

UNIVERSITE DE BOURGOGNE

UFR PHARMACIE

FORMATION CONTINUE

ANNEE 2012

MISE À JOUR 2019

MEMOIRE

présenté

A LA FACULTE DE PHARMACIE DE DIJON

Pour l'obtention du Diplôme d'Université :

Pathologies Neuro-Fonctionnelles

de Tania Pamard

HYPERSENSIBILITE MULTIPLE CHIMIQUE (MCS)

SYNDROME D'INTOLERANCE AUX ODEURS CHIMIQUES (SIOC) DU AUX
PARFUMS : QUELQUES ELEMENTS EXPLICATIFS ET UN CAS CLINIQUE

REMERCIEMENTS

D'emblée, je tiens à remercier le Professeur Rapin et le Docteur Philippe Tournesac qui sont à l'origine de ce DU « Pathologies-Neuro-Fonctionnelles » qui m'a permis de comprendre le terrain individuel sur lequel se développent entre autres les maladies émergentes.

Je remercie également les Docteurs Jean-Louis Brunet et Alain Collomb d'avoir accepté de superviser et de corriger ces pages.

Je tiens également à remercier Madame G. Michelson et Madame G. Da Souza pour l'aide qu'elles m'ont apportée pour les traductions d'articles rédigés en anglais.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	1
SOMMAIRE	3
INTRODUCTION	4
CHIMIE DES PARFUMS : DE L'HISTOIRE A NOS JOURS	5
REGLEMENTATION ET LEGISLATION : UN EXEMPLE D'ACTION MENEES AUX ETATS-UNIS POUR DENONCER LE MESUSAGE DES PARFUMS	7
MCS :	
DEFINITION	9
MECANISMES D'ACTION AU NIVEAU OLFACTIF	12
MECANISMES D'ACTION AU NIVEAU BIOCHIMIQUE	16
SIGNES CLINIQUES DUS AUX PARFUMS	21
ANAMNESE D'UN CAS CLINIQUE	22
CONCLUSION	29
ANNEXES	30
ANNEXE 1	31
ANNEXE 2	34
ANNEXE 3	38
ANNEXE 4	39
ANNEXE 5	40
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	42

INTRODUCTION

Depuis les années 1990, les publications scientifiques au niveau international concernant la médecine environnementale font état de maladies émergentes dont le syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques (SIOC) qui lui-même fait partie du syndrome d'hypersensibilité multiple chimique (MCS).

Ce mémoire, basé sur un cas clinique, relate les différents symptômes liés à l'exposition de produits parfumés et de cosmétiques parfumés ou non et les conséquences qu'ils peuvent engendrer lorsqu'ils ne sont pas détectés et suivis à temps par les professionnels de la santé. Le cas clinique traite des parfums mais vue la définition de l'hypersensibilité multiple chimique, la patiente en question est également hypersensible à de nombreuses substances chimiques, mais arrive à les évincer de sa vie quotidienne ou à gérer sa pathologie grâce au réaménagement de son mode de vie, chose qui est difficilement réalisable dans notre monde occidental, en milieu urbain avec les parfums qui contiennent des composés organiques volatils (COV).

Bien qu'il y ait des signes identiques qui se retrouvent chez un grand nombre de patients atteints de MCS, cette pathologie peut prendre autant de formes que de malades et être très déroutant pour les cliniciens.

CHIMIE DES PARFUMS

Depuis l'antiquité jusqu'à la fin du XIX^{ème} siècle, ce sont les extractions par l'eau, la chaleur et les graisses des substances naturelles qui produisaient la centaine de parfums utilisés. Vers 1870, l'utilisation de l'alcool comme solvant des substances végétales et animales et la première synthèse chimique en 1868 par William Henry Perkin de la coumarine à partir d'aldéhyde salicylique et d'anhydride d'acide en présence d'une base faible, donnent naissance à la parfumerie de luxe qui aujourd'hui utilise plusieurs milliers de produits de synthèse. Le parfum "numéro 5" lancé par Chanel comportait encore de nombreux ingrédients naturels ; de nos jours, on retrouve à peine 5 % d'essence végétale naturelle dans les parfums et produits parfumés (1).

La chimie des composés organiques volatils (COV) utilisés en parfumerie est très complexe.

Néanmoins, on peut citer quelques grandes familles auxquelles elle appartient :

- les hydrocarbures qui constituent les terpènes, les sesquiterpènes ex. la bergamote, le patchouli.

- les alcools, dont les alcools gras, de C8 à C12 :

*les alcools sesquiterpéniques contenus dans les huiles essentielles, par ex., le vétyver, le santal.

*les alcools terpéniques, par ex., le linalol, le nérol, le géranol.

- Les alcools aromatiques : l'alcool cinnamique que l'on trouve dans les fleurs de jacinthe, les baumes et résines, l'alcool phényléthylique des fleurs de rose entre autres.

- les phénols et éthers de phénols, par ex., le paracrésol, le thymol, l'eugénol..

- les aldéhydes :

*aliphatiques de C8 à C12, par ex., le citral, le citronellal...

*aromatiques, par ex., l'aldéhyde benzoïque de l'amande amère, la vanilline de la vanille qui n'est autre que l'aldéhyde méthyl-pyrocatechique.

- les cétones :

*cycliques, par ex., la carvone.

*macrocycliques, par ex., le musc

- les lactones, par ex., l'ambrettolide, très tenace, interdite, le linalactone à l'odeur de noix de coco.

- les esters, très nombreuses et très répandues dans la nature dont l'acétate de benzyle, les valériانات, les caprylates.

- des composés nitrés dont les quinoléines du tabac (2).

En Annexe 1, voici la composition de la partie contenant les COV du parfum Calvin Klein, « Eternity » eau de parfum (3). L'analyse a été réalisée par les laboratoires Huber Research et elle a mis en évidence 800 composants différents (4) et (5).

En Annexe 2, celle de différents parfums actuellement commercialisés, publiés entre 2003 et 2004 par Greenpeace à la recherche de phtalates, de muscs polycycliques, de muscs nitrés et de muscs polycycliques (6). L'analyse a été réalisée par le laboratoire néerlandais indépendant TNO Environment, Energy and Process Innovation.

REGLEMENTATION ET LEGISLATION :
UN EXEMPLE D'ACTION MENEES AUX ETATS-UNIS POUR
DENONCER LE MESUSAGE DES PARFUMS

En France, la composition des produits parfumés est très incomplètement mentionnée sur les emballages et aucune précaution d'emploi n'y est inscrite. Ceci est dû au fait que d'une part, l'industrie de la parfumerie se cache derrière ses secrets de fabrication et d'autre part, les molécules utilisées dans l'industrie de la parfumerie le sont à des doses bien inférieures par rapport aux doses reconnues toxiques.

Aux Etats-Unis, depuis la fin des années 90, où l'hypersensibilité multiple chimique est reconnue comme une pathologie par les pouvoirs publics, des associations de malades telles que l'EHN (Environmental Health Network) se sont impliquées pour qu'il y ait plus de transparence et d'avertissements concernant l'étiquetage des parfums et leur méfait sur une partie de la population.

C'est avec le parfum « Eternity », eau de parfum de Calvin Klein qu'il a été rapporté le plus de problèmes de santé dans ce pays, comme des déclenchements de crises d'asthme, parfois fatales pour les enfants, des plaintes de personnes sur leur lieu de travail avec des gênes respiratoires et des effets sur le système nerveux central. En 1999, l'EHN a lancé des pétitions à la FDA (Food and Drug Administration) de Rockville dans l'état de Maryland, au service de la direction des étiquetages, pour que ce parfum soit étiqueté avec la mention « Précaution d'emploi ». La sécurité de ce produit n'est pas testée" (26).

D'autres Etats comme la Californie ont mené des actions similaires.

A ce jour, ce parfum n'a toujours pas d'étiquette avec ces précautions d'emploi.

En annexe 3, voici les résultats des laboratoires Anderson qui concluent aux déclenchements de nombreux signes neurotoxiques sur les souris qui inhalent les vapeurs de ces parfums, à savoir, tremblements, convulsions, perte d'équilibre, une diminution du débit de l'air expiré comme dans l'asthme. Également la déclaration en 2000 du Gouverneur de Floride, Jeff Bush , qui proclame la semaine de l'information de la sensibilité multiple chimique dans son Etat.

Le Docteur Michael M. Segal du Harvard Medical School pense qu'une petite partie des ingrédients de parfums sont des déclencheurs d'asthme mais leur liste n'étant pas déterminée, la population exposée ne peut se prémunir des effets néfastes de ces composés (27). En 2004, la même association se battait pour des exhausteurs de goût contenus dans les cigarettes.

Depuis juin 2011, un programme d'actions et depuis octobre 2011, une publication des recommandations ont vu le jour aux Etats-Unis : diverses recherches doivent porter sur les produits chimiques pendant 2 ans même à des doses faibles (28).

Sur 3000 produits chimiques utilisés dans l'industrie de la parfumerie, 884 sont dangereux pour la santé ; ils sont soit allergisants, soit déclencheurs de cancers (32).

En Europe, le 17 Février 2011, la Commission Européenne a décidé d'interdire dans les 5 ans à venir, 6 produits utilisés entre autres en parfumerie et cosmétiques dont 3 phtalates et le muscxylène (29).

Depuis 1995, l'Union Européenne a interdit le musc nitré Ambrette. Aux Pays-Bas, en 2003, une étude sur les substances chimiques dans l'eau de pluie a retrouvé dans 34 % des points de collecte d'eau le musc nitré, malgré son interdiction de production. Ceci démontre l'effet rémanent de ces molécules qui persistent dans l'environnement et qui s'accumulent dans la biosphère et la chaîne alimentaire (29).

MCS : SYNDROME D'HYPERSENSIBILITE MULTIPLE CHIMIQUE

DEFINITION

L'hypersensibilité multiple chimique est une affection chronique , touchant de nombreux organes, acquise après un contact avec des produits chimiques à des concentrations plus ou moins faibles , bien supportées par la plupart de la population générale ou bien après une forte exposition à des produits chimiques comme ce fut le cas dans la tragédie de Bhopal en Inde : produits d'entretien, pesticides, cosmétiques, parfums, peintures, encres, vernis, tabac, fumées, gaz d'échappements, solvants organiques, colles, matériaux de construction, goudrons, encens, mercure, chlore, en particulier l'odeur chlorée de l'eau du robinet, médicaments, meubles neufs, cuir, adoucissants de lessive etc. (8).

D'autres synonymes sont également utilisés pour définir cette affection : MCS (Multiple chemical sensitivity), terme anglo-saxon, largement utilisé en France, intolérance environnementale idiopathique, polytoxicosensibilité, maladie environnementale, intolérance multiple aux produits chimiques, perte de tolérance induite par les produits toxiques (TILT : toxicant-induced loss of tolerance). Les Anglo-Saxons parlent d'une manière inappropriée de sida chimique, syndrome d'allergie totale, etc.

C'est Theron G. Randolph, allergologue américain, qui en 1950 attire le premier l'attention sur l'hypersensibilité multiple chimique et fonde la « Society for Clinical Ecology » qui en 1985 devient l' « American Academy of Environmental Medicine ».

C'est le docteur Mark Cullen, épidémiologiste américain, qui en 1987, parle de « multiple chemical sensitivity » et lui donne son appellation définitive et définit sept critères de diagnostic.

En 1999, un consensus multidisciplinaire définit six critères cliniques majeurs, publiés dans le journal « Archives of Environmental Health » :

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 s'améliorent 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 (9).

Sept classes chimiques peuvent engendrer le MCS (10)

1 -la classe chimique des solvants organiques, les COV (Composés Organiques Volatils) qui sont contenus dans les parfums.

2-les pesticides : les organophosphorés et les carbamates.

3-les pesticides : les organochlorés comme le lindane et le chlordane.

4-les pesticides : la famille des pyréthriinoïdes de synthèse.

5-1e mercure contenu surtout dans les amalgames dentaires en France.

6-1'hydrogène sulfureux : le H₂S

7-1e monoxyde de carbone : le CO.

Le MCS n'est pas dû à une réaction allergique au sens immunologique du terme, même si les symptômes peuvent l'évoquer. Il n'y a à ce jour aucun marqueur biologique connu pour le diagnostiquer.

Le MCS est une affection exacerbée aux produits chimiques, une maladie émergente. Elle n'a rien à voir avec la psychiatrie, même si les patients qui en sont atteints, du fait de l'absence de traitement et de l'incompréhension des autres, souffrent physiquement et psychologiquement.

MCS : SYNDROME D'HYPERSENSIBILITE CHIMIQUE

MECANISME D'ACTION AU NIVEAU OLFACTIF

Pour qu'une molécule soit ressentie par le système olfactif, il faut plusieurs conditions. La solubilité dans l'eau de la molécule est indispensable, sa volatilité également, sa concentration doit être suffisante pour atteindre le bulbe olfactif et être reconnue et activer les centres intégrateurs situés dans le bulbe olfactif. Dans le règne animal, chaque molécule a son seuil de reconnaissance qui est différent selon l'espèce en question (11). Les molécules de parfums ont aussi un autre mécanisme pour pénétrer dans l'organisme ; grâce à leur liposolubilité, elles se lient aux lipides des membranes cellulaires, c'est le cas pour les assouplisseurs de textiles parfumés ou non.

Les parfums sont constitués de molécules organiques volatiles naturelles ou synthétiques, diluées dans des solvants organiques ; il est évident que le fait que ces molécules soient ressenties en tant que parfums ou pas par le bulbe olfactif ne change en rien au déclenchement des symptômes qui caractérisent l'hypersensibilité multiple chimique. Il est à noter que d'après le Professeur Pall, le système olfactif joue un rôle, mais pas essentiel dans le déclenchement de ces symptômes. Les pesticides, dans leur grande majorité, sont des molécules inodores et agissent surtout par leurs mécanismes neurotoxiques ; de la même manière, les COV agissent au niveau des récepteurs vanilloïdes. C'est la molécule « active » qui est responsable des troubles ressentis, qu'elle soit parfumée ou non. 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 (32).

Anatomiquement parlant, les molécules chimiques volatiles se dissolvent dans la muqueuse qui tapisse la partie supérieure des fosses nasales appelée tâche jaune, d'une superficie de 2 à 3 cm² qui possède des cellules appelées deutoneurones.

Ces molécules excitent les cils de plus de dix millions de cellules olfactives dont les axones se rassemblent pour former le nerf olfactif, première paire de nerfs crâniens sensoriels assez courts. Le nerf olfactif se projette sur le bulbe olfactif qui est de structure allongée et qui se trouve sous les hémisphères cérébraux. Celui-ci possède principalement des cellules appelées mitrales mais aussi des cellules à panaches et trois sortes d'interneurones. Il est, vue sa complexité, considérée comme un microcerveau (12).

Le bulbe olfactif est en relation également avec des structures non olfactives telles que le locus coeruleus et les noyaux du raphé. Son activité varie en fonction des états de vigilance.

Du bulbe olfactif, l'information olfactive est envoyée vers le cortex olfactif primaire situé dans le lobe temporal, par le tractus olfactif latéral. Ce cortex comprend lui-même plusieurs structures dont le cortex piriforme qui en est l'élément majeur. Celui-ci est impliqué dans la mémoire olfactive entre autres. Le cortex périamygdalien qui fait aussi partie du cortex olfactif primaire relie celui-ci à l'amygdale. L'hippocampe, avec le cortex entorhinal appartenant au cortex olfactif primaire jouent un rôle dans les phénomènes mnésiques. L'hippocampe et l'amygdale font partie du système limbique. Les produits chimiques augmentent la sensibilité du système limbique et chez les patients atteints de MCS, on retrouve une hypervigilance de ce système qui conduit à des troubles du sommeil et des déficits d'attention et de fatigue (7).

Le cortex olfactif primaire se projette sur une aire nommée cortex olfactif secondaire.

Le thalamus et l'hypothalamus reçoivent de nombreuses afférences olfactives.

Le système olfactif est relié directement ou indirectement au système limbique.

Ce système olfactif, décrit partiellement, est en interaction étroite avec une zone appelée ganglion de Gasser qui se trouve à la face antéro-supérieure du rocher dans le cerveau. Cette aire est très importante dans la perception des signaux chimiosensoriels et abrite le corps cellulaire des neurones qui innervent les vaisseaux sanguins cérébraux. Elle forme le système viscéral, dit trigémino-vasculaire où les influx nociceptifs naissent des structures intracrâniennes comme les méninges, les vaisseaux cérébraux et méningés. Elle est complémentaire du système somatique où les influx nociceptifs naissent des structures extra-crâniennes comme la peau, les muscles...

L'activation du système trigémino-vasculaire, c'est-à-dire, des neurones dont le corps cellulaire se trouve dans le ganglion de Gasser et qui innerve les vaisseaux cérébraux, déclenche des crises de migraine. Actuellement, une des hypothèses de ce déclenchement serait l'activation du système trigémino-vasculaire par l'intermédiaire du système parasympathique par le biais du noyau salivaire supérieur et le ganglion shénopalatin **(13)**.

Dans la muqueuse nasale se trouvent les récepteurs trigéminaux et c'est par leurs intermédiaires que sont véhiculées les sensations douloureuses, thermiques, etc. vers le système trigéminal qui lui, traite les sensations d'irritation chimique ou de picotements, mais aussi le chaud, le piquant. Lorsque les stimuli sont intenses et nocifs, le système trigéminal met en jeu des réflexes physiologiques qui limitent leur inspiration et leur inhalation tels que la diminution du rythme inspiratoire, la fermeture de la glotte et des narines mais aussi la vasoconstriction, la bradycardie **(14)**.

Très souvent les molécules chimiques gazeuses font intervenir conjointement le système olfactif et le système trigéminal.

La reconnaissance d'un parfum se fera par le couplage d'une ou plusieurs molécules odorantes à forme moléculaire particulière qui possèdent un grand nombre de conformations à température ambiante et qui agissent comme des stimuli aux protéines réceptrices qui se trouvent sur les millions de neurones olfactifs situés dans le système olfactif et qui aboutit à une différence de structure. Le nombre de protéines réceptrices dépend de la génétique. Ces millions de neurones convergent sur un millier de centres intégrateurs situés dans le bulbe olfactif. Donc, un seul neurone n'exprime qu'une seule protéine réceptrice et tous les neurones qui expriment la même protéine convergent vers un même centre intégrateur du bulbe olfactif et une odeur résulte de l'ensemble des centres intégrateurs que ce composé a pu activer grâce aux différentes conformations de ses molécules (11).

On voit ainsi que l'olfaction d'une substance peut être liée à des céphalées, au système nerveux parasympathique et à ses expressions, à un état de vigilance, à des facteurs génétiques ...

MCS : SYNDROME D'HYPERSENSIBILITE CHIMIQUE

MECANISME D'ACTION AU NIVEAU BIOCHIMIQUE

Au niveau cellulaire, chaque cellule possède des récepteurs aux molécules chimiques, appelés chémorécepteurs. Ils permettent de transformer le message de la présence de la molécule chimique en message intracellulaire. Soit la molécule s'attache sur la membrane cellulaire ce qui entraîne l'entrée de l'ion Ca^{++} , le plus souvent dans la cellule, et qui lui-même active des réactions dans la cellule, soit, les xénobiotiques activent des récepteurs métabotropes qui sont des protéines appartenant aux membranes cellulaires qui, stimulées par ces molécules vont activer des réactions en chaîne. Une même molécule peut activer ces deux sortes de récepteurs à des doses nanomoléculaires et sera suffisante pour déclencher des réactions en chaîne. Une dérégulation ou une altération au niveau de ces récepteurs ou des membranes cellulaires peut provoquer des hypersensibilités multiples chimiques (15).

Depuis la fin des années 90, un nouveau paradigme intervient dans le monde de la recherche médicale qui consiste à penser que les maladies telles que l'hypersensibilité multiple chimique, l'électrohypersensibilité aux ondes électromagnétiques, la fibromyalgie, le syndrome de fatigue chronique, le syndrome de stress post-traumatique, le syndrome de la guerre du Golfe et même des maladies neuro-dégénératives comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson auraient la même étiologie à savoir une mitochondriopathie acquise (16).

Dans la cellule, la fonction de la mitochondrie est multiple. Suivant la nature des cellules, on peut trouver jusqu'à 600 mitochondries par cellule pour celles du foie. Sa première fonction est la formation d'énergie sous forme d'ATP (Adénosine-Tri-Phosphate) par l'intermédiaire de divers complexes mitochondriaux et le cycle de Krebs.

La mitochondrie transforme les nutriments de la cellule en énergie par une phosphorylation oxydative. Une molécule de glucose peut donner 30 molécules d'ATP dont le taux chute avec le MCS.

La mitochondrie contrôle la synthèse des protéines de la cellule. Il est prouvé que c'est elle qui commande les grandes fonctions de la cellule et non le noyau. Si la mitochondrie est soumise à un stress prolongé par hypoxie ou par manque de nutriments ou par un empoisonnement dû aux métaux lourds ou par une exposition aux radicaux libres, ROS (Reactive Oxygen Species), elle peut produire de l'énergie par glycolyse en anaérobie ; si son activité tombe autour de 20%, le noyau lui envoie des messages chimiques et elle entre soit en apoptose soit dans un processus de prolifération cellulaire. Ces mécanismes sont hérités des bactéries unicellulaires qui depuis des millions d'années ont « inventé » des mécanismes de survie (17).

Une autre particularité des mitochondries est la production du gaz NO, le monoxyde d'azote, toujours, pour protéger la cellule des agressions extérieures comme les bactéries. Le NO est libéré par les cellules endothéliales, les macrophages, les hépatocytes et les neurones. Dans la cellule, il est synthétisé à partir de la L-arginine (qui lui-même dérive du glutamate, un acide aminé) et de l'oxygène par les différentes enzymes NOS (NO synthases), des hémoprotéines proches du cytochrome P450. Suivant son lieu de production, les fonctions biologiques du NO se répartissent entre signalisation ou cytotoxicité (25).

*Dans le système cardiovasculaire, si la bradykine, l'histamine... augmentent, la production de NO est activée par un influx de calcium. Il dilate les vaisseaux ce qui empêche les caillots sanguins de boucher les artères. Il régule la pression artérielle en évitant l'hypertension, voire l'abaisse, il est anti-aggrégant plaquettaire.

Mais lorsque sa production augmente dans les cellules, ses effets peuvent être délétères comme l'augmentation de l'inflammation par les cytokines, la diminution de l'ATP, il provoque des dégâts au niveau pulmonaire.

*Dans le système nerveux central, l'influx nerveux induit la libération de glutamate dans l'espace synaptique, celui-ci sera capté par les récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) du neurone post-synaptique. L'activité augmentée de ce récepteur NMDA débouche sur l'ouverture synaptique par mécanisme de potentialisation, qui est une faculté de ces neurones. Là, le NO intervient dans les processus d'apprentissage, de mémorisation... par activation du récepteur au glutamate. Par ailleurs, le cerveau étant mieux irrigué, sa vigilance s'accroît. En cas d'accumulation, le NO provoque la somnolence, la fatigue par diminution de l'ATP dans la cellule.

*Au niveau du système périphérique, il est le seul transmetteur gazeux connu à ce jour chez les mammifères. Le NO induit aussi une inflammation neurogénique. Il module les fibres nerveuses et participe à leur relaxation en libérant des neuropeptides vasodilatateurs.

*Au niveau du système immunitaire, ce sont les macrophages qui le sécrètent pour lutter contre les pathogènes ; ceux-ci par cascades de réactions activent entre autres le NF- kappaB en présence de cytokines tels que l'interféron gamma ou le TNF alpha, le tumor necrosis factor. Là, il règle l'apoptose et détruit les cellules cancéreuses. A ce niveau, on sait que les COV augmentent les cytokines inflammatoires, car ils augmentent le taux de iNOS (induced NO synthase) (20). Au niveau de l'immunité, les patients atteints de MCS ont plus de lymphocytes T Th2 que Th1.

*Le NO est très réactif vis-à-vis des composés radicalaires qu'il piège comme l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ et avec celui-ci, forme dans la mitochondrie l'anion

peroxynitrite ONOO-, puissant toxique oxydant mais non radicalaire dont 7% de sa production altère la fonction et la structure de divers protéines mitochondriales et augmente également la perméabilité de la barrière hémato-méningée, il est cytotoxique, neurotoxique, attaque les cellules rétinienne... **(18)**. Le NO forme aussi avec l'Oxygène et le H₂O₂, les RNS (Réactif Nitrogen Species) composés très oxydants **(25)**.

Tous ces composés formés dans la mitochondrie, tournent en un cercle vicieux appelé le cycle NO/ONOO-, cycle oxydatif, nitrosatif et inflammatoire (voir Annexe 4). Lorsque le cycle s'emballer et que l'organisme n'arrive plus à éliminer l'excès de NO et de ONOO-, s'en suit un déséquilibre entre vasoconstriction et vasodilatation, en particulier dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins auquel s'ajoute une réaction en chaîne de cycles secondaires à l'origine des symptômes divers et variés ressentis par les patients. En annexe 5, l'effet des COV, composés organiques volatils contenus dans les parfums, des pesticides organophosphorés et des insecticides à base de pyrèthres et des organochlorés sur la production des NO dans la cellule à travers les récepteurs au Glutamate NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) et le récepteur vanilloïde dont l'activité augmente en présence de COV et les autres voies **(21)**.

La détoxification des radicaux libres se fait dans la cellule surtout par le Coenzyme Q10 et le SOD (Super Oxyde Dismutase), enzyme Mn dépendant. En dehors de la cellule, elle se fait par d'autres SOD et l'enzyme sélénée GPx (Glutathion Peroxydase) **(19)**. Pour les xénobiotiques, le foie et les reins en détoxifient beaucoup. Le N-acétyltransférase (NAT) et le Glutathion -Stransférase sont deux enzymes qui détoxifient différentes molécules chimiques. Le formaldéhyde, un COV, est détoxifié par cette dernière alors que les gaz d'échappement le sont par la NAT. Ces enzymes sont sous la dépendance de gènes de détoxification et leur polymorphisme explique pourquoi

certaines personnes sont mieux armées que d'autres face aux produits chimiques (31).

Aussi, on sait que six gènes sont impliqués dans la métabolisation des pesticides.

Bien que l'électrohypersensibilité (EHS) ne soit pas le sujet de ce mémoire, nous ferons un parallèle au niveau olfactif et cellulaire entre le mercure qui peut déclencher un EHS et les parfums qui peuvent déclencher une hypersensibilité chimique multiple, car la bascule d'une des pathologies émergentes vers l'autre est courante.

Les amalgames dentaires qui contiennent en moyenne 1 gramme de Hg métallique, lipophile et volatile, libèrent de 10 à 20 µg Hg/jour sous forme de vapeurs de Hg⁰ qui sont absorbées au niveau de la muqueuse buccale, des sinus et des poumons. Ces vapeurs sont transportées par le nerf olfactif au niveau du cerveau où une oxydation enzymatique transforme le mercure en cation Hg⁺⁺, soluble dans les tissus et qui attaque les protéines (34). L'autopsie des professionnels de la dentisterie révèle de forts taux de Hg dans leur hypophyse et le cortex occipital. Ces accumulations de Hg causent des dégâts au niveau du système nerveux, tels que des tremblements caractéristiques dits mercuriels entre autres (35), (36).

Par ailleurs, les ondes électromagnétiques générées par les téléphones portables augmentent la libération du mercure des amalgames dentaires [361]. De même, le Hg et les ondes électromagnétiques favorisent dans la cellule la surproduction de NO et de radicaux libres [361]. Beaucoup de personnes intoxiquées au Hg sont aussi électrosensibles. On peut évidemment se poser la question de savoir si une intoxication au Hg ne favorise pas une EHS.

MCS : HYPERSENSIBILITE MULTIPLE CHIMIQUE

MCS : SIGNES CLINIQUES

Les réactions rencontrées par les malades atteints de MCS sont polysystémiques ; tous les organes peuvent être atteints et tout l'organisme en entier peut être atteint.

Les symptômes peuvent être les suivants lorsqu'on soumet les patients à ces produits toxiques :

*Au niveau du nez : démangeaisons et irritations de la muqueuse nasale, rhinite, nez bouché.

*Au niveau des yeux : douleurs des yeux, rougeur des yeux, blépharite, yeux secs ou larmoiement, vision trouble, difficulté à supporter la lumière.

*Au niveau des oreilles : oreilles bouchées, sinusite chronique ou aigüe.

*Au niveau de la gorge : irritations de la gorge.

*Au niveau de la peau : urticaire, démangeaisons, eczéma, rougeurs cutanées.

*Au niveau de l'appareil digestif : constipation, diarrhées, douleurs ou ballonnements abdominaux, nausées, vomissements, acidité gastrique.

*Au niveau du système cardiovasculaire : hypertension ou hypotension artérielle, pouls rapide ou irrégulier, troubles cardiaques.

*Au niveau respiratoire : toux, asthme ou respiration sibilante, irritation des bronches, bronchites à répétition, inflammations du larynx et de la trachée, douleurs ou oppression de la poitrine.

*Au niveau articulaire et musculaire : douleurs surtout au niveau des points caractéristiques de la fibromyalgie (points de Yunus), faiblesse des muscles, fatigue générale ou occasionnelle.

*Au niveau du système nerveux central : maux de tête, vertiges, manque d'équilibre et de coordination des mouvements, acouphènes, perte de mémoire, difficulté à se concentrer, convulsions, troubles de l'élocution, perte de connaissance, perte de la mobilité des bras et des jambes d'un côté, électrosensibilité.

*Au niveau du psychisme : dépression nerveuse, agitation, hyperactivité, troubles du sommeil, anxiété (23).

Le diagnostic et le traitement non spécifique du MCS ne faisant pas partie de ce mémoire, nous compléterons ces généralités au chapitre suivant par les différents signes cliniques dans un cas particulier.

ANAMNESE D'UN CAS CLINIQUE

L'histoire de Madame MC sera relatée d'une manière chronologique et en détails. De par sa famille paternelle, Mme MC a hérité d'un terrain spasmophile. Enfant, elle était hypersensible et émotive ; elle a souffert de tics comme son père.

Vers l'âge de 20 ans, elle a souvenir de gênes respiratoires sans déclenchement d'asthme lors de pulvérisations de bombes anti-moustiques et de produits de rénovation et de vernissage pour parquets vitrifiés.

Plus tard, dans les années 85, vers l'âge de 26 ans, après un choc psychologique, du jour au lendemain, elle ne peut ni se parfumer, ni se maquiller, ni même utiliser des crèmes de jour, de nuit... quelle que soit la marque essayée, aussi bien de grande parfumerie que de parapharmacie ou de grandes surfaces. Les parfums lui donnent la sensation d'étouffer, le reste des cosmétiques ne lui donnent aucun problème au niveau de la peau, mais dès qu'ils touchent directement ou par diffusion les muqueuses buccales, nasales ou palpébrales, ils déclenchent des brûlures et des picotements très désagréables. Les différents allergologues et médecins consultés lui prescrivent des antihistaminiques qui n'améliorent que très peu les symptômes et lui conseillent l'éviction de ces produits qui paraît difficile dans sa vie sociale. Les patch-tests donnent comme résultats des allergies cutanées plutôt insignifiantes à la lanoline et les prick-tests à la candidine.

Un malaise et un mal-être s'installent chez Madame MC qui n'est ni comprise par sa famille ni par le corps médical. Elle choisit de se taire et survit en jonglant avec les circonstances de la vie.

En Juin 1991, le phénomène d'hypersensibilité multiple chimique qui n'est connue de personne à l'époque en France s'exacerbe. Le simple fait de se doucher avec du vrai savon de Marseille lui donne des urticaires sur tout le corps ; elles régressent avec des antihistaminiques. Ceci dure pendant environ un mois ; parallèlement, le fait de se chausser lui provoque des "décharges électriques" sous la plante des pieds.

Le peu de choses que Mme MC raconte à son entourage la fait douter de sa santé mentale. Fin juin, une hypervigilance s'installe. S'en suivent insomnies, fatigue, malaises. Mme MC est paniquée et s'arrête de travailler et consulte beaucoup d'urgences d'hôpitaux parisiens Rothschild, Cochin où on lui trouve un souffle au cœur et on lui prescrit de la Natisédine, un anti-arythmique qu'elle ne prend pas, car elle sait qu'on ne la comprend pas. Saint-Louis, Saint-Cloud, Bichat feront partie de quelques hôpitaux visités. Lasse, lorsque l'Hôpital Ambroise Paré lui conseille d'aller voir un psychologue, elle accepte. Là, une psychologue l'écouter, lui conseille d'aller à l'hôpital Paul Guiraud qui dépend du secteur. Mme MC ne pouvant rester seule chez elle, accepte.

Du 3 Juillet au 18 Juillet 1991, s'en suit une première hospitalisation. Le peu que Mme MC raconte est prise pour de l'hystérie de conversion par le psychiatre. Alors qu'elle est obligée de s'allonger au troisième jour, car ses jambes tremblent, elle zigzague, les malaises sont à leur maximum, elle a l'impression que tout son sang descend très rapidement vers ses pieds et remonte très vite vers le haut de son corps. Elle interprétera que c'est la tension artérielle qui lui donne ces baisses et hausses de tension, car un infirmier la lui prend 2 fois par jour, une fois celle-ci est très basse 6/4, une fois très haute autour de 17/10. Aucun médicament n'est prescrit, une thérapie est mise en route ! Personne ne s'inquiète de rien. Elle remarque que le fait de se laver ses cheveux avec un shampoing très légèrement parfumé aggrave ses malaises.

Des céphalées s'installent, sa tête va éclater, mais aucun médicament ni même du paracétamol ne sera prescrit !

D'ailleurs, il lui est conseillé de sortir pour pouvoir poursuivre sa psychothérapie !

Des années plus tard, on diagnostiquera à Madame MC une arythmie de type QT long congénital au cœur après une syncope convulsivante. Certains médicaments qui sont également des produits chimiques augmentent cet espace en provoquant des tachycardies ventriculaires potentiellement mortelles.

Ceci explique les malaises qui étaient des microtachycardies ventriculaires et qui s'exacerbaient à chaque passage d'un produit parfumé qui lui est composé d'un mélange aussi de plusieurs produits chimiques. Dans ce cas, deux pathologies rares se sont croisées avec un emballement des mécanismes qui régulent les fonctions essentielles de l'organisme à savoir le système cardio-respiratoire et le système nerveux central et périphérique.

Sortie de cet hôpital, Mme MC se réfugie dans sa famille qui la croit malade imaginaire. Ses malaises continuent et même sa respiration s'accélère, se coupe et elle s'étouffe. Mme MC comprend qu'elle ne s'en sortira pas sans médicaments et se procure des antihistaminiques et de la Célestamine (Bétaméthasone) et commence à les avaler quand le besoin se fait sentir, de jour comme de nuit, c'est à dire parfois toutes les 20 minutes, parfois toutes les 2 heures. Environ six à sept jours sont nécessaires pour venir au bout de cet œdème de la glotte, mais très mal. Ses céphalées ne régressent pas, mais les malaises et l'œdème de la glotte s'arrêtent. Un œdème de Quinke aurait pu être visible mais là, rien ne se voit de l'extérieur. Les SOS médecins qui se déplacent à domicile ne comprennent rien à ce qu'elle raconte et lui prescrivent du paracétamol.

Ramenée chez elle, Mme MC a une tension artérielle pincée qui ne baisse pas et des céphalées atroces. Une amie l'amène en ambulance à l'Hôpital Saint-Joseph et les urgences, vu le tableau clinique, l'hospitalisent en médecine interne. S'en suit une deuxième hospitalisation du 27 Juillet 1991 au 4 Août 1991.

Des investigations sont entreprises, un scanner cérébral est négatif.

Au quatrième jour de cette hospitalisation, alors qu'elle est assise, Mme MC a des convulsions qui vont de sa tête à ses pieds, deux fois à droite et une fois à gauche. Immédiatement ses céphalées s'arrêtent, mais sa tête est « cotonneuse » ; elle a le souvenir de pouvoir lire mais ne pas comprendre ce qu'elle lit. Elle parle, mais elle a des problèmes de compréhension à la lecture.

Le diagnostic est une hypertension artérielle avec une hyperaldostéronisme (due aux corticoïdes). Un bêta-bloquant est prescrit comme traitement.

Sortie de là, chez elle, Mme MC perd ses facultés essentielles, d'abord sa main droite tremble à l'effort, puis elle perd sa sensibilité fine au niveau de la peau. Au troisième jour, son genou droit se plie et elle ne peut pas le relever complètement, mais partiellement puis le lendemain c'est le tour du genou gauche. La généraliste appelée pense à un syndrome extrapyramidal et l'envoie vers un neurologue à l'Hôpital Foch.

Du 8 Août 1991 au 17 Août 1991, s'en suivra une hospitalisation en service de neurologie. Le neurologue, vue l'heure, refuse un EEG et se renseignant sur le scanner négatif à l'hôpital Saint-Joseph, demande de mémoire des calculs simples d'addition et de soustraction à Mme MC-qui lui paraissent insurmontables- et décide de la mettre sous perfusion d'Anafranil (Clomipramine). De suite, des mouvements incoordonnés des bras et des jambes envahissent Mme MC. On lui répond que c'est normal.

Le lendemain matin, on descend Mme MC pour un EEG qui se passe très mal. Elle bouge sans arrêt. On la remonte en fauteuil roulant et huit blouses blanches l'attendent muettes, au seuil de sa chambre.

Toute la journée et la nuit, Mme MC aura une polydipsie et une polyurie, elle boit avec une main tremblotante. La nuit, une gélule de Tranxène 50 (clorazépate dipotassique) lui est administrée. Les mouvements incoordonnés cessent.

Mme MC dort très bien et ressent même la faim, n'ayant pas mangé de la journée. Au petit matin, elle se réveille, étonnée, se met debout, arrive à marcher même si ses mouvements sont un peu fragiles.

Plus étonnée encore, l'interne lui demande de courir et de faire demi-tour, ce qui est exécuté. Mme MC voit de nouveau la perfusion d'Anafranil s'approcher et la refuse catégoriquement. A partir de ce moment-là, une gélule de Tranxène 50 lui sera administrée 2 fois par jour et pendant 9 jours elle ne verra aucun médecin à son chevet.

Le 17 Juillet, le neurologue rentrant dans sa chambre lui dit que sa surveillance étant terminée, elle doit choisir entre sa sortie ou sa réintégration en service de psychiatrie dans le même hôpital. Mme MC ne se sentant pas capable de retravailler debout, pense qu'il vaut mieux gagner du temps et faute de choix, intègre le service proposé.

Du 18 Août 1991 au 4 Septembre 1991, s'en suit une quatrième hospitalisation où on lui administre du Prozac (fluoxétine), du Largactil (chlorpromazine), de l'Imovane (Zopiclone)... Le Prozac sera arrêté pour cause de toux, les neuroleptiques pour cause de symptômes extra-pyramidaux car ils la font zigzaguer. Elle ressort de ce service avec un diagnostic d'hystérie de conversion et une prescription de Tranxène et d'Imovane. Elle abandonne ce dernier médicament rapidement.

Le psychiatre qui la suit, pense qu'il faut qu'elle se reconstruise et l'incite à retravailler.

Le 13 Octobre 1991, Mme MC reprend le travail en station debout, avec un mi-temps thérapeutique.

Plus les jours passent, plus ses jambes tremblent à l'effort physique, elle s'essouffle, des douleurs apparaissent aux cervicales, ses muscles sont soit rigides soit l'inverse.

Une radiographie des cervicales montre une inversion de la courbure du rachis cervical, les douleurs au cou sont telles qu'une IRM mettra en évidence 2 hernies discales aux cervicales. De nouveau en arrêt maladie en janvier 1992, elle est licenciée. Madame MC est soulagée, car elle sait qu'elle ne peut assumer un travail en station debout.

Ces arrêts maladies dureront jusqu'au 2 juillet 1994. Chaque mois, Mme MC diminuera de 5 mg le Tranxène. A chaque baisse, sa tête subit un petit « tremblement de terre » pendant quelques jours jusqu'à stabilisation.

Le repos lui fait beaucoup de bien. Des tests de dégranulation des basophiles s'avèrent positifs avec les parfums qui lui donnent le plus de symptômes d'hypersensibilité.

Se trouvant enfin sans médicaments, elle consulte un neurologue à l'Hôpital Pitié-Salpêtrière qui, après une heure de consultation, l'hospitalise une semaine et malgré un scanner négatif, un discret syndrome pyramidal lui est diagnostiqué. De la Paroxétine 2 fois par semaine améliore beaucoup la vie de la patiente et lui donne une vie quasi normale. Elle change de branche professionnelle et recommence à retravailler. Il est à noter que par expérience, de faibles doses de médicaments d'antimigraineux comme les triptans, ou d'antidépresseurs de type IRS ou autres médicaments prescrits par le peu de médecins que nous avons dans notre pays qui s'intéressent au MCS et EHS, améliorent les symptômes des malades atteints de ces deux pathologies en empêchant l'emballement du système nerveux central et cardiaque.

Ce n'est qu'en 2004, en tapant sur Internet les mots allergie et parfum qu'elle réalise et comprend enfin qu'elle a souffert durant toutes ces années d'hypersensibilité multiple chimique, alors qu'elle pensait être seule au monde à souffrir d'une maladie sans nom et être un cas particulier au monde.

Il y a environ 3 ans, Mme MC ayant consulté le Professeur Belpomme qui lui a prescrit une scintigraphie cérébrale, a également été libérée d'une sensation de « port de casque » qu'elle présentait au niveau de sa tête. L'examen a montré un aspect discrètement hétérogène au niveau du cortex frontal primaire gauche du cerveau ainsi qu'une discrète hypofixation interfrontale gauche qui expliquent les troubles d'élocution dont Mme MC commençait à souffrir. Du Tanakan (extraits de Gingko Biloba) prescrit et par la suite une vérification par Electroscan ont montré une amélioration presque totale du problème. Ce symptôme fait partie avec la baisse de Vitamine D sanguin- également trouvée chez Mme MC- des troubles souvent rencontrés chez les malades atteints de MCS.

CONCLUSION

L'industrie utilise quelque 100.000 composés chimiques. Environ 12 à 15 % de la population signale des symptômes pouvant être rapportés à l'hypersensibilité multiple chimique (dont 3,5 % d'une façon très sévère qui les isolent de la société). 80% sont des femmes entre 30 et 50 ans. Les molécules chimiques s'accumulent dans les tissus adipeux, le sang, l'os, le lait maternel, le sperme, les ovaires. Les femmes ont dans leurs tissus, des taux plus élevés de produits chimiques que les hommes. Suivant des études faites au Canada, on retrouve dans les tissus, en moyenne 44 produits chimiques sur 88 testés dont 7 COV par personne. Le sang des nouveau-nés comportait 287 produits chimiques en 2005, ce chiffre est en baisse en 2009. En 1982, aux États-Unis, une étude menée sur le tissu adipeux a retrouvé 700 produits chimiques différents dans ce tissu (7).

Avec ces chiffres assez effrayants qui nous montrent que nous baignons dans les pays industrialisés, dans un environnement chimiquement pléthorique, il serait temps que la France, l'Union européenne reconnaissent l'hypersensibilité multiple chimique, d'autant plus qu'elle est classée par l'Organisation Mondiale de la Santé CIM-10 (classification internationale des maladies 10ème édition), Chapitre 10 : blessures et intoxication, à la rubrique T78-4. Les pays anglo-saxons, les États-Unis, le Canada, la Suisse, l'Italie, sont bien avancés dans la connaissance de cette pathologie (30). Cette maladie devrait être connue du corps médical dans son ensemble.

Il serait temps que nos pouvoirs publics bougent et reconnaissent ces malades qui une fois leur vie réaménagée, peuvent de nouveau travailler dans des conditions avec plus de sécurité et bénéficier de lois qui les protègent en ce qui concerne la qualité de l'air intérieur et extérieur plutôt que de coûter cher à la Sécurité Sociale par des arrêts - maladies, des hospitalisations, des prises de médicaments inadéquats.

ANNEXES

ANNEXE 1

Analysis Summary: *Eternity eau de parfum*
Huber Research (<http://www.huber-research.com/>)

Chemical	% of fragrance portion of formula	CAS#	Reference Material: You must register to access Aldrich MSDS information and then do a search for the chemical. Visit the web: Aldrich and Fisher are linked to those sites. EHN cannot print out that copyrighted information for you.
Ethanone, 1-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2,3,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)-	11.7	54464-57-2	A search of literature revealed very little available health or toxicology information. This compound is in common use in fragrances often at levels of 25%. (Perfumery: Practice and Principle)
Hydrocinnamaldehyde, p-tert-butyl- α -methyl-	11.6	80-54-6	Irritant. The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. This chemical is in the EPA inventory under TSCA. Label Precautions. TARGET ORGAN DATA PATERNAL EFFECTS (TESTES, EPIDIDYMIS, SPERM DUCT) (Aldrich)
Benzoic acid, 2-hydroxy-, phenylmethyl ester	11.1	118-58-1	Irritant. The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. (Aldrich) (Fisher)
Phthalic acid, diethyl ester	10.5	84-66-2	Irritant, CNS effects, may cause fetal effects. (Aldrich) (Fisher)
3-Buten-2-one, 4-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-	5.2	14901-07-6	Irritant, respiratory & skin sensitizer. The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. (Aldrich) (Fisher)
3-Cyclohexene-1-carboxaldehyde, 4-(4-hydroxy-4-methylpentyl)-	4.8	31906-04-4	
3-Cyclohexene-1-methanol, α , α , α ,4-trimethyl-	4.2	98-55-5	Irritant. The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. (Aldrich) (Fisher)
1,3-Benzodioxole-5-carboxaldehyde	4.0	120-57-0	Irritant, CNS effects. The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. (Aldrich) (Fisher)
Cyclopenta(g)-2-benzopyran, 1,3,4,6,7,8-hexadro-4,6,6,7,8-hexamethyl-	3.52	1222-05-5	
Cyclopentaneacetic acid, 3-oxo-2-pentyl-, methyl ester	3.25	24851-98-7	Irritant. The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. (Aldrich)
1,6-Octadien-3-ol, 3,7-dimethyl-, acetate	3.0	115-95-7	Irritant. The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. (Aldrich)
Benzoic acid, 2-hydroxy-, (3Z)-3-hexenyl ester	3.0	65405-77-8	Irritant. The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. May be harmful by inhalation, ingestion, skin absorption. Vapor or mist is irritating to the eyes, mucous membranes and upper respiratory tract. Causes skin irritation. (Aldrich)

Phenol, 2-methoxy-4-(2-propenyl) -	2.8	97-53-0	Irritant. The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. (Fisher) (Aldrich)
1,6-Nonadien-3-ol, 3,7-dimethyl-	2.4	10339-55-6	
6-Octen-1-ol, 3,7-dimethyl-	2.4	106-22-9	Severe irritant. The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. (Aldrich) (Fisher)
Oxacyclohexadecan-2-one	2.0	106-02-5	Irritant. The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. (Aldrich)
1,6-Octadien-3-ol, 3,7-dimethyl-	1.9	78-70-6	Irritant. The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. (Aldrich) (Fisher)
3-Buten-2-one, 4-(2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-yl)-	1.6	127-41-3	Irritant, skin & respiratory sensitizer. The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. (Aldrich)
Acetic acid, phenylmethyl ester	1.5	140-11-4	Toxic. May cause CNS effects, irritant, may cause cancer based upon animal studies. The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. (Aldrich) (Fisher)
2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl, acetate	1.0	105-87-3	The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. (Aldrich) (Fisher)
Octanol, -hydroxy-3,7-dimethyl-	.8	107-75-5	Irritant. The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. (Aldrich) (Fisher)
2-Buten-1-ol, 2-ethyl-4-(2,2,3-trimethyl-3-cyclopenten-1-yl)-	.7	28219-61-6	The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. (Fisher)
Benzeneethanol	.49	60-12-8	Toxic, harmful by all routes, readily absorbed via skin, CNS effects. (Aldrich)
1,3-Benzodioxole, 5-(diethoxymethyl)-	.32	40527-42-2	RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances)
1-Cyclohexene-1-butanol, 4-(diethoxymethyl)-.alpha., alpha.-dimethyl-	.21	115217-10-2	
2-Buten-1-one, 1-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-	.17	23726-92-3	
Benzaldehyde, 4-hydroxy-3-methoxy-	.15	121-33-5	Irritant. The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. (Aldrich) (Fisher)
Phenol, 2-methoxy-4-(1-propenyl)-	.15	97-54-1	Irritant. The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. (Aldrich)

Oxacycloheptadec-10-en-2-one	.13	28645-51-4	
2-Octanol, 8,8-diethoxy-2,6-dimethyl-	.12	7779-94-4	
2-Propen-1-ol, 3-phenyl-	.08	104-54-1	Irritant. The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. (Aldrich) (Fisher)
6-Octen-3-ol, 3,7-dimethyl-, acetate	.08	50373-60-9	
6-Octen-3-ol, 3,7-dimethyl-	.07	18479-51-1	
7-Octen-4-one, 2,6-dimethyl-	.07	1879-00-1	
Acetic acid, (cyclohexyloxy)-, 2-propenyl ester	.06	68901-15-5	
2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl-	.05	106-25-2	Irritant. The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. (Aldrich)
Phenol, 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-methyl-	.05	128-37-0	Irritant, cancer suspect agent, may cause reproductive/fetal effects. The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. (Aldrich) (Fisher)
Benzaldehyde, 4-methoxy-	.04	123-11-5	Irritant. The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. (Aldrich) (Fisher)
Benzenemethanol	.04	100-51-6	Irritant, skin sensitizer, CNS effect, harmful by all routes of exposure. (Aldrich) (Fisher)
1,3,6-Octatriene, 3,7-dimethyl-	.04	29714-87-2	The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. (Aldrich)
Benzoic acid, 2-hydroxy-, ethyl ester	.02	118-61-6	Irritant. The chemical, physical, and toxicological properties have not been thoroughly investigated. (Aldrich) (Fisher)

ANNEXE 2

Abréviations pour la recherche des phtalates:

DMP: DI-METHYL PHTALATE
DEP: DI-ETHYL PHTALATE
DIBP: DI-ISO-BUTYL PHTALATE
DBP: DI-N- BUTYL PHTALATE
BBP: BENZYL BUTYL PHTALATE
DCPH: DI-CYCLOHEXYL PHTALATE
DEHP: DI-(2-ETHYLHEXYL) PHTALATE
DOP: DI-N-OCTYL PHTALATE
DINP: DI-ISO-NONYL PHTALATE
DIDP: DI-ISO-DECYL-PHTALATE

Abréviation pour la recherche des muscs nitrés:

MA: MUSC AMBRETTE ; 2,6-DINITRO -3-METHOXY-4-T-BUTYL-TOLUENE
MK: MUSK KETONE ; 4,6-DINITRO-2-ACETYL-5-T-BUTYL-TOLUENE
MM: MUSK MOSKENE ; 4,6-DINITRO-1,1,3,3,5-PENTAMETHYL-INDANE
MT: MUSK TIBETENE ; 2,6-DINITRO-3,4,5-TRIMETHYL-1-T-BUTYL-BENZENE
MX: MUSKXYLENE ; 2,4,6-TRINITRO-5-T-BUTYL-XYLENE

Abréviation pour la recherche des muscs polycycliques:

DPMI: CASHMERON ; 6,7-DIHYDRO-1,1,2,3,3-PENTAMETHYL-4(5)-INDANONE
ADBI: CELESTOLIDE, CRY SOLIDE; 4-ACETYL-1,1-DIMETHYL-6-T-BUTYLDIHYDRO-
INDENE

HHCB: GALAXOLIDE, MUSK GX, ABBALIDE, MUSK 50, PEARLIDE 1,3,4,6,7,8-

HEXAHYDRO-4,6,6,7,8,8-HEXAMETHYLCYCLOPENTA-2-BENZOPYRAN

AHMI: PHANTOLIDE 5-ACETYL-1,1,3,4,4,6-HEXAMETHYL-INDANE

AHTN: TONALIDE, FIXOLIDE, TETRALIDE 7-ACETYL-1,1,3,4,4,6-HEXAMETHYL-1,2,3,4-
TETRAHYDRONAPHTALENE

ATTI: TRASEOLIDE 5-ACETYL-1,1,2,6-TETRAMETHYL-3-ISOPROPYL-INDANE

Abréviations pour la recherche des muscs macrocycliques:

MUSCONE: 3-METHYL-CYCLOPENTADECANONE

EXALTOLIDE: CYCLOPENTADECANOLIDE, PENTALIDE, THIBETOLIDE ; OXACYCLO
HEXADECAN-2-ONE

AMBRETTOLIDE: 2-OXACYCLO-HEPTADEC-8-EN-2-ONE

ETHYLENE BRASSILATE: ASTRATONE ; MUSK T; 1,4-DIOXACYCLOHEPTADECANE-5,
17-DIONE

CIVETONE: 2-9-CYCLOHEPTADECEN-1-ONE.

ANALYSE DES PHTHALATES (mg/kg)

PRODUIT	EDT/EDP	DMP	DEP	DIBP	DBP	BBP	DCHP	DEHP	DOP	DINP	DEHP	SOMME DES PHTHALATES MESURÉS
Adidas, Fiorai Dream	edt	0.3	1 301	5.8	<0.1	<0.1	<0.1	<1	<0.1	<1	<1	1307.1
Alqvimla, Agua Natural	edt	1.7	1 667	0.8	6.0	110	<0.1	<1	<0.1	<1	<1	1785.5
Armani, She	edp	1.3	1383	3.0	0.8	<0.1	<0.1	<1	<0.1	<1	<1	1388.1
Bogner, High Speed	edt	<0.1	<1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<1	<0.1	<1	37	37.1
Bulgari, Biv Notte pour Homme	edt	<0.1	3902	3.1	<0.1	<0.1	2.9	<1	<0.1	<1	<1	3908
Calvin Klein, CK One	edt	<1	1073	<1	<1	<1	<1	76	<1	<1	<1	1 149
Calvin Klein, Eternity for Men	edt	<0.1	8232	2.9	0.9	<0.1	<0.1	1.2	<0.1	<1	<1	8237
Calvin Klein, Eternity for Women	edt	<1	22299	38	14	<1	<1	88	<1	<1	<1	22439
Cartier, Le Baïser Du Dragon	edp	<0.1	4533	<0.1	<0.1	0.3	<0.1	<1	<0.1	26	<1	4559.3
Chanel, Chance	edt	<0.1	19	<0.1	2.1	0.9	<0.1	<1	<0.1	<1	<1	22
Chanel, No. 5	edp	<1	325	<1	<1	<1	<1	20	<1	<1	<1	345
Coty, Celine Dion	edt	1.7	4072	3.5	3.1	<0.1	<0.1	<1	<0.1	<1	10	4090.3
Dior, Poison	edt	<1	5675	33	14	<1	<1	167	<1	<1	<1	5889
Dior, Pure Poison	edp	<0.1	29	3.9	2.5	<0.1	<0.1	<1	<0.1	<1	<1	35.4
Etienne Aigner, Aigner In Leather	edt	0.8	1909	3.8	0.7	<0.1	<0.1	12	<0.1	<1	<1	1926.3
FCUK, Him	edt	<0.1	4.8	<0.1	1.1	<0.1	<0.1	<1	<0.1	<1	1.5	7.5
Fiorucci, Fiorucci Loves You	edt	<0.1	190	0.2	0.2	0.3	<0.1	<1	<0.1	<1	<1	2190.7
Gloria Vanderbilt, Vanderbilt	edt	<0.1	<1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<1	<0.1	<1	<1	*
Gucci, Envy Me	edt	<0.1	25	4.9	<0.1	<0.1	<0.1	2.3	<0.1	<1	<1	32.2
Hugo Boss, Boss in Motion	edt	1.9	2.3	1.7	0.1	<0.1	<0.1	<1	<0.1	<1	<1	6.0
Isabella Rossellini, My Manifesto	edp	0.6	1553	8.7	<0.1	<0.1	<0.1	<1	<0.1	<1	<1	1562.3
Jean-Paul Gaultier, Classique	edt	<1	785	<1	1	<1	<1	1	<1	<1	<1	787
Jean-Paul Gaultier, Le Mâle	edt	0.4	9884	<0.1	<0.1	1.0	<0.1	<1	<0.1	<1	<1	9885.4
Joop!, Nightflight	edt	<0.1	3988	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	1.7	<0.1	<1	<1	3989.9
Lancôme, Miracle So Magic	edp	<0.1	0.4	5.2	<0.1	<0.1	<0.1	<1	<0.1	<1	<1	5.6
Melvita, Iris Blue	edt	<0.1	11189	<0.1	0.7	77	<0.1	4.9	<0.1	<1	<1	11271.7
Mexx, Waterlove Man	edt	<0.1	18	<0.1	0.4	<0.1	<0.1	6.0	<0.1	<1	11	35.4
Naomi Campbell, Sunset	edt	1.1	1.2	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<1	<0.1	<1	2.1	4.5
Pacu Rabanne, XS Excess Pour Homme	edt	0.3	2822	4.9	0.2	<0.1	<0.1	7.5	<0.1	<1	<1	2834.9
Puma, Puma Jamaica Man	edt	<0.1	37	5.5	2.9	<0.1	<0.1	25	<0.1	<1	<1	70.4
Puma, Puma Woman	edt	<0.1	27	1.9	1.8	<0.1	<0.1	<1	<0.1	<1	<1	30.7
Ralph Lauren, Polo Blue	edt	1.2	5338	<0.1	0.2	<0.1	<0.1	<1	<0.1	<1	<1	5339.4
The Body Shop, White Musk	edp	2982	37	<0.1	<0.1	0.6	<0.1	<1	<0.1	<1	<1	3019.6
Tommy Hilfiger, True Star	edp	1.9	225	<0.1	0.2	<0.1	<0.1	<1	<0.1	<1	<1	227.1
Van Gils, Van Gils	edt	<0.1	5637	5.3	1.5	<0.1	<0.1	1.1	<0.1	<1	<1	5644.9
Yves Saint Laurent, Cinema	edp	0.7	102	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<1	<0.1	<1	<1	102.7

REP. 149 DE JANVIER 1997 - SAN 02 149 P. 1
 *Tous les phthalates mesurés en dessous de la limite de détection

ANALYSE DES MUSCS NITRÉS ET DES MUSCS POLYCYCLIQUES (ng/kg)

PRODUIT	EDT/EDP	ADB1	AHMI	ANTH	ATTI	DPMI	HHCB	MA	MK	MM	MT	MX	SOMME DES MUSCS NITRÉS ET POLYCYCLIQUES MESURÉS
Adidas, Floral Dream	edt	<0.1	<0.1	18	<0.1	3.3	73	<0.1	<0.1	<0.1	0.7	<0.1	95
Alquimia, Agua Natural	edt	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	0.4	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.5
Armani, She	edp	2.4	<0.1	53	<0.1	3.6	8972	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	9031
Bogner, High Speed	edt	<0.1	<0.1	0.3	<0.1	586	5.9	<0.1	0.7	<0.1	<0.1	0.1	595
Bulgari, Blv Noite pour Homme	edt	20	3.1	1751	<0.1	698	26350	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	28822.1
Calvin Klein, CK One	edt	10	---	1132	30	<0.5	2709	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	3881
Calvin Klein, Eternity for Men	edt	9.2	11	7273	<0.1	<0.1	19970	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	27263.2
Calvin Klein, Eternity for Women	edt	---	---	50	---	---	7992	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	8042
Cartier, Le Baiser Du Dragon	edp	50	<0.1	222	<0.1	<0.1	44776	<0.1	0.4	<0.1	<0.1	<0.1	45048.4
Chanel, Chance	edt	<0.1	<0.1	17	<0.1	<0.1	18	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	35
Chanel, No. 5	edp	---	---	3.2	---	---	73	<0.5	4592	<0.5	<0.5	2.2	4670.4
Coty, Celine Dion	edt	7.9	1.1	111	<0.1	164	18463	<0.1	<0.1	<0.1	1.1	<0.1	18748.1
Dior, Poison	edt	---	---	20	---	---	6248	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	6268
Dior, Pure Poison	edp	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	1.4	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.4	2
Etienne Aigner, Aigner In Leather	edt	<0.1	<0.1	32	0.1	232	20	<0.1	0.5	<0.1	<0.1	<0.1	284.6
FCUK, Him	edt	17	2.8	73	<0.1	278	19476	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	19846.8
Florucci, Florucci Loves You	edt	<0.1	<0.1	0.9	<0.1	<0.1	6.3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	7.4
Gloria Vanderbilt, Vanderbilt	edt	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.6	75	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	75.7
Gucci, Envy Me	edt	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	192	0.4	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	192.4
Hugo Boss, Boss In Motion	edt	<0.1	<0.1	1.3	<0.1	271	7.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	279.6
Isabella Rossellini, My Manifesto	edp	<0.1	<0.1	2.8	<0.1	2.0	9.0	<0.1	<0.1	<0.1	0.3	<0.1	14.1
Jean-Paul Gaultier, Classique	edt	21	---	60	<0.5	<0.5	4902	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	4983
Jean-Paul Gaultier, Le Mâle	edt	30	47	26200	512	<0.1	37644	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	64428
Joop!, Nightflight	edt	<0.1	<0.1	1.2	0.3	<0.1	8.8	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	10.5
Lancôme, Miracle So Magic	edp	<0.1	<0.1	0.7	<0.1	<0.1	2.0	<0.1	<0.1	<0.1	0.3	<0.1	3
Melitta, Iris Blue	edt	<0.1	<0.1	0.7	<0.1	<0.1	44	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	45
Mexx, Waterlove Man	edt	<0.1	<0.1	0.5	0.5	150	0.5	<0.1	<0.1	<0.1	0.4	0.1	151.8
Naomi Campbell, Sunset	edt	0.1	<0.1	0.4	<0.1	<0.1	1.3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	1.8
Paco Rabanne, XS Excess Pour Homme	edt	8.3	15	8507	1.7	170	0.8	<0.1	11	15	<0.1	15	8743.8
Puma, Puma Jamaica Man	edt	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1
Puma, Puma Woman	edt	<0.1	<0.1	1.2	<0.1	<0.1	1.4	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	2.6
Ralph Lauren, Polo Blue	edt	5.5	9.2	7827	<0.1	59	21054	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	28954.8
The Body Shop, White Musk	edp	133	28	16060	<0.1	<0.1	77848	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	94069
Tommy Hilfiger, True Star	edp	23	3.7	110	19	5.3	25630	<0.1	<0.1	<0.1	0.5	<0.1	25791.5
Van Gils, Van Gils	edt	17	7.4	383	<0.1	6.0	1627	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	2040.4
Yves Saint Laurent, Cinema	edp	8.3	2.0	88	<0.1	<0.1	17232	<0.1	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	17330.5

2017 - Eau de Toilette - Eau de Parfum
 PRODUIT NON ANALYSÉ POUR CETTE SUBSTANCE

ANALYSE DES MUSCS MACROCYCLIQUES

PRODUIT	MUSCONE	GIVETONE	AMBRETTOLIDE	EXALTOLE	ETHYLENE BRASSYLATE	MUSCONATE
Adidas, Feral Dream	n	n	n	n	n	n
Atqvimia, Agua Natural	n	n	n	n	n	n
Armani, She	n	n	n	o	o	n
Bogner, High Speed	n	n	o	o	o	n
Bvlgari, Bv Notte pour Homme	n	n	n	n	o	n
Calvin Klein, CK One	-	-	-	-	-	-
Calvin Klein, Eternity for Men	n	n	n	n	n	n
Calvin Klein, Eternity for Women	-	-	-	-	-	-
Cartier, Le Baiser Du Dragon	n	n	n	o	o	n
Chanel, Chance	n	n	n	n	o	n
Chanel, No. 5	-	-	-	-	-	-
Coty, Celine Dion	o	n	n	n	n	n
Dior, Poison	-	-	-	-	-	-
Dior, Pure Poison	n	n	n	o	o	n
Etienne Aigner, Aigner In Leather	n	o	o	n	n	n
FCUK, Hm	n	n	n	o	o	n
Fiorucci, Fiorucci Loves You	n	n	n	o	o	n
Gloria Vanderbilt, Vanderbilt	n	n	n	n	n	n
Gucci, Emy Me	n	n	n	n	o	n
Hugo Boss, Boss In Motion	n	n	o	o	o	o
Isabella Rossellini, My Manifesto	n	n	n	n	o	n
Jean-Paul Gaultier, Classique	-	-	-	-	-	-
Jean-Paul Gaultier, Le MÂle	n	n	n	n	n	n
Joop!, Nightflight	n	n	n	n	n	n
Lancôme, Miracle So Magic	n	n	n	o	o	n
Melvita, Iris Blue	n	n	n	n	n	n
Mexx, Waterlove Man	n	o	o	o	n	n
Naomi Campbell, Sunset	n	n	n	o	o	n
Paco Rabanne, XS Excess Pour Homme	n	o	n	n	n	n
Puma, Puma Jamaica Man	-	-	-	-	-	-
Puma, Puma Woman	-	-	-	-	-	-
Ralph Lauren, Polo Blue	n	n	n	o	n	n
The Body Shop, White Musk	n	n	n	n	o	n
Tommy Hilfiger, True Star	n	n	o	n	n	n
Van Gils, Van Gils	n	n	n	n	n	n
Yves Saint Laurent, Cinema	n	n	n	n	o	n

TABLEAU DES MUSCS POUR CETTE ANNEE
 Les données sont en % de la composition des produits

ANNEXE 3

Anderson Laboratories, Inc.

P. O. Box 323
773 Main Street
West Hartford, VT 05084
Tel 802-295-7344
www.andersonlaboratories.com

1120 '99 JUN -8 A9:33

June 3, 1999

Dockets Management Branch
FDA
Dept HHS
Rm 1-23
12420 Parklawn Dr.
Rockville MD 20857

Regarding Docket 99P-1340/CP 1 Petition concerning Clavin Klein's Eternity

We support the petition regarding a need for a hazard warning on "eau de parfum."

Our independent laboratory research demonstrated that several typical eau de parfum's have readily demonstrated toxic properties. When mice breathed these vapors, they developed a number of signs of neurotoxicity (tremors, loss of balance, twitching, abnormal repetitive movements, altered posture and gait, etc.); some were so severely damaged they died as a result of breathing these fragrance products. Mice also developed decreased expiratory airflow as if they were having an asthmatic attack while breathing the eau de parfum (these were normal mice just prior to their exposures to these fragrance products).

These findings are summarized in the enclosed scientific article "Acute toxic effects of fragrance products" (which was published in a peer-reviewed scientific journal). We also have documented these neurotoxic effects on a video tape which we could make available to you if you desire.

Julius Anderson, M.D. Ph.D.
Vice President, Anderson Laboratories.



99P-1340

C93



Job Bush
GOVERNOR OF THE STATE OF FLORIDA

Multiple Chemical Sensitivity Week

WHEREAS, Multiple Chemical Sensitivity (MCS) is a chronic condition for which there is no known cure; and

WHEREAS, MCS symptoms include chronic fatigue, muscle and joint pain, rashes, asthma, short-term memory loss, headaches and other respiratory and neurological problems; and

WHEREAS, MCS is recognized by the Americans with Disabilities Act, the Social Security Administration, U.S. Housing and Urban Development, U.S. Environmental Protection Agency and other governmental agencies and commissions;

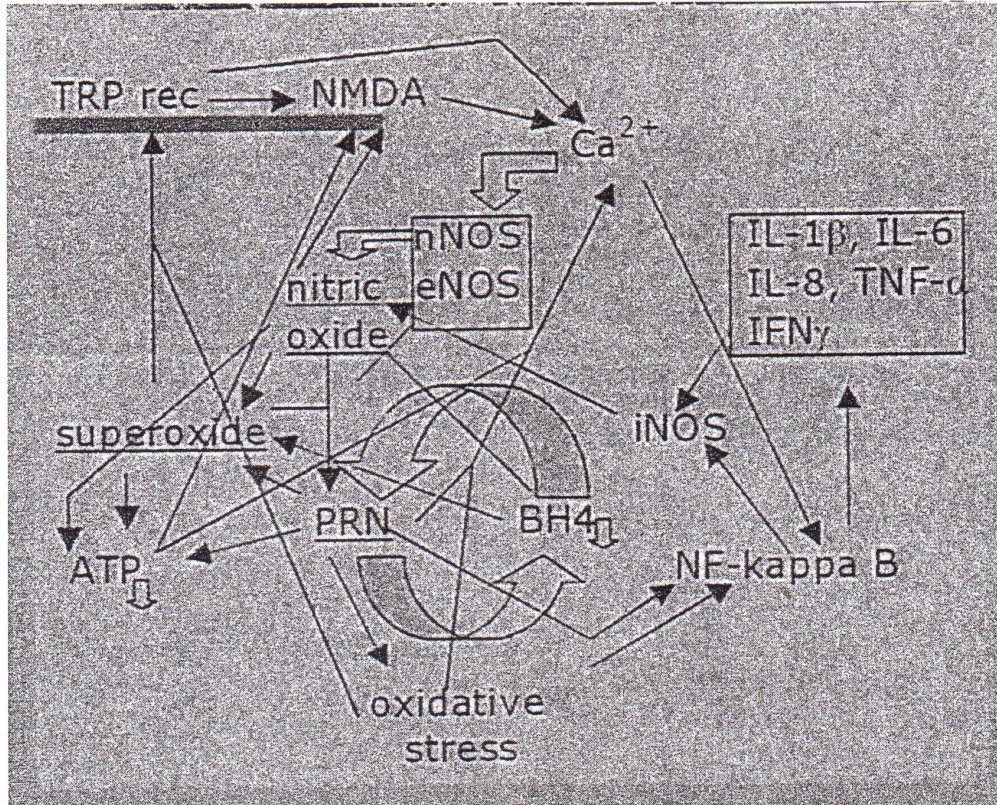
NOW, THEREFORE, I, Job Bush, Governor of the state of Florida, do hereby extend greetings and best wishes to all observing *Multiple Chemical Sensitivity Week*, May 7-13, 2002.



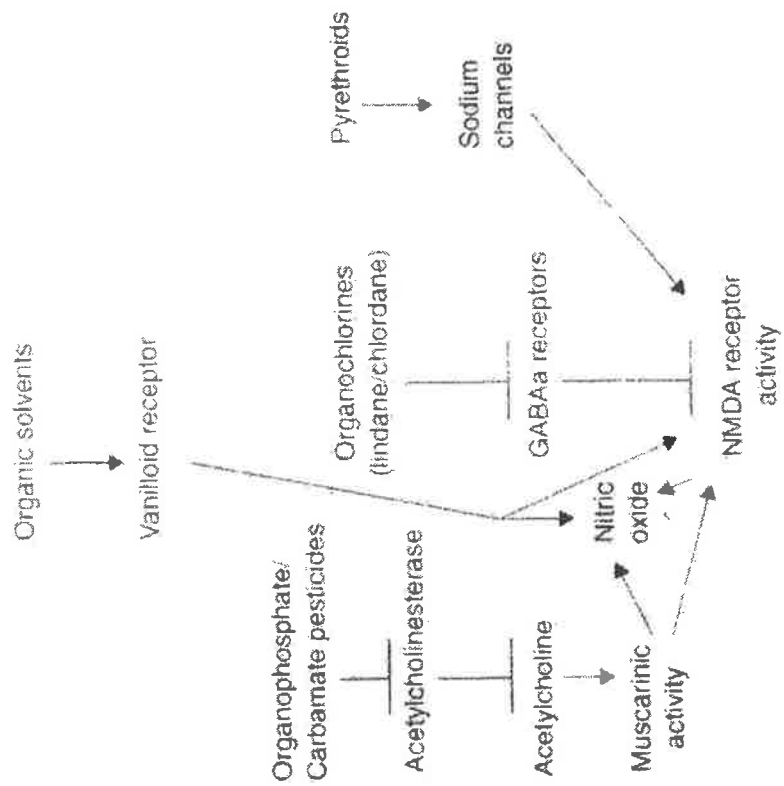
IN WITNESS WHEREOF, I
have hereunto set my hand
and caused the Great Seal of
the state of Florida to be affixed
at Tallahassee, the Capital, this
1st day of March in the year
of our Lord two thousand two.

Job Bush
GOVERNOR

ANNEXE 4



- TRP rec=Transient receptor potentiel vanilloid 1
- eNOS=Oxyde nitrique synthase endothéliale
- nNOS=NOS neuronale
- iNOS=NOS inducible
- NMDA=N-méthyl-D-aspartate
- ATP=Adénosine-tri-phosphate
- NF-kappa B= Facteur nucléaire kappa B
- IL= Interleukine
- TNF-alpha=Facteur de nécrose tumorale alpha
- IFN gamma= Interféron gamma
- PRN=Peroxynitrite
- BH4= Tétrahydrobioptérine



ANNEXE 5

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] : <http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doschim/decouv/parfums/index.html>
- [2] : ROUDNITSKA Edmond --Le parfum—Ed. Presses Universitaire de France, 1990, p. 43-44
- [3] : PITTS Connie – Get a Whiff of this – 1st book Library-- 2003-- p.21-23
- [4] : www.huberresearch.com.
- [5] : http://ohio.sierraclub.org/northeast/essays.asp?rl=es051112&DocID=n090708_7
- [6] : www.greenpeace.org/belgium/fr/system-templates/recherche/?ale=parfum%20%20scandale
- [7] : [www.aeha-quebec.ca/ma_wwd/Events/conferences/May 28 2011/Dr John Molot Atteinte Toxique 28 Mai 2011.ppt](http://www.aeha-quebec.ca/ma_wwd/Events/conferences/May%2028%202011/Dr%20John%20Molot%20Atteinte%20Toxique%2028%20Mai%202011.ppt)
- [8] : <http://www.em-consulte.com/article/60208/article/syndrome-d-hypersensibilite-chimique-multiple-phys>
<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsid=18660243>
- [9]: Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 47 (2007) 250-252
Syndrome d'hypersensibilité chimique multiple : physiopathologie et clinique
- [10] : Enno FREYE--Acquired Mitochondropathy--A new paradigm in western medecine explaining chronic diseases--Springer--p.116
- [11]: http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doschim/decouv/parfums/loupe_odeurs.htm
- [12]: "Physiopathologie de l'hypersensibilité intercritique aux odeurs dans la migraine".
<http://www-cml.univ-lyon1.fr/unite/equipe-00/Publications/DemarquayGenevieve-These.pdf>
p.35-36
- [13] : "Physiopathologie de l'hypersensibilité intercritique aux odeurs dans la migraine".
<http://www-cml.univ-lyon1.fr/unite/equipe-00/Publications/DemarquayGenevieve-These.pdf>
p.20

- [14]: "Physiopathologie de l'hypersensibilité intercritique aux odeurs dans la migraine".
<http://www-crnl.univ-lyon1.fr/unite/equipe-00/Publications/DemarquayGenevieve-These.pdf>
 p.38
- [15]: Dr TOURNESAC Philippe --«les récepteurs chimiques»--Santé intégrative, novembre /décembre 2012, no 30, p.45
- [16]: Enno FREYE--Acquired Mitochondropathy--A new paradigm in western medecine explaining chronic diseases--Springer--p.37-38
- [17]: Enno FREYE--Acquired Mitochondropathy--A new paradigm in western medecine explaining chronic diseases--Springer_p.13-16
- [18]: http://fr.wikipedia.org/wiki/Monoxyde_d'azote
- [19]: Enno FREYE--Acquired Mitochondropathy--A new paradigm in western medecine explaining chronic diseases--Springer-p.56
- [20]: Martin PALL-«Explaining «Unexplained Illness»--Edition HPP—p.117
- [21]: Martin PALL- «Explaining «Unexplained Illness»--Edition HPP—p.6
- [22]:Enno FREYE--Acquired Mitochondropathy--A new paradigm in western medecine explaining chronic diseases--Springer--p.28-35
- [23]: Dr.BOYER, Dr.HORVILLEUR -- Hypersensibilité multiple chimique , l'homéopathie pour se protéger des maladies provoquées par les produits chimiques qui nous entourent - Testez Editions -2011 – p.24-25
- [25] : http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/55/34/93/PDF/these_Marechal_Amendine_2007_CEA-iBiTecs.pdf.
 Amandine Marechal--Thèse: Etude du cycle cytotoxique des NO Synthèses Production et Activation du peroxy-nitrite--2011--p.13-17

- [26] : PITTS Connie – Get a Whiff of this – 1st book Library-- 2003-- p15-19
- [27]: PITTS Connie – Get a Whiff of this – 1st book Library-- 2003-- p.27-29
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/04/july04/070704/99p-1340-emc00546.txt>
- [28]: SOS MCS. Bulletin no23 /Mai 2012
- [29]:www.greenpeace.org/belgium/fr/system-templates/recherche/?ale=parfum%20%20scandale
- [30]: www.sosmcs.org
- [31]: <http://www.gdx.net/core/sample-reports/Detoxi-Genomics-Sample-Report.pdf>.
- [32]: Martin PALL-- «Explaining «Unexplained Illness»--Edition HPP—p.132-133
- [33]: Enoncé de politique sur les environnements exempts de toute odeurs.htm
<http://www.pfac-afpc.org/documents/what/scent-free-kit-feb-2006-f.pdf>
- [34] : [www.non-au-mercure-dentaire.org/ .../3.1.2_principales_formes_chimiq...](http://www.non-au-mercure-dentaire.org/.../3.1.2_principales_formes_chimiq...)
- [35] : www.non-au-mercure-dentaire.org/les-dossiers.php?article=195
- [36] : www.holodent.fr **amalgame** : (Gardner, RM, JF Nyland, IA Silva, AM Ventura, JM deSouza and EK Silbergeld. 2010. 1 Mortazavi SM et coll. Mercury release from dental amalgam restorations after magnetic resonance imaging and following mobile phone use. Pak J Biol Sci. 2008 Apr 15;11(8):1142-6)
- [37] : [PDF] **Laboratoire Physiologie et Génétique Moléculaire URAC 41**
www.fsac.ac.ma/rr_05_09/rapport/206-226.pdf (Les effets des ondes électromagnétiques sur la santé et l'impact du téléphone ... “Effects of oxidative and nitrosative stress on Tetrahymena pyriformis par analyse de l'ADN mitochondrial et microsatellite Ov 12» 4ème Congrès International ...)
- [38]: PDF] **Systeme nerveux - Département de santé environnementale et ...**
www.dsest.umontreal.ca/documents/33Chap27.pdf (de J Zayed - Cité 1 fois - Autres articles Joseph Zayed, Michel Panisset, Donna Mergler ... Les effets du mercure sur l'être humain ont été mis en évidence par un événement malheureusement célèbre..)