisme ce qui, d'une certaine manière, va au-delà du clivage par le biais du processus de somatisation qui provoque des symptômes physiques réels. Cependant, ce dualisme a été rejeté par la médecine moderne.

Par exemple, l'Association psychiatrique américaine affirme dans le DSM-IV (29, page xxi) « le terme 'trouble mental' implique malheureusement une distinction entre troubles 'mentaux' et troubles 'physiques', ce qui est un anachronisme réducteur du dualisme corps/esprit. Une littérature très complète démontre qu'il y a beaucoup de 'physique' dans les troubles 'mentaux' et beaucoup de 'mental' dans les troubles 'physiques' ». Malgré son rejet par la science moderne, le raisonnement dualiste a dominé la plupart des écrits sur la théorie de l'origine psychosomatique, ce qui cause de nombreux problèmes (voir ci-dessous).

Il existe d'autres problèmes aussi sérieux. La définition des troubles somatoformes nécessite de prouver qu'« aucune étiologie organique ne peut être démontrée ». Même si une telle étiologie n'a pas été démontrée pour une maladie donnée, la définition exige de montrer qu'une étiologie organique ne pourra pas être démontrée dans le futur. En général, les défenseurs de la thèse psychologique affirment qu'une telle étiologie n'a pas été démontrée jusqu'à présent, ce qui est très différent. On est face à un problème semblable pour respecter la définition de trouble de somatisation (hystérie), dans lequel il doit y avoir « treize symptômes médicaux inexplicables ». Les défenseurs de la théorie de la psychogénèse se sont contentés de parler de ce qu'ils prétendent être « des symptômes inexplicables » ou « des symptômes médicalement inexplicables » sans pour autant apporter un quelconque début de preuve qu'ils sont effectivement inexplicables.

L'affirmation selon laquelle un trouble de somatisation présente apparemment de multiples symptômes inexplicables constitue une énigme intéressante. De même, l'affirmation selon laquelle une maladie est un trouble somatoforme, *traité comme tel dans la pratique*, soulève une énigme semblable. Ces deux affirmations sont fondées sur l'ignorance actuelle plutôt que sur les connaissances actuelles : l'ignorance d'une explication actuelle des symptômes et l'ignorance d'un quelconque mécanisme physiopathologique actuel, respectivement. Comme toute ignorance, celles-ci ne sont pas forcément perpétuelles. Par conséquent, une maladie correctement classée dans les troubles de somatisation aujourd'hui pourrait ne plus rentrer dans cette catégorie demain si l'on trouvait une explication des symptômes. De même, une maladie classée aujourd'hui dans les troubles somatoformes selon la définition qui est l'absence de mécanisme étiologique physiologique pourrait ne plus l'être demain si l'on trouvait un tel mécanisme.

Cette classification fondée sur l'ignorance actuelle est très éloignée des paradigmes communément acceptés pour les maladies humaines (référence 5, chapitre 14). Si une maladie est correctement classée aujourd'hui comme maladie infectieuse, dysfonctionnement hormonal, maladie de carence ou forme de cancer (série de mutation/sélection somatique), par exemple, elle le sera toujours demain, quelles que soient

les nouvelles informations obtenues à son propos. De nouvelles données peuvent amener à classer une maladie dans une deuxième catégorie mais pas à la retirer de sa catégorie initiale. Par exemple, on a trouvé à l'origine que le diabète de type 1 était un dysfonctionnement hormonal et ceci n'a pas été remis en question plus tard, quand on a découvert que c'était également une maladie auto-immune. On est en droit de se demander si une structure intellectuelle basée sur l'ignorance actuelle et potentiellement réversible est correctement construite.

Bien entendu, j'ai remis en cause dans cet article le fait que nous n'avons pas de mécanisme étiologique ni d'explication pour les symptômes du MCS. Nous avons, en fait, un modèle détaillé et en général bien étayé pour toutes les maladies multisystémiques, le modèle du cycle NO/ONOO-, ainsi que, comme vous l'avez vu plus haut, des explications pour de nombreux symptômes et manifestations de ces maladies (1, 5). Le titre de mon livre (*Explaining Unexplained Illnesses: Expliquer les maladies inexplicables*) (5) est indiscutablement un défi lancé à ceux qui prétendent qu'elles sont inexplicables. Bien entendu, les défenseurs de l'origine psychologique de ces maladies sont libres de critiquer le mécanisme du cycle NO/ONOO- ainsi que les explications des symptômes et manifestations qui en découlent. À ce jour, en guise de réponse, ils prétendent que ces explications n'existent pas. Feindre l'ignorance ne pourra jamais constituer la base d'une science de qualité.

Ces défauts théoriques et pratiques, ainsi que d'autres, dans les concepts liés aux troubles somatoformes et au processus de somatisation ont conduit d'autres personnes à remettre en question le concept de base des troubles somatoformes (95-98).

Le dualisme pris en compte par les défenseurs de l'origine psychologique mais rejeté par la science moderne, les a souvent conduit à faire de graves erreurs de logique dans leur argumentation. Examinons quelques exemples.

Black (99) a rapporté le cas d'une femme qui, apparemment, souffrait du MCS et répondait favorablement à un traitement utilisé habituellement pour soigner une maladie psychiatrique, la paroxétine. Il continue en ces termes (99) : « Ce cas rejoint deux autres cas (il fournit deux références) dans le sens où ils montrent que certains patients chez qui on a diagnostiqué le syndrome d'hypersensibilité chimique multiple souffrent d'un trouble psychiatrique sous-jacent qui, une fois identifié, répond au traitement médicamenteux ». Black suppose donc que ce médicament, parce qu'il est utilisé pour traiter un trouble psychiatrique, ne peut qu'agir sur les troubles psychiatriques dans l'organisme. Apparemment, il n'a pas effleuré Black que tous les médicaments modifient la biochimie et la physiologie de l'organisme et qu'aucun d'eux n'affecte la psychiatrie de façon magique. Il semble qu'il ait été tellement plongé dans un dualisme supposé qu'il ne peut apparemment pas imaginer que les modifications biochimiques/physiologiques provoquées par ce médicament pourraient agir sur le MCS par le biais d'un mécanisme indépendant de tout trouble psychiatrique. En fait, il a été démontré que le médicament paroxétine diminuait le taux d'oxyde nitrique (référence 5, chapitre 6), ce qui suggère un mécanisme d'action dans ce cas.

L'article de Gots (7) sur le MCS est rempli de raisonnement dualiste. Il y écrit : « La stimulation d'un neurotransmetteur ou la libération d'une hormone interviennent en réponse

à un stimulus. Des preuves concernant une réaction au stress ou à la phobie, comme les modifications d'électroencéphalogramme ou un taux élevé de cortisol, aident à décrire une partie de l'interface organique entre le stimulus et la réponse, et complète notre connaissance de la façon dont l'esprit produit des symptômes. *Cependant, ces réponses n'indiquent pas un dysfonctionnement organique et n'éliminent pas le rôle de l'esprit dans les réponses phobiques ou de stress* » (italique ajouté). J'ai noté dans la référence 5, chapitre 13, que « Gots voudrait nous faire croire que parce qu'elles sont provoquées en réponse à un stress psychologique, les modifications du cortisol ou de l'EEG n'ont aucune conséquence organique et sont incapables de causer des dysfonctionnements organiques. Si on pousse sa logique jusqu'au bout, une personne qui répond au stress psychologique en se suicidant n'est pas 'organiquement' morte ». Gots (7) et d'autres défenseurs de l'origine psychologique du MCS nous laissent entendre d'où leur vient cet attachement au dualisme pourtant rejeté. En effet, Gots (7) a écrit que « les industriels ne peuvent être tenus responsables de réactions qui dépendent de processus psychologiques ». La question d'une possible responsabilité dans le déclenchement du MCS est souvent débattue dans les publications de défenseurs de l'origine psychosomatique et ils arbitrent invariablement contre une telle responsabilité. Seraient-ils partiaux en raison de leur rôle de « témoins experts » dans ces procès pour responsabilité ?

Un des défauts de logique les plus étranges issus de ce dualisme supposé est la mise à l'écart complète des signes objectivement mesurables dans ces maladies multisystémiques lorsque des manifestations semblables surviennent pour des maladies classées dans la psychiatrie. Par exemple, Binder et Campbell (84) rejettent l'importance biologique des anomalies neuroendocriniennes dans la fibromyalgie car des modifications semblables ont été rapportées chez des personnes ayant des « problèmes émotionnels ». Ils rejettent les études de SPECTscan montrant une modification du flux sanguin chez les patients fibromyalgiques car « des problèmes semblables sont non spécifiques et surviennent chez des patients psychiatriques ». Ils écartent également les modifications observées au scanner SPECT des patients atteints de fatigue chronique car « les anomalies sont non spécifiques et semblables à celles trouvées dans des groupes psychiatriques ». Il faut noter qu'il existe aussi des modifications observées aux scanners PETscan et SPECTscan chez les patients MCS (1) et l'on soupçonne que Binder et Campbell ne les prendraient pas en considération non plus. Apparemment, l'idée que de telles modifications objectivement mesurables puissent être des indices importants pour la physiopathologie de ces maladies, qu'elles soient spécifiques ou non et que ces maladies soient psychiatriques ou non, n'a pas traversé l'esprit de Binder et Campbell (84). Ils soutiennent plutôt l'idée d'une sorte de culpabilité par association, où un symptôme associé à une maladie psychiatrique perd pour toujours sa signification physiologique, quel que soit le contexte dans lequel il apparaît.

Un argument de culpabilité par association semblable a été avancé par Das-Munshi et al (100), qui a rejeté les découvertes concernant la diminution des lymphocytes chez les malades du MCS présentées dans une étude de Baines et al (101) car « on sait que cela arrive également dans les dépressions sévères, probablement en raison d'une hypercortisolémie et des différences immunologiques importantes ont également été observées chez les personnes souffrant de troubles de somatisation ». L'argument de Das-Munshi et al contient deux erreurs supplémentaires : ils ont prétendu que la diminution des lymphocytes n'était qu'une tendance non significative, or, Baines et al (101) ont montré que les résultats étaient extrêmement significatifs ($p < 0,001$). De plus, le fait qu'ils ne débattent

pas d'autres modifications objectivement mesurables pour le MCS suggère qu'il s'agit de la seule modification de ce type, ce qui est bien entendu une absurdité.

Un des défis qui se présentent aux défenseurs de l'origine psychosomatique de ces maladies est le long passé d'attributions, à tort, de l'origine psychologique à des maladies. Dans le chapitre 13 de mon livre (5), je passe en revue neuf maladies auxquelles on a attribué à tort une origine psychosomatique :

1. La sclérose en plaques
2. La maladie de Parkinson
3. Le lupus
4. La cystite interstitielle
5. La migraine
6. La polyarthrite rhumatoïde
7. L'asthme
8. Les ulcères gastriques et duodénaux
9. La rectocolite hémorragique ou colite ulcéreuse

Bien entendu, il a été démontré que c'était de véritables maladies physiologiques, causées par de véritables mécanismes physiopathologiques démontrables. La dernière arrivée dans cette liste de maladies pour lesquelles la cause psychosomatique a été discréditée est la n°8, les ulcères, grâce à laquelle deux médecins australiens, Robin Warren et Barry Marshall, ont gagné le prix Nobel de physiologie et médecine en 2005. Ils ont montré que la bactérie *Helicobacter pylori* joue un rôle clé dans le développement de ces deux types d'ulcère. Les ulcères sont une maladie inflammatoire bactérienne. Ils se produisent quand l'inflammation provoquée par l'infection due à l'*Helicobacter* devient sévère.

Les défenseurs de la théorie de la psychogénèse doivent clairement examiner les erreurs qui ont engendré ces classifications à tort, afin de déterminer s'ils sont en train de reproduire les mêmes erreurs. Mais à ma connaissance, aucun ne l'a fait.

Au regard de l'histoire de ces classifications inappropriées, au fur et à mesure que les éléments probants attestant de véritables modifications physiologiques se faisaient incontestables, ils glissaient souvent vers une nouvelle théorie qu'on appelle aujourd'hui le « modèle biopsychosocial ». Il existe des informations suggérant que c'est ce que les défenseurs de l'origine psychosomatique du MCS et des autres maladies multisystémiques sont en train de faire.

Au Royaume-Uni, Wessely et ses collègues ont pris la même voie (102) en s'alignant sur les arguments de Barsky et Borus (103) il y a quelques temps. Ils ont proposé le concept de « syndromes somatiques fonctionnels », SSF, et expliquent que « En lui-même, le terme ne dit rien de l'étiologie ; plus particulièrement, il n'implique pas que les symptômes surviennent à travers un hypothétique processus de somatisation. Plus simplement, il s'agit de groupes de symptômes physiques qui surviennent ensemble et pour lesquels aucune explication médicale satisfaisante n'a été trouvée ». Bien entendu, à mon avis, cette dernière assertion est extrêmement douteuse. En effet, la quasi totalité des maladies proposées comme candidates au groupe SSF peuvent être expliquées par le mécanisme du cycle NO/ONOO-. Plus loin, ils s'interrogent sur l'aspect psychosomatique de ces maladies (102), et répondent non à leur propre question. Cependant, ils ajoutent ensuite « même si, comme

il semble probable, l'aspect psychosocial est pertinent pour l'étiologie, la physiopathologie et le traitement des SSF ».

En revanche, il y a un sujet sur lequel Wessely et ses collègues sont d'accord avec de nombreux défenseurs des mécanismes physiologiques pour le syndrome de fatigue chronique, le MCS, la fibromyalgie et probablement un certain nombre d'autres maladies (104). Il s'accordent tous pour dire que ces diverses maladies ont probablement la même étiologie (examiné dans la référence 5, chapitre 1).

Deux erreurs majeures nous empêchent de prendre au sérieux l'approche biopsychosociale et l'approche semblable (identique ?) des SSF. La première et la plus importante est qu'aucune des deux approches ne fournit de critères clairs et mesurables grâce auxquels un type précis de maladie peut être classé comme biopsychosocial et/ou syndrome somatoforme fonctionnel plutôt qu'associé à un mécanisme strictement physiologique. Au moins, la structure des troubles somatoformes / somatisation fournit, elle, de tels critères, même s'ils sont rarement analysés en pratique. Par conséquent, les approches biopsychosociale / SSF devraient être, à l'heure actuelle, considérées comme de la mythologie plutôt que comme une hypothèse scientifique mesurable. La seconde erreur est que ces approches sont souvent interprétées par la communauté médicale comme étant de nature psychologique/psychiatrique, mais pour une raison inconnue, ne peut être entièrement documentée comme telle. C'est-à-dire qu'elles sont souvent accueillies avec un clin d'œil et un hochement de tête. Et cette interprétation est souvent encouragée par leurs défenseurs. Par exemple, Binder et Campbell (84) commencent leur article en argumentant en faveur d'un « mécanisme » biopsychosocial mais écrivent le reste de l'article comme si les maladies en question étaient strictement psychologiques/psychiatriques. La citation deux paragraphes plus haut suggère une interprétation similaire de la part de Wessely et de ses collègues à propos des SSF. On ne peut s'empêcher de se demander si la critique que Staudenmayer a formulée contre les défenseurs d'un mécanisme physiologique pour le MCS (référence 88, page 39) ne serait pas plus pertinente si elle s'adressait aux défenseurs de l'approche biopsychosociale et des syndromes somatiques fonctionnels. En effet, il affirme que « en pseudoscience en particulier, la réfutation engendre des hypothèses nouvelles et encore moins vérifiables ».

Une des obligations les plus importantes que nous ayons en tant que chercheurs est d'examiner objectivement la littérature scientifique dans nos publications. À la lumière des nombreux exemples, ci-dessus, où les défenseurs de l'origine psychosomatique de la maladie ont ignoré une grande partie des éléments de preuve qui devraient conduire à rejeter leur thèse, il n'est pas surprenant qu'ils n'aient pas rempli cette obligation, et ce, invariablement. Avant de laisser ce domaine, il est toutefois utile de considérer un autre exemple.

Le manquement le plus grave à l'obligation d'examiner objectivement la littérature scientifique, de la part de défenseurs de la psychogénèse, est peut-être l'article de Staudenmayer et al (105) (examiné précédemment dans les références 1 et 5, chapitre 13) qui prétendait étudier les données afin de savoir si l'exposition chimique dans le cadre du MCS remplit les critères de Hill (106). Les critères de Hill sont un ensemble de neuf critères développés pour évaluer la plausibilité d'un lien de causalité de l'environnement dans une maladie. Dans le cas du MCS, la question est de savoir si une exposition chimique est susceptible de déclencher le MCS. Cette question avait déjà été examinée par Ashford et

Miller (réf. 4, pages 273-275) qui étaient arrivés à la conclusion dans leur livre qui fait maintenant référence, qu'il y avait des données suffisantes pour remplir six des neuf critères de Hill en faveur d'une cause chimique du MCS. Staudenmayer et al (105), dans leur « examen des données » n'étaient apparemment pas du tout au courant de l'analyse précédente d'Ashford et Miller (4) et pas du tout au courant non plus des études citées par Ashford et Miller pour étayer leurs conclusions. Staudenmayer et al (105) ont conclu (p. 244) que « la théorie toxicogène ne remplit aucun des neuf critères de Hill ».

L'erreur probablement la plus flagrante de Staudenmayer et al (105) dans leur examen prétendument objectif de la littérature scientifique, concerne le débat autour du quatrième critère de Hill (106). Il s'agit du critère de la temporalité : l'exposition chimique a-t-elle eu lieu avant ou après le déclenchement de la maladie ? Comme il a été dit précédemment dans cet article, il existe au moins 50 études qui montrent que l'exposition chimique précède typiquement le déclenchement du MCS, et pourtant, Staudenmayer et al (105) n'ont apparemment pas été capables d'en trouver une seule, dans leur « examen des données ». Plusieurs de ces études sont citées très régulièrement et évidemment pertinentes. Par exemple, l'étude de Miller et Mitzel (8) compare les patients dont le MCS a été apparemment déclenché par une exposition antérieure à des émanations de solvants organiques dans des bâtiments récemment rénovés, à ceux dont la maladie a été déclenchée par une exposition antérieure à des pesticides, le plus souvent des pesticides organophosphorés. La pertinence de cet article pour le quatrième critère de Hill est évidente, ne serait-ce que par son titre, mais Staudenmayer et al (105) ont manifestement été incapables de le trouver, malgré le fait qu'il ait été cité au moins 50 fois (réf. 5, chapitre 13) avant que leur propre article ne soit publié. Il existe des données probantes, qui varient de « irréfutables » à « relativement faibles », pour remplir les huit autres critères de Hill en faveur d'une cause chimique du MCS (réf. 5, chapitre 13) mais Staudenmayer et al (105) n'ont pas été capables de trouver ces données probantes et de les présenter dans leur « examen des données ». En tout, il existe une douzaine d'études manifestement pertinentes et facilement accessibles qui montrent que le MCS remplit un ou plusieurs des huit autres critères de Hill en ce qui concerne une cause chimique, mais Staudenmayer et al (105) n'en ont trouvé aucune. Et ceci en dépit du fait que des éléments de preuve substantiels se trouvaient déjà précédemment dans le livre référence d'Ashford et Miller (4).

En tant que chercheurs, nous sommes formés à citer toutes les sources pertinentes dans nos articles ainsi qu'à les examiner aussi objectivement que possible. Parfois, malgré nos efforts, nous passons à côté d'une ou deux références pertinentes. Selon mon point de vue, cet article (105) est probablement l'échec le plus monumental en termes d'examen objectif de la littérature scientifique que j'ai vu en plusieurs dizaines d'années d'expérience en tant que chercheur. Ce que cet article démontre en fait, c'est le parti pris inacceptable de ses auteurs.

Les chercheurs sont également formés à éviter la rhétorique teintée de jugement émotionnel. La science doit être basée sur des théories bien structurées, les éléments de preuve disponibles et une logique saine. Pourtant, il y a de nombreux exemples de rhétorique guidée par les émotions dans la littérature sur l'origine psychosomatique de la maladie, dont certains que vous avez lus plus haut, et d'autres cités dans la référence 5, chapitre 13. Je m'arrêterai là pour cette critique.

Les défenseurs de l'origine psychologique du MCS ont noté que des symptômes psychiatriques étaient courants chez les patients et en ont déduit une étiologie psychologique. Cependant, ces arguments sont erronés selon trois critères :

1. On retrouve ce type de symptômes chez certains patients MCS mais pas tous et la plupart de ces patients n'ont pas d'antécédents de maladie psychiatrique ni de telle maladie en cours (107, 108). Une étiologie psychologique ne peut donc être avancée sur cette base pour de nombreux patients MCS.
2. Il est voué à l'échec de se concentrer sur des symptômes psychiatriques tout en ignorant le grand nombre de symptômes et manifestations du MCS, exposés plus haut, qui ne peuvent être produits par un « mécanisme » psychologique et, de plus, ignorer le grand nombre de véritables maladies physiologiques qui sont comorbides avec le MCS. Des maladies physiologiques comme les maladies cardiovasculaires, l'intolérance orthostatique, les acouphènes, l'asthme et la migraine sont fréquemment comorbides avec le MCS et d'autres maladies multisystémiques apparentées (5, 38).
3. Des maladies physiologiques chroniques très sérieuses sont caractérisées par la prévalence élevée de symptômes psychiatriques mais c'est une logique biaisée d'en déduire qu'elles sont d'origine psychologique. Par exemple, on sait que l'anxiété et la dépression sont très courantes chez les personnes atteintes de cancer (109-111) ou de polyarthrite rhumatoïde (112, 113) mais cela ne fait pas pour autant de ces maladies, des maladies d'origine psychologique.

Donc, nous avons un nouvel argument en faveur d'une origine psychologique basé sur un choix extrêmement sélectif des données, ainsi que sur une logique erronée.

Toute hypothèse scientifique doit proposer des paramètres mesurables qui peuvent être utilisés pour la vérifier et potentiellement la démentir. Cette possibilité de démentir une hypothèse est importante afin de faire la distinction entre une hypothèse scientifique et un mythe. Pourtant, il est extraordinairement difficile de trouver de tels paramètres mesurables dans la littérature en faveur de l'origine psychologique de la maladie. Une exception rare et presque unique est l'affirmation (page 20) de Staudenmayer dans son livre (88), déjà cité dans cet article : « La supposition au cœur de la théorie de l'origine psychologique est que des facteurs psychologiques *sont nécessaires et suffisants* pour rendre compte du tableau clinique des patients EI. Cette théorie met en avant la conviction, la somatisation, les réponses de stress psychophysiologique et d'anxiété, et une étiologie psychologique » (italique ajouté). Comme il a été expliqué plus haut, Staudenmayer fait référence au MCS sous le terme EI ou maladie environnementale dans son livre. Alors, comment ces paramètres tiennent-ils la route ? Le paramètre selon lequel les facteurs psychologiques sont suffisants pour expliquer le MCS est massivement contredit par le fait que les produits chimiques provoquent des réponses toxicologiques par le biais d'une activité excessive NMDA, par les 51 éléments probants qui étayaient divers aspects du mécanisme du cycle NO/ONOO-, par la longue liste de données issues des modèles animaux qui impliquent également 13 aspects du modèle du cycle NO/ONOO-, par toutes les études sauf une sur les réponses objectivement mesurables à des expositions chimiques de faible intensité chez les malades MCS, et le plus important, par les données génétiques montrant que les produits chimiques ont une action toxique lors du déclenchement du MCS. Il est donc clair que les

facteurs psychologiques ne sont *pas* suffisants. Sont-ils nécessaires ? Là encore, toutes les données les plus probantes montrent que ce n'est pas le cas. Tout d'abord, le modèle du cycle NO/ONOO- fournit un modèle explicatif du MCS détaillé et généralement bien étayé. De plus, de nombreux patients MCS ne présentent pas d'anomalies psychologiques/psychiatriques et quand ils présentent ce type de symptômes, la plupart du temps, ces derniers semblent souvent être causés par la maladie plutôt qu'ils n'en sont la cause. En conclusion, donc, le paramètre selon lequel les facteurs psychologiques sont suffisants est clairement démenti et il existe aussi des arguments solides démentant le paramètre selon lequel ils sont nécessaires. Ainsi, l'hypothèse de l'origine psychologique du MCS devrait être rejetée sur la base des deux paramètres proposés par Staudenmayer.

Staudenmayer donne un deuxième paramètre prédictif sous-entendu, à la page 14 de son livre (88) : « Étant donné que tout le monde n'a pas la (même) susceptibilité de contracter la maladie environnementale (EI), les différences individuelles nécessitent une explication. La prédisposition de l'hôte comme concept de base biologique est un lieu commun. Mais est-il raisonnable de recadrer des facteurs étiologiques connus de la prédisposition à la maladie en favorisant les mécanismes toxicogènes pour lesquels il n'y a pas de données ? » (le terme 'même' ne figurait pas dans la citation originale et a été ajouté pour rendre l'opinion de Staudenmayer plus défendable). En effet, Staudenmayer prédit qu'on ne trouvera aucun mécanisme de prédisposition génétique à l'appui d'un mécanisme toxicogène pour le MCS. Il existe maintenant quatre études différentes impliquant au total six gènes, tous ayant un rôle dans le métabolisme des produits chimiques concernés par le MCS (11-14). Ces études fournissent des données irréfutables, comme vous l'avez déjà vu, prouvant l'action toxique des produits chimiques dans le déclenchement du MCS. Selon la terminologie de Staudenmayer, elles démontrent donc que le MCS est une maladie toxicogène et donc pas psychogène (d'origine psychologique).

À la décharge de Staudenmayer, aucune de ces études génétiques n'avait été réalisée quand il a écrit son livre. Par conséquent, *si l'on se base sur ce critère seulement*, sa position à l'époque était défendable. Cependant, à l'heure actuelle (2009), sa position est clairement insoutenable et les données génétiques fournissent des éléments de preuve univoques de fait que l'origine psychologique du MCS doit être rejetée sur la base de son paramètre prédictif.

En résumé, les défenseurs de la thèse de l'origine psychosomatique font rarement des prédictions claires qui pourraient être utilisées pour vérifier et potentiellement démentir leur hypothèse. Ceci doit être considéré comme un défaut majeur de cette thèse, car toute hypothèse scientifique doit faire ce genre de suppositions claires. Cependant, deux rares affirmations prédictives tirées du livre de Staudenmayer (88) peuvent être testées. De très nombreuses données montrent que cette théorie est démentie par les tests de ces deux affirmations. Par conséquent, l'origine psychologique du MCS telle qu'elle est défendue par Staudenmayer doit être rejetée.

Résumé des failles de la théorie de l'origine psychosomatique du MCS

Les défenseurs de cette théorie sur l'origine du MCS et des maladies apparentées :

1. ont ignoré un grand nombre de données prouvant qu'ils ont tort, à propos de l'action toxicologique des produits chimiques concernés par le MCS, des modifications physiologiques survenant chez les patients atteints de MCS et de maladies apparentées, des données génétiques sur la prédisposition à la maladie, des réponses objectivement mesurables à des expositions chimiques de faible intensité chez les patients MCS, des modèles animaux et des essais cliniques sur les maladies apparentées au MCS.
2. ont fait des conclusions hâtives basées sur peu ou pas de données.
3. ont fondé leur hypothèse sur les concepts de troubles somatoformes et somatisation, qui comportent des défauts importants en théorie et en pratique et sont de plus en plus remis en question dans la littérature scientifique.
4. ont fondé leur point de vue sur un dualisme supposé, avec d'un côté le psychologique / psychiatrique / mental, et de l'autre le physique / physiologique / biologique. Ce dualisme a été rejeté par la science moderne.
5. sont à l'origine d'argumentations construites sur une logique erronée, de façon répétée.
6. ont ignoré la longue liste d'attributions erronées de maladies à une cause psychologique, ce qui soulève la question suivante : sont-ils en train de commettre les mêmes erreurs qui ont conduit à des classifications incorrectes dans le passé ?
7. ont fondé leurs publications en grande partie sur la rhétorique émotionnelle plutôt que sur une bonne pratique scientifique qui consiste à construire les arguments grâce à une structure théorique saine, des données probantes saines et une logique saine.
8. ont mis de côté de larges pans de la littérature opposée à leur théorie sur la base de peu de preuves voire d'aucune.
9. ont échoué dans l'élaboration de suppositions vérifiables, qui pourraient servir de test pour accréditer ou réfuter leur hypothèse. Seules deux rares suppositions ont été faites. Elles ont d'ailleurs été démenties, ce qui a conduit au rejet de leur hypothèse.

Chacun de ces points constitue une faille grave. À mon avis, certains d'entre eux pris seuls (particulièrement les points 1, 2, 5, 8 et 9) sont même une raison suffisante pour rejeter la thèse de l'origine psychologique du MCS. La combinaison des neuf éléments est dévastatrice pour cette théorie.

Résumé général et domaines nécessitant plus de recherche

Vous trouverez dans la référence 1 des données plus détaillées ainsi qu'un examen approfondi de nombreuses questions présentées dans cet article. Nous avons plus particulièrement développé deux questions scientifiques majeures dans cet article.

La première question est celle de l'action toxique des produits chimiques chez les patients MCS. Cette action est clairement établie grâce à quatre types d'éléments probants:

1. Les sept catégories de produits chimiques impliquées dans le déclenchement du MCS sont capables d'augmenter l'activité NMDA dans l'organisme. Pour cinq de ces sept catégories de produits chimiques, le mode d'action conduisant à l'augmentation de cette activité est bien connu. Pour les deux autres catégories, le sulfure d'hydrogène et le monoxyde de carbone, les modes d'action sont incertains mais la réponse est bien documentée.
2. Les études de modèles animaux ont montré que les antagonistes NMDA peuvent grandement diminuer les réponses toxiques aux produits de ces sept catégories. Cela démontre non seulement qu'une augmentation de l'activité NMDA survient en réponse à ces produits chimiques, mais aussi que cette augmentation est très importante dans la provocation des réponses toxiques à ces produits.
3. Il existe six types d'éléments d'évidence supplémentaires impliquant l'activité excessive NMDA dans le MCS et suggérant que les produits chimiques qui déclenchent la maladie et ceux qui déclenchent les réponses chez les personnes déjà hypersensibles agissent via l'augmentation de l'activité NMDA. Par conséquent, nous avons des données irréfutables prouvant que cette réponse toxicologique commune à ces produits chimiques est centrale dans le mécanisme du MCS.
4. Quatre études génétiques concernant au total six gènes ont montré qu'ils déterminaient la prédisposition au MCS ainsi que la vitesse de métabolisme des produits chimiques impliqués dans le MCS. Cela confirme absolument que les produits chimiques ont une action toxique chez les patients MCS.

Ces quatre types de données établissent que les produits chimiques ont une action toxique dans le MCS. Cette conclusion ne dépend pas du tout du mécanisme étiologique du MCS mais elle fournit des éléments solides en faveur de ce mécanisme étiologique.

Cet article décrit également un mécanisme qui apparaît être au cœur du MCS, le cycle NO/ONOO-. Ce cercle vicieux biochimique explique, une fois associé à la sensibilisation nerveuse, à l'inflammation neurogène et à d'autres mécanismes, les nombreux aspects énigmatiques de cette maladie que personne n'avait réussi à expliquer. Comme Kuhn l'a expliqué (114), étant donné que de nouveaux paradigmes scientifiques sont testés, souvent largement, en fonction de leur capacité à expliquer les nombreux aspects précédemment inexpliqués dans un domaine scientifique, le pouvoir du cycle NO/ONOO- comme modèle explicatif est d'une grande importance. À mon avis, le pouvoir du mécanisme de fusion du cycle NO/ONOO- comme modèle explicatif du MCS, et les divers aspects du modèle qui sont bien étayés au niveau expérimental, nous font conclure que le modèle dans son

ensemble est susceptible d'être fondamentalement correct. Cependant, un ou plusieurs détails pourraient certainement être incorrects et il est presque certainement incomplet.

Ce mécanisme est étayé par les mécanismes d'action toxiques bien établis des sept groupes de produits chimiques impliqués dans le déclenchement des cas de MCS. Ces sept groupes augmentent l'activité des récepteurs NMDA et provoquent des réponses toxiques dans le corps humain à travers cette activité excessive. Le modèle de fusion du cycle NO/ONOO- fournit des explications pour les symptômes des patients MCS ; à la fois les symptômes qui sont communs avec les maladies apparentées telles que la fatigue chronique, la fibromyalgie et le syndrome de stress post-traumatique, et les symptômes d'hypersensibilité chimique que l'on considère comme spécifiques au MCS. Il est étayé par des observations qui impliquent une activité excessive NMDA, un taux d'oxyde nitrique et un stress oxydatif excessifs, la sensibilisation nerveuse, une activité élevée des récepteurs TRP, un taux élevé de peroxy-nitrite et de calcium intracellulaire chez les personnes atteintes du MCS, dans les modèles animaux et pour certaines données, dans les deux. Bien qu'il y ait eu peu d'éléments dans les études publiées à propos d'un traitement du MCS, des données issues d'essais cliniques sur les maladies apparentées (SFC et FM) permettent de conclure que des aspects du cycle tels que l'excès de stress oxydatif, d'oxyde nitrique, d'activité NMDA, le dysfonctionnement mitochondrial, l'inflammation et l'appauvrissement en tétrahydrobioptérine ont un rôle causal important dans le déclenchement de ce groupe de maladies. Nous possédons des données issues d'observations cliniques montrant que des protocoles complexes conçus pour normaliser ces paramètres peuvent apporter de rapides améliorations chez de nombreux patients MCS qui évitent également l'exposition chimique, y compris chez des personnes malades depuis des décennies.

Ceci dit, il reste de nombreux aspects de ce mécanisme proposé pour expliquer le MCS qui nécessitent plus de recherche. Cela n'a rien d'étonnant compte tenu du financement extraordinairement bas qui a été accordé à ces études. On estime (9) que bien que le MCS ait une prévalence supérieure à celle du diabète aux Etats-Unis, les fonds qui lui sont accordés pour la recherche représentent approximativement 1/1000^e des fonds alloués au diabète. Et ceci, malgré le fait que les données disponibles à propos des maladies comorbides pour le MCS (5, 32-35) et l'impact significatif sur l'emploi des patients MCS suggèrent tous deux que la morbidité associée au MCS et ses maladies comorbides peut être comparable à celle trouvée pour le diabète.

De mon point de vue, les six domaines qui nécessitent le plus une recherche approfondie sont :

1. Des études de modèles animaux qui testent plusieurs aspects du mécanisme de fusion du cycle NO/ONOO- qui n'ont jamais été testés, ou au moins, ne l'ont pas été de façon adéquate. Par exemple, nous ne possédons pas de données directes qui prouvent que les solvants organiques agissent via le groupe de récepteurs TRP dans le cadre du MCS et cela peut être étudié sur un modèle animal.
2. Des études pour établir un ou plusieurs tests d'exposition chimique de faible intensité qui pourraient constituer des tests de biomarqueurs spécifiques au MCS. Nous possédons déjà un certain nombre de tests prometteurs et il est vraiment dommage que ces études n'aient pas été poussées plus loin pour établir plusieurs de ces tests

comme tests de biomarqueurs spécifiques.

3. Des études d'essais cliniques sur des produits et groupes de produits visant à réguler à la baisse plusieurs aspects du mécanisme et qui pourraient potentiellement servir de protocoles thérapeutiques pour le traitement des patients MCS. Une fois encore, le mécanisme du cycle NO/ONOO- fait de nombreuses prédictions utiles en termes de traitement et certaines d'entre elles ont déjà été confirmées, en particulier pour les maladies apparentées, le syndrome de fatigue chronique et la fibromyalgie. Nous avons à présent besoin d'études déterminant comment des combinaisons de produits peuvent apporter des améliorations significatives et peut-être aussi des guérisons.
4. Des études sur certains de ces produits avec un groupe témoin à qui on administre un placebo, pour déterminer s'ils peuvent diminuer les réponses à des expositions chimiques de faible intensité chez les patients MCS. Ceci pourrait être fait conjointement avec la recherche de tests de biomarqueurs spécifiques (n°2).
5. Utilisation d'essais biologiques décrits ci-dessus pour déterminer quels sont les produits chimiques présents dans l'air des « bâtiments malsains » infestés de moisissures et savoir quelles mycotoxines sont impliquées, quelles moisissures les produisent et dans quelles conditions. Il s'agit d'un domaine préoccupant qui a été étudié dans la référence 1 mais pas dans cet article. On a découvert que de nombreux « bâtiments malsains » qui ont conduit de nombreux habitants à développer des cas de MCS étaient infestés de moisissures. Cependant, nous avons une profonde ignorance de ces mécanismes et nous avons besoin en particulier de savoir quelles mycotoxines sont impliquées. Des méthodes prometteuses ont été développées pour de tels essais biologiques (76, 115, 116) et ils pourraient être utilisés pour détecter ces mycotoxines mais nous ne sommes pas certains de leur bon fonctionnement en pratique. Nous sommes encore tourmentés par de nombreux exemples de « bâtiments malsains » en partie en raison de notre ignorance frappante concernant les mycotoxines mises en cause et leurs mécanismes d'action.
6. Nous avons besoin d'études détaillées sur les maladies comorbides du MCS, car l'éventail de physiopathologie associée au MCS a été peu exploré. En particulier, je pense que des maladies comme la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique et la sclérose en plaques pourraient bien être comorbides avec le MCS mais ce lien n'a jamais été étudié. Une comorbidité avec le cancer a été rapportée pour le syndrome de fatigue chronique mais jamais étudiée pour le MCS. Il existe de nombreuses autres maladies qui devraient aussi être étudiées, notamment les quelques maladies pour lesquelles nous avons déjà des données suggérant une comorbidité.

Références bibliographiques :

1. Pall ML (2009) Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological Questions and Mechanisms. Chapter IIX p 92 in *General and Applied Toxicology*, Bryan Ballantyne, Timothy C. Marrs, Tore Syversen, Eds., John Wiley & Sons, London.
2. Miller CS (1997) Toxicant-induced loss of tolerance—an emerging theory of disease? *Environmental Health Perspectives* 105, 445–453.
3. Cullen MR (1987) The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup Med* 2,655-661.
4. Ashford N, Miller C (1998) *Chemical Exposures: Low Levels and High Stakes*, 2nd edition. John Wiley & Sons, New York.
5. Pall ML (2007) Explaining “Unexplained Illnesses”: Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others. Harrington Park (Haworth) Press, New York.
6. Miller CS (2000) Mechanisms of action of addictive stimuli. *Addiction* 96, 115–139.
7. Gots RE 1996 Multiple chemical sensitivities: distinguishing between psychogenic and toxicodynamic. *Regul Toxicol Pharmacol* 24,S8-S15.
8. Miller CS, Mitzel HC (1995) Chemical sensitivity attributed to pesticide exposure versus remodeling. *Arch Environ Health* 50,398-402.
9. Pall ML (2002) NMDA sensitization and stimulation by peroxydinitrite, nitric oxide and organic solvents at the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. *FASEB J* 16,1407-1417.
10. Pall ML (2003) Elevated nitric oxide/peroxydinitrite theory of multiple chemical sensitivity: central role of N-methyl-D-aspartate receptors in the sensitivity mechanism. *Environ Health Perspect* 111,1461-1464.
11. Haley RW, Billecke S, La Du BN (1999) Association of low PON1 type Q (type A) arylesterase activity with neurologic symptom complexes in Gulf War veterans. *Toxicol Appl Pharmacol* 157,227-233.
12. McKeown-Eyssen G, Baines C, Cole DE, Riley N, Tyndale RF, Marshall L, Jazmaji V (2004) Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR. *Int J Epidemiol* 33,971-978.
13. Schnakenberg E, Fabig KR, 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. *Environ Health*. 6,6-16.
14. Müller KE, Schnakenberg E (2008) Die Bedeutung der Glukuronidierung bei umweltmedizinischen Erkrankungen am Beispiel der UDP-Glukuronosyltransferase 1A1. *Umwelt Medizin Gesellschaft* 21(4): 295-300
15. Axel R 2005 Scents and sensibility: a molecular logic of olfactory perception (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl* 44,6110-6127.
16. Buck L.B. (2005) Unraveling the sense of smell (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl* 44,6128-6140.
17. Hillert L, Musabasic V, Berglund H, Ciumas C, Savic I. 2007 Odor processing in multiple chemical sensitivity. *Hum Brain Mapp* 28,172-182.
18. Forder JP, Tymianski M (2009) Postsynaptic mechanisms of excitotoxicity: Involvement of postsynaptic density proteins, radicals, and oxidant molecules. *Neuroscience* 158, 293-300.
19. Dawson VL, Dawson TM (2004) Deadly conversations: nuclear-mitochondrial cross-talk. *J Bioenerg Biomembr* 36, 287-294.
20. Pall ML 2009 The NO/ONOO- Vicious Cycle Mechanism as the Cause of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. In: *Chronic Fatigue Syndrome: Symptoms, Causes and Prevention*, Svoboda and Kristof Zelenjcik, Eds. Nova Biomedical Publishers, New York, in press.
21. Pall ML (2007) Nitric oxide synthase partial uncoupling as a key switching mechanism for the

- NO/ONOO- cycle. *Med Hypotheses* 69, 821-825.
22. Heuser G, Mena I, Alamos F (1994) NeuroSPECT findings in patients exposed to neurotoxic chemicals. *Toxicol Ind Health* 10,561-571.
 23. Simon TR, Hickey DC, Fincher CE, Johnson AR, Ross GH, Rea WJ (1994) Single photon emission computed tomography of the brain in patients with chemical sensitivities. *Toxicol Ind Health* 10,573-577.
 24. Fincher CE, Chang TS, Harrell EH, Kettelhut MC, Rea WJ, Johnson A, Hickey DC, Simon TR (1997) Comparison of single photon emission computed tomography findings in cases of healthy adults and solvent-exposed adults. *Am J Ind Med* 31,4-14.
 25. Fincher CE, Chang TS, Harrell EH, Kettelhut MC, Rea WJ, Johnson A, Hickey DC, Simon TR (1997) Comparison of single photon emission computed tomography findings in cases of healthy adults and solvent-exposed adults: Correction of previous results. *Am J Ind Med* 32,693-694.
 26. Heuser G, Wu JC (2001) Deep subcortical (including limbic) hypermetabolism in patients with chemical intolerance: human PET studies. *Ann N Y Acad Sci* 933,319-322.
 27. Sorg BA (1999) Multiple chemical sensitivity: potential role for neural sensitization. *Crit Rev Neurobiol* 13,283-316.
 28. Pall ML (2005) Multiple chemical sensitivity: towards the end of controversy. *Townsend Lett Doctors Patients* Aug/Sept 2005, 52-56.
 29. McKeown-Eyssen GE, Baines CJ, Marshall LM, Jazmaji V, Sokoloff ER (2001) Multiple chemical sensitivity: discriminant validity of case definitions. *Arch Environ Health* 56,406-412.
 30. MCS Consensus Conference (1999) Multiple chemical sensitivity: a 1999 consensus. *Arch Environ Health* 54,147-149.
 31. Caress SM, Steinemann AC (2004) A national population study of the prevalence of multiple chemical sensitivity. *Arch Environ Health* 59,300-305.
 32. Baldwin CM, Bell IR (1998) Increased cardiopulmonary disease risk in a community-based sample with chemical odor intolerance: implications for women's health and health-care utilization. *Arch Environ Health* 53,347-353.
 33. Bell IR, Peterson JM, Schwartz GE (1995) Medical histories and psychological profiles of middle-aged women with and without self-reported chemical intolerance. *J Clin Psychiatry* 56,151-160.
 34. Baldwin CM, Bell IR, O'Rourke MK, Lebowitz MD (1997) The association of respiratory problems in a community sample with self-reported chemical intolerance. *Eur J Epidemiol* 13,547-552.
 35. Baldwin CM, Bell IR, O'Rourke MK (1999) Odor sensitivity and respiratory complaint profiles in a community-based sample with asthma, hay fever, and chemical odor intolerance. *Toxicol Ind Health* 15,403-409.
 36. Bell IR, Schwartz GE, Baldwin CM, Hardin EE (1996) Neural sensitization and physiological markers in multiple chemical sensitivity. *Regul Toxicol Pharmacol* 24(1 Pt 2),S39-S47.
 37. Bell IR, Baldwin CM, Russek LG, Schwartz GE, Hardin EE (1998) Early life stress, negative paternal relationships, and chemical intolerance in middle-aged women: support for a neural sensitization model. *J Womens Health* 7,1135-1147.
 38. Bell IR, Baldwin CM, Fernandez M, Schwartz GE (1999) Neural sensitization model for multiple chemical sensitivity: overview of theory and empirical evidence. *Toxicol Ind Health* 15,295-304.
 39. Bell IR, Baldwin CM, Schwartz GE (2001) Sensitization studies in chemically intolerant individuals: implications for individual difference research. *Ann N Y Acad Sci* 933,38-47.
 40. Antelman SM (1994) Time-dependent sensitization in animals: a possible model of multiple chemical sensitivity in humans. *Toxicol Ind Health* 10,335-342.
 41. Rossi J 3rd (1996) Sensitization induced by kindling and kindling-related phenomena as a model for multiple chemical sensitivity. *Toxicology* 111,87-100.
 42. Novelli A, Reilly JA, Lysko PG, Henneberry RC (1988) Glutamate becomes neurotoxic via the N-methyl-D-aspartate receptor when intracellular energy levels are reduced. *Brain Res* 451,205-

212.

43. Schulz JB, Matthews RT, Klockgether T, Dichgans J, Beal MF (1997) The role of mitochondrial dysfunction and neuronal nitric oxide in animal models of neurodegenerative diseases. *Mol Cell Biochem* 174,193-197.
44. Turski L, Turski WA (1993) Towards an understanding of the role of glutamate in neurodegenerative disorders: energy metabolism and neuropathology. *Experientia* 49,1064-1072.
45. Gadea A, Lopez-Colome AM (2001) Glial transporters for glutamate, glycine and GABA I. Glutamate transporters. *J Neurosci Res* 63,456-460.
46. Bliss TM, Ip M, Cheng E, et al. 2004 Dual-gene, dual-cell therapy against excitotoxic insult by bolstering neuroenergetics. *J Neurosci* 24,6202-6208.
47. Fiedler N, Kipen HM (2001) Controlled exposures to volatile organic compounds in sensitive groups. *Ann N Y Acad Sci* 933:24-37.
48. Phares TW, Fabis MJ, Brimer CM, Kean RB, Hooper DC (2007) A peroxy nitrite-dependent pathway is responsible for blood-brain barrier permeability changes during a central nervous system inflammatory response: TNF-alpha is neither necessary nor sufficient. *J Immunol* 178,7334-7343.
49. Kuklinski B, Scheifer R, Bleyer H (2003) Hirnschrankenprotein S-100 und xenobiotica-suszeptibilitat. *Umwelt Medizin Gesellschaft* 16,112-120.
50. Abdel-Rahman A, Shetty AK, Abou-Donia MB (2002) Disruption of the blood-brain barrier and neuronal cell death in cingulate cortex, dentate gyrus, thalamus, and hypothalamus in a rat model of Gulf-War syndrome. *Neurobiol Dis* 10,306-326.
51. Abu-Qare AW, Abou-Donia MB (2003) Combined exposure to DEET (N,N-diethyl-m-toluamide) and permethrin: pharmacokinetics and toxicological effects. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 6,41-53.
52. Abou-Donia MB, Dechkovskaia AM, Goldstein LB, Bullman SL, Khan WA (2002) Sensorimotor deficit and cholinergic changes following coexposure with pyridostigmine bromide and sarin in rats. *Toxicol Sci* 66,148-158.
53. Meggs WJ (1993) Neurogenic inflammation and sensitivity to environmental chemicals. *Environ Health Perspect* 101,234-238.
54. Meggs WJ (1994) RADS and RUDS--the toxic induction of asthma and rhinitis. *J Toxicol Clin Toxicol* 32,487-501.
55. Meggs WJ (1997) Hypothesis for induction and propagation of chemical sensitivity based on biopsy studies. *Environ Health Perspect* 105 Suppl 2,473-478.
56. Meggs WJ, Elsheik T, Metzger WJ, Albernaz M, Bloch RM (1996) Nasal pathology and ultrastructure in patients with chronic airway inflammation (RADS and RUDS) following an irritant exposure. *J Toxicol Clin Toxicol* 34,383-396.
57. Bascom R, Meggs WJ, Frampton M, Hudnell K, Kilburn K, Kobal G, Medinsky M, Rea W (1997) Neurogenic inflammation: with additional discussion of central and perceptual integration of nonneurogenic inflammation. *Environ Health Perspect* 105 Suppl 2:531-537.
58. Leffler A, Fischer MJ, Rehner D, Kienel S, Kistner K, Sauer SK, et al. (2008) The vanilloid receptor TRPV1 is activated and sensitized by local anesthetics in rodent sensory neurons. *J Clin Invest* 118,763-776.
59. Kajekar R, Moore PK, Brain SD (1995) Essential role for nitric oxide in neurogenic inflammation in rat cutaneous microcirculation. Evidence for an endothelium-independent mechanism. *Circ Res* 76,441-447.
60. Yonehara N, Yoshimura M (1999) Effect of nitric oxide on substance P release from the peripheral endings of primary afferent neurons. *Neurosci Lett* 271,199-201.
61. Ruocco I, Cuello AC, Shigemoto R, Ribeiro-da-Silva A (2001) Light and electron microscopic study of the distribution of substance P-immunoreactive fibers and neurokinin-1 receptors in the skin of the rat lower lip. *J Comp Neurol* 432,466-480.
62. Pall ML, Anderson JH (2004) The vanilloid receptor as a putative target of diverse chemicals in multiple chemical sensitivity. *Arch Environ Health* 59,363-372.
63. Lieb K, Fiebich BL, Berger M, Bauer J, Schulze-Osthoff K (1997) The neuropeptide substance

- P activates transcription factor NF-kappa B and kappa B-dependent gene expression in human astrocytoma cells. *J Immunol* 159,4952-4958.
64. Heuser G (2000) Letter to the editor regarding "mast cell disorder to be ruled out in MCS". *Arch Environ Health* 55,284-285.
 65. Heuser G (2001) The role of the brain and mast cells in MCS. *Townsend Lett Doctors Patients* 210,74-75.
 66. Kimata H. (2004) 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. *Int J Hyg Environ Health* 207,159-163.
 67. Hu CL, Xiang JZ, Hu FF (2008) Vanilloid receptor TRPV1, sensory C-fibers, and activation of adventitial mast cells. A novel mechanism involved in adventitial inflammation. *Med Hypotheses* 71,102-103.
 68. Kempuraj D, Huang M, Kandere-Grzybowska K, Basu S, Boucher W, Letourneau R, Athanassiou A, Theoharides TC (2003) Azelastine inhibits secretion of IL-6, TNF-alpha and IL-8 as well as NF-kappaB activation and intracellular calcium ion levels in normal human mast cells. *Int Arch Allergy Immunol* 132,231-239.
 69. Lee SH, Park HH, Kim JE, Kim JA, Kim YH, Jun CD, Kim SH (2007) Allose gallates suppress expression of pro-inflammatory cytokines through attenuation of NF-kappaB in human mast cells. *Planta Med* 73,769-773.
 70. Kamei J, Tanihara H, Igarashi H, Kasuya Y (1989) Effects of N-methyl-D-aspartate antagonists on the cough reflex. *Eur J Pharmacol* 168,153-158.
 71. Chung KF (2005) Pathophysiology and therapy of chronic cough. *Minerva Med* 96,29-40.
 72. Johansson A, Millqvist E, Nordin S, Bende M (2006) Relationship between self-reported odor intolerance and sensitivity to inhaled capsaicin: proposed definition of airway sensory hyperreactivity and estimation of its prevalence. *Chest* 129,1623-1628.
 73. Schwartz GE, Bell IR, Dikman ZV, Fernandez M, Kline JP, Peterson JM, Wright KP (1994) EEG responses to low-level chemicals in normals and cacosmics. *Toxicol Ind Health* 10,633-643.
 74. Joffres MR, Sampalli T, Fox RA (2005) Physiologic and symptomatic responses to low-level substances in individuals with and without chemical sensitivities: a randomized controlled blinded pilot booth study. *Environ Health Perspect* 113,1178-1183.
 75. Peden DB (1996) The use of nasal lavage for objective measurement of irritant-induced nasal inflammation. *Regul Toxicol Pharmacol* 24(1 Pt 2):S76-S78.
 76. Hirvonen MR, Nevalainen A, Makkonen N, Mönkkönen J, Savolainen K (1997) Induced production of nitric oxide, tumor necrosis factor, and interleukin-6 in RAW 264.7 macrophages by streptomycetes from indoor air of moldy houses. *Arch Environ Health* 52,426-432.
 77. Morrow LA, Ryan CM, Hodgson MJ, Robin N (1990) Alterations in cognitive and psychological functioning after organic solvent exposure. *J Occup Med* 32:444-450.
 78. McKeown-Eyssen GE, Baines CJ, Marshall LM, Jazmaji V, Sokoloff ER (2001) Multiple chemical sensitivity: discriminant validity of case definitions. *Arch Environ Health* 56,406-412.
 79. Zibrowski EM, Robertson JM (2006) Olfactory sensitivity in medical laboratory workers occupationally exposed to organic solvent mixtures. *Occup Med (Lond)* 56,51-54.
 80. Maschewsky W (1996) *Handbuch Chemikalien-Unverträglichkeit (MCS)*. MediVerlag, Hamburg.
 81. Maschewsky W. (2002) <http://www.elc.org.uk/papers/2002maschewsky.doc>
 82. Yu IT, Lee NL, Zhang XH, Chen WQ, Lam YT, Wong TW (2004) Occupational exposure to mixtures of organic solvents increases the risk of neurological symptoms among printing workers in Hong Kong. *J Occup Environ Med* 46,323-330.
 83. Moen B, Hollund B, Riise T (2008) Neurological symptoms among dental assistants: a cross-sectional study. *J Occup Med Toxicol* 18,10.
 84. Binder LM, Campbell KA (2004) Medically unexplained symptoms and neuropsychological assessment. *J Clin Exp Neuropsychol* 26,369-392.
 85. Kilburn, KH (1998) *Chemical brain injury*. New York : Van Nostrand Reinhold.

86. Feldman RG (1999) Occupational & Environmental Neurotoxicology. Lippincott-Raven, Philadelphia.
87. Marrs, TC, Ballantyne, B, Eds (2004) Pesticide Toxicology and International Regulation. John Wiley and Sons, London.
88. Staudenmayer H. Environmental Illness: Myth and Reality. (1999) Lewis Publishers, Boca Raton, FL.
89. Staudenmayer H. (1996) Clinical consequences of the EI/MCS "diagnosis": two paths. Regul Toxicol Pharmacol 24,S96-S110.
90. Stanley I, Salmon P, Peters S (2002) Doctors and social epidemics: the problem of persistent unexplained physical symptoms, including chronic fatigue. Br J Gen Pract 52,355-356.
91. Pall ML (2002) Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. Br J Gen Pract 52,762.
92. Stanley I, Salmon P, Peters S (2002) Authors' response. Br J Gen Pract 52,763-764.
93. Smith GR (1990) Somatization disorder in the medical setting. U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD.
94. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, DSM-IV, American Psychiatric Press, Washington D.C., 1994.
95. Janca A (2005) Rethinking somatoform disorders. Curr Opin Psychiatry 18,65-71.
96. Epstein RM, Quill TE, McWhinney IR (1999) Somatization reconsidered: Incorporating the patients experience of illness. Arch Intern Med 159,215-222.
97. Deary V (2005) Explaining the unexplained? Overcoming the distortions of a dualist understanding of medically unexplained illness. J Mental Health 14,213-221.
98. Mayou R, Kirmayer IJ, Simon G, Kroenke K, Sharpe M (2005) Somatoform disorders: time for a new approach in DSM-V. Am J Psychiatry 162,847-855.
99. Black DW (2002) Paroxetine for multiple chemical sensitivity. Am J Psychiatry 159,1436-1437.
100. Das-Munshi J, Rubin GJ, Wessely S (2007) Multiple chemical sensitivities: review. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 15,274-280.
101. Baines CJ, McKeown-Eyssen GE, Riley N, Cole DE, Marshall L, Loescher B, Jazmaji V (2004) Case-control study of multiple chemical sensitivity, comparing haematology, biochemistry, vitamins and serum volatile organic compound measures. Occup Med (Lond) 54,408-418.
102. Kanaan RA, Lepine JP, Wessely SC. (2007) The association or otherwise of the functional somatic syndromes. Psychosom Med 69,855-859.
103. Barsky AJ, Borus JF (1999) Functional somatic syndromes. Ann Intern Med 130,910-921.
104. Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. (1999) Functional somatic syndromes: one or many? Lancet 354,936-939.
105. Staudenmayer H., Binkley K.E., Leznoff A., Phillips S. (2003) Idiopathic environmental intolerance Part 1: A causation analysis applying Bradford Hill's criteria to the toxicogenic theory. Toxicol Rev 22,235-246.
106. Hill AB (1965) The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med 58:295-300.
107. Simon GE, Daniell W, Stockbridge H, Claypool K, Rosenstock L (1993) Immunologic, psychological and neuropsychological factors in multiple chemical sensitivity: A controlled study. Am J Psychiatry 150, 97-103.
108. Fiedler N. Kipen HM, Deluca J, Kelly-McNeil K, Natelson B (1996) A controlled comparison of multiple chemical sensitivities and chronic fatigue syndrome. Psychosom Med 58, 38-49.
109. Epping-Jordan JE, Compas BE, Osowiecki G et al. (1999) Psychological adjustment to breast cancer: processes of emotional distress. Health Psychol 18, 315-326.
110. Sheard T, Maguire P (1999) The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients. results of two meta-analyses. Brit J Cancer 80, 1770-1780.

111. Moorey S, Greer S, Watson M, Gorman C, Rowden L, Tunmore R, Robertson B, Bliss J (1991) The factor structure and factor stability of the hospital anxiety and depression scale in patients with cancer. *Br J Psychiatry* 158,255-259.
112. Hawley DJ, Wolfe F (1988) Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study of 400 patients. *J Rheumatol* 15, 932-941.
113. Pincus T, Griffith J, Cantor S, Torresin W. Prevalence of self-reported depression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 5, 147-150.
114. Kuhn, TS (1996) *The Structure of Scientific Revolutions*, 3rd edition. University of Chicago Press, Chicago.
115. Hirvonen MR, Nevalainen A, Makkonen N, Mönkkönen J, Savolainen K (1997) Induced production of nitric oxide, tumor necrosis factor, and interleukin-6 in RAW 264.7 macrophages by streptomycetes from indoor air of moldy houses. *Arch Environ Health* 52,426-432.
116. Ruotsalainen M, Hyvärinen A, Nevalainen A, Savolainen KM (1995) Production of reactive oxygen metabolites by opsonized fungi and bacteria isolated from indoor air, and their interactions with soluble stimuli, fMLP or PMA. *Environ Res* 69,122-131.