



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Physiopathologie du syndrome d'hypersensibilité chimique multiple

Pathophysiology of multiple chemical sensitivity

C. Barnig*, F. de Blay

Service de pneumologie, d'allergologie et de pathologie respiratoire de l'environnement, pôle de pathologie thoracique, hôpitaux universitaires de Strasbourg, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France

Reçu le 12 octobre 2012 ; accepté le 11 février 2013
Disponible sur Internet le 18 avril 2013

MOTS CLÉS

Syndrome d'hypersensibilité chimique multiple ;
Polluant chimique ;
Physiopathologie ;
Asthme ;
Allergie

Résumé

Introduction et état des connaissances. – Entité clinique complexe, le syndrome d'hypersensibilité chimique multiple (SHCM) regroupe un grand nombre de symptômes non spécifiques associés chez chaque patient d'une manière univoque et déclenchés par l'exposition à diverses substances chimiques pour de faibles concentrations, bien inférieures à celles connues pour provoquer des effets toxiques. Cependant, aucun test objectif ne permet de diagnostiquer ce syndrome. Une des principales raisons est que la physiopathologie est encore mal connue. En revanche, de nombreuses hypothèses explicatives sont proposées.

Perspectives et conclusions. – Les patients présentant des tableaux cliniques évocateurs de SHCM sont rencontrés de plus en plus souvent dans les consultations de pneumologie. Leur souffrance est indéniable, mais malheureusement, l'absence de compréhension des mécanismes physiopathologiques mis en jeu rend leur traitement difficile et empirique.

© 2013 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Multiple chemical sensitivity;
Chemical pollutant;
Pathophysiology;
Asthma;
Allergy

Summary

Introduction and background. – Multiple chemical sensitivity (MCS) is a complex clinical entity that includes a large number of non-specific symptoms, associated in a univocal manner in each patient and triggered by exposure to various chemicals at low concentrations, well below those known to cause toxic effects. However, no objective test exists currently to diagnose this syndrome. One of the main reasons is that the pathophysiology is poorly understood. However, many explanatory hypotheses have been proposed.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : cindy.barnig@chru-strasbourg.fr (C. Barnig).

Viewpoints and conclusions. – Patients with symptoms of MCS are often encountered by pulmonologists. Their suffering is undeniable but, unfortunately, the lack of understanding of the pathophysiological mechanisms makes treatment difficult and empirical.
© 2013 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Entité clinique complexe [1], le syndrome d'hypersensibilité chimique multiple (SHCM) regroupe un grand nombre de symptômes non spécifiques associés chez chaque patient d'une manière univoque et déclenchés par l'exposition à diverses substances chimiques pour de faibles concentrations, bien inférieures à celles connues pour provoquer des effets toxiques. Différentes dénominations ont été données à cette affection depuis sa première description par Randolph au début des années 1950, comme perte de tolérance aux produits chimiques, intolérance chimique, maladie environnementale, polytoxosensibilité, etc. [2]. En 1987, Cullen lui donne le nom d'hypersensibilité chimique multiple et la définit comme une affection acquise caractérisée par la répétition de symptômes touchant de multiples organes survenant lors de l'exposition à diverses substances chimiques à des concentrations bien inférieures à celles connues pour entraîner des effets dans la population générale [3].

Les personnes atteintes du SHCM présentent un ensemble de symptômes cliniques non spécifiques apparaissant lors de l'exposition à des produits chimiques. Les symptômes décrits touchent très souvent plusieurs organes chez un même sujet. Les symptômes varient également d'un individu à un autre, mais restent relativement constants pour le même individu d'un épisode à un autre. Les manifestations peuvent être d'ordre respiratoire (dyspnée, toux, oppression thoracique, brûlures respiratoires), ophtalmologique (picotements et brûlures oculaires), ORL (picotements nasaux, brûlures laryngées), neurologique (céphalées, vertiges, fatigue, obnubilation, étourdissement, perte de mémoire et/ou de concentration, faiblesse généralisée), dermatologique (prurit), sensoriel (perception accrue ou anormale des odeurs, troubles visuels), psychiatrique (dépression, anxiété, irritabilité, insomnies), rhumatologique (arthralgie, myalgie), cardiovasculaires (palpitations) et gastroentérologique (nausées et douleurs abdominales) [4].

À l'heure actuelle, il n'existe pas de mécanisme physiopathologique reconnu. De nombreuses équipes scientifiques se sont intéressées à cette affection et plusieurs hypothèses explicatives ont été proposées : immunologique, neurologique, métabolique, psychologique et socioculturelle.

- Le SHCM se manifeste par un ensemble de symptômes cliniques non spécifiques apparaissant lors de l'exposition à des produits chimiques.
- Les manifestations peuvent être multiples : respiratoires, ophtalmologiques, ORL, neurologiques, dermatologiques, sensorielles, psychiatriques, rhumatologiques, cardiovasculaires et digestives.
- Sa physiopathologie n'est pas connue.

Hypothèse immunologique

La première hypothèse à être proposée était d'ordre immunologique. Randolph avait suggéré que le SHCM est une forme non reconnue d'allergie ou d'hypersensibilité IgE-dépendante [2]. Cependant, il n'existe aucune donnée démontrant un rôle des IgE dans les SHCM [5]. Cette théorie a été progressivement remplacée par l'hypothèse que les produits chimiques causeraient chez certains individus une maladie auto-immune ou une déficience du système immunitaire [6,7]. Cependant, là également, aucune véritable donnée précise n'est venue confirmer cette hypothèse [8]. D'autres ont rapporté des altérations quantitatives et qualitatives au niveau cellulaire (lymphocytes T, B et cellules NK) chez des sujets exposés à des substances chimiques sur leur lieu de travail [9].

- L'hypothèse immunologique a été évoquée, mais sans preuve formelle, une seule étude ayant rapporté des altérations quantitatives et qualitatives de l'immunité cellulaire.

Hypothèse neurologique

Plus récemment, l'hypothèse que le SHCM puisse être lié à un effet neurotoxique des produits chimiques a été évoquée [10]. Des travaux réalisés sur des animaux ont mis en évidence que l'exposition répétée à de faibles concentrations de certains produits chimiques tels que les solvants et les pesticides pouvait provoquer des convulsions [11]. Un stimulus chimique pourrait ainsi dans certaines circonstances « sensibiliser » le réseau limbique et/ou mésolimbique chez des sujets [11]. Par la suite, un stimulus semblable déclencherait une réponse amplifiée [12]. Des recherches cliniques ayant soumis des sujets avec un SHCM et des témoins à des examens d'imagerie nucléaire tels que le *positron emission tomography* (PET) et le *single photon emission computerized tomography* (SPECT) ont été effectuées. Ainsi, l'implication du système limbique dans cette affection a été démontrée par Bornschein et al. [13] qui ont observé la présence d'un hypermétabolisme du système limbique chez les sujets malades. Des modifications fonctionnelles ont été observées par SPECT au niveau du cortex olfactif chez des sujets atteints de SHCM [14,15]. D'autres travaux n'ont pas mis en évidence de différence entre sujets sains et sujets malades [16,17] et la valeur du PET et de la SPECT pour mettre en évidence de façon objective la présence d'un SHCM demeure controversée [17].

La présence d'une inflammation neurogénique, reflétée par une augmentation du taux basal de la substance P, du *vasoactive intestinal peptide* (VIP) et du *nerve growth*

factor (NGF), a été constatée chez des sujets suivis pour un SHCM par rapport à des témoins [18]. De plus, ces médiateurs neurogéniques augmentaient chez les sujets hypersensibles après exposition à des composés organiques volatils (COV) [18].

- Des études effectuées en PET et en SPECT ont évoqué l'implication du système limbique dans cette affection, avec hypermétabolisme du système limbique et modifications fonctionnelles du cortex olfactif, mais la valeur diagnostique de ces examens dans le SHCM reste controversée.
- Une inflammation neurogénique a été mise en évidence au cours des SHCM.

Hypothèse métabolique

Les sujets atteints du SHCM pourraient également avoir une prédisposition génétique responsable d'une biotransformation altérée des substances chimiques environnementales. Ainsi, certains polymorphismes de gènes codant des enzymes impliquées dans le métabolisme de xénobiotiques, leurs récepteurs ou différents facteurs de transcription ont été associés au SHCM. Ainsi, McKeown-Eyssen et al. [19] ont observé un risque accru de SHCM en cas de présence d'un polymorphisme à l'origine d'une métabolisation rapide par les enzymes CYP2D6 et NAT2. Plus récemment, une équipe italienne [20] a recherché des marqueurs génétiques, immunologiques et métaboliques chez les sujets atteints d'hypersensibilité chimique multiple dans une population de 133 patients souffrant d'un SHCM. Ils n'ont pas observé de différences entre les malades et les sujets témoins pour différents polymorphismes de gènes impliqués dans la biotransformation (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A5, UGT1A1). En revanche, ils ont mis en évidence des modifications de l'activité de biotransformation de certaines enzymes (catalase des globules rouges, glutathion peroxydase, glutathion S-transférase) chez les sujets atteints du SHCM. De plus, ils ont observé une augmentation des taux sériques de différents médiateurs pro-inflammatoires, dont notamment l'IFN gamma, cytokine prédominante de l'inflammation de type Th1 [20]. Ces résultats, qui doivent bien sûr être confirmés, suggèrent une altération chez les patients atteints de SHCM des voies enzymatiques impliquées dans la métabolisation et les mécanismes anti-oxydants.

- Des polymorphismes de gènes codant des enzymes impliquées dans le métabolisme de xénobiotiques, leurs récepteurs ou différents facteurs de transcription ont été associés au SHCM, mais cette donnée n'a pas été confirmée par d'autres études.
- Des altérations des voies enzymatiques impliquées dans la métabolisation et les mécanismes antioxydants ont été évoquées mais restent à confirmer.

Hypothèse psychologique

Une origine psychologique à ce syndrome a également été proposée [21] et est considérée par certains auteurs comme étant la composante principale de la maladie [22]. L'hypothèse principale est que le SHCM est un trouble névrotique avec une phobie chimique à l'origine d'une croyance irrationnelle et exagérée de la toxicité des produits chimiques et de leur capacité à causer des dommages à la santé [23]. Cette composante psychologique est d'autant plus probable, alors que de nombreux patients souffrent d'autres hypersensibilités associées, notamment aux ondes électromagnétiques [24].

Une partie des symptômes ressentis par les patients pourrait être expliquée par l'hyperventilation induite par l'anxiété [21,23]. Le fait que de nombreux sujets développent un SHCM après une exposition aiguë accidentelle à un produit chimique a fait suggérer un syndrome de stress post-traumatique à l'origine des symptômes [23]. Enfin, le SHCM a été rapproché à un réflexe d'apprentissage de type « réflexe conditionné de Pavlov » [25]. Une fois le réflexe développé, la perception des odeurs incommodes déclencherait les symptômes du syndrome.

Le statut psychologique sous-jacent des personnes affectées par un SHCM est également débattu [26]. Une enquête réalisée à Atlanta aux États-Unis a montré que seuls 1,4% des personnes présentaient des problèmes psychoaffectifs avant de développer un SHCM, mais que 37,7% en ont eu après la survenue du syndrome [27]. À l'inverse, dans une enquête allemande plus récente, parmi 291 sujets présentant un SHCM, des troubles psychiatriques ont été observés plus fréquemment par rapport à des sujets de même sexe et de même âge [28]. Globalement, plusieurs études contrôlées et non contrôlées ont rapporté une forte prévalence des troubles psychologiques parmi les sujets atteints de SHCM, particulièrement des troubles de l'humeur, de l'anxiété et des troubles de la personnalité [29,30].

- La principale hypothèse psychologique évoque un trouble névrotique avec phobie chimique à l'origine d'une croyance irrationnelle et exagérée de la toxicité des produits chimiques et de leur capacité à causer des dommages à la santé.
- D'autres hypothèses sont avancées : anxiété avec hyperventilation, syndrome de stress post-traumatique après exposition aiguë accidentelle à un produit chimique, réflexe de conditionnement « type Pavlov ».
- Une forte prévalence des troubles psychologiques parmi les sujets atteints de SHCM a été rapportée dans plusieurs études, particulièrement des troubles de l'humeur, de l'anxiété et des troubles de la personnalité.

Facteurs socioculturels

Finalement, des facteurs socioculturels avec une préoccupation croissante des liens santé et environnement, mais

aussi d'une recherche d'explication de symptômes somatiques non spécifiques interviennent probablement dans l'apparition de ce syndrome [31]. De ce fait, le SHCM peut être rapproché d'autres syndromes dont certains sont tout aussi non spécifiques et mal compris : syndrome des bâtiments malsains, syndrome de la guerre du Golfe, syndrome de fatigue chronique et fibromyalgie [32].

- Des facteurs socioculturels avec une forte préoccupation des liens entre santé et environnement, ainsi que la recherche d'explication de symptômes somatiques non spécifiques interviennent probablement dans l'apparition de ce syndrome.

Tests de provocation

Das-Munshi et al. [33] ont publié en 2006 une revue de toutes les études ayant impliqué des tests de provocation chez des sujets souffrant d'un SHCM. Au total, 37 études ont été identifiées ayant inclus 764 sujets malades et 547 témoins. Les auteurs font remarquer que dans 21 études, dont 19 ont été reconnues comme positives, les tests de provocation n'ont pas réellement été réalisés en aveugle et la substance chimique était reconnaissable par son odeur. Dans six des sept études exposant les sujets à des produits chimiques en dessous du seuil d'odorat, aucune différence n'a pu être mise en évidence entre les sujets souffrant du SHCM et les témoins. De même, dans trois études dans lesquelles l'odeur de la substance chimique a été cachée par pince nasale, les sujets malades n'ont pas mieux discerné la substance active du placebo par rapport aux sujets témoins. Les auteurs concluent que les sujets souffrant d'un SHCM réagissent avant tout lors des provocations quand ils peuvent discerner via l'odorat l'agent actif du placebo [33]. Plus récemment, Bornschein et al. [34] ont réalisé une étude en double insu dont la méthodologie est exemplaire. Ils ont exposé 20 sujets souffrant d'un SHCM et 17 sujets témoins à un solvant ou à un placebo. Dans cette étude, aucune différence n'a été observée en termes d'identification de la substance active et de symptômes entre sujets malades et témoins. Il n'y avait également aucune différence en termes de performances cognitives et de taux sériques du cortisol.

- Beaucoup d'études utilisant des tests de provocation ont été méthodologiquement incorrectes.
- Globalement, il semble que ces tests n'ont pas d'intérêt, sauf peut être quand les sujets atteints peuvent reconnaître la présence de la substance active par l'odorat.

Conclusion

De plus en plus de patients souffrant de SHCM viennent en consultation en pneumologie, leur souffrance est indéniable. À l'heure du phénotypage, voire de l'endotypage de

plus en plus précis des pathologies phares de la pneumologie, la compréhension du SHCM est encore balbutiante, rendant sa prise en charge difficile et empirique.

POINTS ESSENTIELS

- Le syndrome d'hypersensibilité chimique multiple (SHCM) comporte un grand nombre de symptômes non spécifiques déclenchés par l'exposition à diverses substances chimiques à des concentrations inférieures au seuil toxique.
- Le mécanisme physiopathologique du SHCM reste inconnu actuellement.
- Il existe de nombreuses hypothèses quant à sa cause : immunologique, neurologique, métabolique, psychologique et socioculturelle, mais aucune n'est formellement confirmée.
- La prise en charge du SHCM reste difficile et empirique.

Déclaration d'intérêts

FDB a été consultant pour Stallergenes, Novartis, Mundipharma et les laboratoires ALK et a participé comme orateur pour MSD, Novartis, Stallergenes et les laboratoires ALK.

Références

- [1] American Academy of Allergy, Asthma, Immunology (AAAAI) Board of Directors. Idiopathic environmental intolerances. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:36–40.
- [2] Randolph T. The specific adaptation syndrome. *J Lab Clin Med* 1956;48:934.
- [3] Cullen MR. The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup Med* 1987;2:655–61.
- [4] Barnig C, Kopferschmitt MC, de Blay F. Syndrome d'hypersensibilité chimique multiple : physiopathologie et clinique. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:250–2.
- [5] Labarge XS, McCaffrey RJ. Multiple chemical sensitivity: a review of the theoretical and research literature. *Neuropsychol Rev* 2000;10:183–211.
- [6] McGovern Jr JJ, Lazaroni JA, Hicks MF, et al. Food and chemical sensitivity. Clinical and immunologic correlates. *Arch Otolaryngol* 1983;109:292–7.
- [7] Mitchell CS, Donnay A, Hoover DR, et al. Immunologic parameters of multiple chemical sensitivity. *Occup Med* 2000;15:647–65.
- [8] Terr AI. Multiple chemical sensitivities: immunologic critique of clinical ecology theories and practice. *Occup Med* 1987;2:683–94.
- [9] Vojdani A, Ghoneum M, Brautbar N. Immune alteration associated with exposure to toxic chemicals. *Toxicol Ind Health* 1992;8:239–54.
- [10] Miller CS. Possible models for multiple chemical sensitivity: conceptual issues and role of the limbic system. *Toxicol Ind Health* 1992;8:181–202.
- [11] Bell IR, Miller CS, Schwartz GE. An olfactory-limbic model of multiple chemical sensitivity syndrome: possible relationships to kindling and affective spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 1992;32:218–42.

- [12] Fernandez M, Bell IR, Schwartz GE. EEG sensitization during chemical exposure in women with and without chemical sensitivity of unknown etiology. *Toxicol Ind Health* 1999;15:305–12.
- [13] Bornschein S, Hausteiner C, Drzezga A, et al. PET in patients with clear-cut multiple chemical sensitivity (MCS). *Nuklearmedizin* 2002;41:233–9.
- [14] Hillert L, Musabasic V, Berglund H, et al. Odor processing in multiple chemical sensitivity. *Hum Brain Mapp* 2007;28:172–82.
- [15] Orriols R, Costa R, Cuberas G, et al. Brain dysfunction in multiple chemical sensitivity. *J Neurol Sci* 2009;287:72–8.
- [16] Heuser G, Wu JC. Deep subcortical (including limbic) hypermetabolism in patients with chemical intolerance: human PET studies. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:319–22.
- [17] Bornschein S, Hausteiner C, Drzezga A, et al. Neuropsychological and positron emission tomography correlates in idiopathic environmental intolerances. *Scand J Work Environ Health* 2007;33:447–53.
- [18] Kimata H. 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* 2004;207:159–63.
- [19] McKeown-Eyssen G, Baines C, Cole DE, et al. Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR. *Int J Epidemiol* 2004;33:971–8.
- [20] De Luca C, Scordo MG, Cesareo E, et al. Biological definition of multiple chemical sensitivity from redox state and cytokine profiling and not from polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010;248:285–92.
- [21] Rosenberg SJ, Freedman MR, Schmaling KB, et al. Personality styles of patients asserting environmental illness. *J Occup Med* 1990;32:678–81.
- [22] Simon GE, Daniell W, Stockbridge H, et al. Immunologic, psychological, and neuropsychological factors in multiple chemical sensitivity. A controlled study. *Ann Intern Med* 1993;119:97–103.
- [23] Binkley KE, Kutcher S. Panic response to sodium lactate infusion in patients with multiple chemical sensitivity syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:570–4.
- [24] Kanaan RA, Lepine JP, Wessely SC. The association or otherwise of the functional somatic syndromes. *Psychosom Med* 2007;69:855–9.
- [25] Otto T, Giardino ND. Pavlovian conditioning of emotional responses to olfactory and contextual stimuli: a potential model for the development and expression of chemical intolerance. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:291–309.
- [26] Bailer J, Witthoft M, Rist F. Psychological predictors of short- and medium term outcome in individuals with idiopathic environmental intolerance (IEI) and individuals with somatoform disorders. *J Toxicol Environ Health A* 2008;71:766–75.
- [27] Caress SM, Steinemann AC. A review of a two-phase population study of multiple chemical sensitivities. *Environ Health Perspect* 2003;111:1490–7.
- [28] Eis D, Helm D, Muhlinghaus T, et al. The German Multicentre Study on multiple chemical sensitivity (MCS). *Int J Hyg Environ Health* 2008;211:658–81.
- [29] Bornschein S, Hausteiner C, Zilker T, et al. Psychiatric and somatic disorders and multiple chemical sensitivity (MCS) in 264 'environmental patients'. *Psychol Med* 2002;32:1387–94.
- [30] Black DW. The relationship of mental disorders and idiopathic environmental intolerance. *Occup Med* 2000;15:557–70.
- [31] Terr AI. Clinical ecology. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:423–6.
- [32] Richardson RD, Engel Jr CC. Evaluation and management of medically unexplained physical symptoms. *Neurologist* 2004;10:18–30.
- [33] Das-Munshi J, Rubin GJ, Wessely S. Multiple chemical sensitivities: a systematic review of provocation studies. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1257–64.
- [34] Bornschein S, Hausteiner C, Rommelt H, et al. Double-blind placebo-controlled provocation study in patients with subjective Multiple Chemical Sensitivity (MCS) and matched control subjects. *Clin Toxicol (Phila)* 2008;46:443–9.