

UNIVERSITE DE NICE ET DE MONTPELLIER

Quelles modifications de l'environnement proposer aux patients atteints du Syndrome d'Intolérance aux Odeurs Chimiques (SIOC) afin d'améliorer leur santé ?

MEMOIRE

Pour l'obtention d'un diplôme inter-universitaire de :

Médecine Environnementale

Solène Kervinio

ANNEE 2019-2020

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier en premier lieu le Docteur Patrick FENICHEL et le Professeur Charles SULTAN, sans qui cette formation de qualité n'aurait pu voir le jour.

Je tiens également à remercier tous les intervenants pour l'excellence de leurs interventions ainsi que l'ensemble des participants qui ont permis d'échanger, de se questionner, autour de nos connaissances diverses.

Aussi, je remercie Madame Tania PAMARD, pharmacienne et trésorière de l'association SOS MCS qui a apporté une contribution substantielle à la conception de ce mémoire.

Enfin je tiens à remercier le Docteur Greta GOURIER qui a contribué au partage d'articles scientifiques, ainsi-que Brigitte PICHARD pour ses corrections orthographiques.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	2
SOMMAIRE	3
INTRODUCTION	4
I SYNDROME D'INTOLERANCE AUX ODEURS CHIMIQUES (SIOC)	4
I.1 DEFINITION	4
I.2 CAUSES ET MECANISMES PROBABLES	5
II PROPOSITIONS DE MODIFICATION DE L'ENVIRONNEMENT DES PATIENTS	7
II.1. MODIFICATION DES HABITUDES AU DOMICILE	7
II.1.a ALIMENTATION ET BOISSONS	7
II.1.b PRODUITS DU QUOTIDIEN ET AUTRES CONSEILS AU QUOTIDIEN	8
II.2 MODIFICATION DES HABITUDES HORS DU DOMICILE	9
CONCLUSION	10
ANNEXE	11
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	12

INTRODUCTION

Dans son livre « Silent Spring », publié en septembre 1962, la biologiste Rachel Carson's met en lumière la relation probable entre la pollution de l'environnement et l'impact sur la santé du vivant [1].

Les préoccupations de santé concernant l'augmentation exponentielle des intolérances environnementales augmentent dans le grand public ainsi que dans la communauté médicale [2].

Il est probable que l'exposition à certains produits chimiques présents dans l'environnement induise un Syndrome d'Intolérance aux Odeurs Chimiques (SIOC), plus connu sous sa dénomination anglaise Multiple Chemical Sensitivity (MCS).

Ce mémoire tente de proposer une définition et l'étiologie du SIOC, malgré l'absence de consensus. De cette compréhension proposée, nous présenterons des modifications de l'environnement des patients qui pourraient leur être recommandées afin d'améliorer la gestion de leur pathologie.

I. SYNDROME D'INTOLERANCE AUX ODEURS CHIMIQUES (SIOC)

I.1 DEFINITION

Le syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques (SIOC), dénommé Multiple Chemical Sensitivity (MCS) en anglais, est un ensemble de symptômes subjectifs variés, touchant plusieurs organes chez le même individu (brûlures buccales et pharyngées, dyspnée, asthénie, céphalées, difficulté de concentration...), qui se reproduisent à chaque exposition, surviennent pour des concentrations très faibles des substances incriminées, et qui n'entrent dans le cadre d'aucune affection organique connue [3].

C'est l'allergologue américain Theron G. Randolph qui a été le premier à noter que certains patients sont tombés malades après une exposition aux substances environnementales, à des concentrations inférieures à celles considérées comme toxiques pour la plupart des individus [4].

C'est le Docteur Mark Cullen, épidémiologiste américain qui, en 1987, parle de 'Multiple Chemical Sensitivity' et lui donne son appellation définitive [5].

A l'heure actuelle, les six critères cliniques suivants sont les plus acceptés [6] [7] [8]

1. Les symptômes sont reproductibles avec l'exposition répétée aux produits chimiques.
2. La maladie est chronique.
3. Le syndrome se déclenche pour des taux de produits chimiques inférieurs à ce qui était antérieurement ou habituellement toléré.
4. Les symptômes apparaissent en présence de produits chimiques et diminuent ou disparaissent quand on les supprime.
5. Les symptômes sont non spécifiques et touchent divers organes ou systèmes.
6. Les réponses apparaissent pour de multiples substances chimiques de catégories différentes sans relation entre elles.

Un questionnaire aide au dépistage initial et permet de quantifier la gravité du syndrome, « l'Inventaire rapide d'Exposition et de Sensibilité Environnementale », plus connu sous sa

dénomination anglaise, “Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory” » (QEESI) ^[9]. Il se compose des éléments suivants^[10]:

- Produits responsables : liste de dix produits chimiques odorants ;
- Autres sources : liste de dix autres expositions susceptibles de générer des symptômes ;
- Symptômes : liste de dix catégories de symptômes classés par organe atteint ;
- Impact de la sensibilité aux odeurs sur la qualité de vie : liste de dix domaines de la vie susceptibles d’être altérés.

Les symptômes du SIOC sont divers et touchent différents organes : trouble de l’équilibre et de la coordination, trouble du langage, difficulté d’accommodation visuelle, déficit cognitif, dysesthésies, douleur au myocarde, problèmes et gênes cutanés, dyspnée pouvant s’apparenter à de l’asthme, tremblements musculaires involontaires, douleurs musculaires, diarrhées, fatigue, perte de sommeil, comportement agressif.

Il s'agit d'une maladie complexe qui se manifeste à la suite d'une exposition à divers contaminants environnementaux à des concentrations faibles^[10]. Ces contaminants sont principalement les produits chimiques xénobiotiques, les Composés Organiques Volatiles (COV), le rayonnement électromagnétique ou nucléaire, les aliments et boissons spécifiques, les allergènes microbiens et environnementaux. De nombreux mécanismes et symptômes décrits pour le SIOC s'appliquent pour l’Hypersensibilité Électromagnétique (EHS). Il semblerait que ces deux pathologies soient étroitement liées. L’une des facettes de l’intolérance environnementale idiopathique (IEI) selon la définition de l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS) étant le SIOC, l’autre étant l’EHS ^{[11][12]}.

Les taux de prévalence rapportés par des enquêtes de méthodologies très variées varient de 1 à 6 % :

- 1 à 6 % aux États-Unis ;
- 2,4 % au Canada ;
- 5 à 6 % à Londres ^[10].

Certains pays comme l'Allemagne, l'Autriche, le Canada, les États-Unis ont reconnu cette pathologie émergente, malgré le manque d’uniformité d’opinion dans la communauté scientifique. La France n’a pas reconnu cette pathologie.

I.2 CAUSES ET MECANISMES PROBABLES

Le mécanisme de sensibilisation neuronale est de nombreuses fois proposé dans la littérature ^{[13][14][15][16]}. Il y aurait une augmentation des taux d’oxyde nitrique (NO) et de peroxynitrite (ONOO). Ce cycle est nommé ‘NO, ONOO’, prononcé ‘no, oh no’ car c’est un cercle vicieux. On retrouve ce même mécanisme du cycle ‘NO, ONOO’ dans d’autres pathologies : la fatigue chronique, la fibromyalgie, la maladie de Parkinson, la maladie d’Alzheimer ^[17]. Ce mécanisme est proposé par Pall et al ^{[18][19]} et dans son livre de 2007 ^[20].

Plusieurs polluants environnementaux, dont les COV ^[21], induisent le processus de potentialisation à long terme (LTP). Ce processus se retrouve notamment au niveau de l’hippocampe, et joue un rôle capital dans l’apprentissage. Ce LTP activé, s’ensuit une activation des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA). Ces récepteurs activés entraînent une augmentation de NO et de ONOO. NO augmentant, cela va provoquer plusieurs mécanismes biochimiques qui vont renforcer le cercle vicieux :

- une augmentation du taux de superoxyde (responsable de l’hypoxie) ;

- une stimulation des neurotransmetteurs (glutamate) ce qui va induire une augmentation de l'activité des récepteurs NMDA ;
- une inhibition du cytochrome P450 et donc une diminution de la capacité de dégradation des solvants ;
- une stimulation d'un message rétrograde envoyé au LTP ; ce message rétrograde va induire :
 - une hyperactivité des récepteurs NMDA. De par cette hyperactivité, les réserves en ATP sont épuisées, les récepteurs deviennent alors hypersensibles à la stimulation ;
 - une réponse inflammatoire au niveau neuronal.

En plus de cette réponse inflammatoire, les COV et d'autres polluants, comme les pesticides, induisent la libération de cytokines inflammatoires

De plus, les COV et d'autres produits chimiques (pesticides, organophosphates, etc) provoquent une augmentation des récepteurs vanilloïde et les taux d'Induced No Synthase (iNOS) qui provoque l'augmentation de la production de NO ^[20].

ONOO augmentant, cela va provoquer plusieurs mécanismes biochimiques qui vont renforcer davantage le cercle vicieux :

- ONOO induit une production de NO. Cela épuise les stocks en ATP. Et donc entraîne une déplétion d'ATP ; s'ajoutant à la déplétion d'ATP induit par l'hyperactivité des récepteurs NMDA;
- cela augmente la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ^[22], ce qui permet un accès direct au Système Nerveux Central (SNC) aux produits toxiques.
- cela active les cytokines inflammatoires et donc renforce l'inflammation neuronale, entraînant à son tour une augmentation de NO (et donc de superoxyde (responsable de l'hypoxie)).

Ce cercle 'NO ONOO' diminue le métabolisme des produits chimiques et facilite une accessibilité accrue au SNC.

Une porte d'accès est également ouverte pour le Système Nerveux Périphérique (SNP). Les polluants environnementaux peuvent provoquer une augmentation de l'activité des récepteurs muscariniques. Ces récepteurs lient l'acétylcholine (ACh). L'ACh est un neurotransmetteur qui joue un rôle important dans le SNP et le SNC.

Au niveau du SNP, le NO provoque une inflammation neurogénique modulant les fibres nerveuses.

Voici les mécanismes probables au niveau olfactif :

Au niveau du mécanisme de l'olfaction, le professeur Pall pense que le système olfactif peut subir des changements au niveau de la sensibilité et ceci peut être dû aux changements du cycle NO/ONOO dans le système olfactif ^[20].

D'un point de vue anatomique, les COV se dissolvent dans la muqueuse qui tapisse la partie supérieure des fosses nasales. Ces molécules excitent les cils de cellules olfactives (dotés de récepteurs olfactifs) dont les axones se rassemblent pour former le nerf olfactif. Ces axones viennent traverser la lame criblée de l'os ethmoïde, pour rejoindre le bulbe olfactif. Le bulbe olfactif se trouve sous le cortex orbito-frontal et est donc en étroite relation avec sa partie inférieure. Le cortex orbito-frontal est activé lors de la réception d'informations provenant d'un mélange d'odeurs et est désactivé lors de la réception d'informations provenant d'une seule odeur chez les sujets normaux ^[23]. On retrouve une désactivation du cortex pré-frontal chez les personnes atteintes du SIOC ^{[24][25]}. Le cortex pré-frontal est en interconnexion intensive avec l'amygdale, l'hypothalamus, le mésencéphale ainsi qu'avec des fonctions cérébrales telles que les fonctions émotionnelles, viscérales, autonomes ^[26]. Du bulbe olfactif part le tractus olfactif latéral qui se dirige jusqu'au lobe temporal, pour se projeter dans le cortex olfactif primaire.

Chez les patients atteints du SIOC, on retrouve une activation du gyrus temporal inférieur gauche contrairement aux sujets « sains » [27]. Ce gyrus temporal inférieur gauche est largement connecté au cortex visuel, ce qui pourrait renforcer la compréhension des troubles d'association visuelle chez les personnes atteintes du SIOC [27]. Ce gyrus joue également un rôle clé dans les processus cognitifs [28]. Puis l'information est projetée vers une deuxième aire nommée le cortex olfactif secondaire. L'aire olfactive secondaire permet de donner des informations subjectives sur les informations olfactives telles que le jugement agréable/désagréable. L'activation de ce cortex olfactif secondaire serait réduit chez les personnes ayant un SIOC [29] [30] [31].

Le cortex olfactif primaire se compose lui-même de plusieurs cortex, à savoir : le cortex piriforme, le cortex periamygdalien et le cortex enthorinal.

-le cortex piriforme est impliqué dans la mémoire olfactive.

- le cortex periamygdalien relie le cortex olfactif primaire avec l'amygdale.

- le cortex enthorinal appartient lui-même à un autre cortex qui est le cortex rhinal.

Ainsi le cortex rhinal se compose du cortex enthorinal et du cortex perirhinal. Le cortex rhinal reçoit des informations des aires corticales associatives qui sont ensuite envoyées au cortex parahippocampique puis à l'hippocampe. Ainsi le cortex enthorinal et donc le cortex olfactif primaire ont un rôle dans les phénomènes mnésiques et dans les processus cognitifs [28].

Le thalamus et l'hypothalamus, qui font partie du système limbique et du cortex olfactif secondaire, reçoivent des afférences olfactives.

Ainsi le système limbique reçoit de façon directe et indirecte des informations olfactives. On retrouve une sensibilisation du système limbique chez les patients atteints du SIOC, les produits chimiques augmentant la sensibilité du système limbique. Chez les patients atteints de SIOC, on retrouve une hypervigilance de ce système qui conduit à des troubles du sommeil, à de la fatigue et à des déficits de l'attention [32].

II PROPOSITIONS DE MODIFICATION DE L'ENVIRONNEMENT DES PATIENTS

II .1. MODIFICATION DES HABITUDES AU DOMICILE

II.1.a ALIMENTATION ET BOISSONS

Rémy Slama [33] souligne que 'l'alimentation influence notre santé de différentes façons'. Au niveau de leur alimentation et de leur hydratation, nous proposons aux patients souffrant de SIOC d'aller consulter et de suivre les recommandations du site du Ministère des Solidarités et de la Santé [34]: 'd'augmenter le fait maison', 'd'aller vers des produits bio', 'd'augmenter ses rations de fruits et de légumes frais, de saison et locaux', 'de consommer du pain complet, les pâtes et le riz complets, des poissons gras et des poissons maigres, de l'huile de colza, de noix, d'olive'. Le résumé fait par Rémy Slama sur les recommandations alimentaires de l'Anses préconise de limiter les viandes hors volaille, la charcuterie, le sel et le sucre. Il explique que l'alimentation 'contient des antioxydants qui pourraient contrebalancer l'effet d'espèces oxydantes présentes dans notre environnement'. Il l'illustre par un essai randomisé qui a montré que la consommation de brocolis pourrait modifier le métabolisme du benzène et d'autres polluants atmosphériques en stimulant les enzymes de désintoxication.

Afin de limiter de nombreux contaminants alimentaires (les pesticides, les composés organochlorés, les perturbateurs endocriniens) nous conseillons aux patients de favoriser une alimentation biologique, locale, comme vu précédemment ; et/ou Nature et Progrès, le label Nature

et Progrès certifiant l'absence de produits chimiques. De surcroît, nous leur recommandons d'éviter les chips, les frites, les céréales, les toasts grillés, le café dans lequel on peut retrouver de l'acrylamide, composé cancérigène qui peut être produit lors de la cuisson à haute température ^[33]. Nous pouvons également leur suggérer de regarder le nutri-score des aliments, qui est un logo simple qui informe sur la qualité nutritionnelle des produits. De plus, nous leur proposons de limiter les aliments transformés et ultra-transformés et d'aller sur la page : <https://fr.openfoodfacts.org/nova> qui explique avec simplicité les 4 groupes à savoir :

- Groupe 1 - Aliments non transformés ou transformés minimalement
- Groupe 2 - Ingrédients culinaires transformés
- Groupe 3 - Aliments transformés
- Groupe 4 - Produits alimentaires et boissons ultra-transformés.

Les sodas font partie des produits ultra-transformés à éviter. 'Dans le cas du bisphénol A (BPA), une étude américaine a montré que les causes principales d'exposition à ce plastifiant sont les sodas, les aliments préparés à l'extérieur, les aliments en conserve' ^[35] ce qui renforce l'importance de proposer aux patients de limiter leur consommation.

Ainsi, en terme de boisson, nous pouvons proposer de remplacer les sodas par des jus de fruits de saison, bio, qu'ils peuvent se faire eux-mêmes. Par rapport à l'eau de boisson, il est difficile de leur proposer une solution sans polluant alors même que l'eau est vitale pour l'Homme. En effet, l'eau dans les contenants en plastique contient des phtalates, relargués par la matière plastique. L'eau dans des contenants en verre est onéreuse. L'eau du robinet peut contenir des métaux toxiques tels que l'arsenic, des pesticides, des résidus de médicaments issus des urines, de l'aluminium, du chlore. Le chlore peut agir avec la matière organique donnant naissance à de nombreuses substances toxiques. L'exposition à ces sous-produits peut survenir par ingestion d'eau mais aussi par contact cutané (bain, douche, vaisselle), par inhalation (bain, douche) ou encore dans une piscine. Cependant l'eau du robinet semble être la plus acceptable. Ainsi, hormis dans les périodes où les taux des polluants sont élevés, nous recommandons l'eau du robinet qui peut être conservée dans une bouteille en verre ou un bocal en porcelaine ^[33].

Nous pouvons également donner des conseils en nous appuyant sur les mesures clés proposées par Barbara Demeneix ^[35], à savoir : 'évittez de cuisiner dans des poêles non adhésives', 'ne chauffez pas au micro-ondes des contenants en plastique'.

II.1.b PRODUITS DU QUOTIDIEN ET AUTRES CONSEILS AU QUOTIDIEN

Nous pouvons conseiller aux patients de chercher la composition de divers produits qu'ils utilisent au quotidien tels que les lessives, déodorants, parfums d'intérieur, parfums corporels, produits ménagers, shampoings, savons. Nous conseillons qu'ils choisissent préférentiellement des produits qui ne contiennent pas les molécules qui sont soit des allergènes, des cancérigènes ou des perturbateurs endocriniens, avérés ou suspectés et qui créent des COV (Composés Organiques Volatiles). L'annexe liste certaines de ces molécules retrouvées dans la composition de nombreux produits du quotidien. Cette liste est loin d'être exhaustive. Nous pourrions progressivement l'augmenter mais il s'agit de ne pas donner aux patients trop d'informations en même temps afin que ce soit concrètement réalisable. Nous conseillons de privilégier une fois de plus les produits Nature et Progrès.

Les autres conseils que nous pourrions proposer sont :
- d'aérer régulièrement leur domicile. 'L'amélioration de l'isolation des domiciles , ...a pour effet de limiter l'aération et a tendance à concentrer les polluants ayant des sources intérieures' ^[33];

- d'éviter les sources de formaldéhyde cancérigène et très volatil (donc d'éviter l'utilisation de résines, d'adhésifs, de biocides, de cosmétiques non biologiques) ;
- d'enlever régulièrement la poussière de leur intérieur ;
- en règle générale, d'éviter tout COV (être attentif à l'étiquetage des peintures, des vernis, de certains revêtements, d'ameublement, des produits d'entretien).

II.2 MODIFICATION DES HABITUDES HORS DU DOMICILE

Afin de maintenir une activité physique quotidienne, nous pouvons proposer aux patients de marcher tous les jours en forêt. Les 'bains de forêt' semblent avoir de nombreux avantages sur la santé :

- Mao et al. ^[36] ont démontré qu'après de courtes périodes dans la nature, les mesures des concentrations de malondialdéhyde (MDA, manifestation du stress oxydant), de la production de cytokines, du cortisol sérique, des lymphocytes, ont diminué.
- Jia et al. ^[37] ont constaté une diminution des expressions de la perforine et du granzyme B accompagnée d'une diminution des niveaux de cytokines pro-inflammatoires et d'hormones de stress.
- Chun, Chang et Lee ^[38] ont étudié la Thérapie Forestière (TF) chez les patients chez qui ont été diagnostiqués dépression et anxiété (environ 60 à 80 % des participants), et stress oxydatif (environ 30 à 50 % des participants). Les résultats de cette étude ont indiqué que les scores ont été abaissés dans le groupe d'intervention post-FT par rapport au groupe témoin pour le Beck Depression Inventory (BDI), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D17) et Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI).
- La stimulation du cerveau varie dans les zones forestières et urbaines. En effet, l'activité dans les cortex préfrontaux des participants était significativement plus faible dans la zone forestière que celle des participants du groupe de la zone urbaine ^[39], ce qui suggère une forte corrélation entre les milieux naturels et l'activité du Système Nerveux Autonome (SNA).
- Morita et al. ^[40] ont étudié les effets de la marche en forêt sur les patients souffrant d'insomnie. Le résultat obtenu est l'amélioration des caractéristiques du sommeil (impact sur le temps de sommeil réel, les minutes immobiles, la profondeur de sommeil auto-évaluée et la qualité du sommeil, une diminution de l'anxiété).
- Une préférence ^{[41] [42] [43]} est accordée aux promenades en forêt par rapport aux promenades en milieu urbain, pour améliorer les états pathologiques, la détresse émotionnelle, la dépression chronique, les troubles du sommeil et la douleur.
- Plusieurs études ont mis en évidence une diminution du cortisol salivaire après les marches en forêt par rapport à la marche en milieux urbains ^{[44] [39]}
- Des études ^{[45] [46]} ont démontré des avantages cardiovasculaires des marches en forêt, par rapport à la marche en milieu urbain, quel que soit l'âge, le sexe, le milieu socio-économique, notamment par la mise en évidence de la baisse de la pression artérielle et du pouls.
- De plus, les bains de forêt, en tant que modalité de guérison et de restauration, peuvent soutenir le bien-être du clinicien et du patient tout en favorisant un sentiment de paix, de dignité et de confort. Ces idées sont soutenues par les processus curatifs de Watson ^[47], en particulier le processus huit : créer un environnement de guérison à tous les niveaux, par lequel l'intégralité, la beauté, le confort, la dignité et la paix sont potentialisés.

En plus de la pratique de la marche en forêt, nous pouvons proposer aux patients la méditation. En effet, la méditation permettrait :

- l'amélioration des fonctions cognitives ^[48],

- l'amélioration de l'attention ^[49],
- l'amélioration de la mémoire de travail ^[50],
- l'amélioration des capacités spatiales ^[51],
- des changements à long terme généralisés dans la connectivité structurelle ^[45], suggérant que la méditation pourrait induire une plasticité neuronale,
- l'augmentation de la connexion de l'hippocampe droit avec le reste du réseau cérébral ; signifiant que la topologie de la zone est modifiée de sorte que le rôle de cette zone est plus important au sein du réseau. Il a été observé que les méditants montrent un volume plus important ^[52] et une concentration de matière grise plus élevée ^[53] dans l'hippocampe droit.

Enfin, nous pourrions proposer la pratique d'une activité physique telle que le Qi Gong. En effet, le Qi Gong améliorerait la qualité de vie ^[54], la force et de la forme physique ^[55], il diminuerait l'insomnie ^[56], le stress ^[54], les symptômes de la fibromyalgie ^[57] et aurait des effets anti-dépressifs en activant le système nerveux parasympathique ^[58].

CONCLUSION

Ce mémoire a tenté de proposer une définition et l'étiologie du SIOC (Syndrome d'Intolérance aux Odeurs Chimiques), de proposer des modifications de l'environnement des patients souffrant de ce syndrome afin d'améliorer la gestion de leur pathologie. Ces modifications seules sont insuffisantes pour améliorer leur état de santé, elles sont à replacer au sein d'un protocole multidisciplinaire regroupant à la fois le suivi par le médecin traitant, un médecin des maladies professionnelles et environnementales et l'application d'un traitement médicamenteux, le suivi par un neurologue, un psychiatre des thérapies cognitivo-comportementales, par un médecin qui pratique l'hypnose, un nutritionniste, etc.

ANNEXE

Liste de molécules à éviter

- Butylphenyl methylproponal ^{[59][60]}
- Hydroxytoluène butylé (BHT) ^[61]
- Isothiazolinones ^[62]
- Benzophenone ^[63]
- Hydroxyanisole butylé (BHA) ^[64]
- Benzyl salicylate ^[65]

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Carson's R. Silent Spring. Book-of-the-Month Club ed. 1962.
- [2] Genuis SJ. Maladies liées à la sensibilité: pandémie croissante d'allergies, d'intolérances alimentaires et de sensibilité aux produits chimiques. *Sci. Total Environ.* 2010; 408 : 6047–6061.
- [3] Rossi S, Pitidis A. Multiple Chemical Sensitivity: Review of the State of the Art in Epidemiology, Diagnosis, and Future Perspectives. *J Occup Environ Med.* 2018 ; Feb;60(2):138-146.
- [4] Randolph TG. Human ecology and susceptibility to the chemical environment. *Ann Allergy* 1961; 19:518–540.
- [5] Cullen MR. The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup Med.* 1987 Oct-Dec;2(4):655–661.
- [6] Bartha L, Baumzweiger W, Buscher DS, et al. Multiple chemical sensitivity: a 1999 consensus. *Arch Environ Health* 1999 ; 54:147–149.
- [7] Rossi S and Pitidis A. Multiple Chemical Sensitivity : Review of the State of the Art in Epidemiology, Diagnosis, and Future Perspectives. *J Occupational and Environmental Medicine.* 2018;60(2) :138-146
- [8] Barnig C, Kopferschmitt MC, de Blay F. Syndrome d'hypersensibilité chimique multiple : physiopathologie et clinique : *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* . 2007 ;47 :250-252
- [9] Miller CS, Prihoda TJ. The Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicol Ind Health* 1999;15:370—85.
- [10] D. Dupasa,*, M.-A. Dagonneb Syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques (SIOC) : un diagnostic à ne pas manquer. *Épidémiologie, diagnostic, traitement Multiple chemical sensitivity: A diagnosis not to be missed* *Revue des Maladies Respiratoires.* 2013;30(2) p. 99-104.
- [11] Dupas D, Dagonne MA. *Revue des maladies respiratoires, revue générale.* Syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques (SIOC) : un diagnostic à ne pas manquer. 2013;30:99-104.
- [12] Stein Y, Udasin IG. Electromagnetic hypersensitivity (EHS, microwave syndrome) - Review of mechanisms *Environ Res.* 2020 ; Mar 30;186(109445).
- [13] Bell IR, Miller CS, Schwartz GE. An olfactory-limbic model of multiple chemical sensitivity syndrome: possible relationships to kindling and effective spectrum disorders. *Biol Psychiatry.* 1992 ; 32:218–242.
- [14] Bell IR, Schwartz GE, Baldwin CM, Hardin EE. Neural sensitization and physiological markers in multiple chemical sensitivity. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996 ; 24:S39–S47.
- [15] Bell IR, Szarek MJ, Dicensor DR, Baldwin CM, Schwartz GE, Bootzin RR. Patterns of waking EEG spectral power in chemically intolerant individuals during repeated chemical exposures. *Int J Neurosci.* 1999 ; 97:41–59.
- [16] Bell IR, Sorg BA. The Role of Neural Plasticity in Chemical Intolerance. *Ann NY Acad Sci.* 2001; v 933.
- [17] Enno FREYE--Acquired Mitochondriopathy--A new paradigm in western medicine explaining chronic diseases—Springer. 2012;p.37-38

- [18] Pall ML. Elevated peroxynitrite as the cause of chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses*. 2000 ; 54:115–125.
- [19] Pall ML. Cobalamin used in chronic fatigue syndrome therapy is a nitric oxide scavenger. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2011 ;8(2):39–44.
- [20] Pall ML *Explaining 'Unexplained Illnesses': Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, and Gulf War Syndrome 1st Edition*. 2007 ; p. 117 et p.6.
- [21] Prast H, Phillipu A. Nitric oxide as a modulator. *Prog neurobiol*. 2001 ; 64(1):51-68.
- [22] Belpomme D, Irigaray P. Electrohypersensitivity as a Newly Identified and Characterized Neurologic Pathological Disorder: How to Diagnose, Treat, and Prevent It. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar; 21(6): 1915
- [23] Boyle JA, Djordjevic J, Olsson MJ, Lundstrom JN, Jones-Gotman M. The human brain distinguishes between single odorants and binary mixtures. *Cereb Cortex*. 2009;19:66–71.
- [24] Arshamian A, Iannilli E, Gerber JC, Willander J, Persson J, Seo HS, et al. The functional neuroanatomy of odor evoked autobiographical memories cued by odors and words. *Neuropsychologia*. 2013;51: 123–31.
- [25] Azuma K, Uchiyama I, Takano H, Tanigawa M, Azuma M, Bamba I, et al. Changes in cerebral blood flow during olfactory stimulation in patients with multiple chemical sensitivity: a multi-channel near-infrared spectroscopic study. *PLoS One*. 2013;8:e80567.
- [26] Siddiqui SV, Chatterjee U, Kumar D, Siddiqui A, Goyal N. Neuropsychology of prefrontal cortex. *Indian J Psychiatr*. 2008;50: 202–8.
- [27] Catani M, Jones DK, Donato R, Ffytche DH. Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain*. 2003;126:2093–107.
- [28] Chan D, Fox NC, Scahill RI, Crum WR, Whitwell JL, Leschziner G, et al. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2001;49:433–42.
- [29] Rolls ET, Kringelbach ML, de Araujo IE. Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *Eur J Neurosci*. 2003;18:695–703.
- [30] Agostino Chiaravalloti & Marco Pagani & Alessandro Micarelli & Barbara Di Pietro & Giuseppe Genovesi & Marco Alessandrini & Orazio Schillaci Cortical activity during olfactory stimulation in multiple chemical sensitivity: a 18F-FDG PET/CT study *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:733–740.
- [31] Azuma K, Uchiyama I, Takano H, Tanigawa M, Azuma M, Bamba I, et al. Changes in cerebral blood flow during olfactory stimulation in patients with multiple chemical sensitivity: a multi-channel near-infrared spectroscopic study. *PLoS One*. 2013;8:e80567.
- [32] Pamard T. Hypersensibilité multiple chimique (MCS) syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques (SIOC) dû aux parfums: quelques éléments explicatifs et un cas clinique Mémoire Diplôme d'Université Pathologies Neuro-Fonctionnelles. Université de Bourgogne UFR pharmacie. 2012.
- [33] Slama R. Le mal du dehors, l'influence de l'environnement sur la santé. *Ed Quae-2017* ; p 265-299-301-303-305-306.

- [34] [site ministère] <https://solidarite-sante.gouv.fr/systeme-de-sante/priorite-prevention-rester-en-bonne-sante-et-medico-social/strategie-nationale-de-sante/priorite-prevention-rester-en-bonne-sante-tout-au-long-de-sa-vie11031/priorite-prevention-les-mesures-phares-detaillees/article/la-sante-par-l-alimentation>
- [35] Demeneix B. Cocktail toxique. Comment les perturbateurs endocriniens empoisonnent le cerveau. Ed. Odile Jacob, 2017 ; p 253-249-250.
- [36] Mao G.X., Lan X.G., Cao Y.B., Chen Z.M., He Z.H., Lv Y.D., Wang Y.Z., Hu X.L., Wang G.F., Yan J. Effects of short-term forest bathing on human health in a broad-leaved evergreen forest in Zhejiang Province, China. *Biomed. Environ. Sci.* 2012;25:317–324.
- [37] Jia B.B., Yang Z.X., Mao G.X., Lyu Y.D., Wen X.L., Xu W.H., Lyu X.L., Cao Y.B., Wang G.F. Health Effect of Forest Bathing Trip on Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Biomed. Environ. Sci.* 2016;29:212–218.
- [38] Chun M.H., Chang M.C., Lee S. The effects of forest therapy on depression and anxiety in patients with chronic stroke. *Int. J. Neurosci.* 2017;127:199–203.
- [39] Park B.-J., Tsunetsugu Y., Kasetani T., Hirano H., Kagawa T., Sato M., Miyazaki Y. Physiological effects of Shinrin-yoku (taking in the atmosphere of the forest)—Using salivary cortisol and cerebral activity as indicators. *J. Physiol. Anthropol.* 2007;26:123–128.
- [40] Morita E., Imai M., Okawa M., Miyaura T., Miyazaki S. A before and after comparison of the effects of forest walking on the sleep of a community-based sample of people with sleep complaints. *Biopsychosoc. Med.* 2011;5:13.
- [41] Williams F. This Is Your Brain on Nature. *Natl. Geogr.* 2016:229.
- [42] Kaplan R., Kaplan S. *The Experience of Nature: A Psychological Perspective.* Cambridge University Press; Cambridge, UK: 1989. [
- [43] Park B., Furuya K., Kasetani T., Takayama N., Kagawa T., Miyazaki Y. Relationship between psychological responses and physical environments in forest settings. *Landsc. Urban Plan.* 2011;102:24–32.
- [44] Bowler D.E., Buyung-Ali L.M., Knight T.M., Pullin A.S. A systematic review of evidence for the added benefits to health of exposure to natural environments. *BMC Public Health.* 2010;10:456.
- [45] Lee M., Lee J., Park B., Miyazaki Y. Interaction with indoor plants may reduce psychological and physiological stress by suppressing autonomic nervous system activity in young adults: A randomized crossover study. *J. Physiol. Anthropol.* 2015;34:21.
- [46] Ochiai H., Ikei H., Song C., Kobayashi M., Miura T., Kagawa T., Li Q., Kumeda S., Imai M., Miyazaki Y. Physiological and Psychological Effects of a Forest Therapy Program on Middle-Aged Females. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2015;12:15222–15232.
- [47] Watson J. Core Concepts of Jean Watson’s Theory of Human Caring/Caring Science. 2010 <https://www.watsoncaringscience.org/files/Cohort%206/watsons-theory-of-human-caring-core-concepts-and-evolution-to-caritas-processes-handout.pdf>.

- [48] Chiesa A., Calati R., Serretti A. Does mindfulness training improve cognitive abilities? A systematic review of neuropsychological findings. *Clinical Psychology Review*. 2011;31(3):449–464.
- [49] Lutz A., Slagter H. A., Dunne J. D., Davidson R. J. Attention regulation and monitoring in meditation. *Trends in Cognitive Sciences*. 2008;12(4):163–169.
- [50] Jha A. P., Stanley E. A., Kiyonaga A., Wong L., Gelfand L. Examining the protective effects of mindfulness training on working memory capacity and affective experience. *Emotion*. 2010;10(1):54–64.
- [51] Geng L., Zhang L., Zhang D. Improving spatial abilities through mindfulness: effects on the mental rotation task. *Consciousness and Cognition*. 2011;20(3):801–806.
- [52] Luders E., Toga A. W., Lepore N., Gaser C. The underlying anatomical correlates of long-term meditation: larger hippocampal and frontal volumes of gray matter. *NeuroImage*. 2009;45(3):672–678.
- [53] Hölzel B. K., Ott U., Gard T., et al. Investigation of mindfulness meditation practitioners with voxel-based morphometry. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2008;3(1):55–61.
- [54] Zou L, Sasaki JE, Wang H, et al. A systematic review and meta-analysis Baduanjin Qigong for health benefits: randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017;2017:4548706.
- [55] Mccaffrey R, Fowler NL. Qigong practice: a pathway to health and healing. *Holist Nurs Pract* 2003;17:110–16.
- [56] Zou L, Yeung A, Quan X, et al. A systematic review and meta-analysis of mindfulness-based (Baduanjin) exercise for alleviating musculoskeletal pain and improving sleep quality in people with chronic diseases. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15
- [57] Lauche R, Cramer H, Häuser W, et al. A systematic review and meta-analysis of qigong for the fibromyalgia syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:635182.
- [58] Wing Yan So W, Cai S, Yu Yau S, and Wing Hong Tsang H. The Neurophysiological and Psychological Mechanisms of Qigong as a Treatment for Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2019; 10: 820.
- [59] Larsen W. G. Allergic contact dermatitis to the fragrance material lilyal. *Contact Dermatitis* 1983 ;9, 158–159.
- [60] Usta J.; Hachem Y.; El-Rifai O.; Bou-Moughlabey Y.; Echtay K.; Griffiths D.; Nakkash-Chmairie H.; Makki R. F. Fragrance chemicals lilyal and lilyal decrease viability of HaCat cells' by increasing free radical production and lowering intracellular ATP level: protection by antioxidants. *Toxicol. In Vitro*. 2013; 27, 339–348.
- [61] Song W, Puttabyatappa M, Zeng L, Vazquez D, Pennathur S, Padmanabhan V. Developmental programming: Prenatal bisphenol A treatment disrupts mediators of placental function in sheep. *J. Chemosphere*.2019.125301.
- [62] Herman A, Aerts O, de Montjoye L, Tromme I, Goossens A, Baeck M. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Feb;33(2):267-276.

- [63] Chen TH, Hsieh CY, Ko FC, Cheng JO. Effect of the UV-filter benzophenone-3 on intra-colonial social behaviors of the false clown anemonefish (*Amphiprion ocellaris*). *Sci Total Environ*. 2018 Dec 10;644:1625-1629.
- [64] Pop A, Drugan T, Gutleb AC, Lupu D, Cherfan J, Loghin F, Kiss B. Estrogenic and anti-estrogenic activity of butylparaben, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene and propyl gallate and their binary mixtures on two estrogen responsive cell lines (T47D-Kbluc, MCF-7). *J Appl Toxicol*. 2018 Jul;38(7):944-957.
- [65] Jiménez-Díaz I, Molina-Molina JM, Zafra-Gómez A, Ballesteros O, Navalón A, Real M, Sáenz JM, Fernández MF, Olea N. Simultaneous determination of the UV-filters benzyl salicylate, phenyl salicylate, octyl salicylate, homosalate, 3-(4-methylbenzylidene) camphor and 3-benzylidene camphor in human placental tissue by LC-MS/MS. Assessment of their *in vitro* endocrine activity. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2013 Oct 1;936:80-7.