



Article de synthèse

John Molot*, Margaret Sears, Lynn Margaret Marshall et Riina I. Bray

Sensibilité neurologique aux expositions environnementales : mécanismes physiopathologiques dans la neurodégénération et la sensibilité chimique multiple

<https://doi.org/10.1515/reveh-2021-0043> Reçu le 6 avril 2021 ; accepté le 13 août 2021 ; publié en ligne le 16 septembre 2021

Résumé : L'Organisation mondiale de la santé considère la pollution atmosphérique comme l'un des cinq principaux risques de développement de maladies chroniques non transmissibles, avec le tabagisme, la consommation nocive d'alcool, les régimes alimentaires malsains et l'inactivité physique. Cette étude se concentre sur la manière dont les mécanismes de défense de l'hôte contre les expositions atmosphériques néfastes sont liés aux caractéristiques physiopathologiques probablement interdépendantes et superposées de la neurodégénérescence et de la sensibilité chimique multiple (SCM). Des expositions atmosphériques significatives à long terme peuvent contribuer au stress oxydatif, à l'inflammation systémique, à la régulation à la hausse et à la sensibilisation des récepteurs transitoires de la sous-famille des vanilloïdes 1 (TRPV1) et de la sous-famille des ankyrines 1 (TRPA1), avec des impacts sur les fonctions des nerfs olfactifs et trigémiques, et une éventuelle perte de masse cérébrale. Le potentiel de dysfonctionnement neurologique, y compris la diminution de la cognition, la douleur chronique et la sensibilisation centrale liées aux contaminants atmosphériques, peut être amplifié par des polymorphismes génétiques qui entraînent une détoxification moins efficace. L'apparition des troubles neurodégénératifs est subtile, avec une perte précoce de la masse cérébrale et une perte de l'odorat. L'apparition de la

SCM peut être graduelle à la suite d'une exposition à long terme à de faibles doses dans l'air, ou aiguë après une exposition reconnaissable. La régulation à la hausse des récepteurs polymodaux TRPV1 et TRPA1 chimiosensibles a été observée chez les patients atteints de neurodégénérescence et chez les personnes chimiosensibles souffrant d'asthme, de migraine et de SCM. Chez les personnes sensibles aux produits chimiques, ces récepteurs sont également sensibilisés, ce qui est défini comme une réduction du seuil et une augmentation de l'ampleur d'une réponse à une stimulation nocive. Il y a probablement des dommages au système olfactif dans la neurodégénération et une hypersensibilité du nerf trijumeau dans la SCM, avec des effets différents sur le traitement olfactif. Les associations entre les faibles niveaux de vitamine D et l'activité de la protéine kinase observées dans la neurodégénération n'ont pas été étudiées dans la SCM. Le tableau 2 présente un résumé de la neurodégénérescence et de la SCM, en comparant 16 caractéristiques génétiques, physiopathologiques et cliniques distinctes associées aux expositions à la pollution atmosphérique. Il y a un chevauchement important, ce qui suggère une comorbidité potentielle. Les données de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé indiquent un chevauchement entre la neurodégénérescence et la SCM ($p < 0,05$) qui suggère une comorbidité, mais l'étendue de la susceptibilité accrue à l'autre condition n'est pas établie. Néanmoins, les voies de développement de ces affections impliquent probablement les récepteurs TRPV1 et TRPA1, et on suppose donc que la manifestation de la neurodégénérescence et/ou de la SCM et peut-être la raison de la divergence peuvent être influencées par les polymorphismes de ces récepteurs, entre autres facteurs.

Mots clés : pollution atmosphérique ; sensibilité chimique multiple ; neurodégénérescence ; stress oxydatif ; canaux à potentiel de récepteur transitoire.

*Auteur correspondant : John Molot, Médecine familiale, Faculté de médecine de l'Université d'Ottawa, PO Box 35555, RPO York Mills Plaza, North York, ON, M2L 2Y4, Canada, E-mail : jmolot@rogers.com
Margaret Sears, Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa, Ottawa, ON, Canada
Lynn Margaret Marshall et Riina I. Bray, médecine familiale et communautaire, Université de Toronto, Toronto, ON, Canada.

Introduction

Tous les êtres humains sont régulièrement exposés à des milliers de substances chimiques présentes dans l'air que nous respirons, l'eau que nous buvons, les aliments que nous mangeons et les produits que nous achetons et utilisons [1, 2]. Nos expositions sont des mélanges omniprésents, complexes et dynamiques [3, 4]. Pour comprendre les nombreuses expositions potentielles qui affectent la santé tout au long de la vie, le concept d'exposome a été développé [5]. Avec la connaissance des effets bénéfiques et néfastes des expositions, l'exposome capture les risques cumulatifs, de la préconception à la mort, associés à de multiples expositions environnementales, y compris le microbiome, selon le génome et les caractéristiques épigénétiques d'une personne, et les réponses intracellulaires, métaboliques, inflammatoires et des voies de stress [6]. La voie d'exposition la plus courante aux substances toxiques est l'inhalation [7].

Tout système organique peut être affecté par l'absorption systémique et la réponse aux polluants. L'objectif de cette revue est de se concentrer sur les impacts biologiques potentiels de l'exposition à la pollution atmosphérique sur le système nerveux central (SNC), et en particulier de comparer et d'opposer la pathophysiologie de la neurodégénération et de la SCM.

Critères de recherche de l'analyse documentaire

Une recherche a été effectuée dans Pubmed/Medline à l'aide des termes « stress oxydatif », « inflammation systémique », « barrière hémato-encéphalique », TRPV1, TRPA1, régulation à la hausse, sensibilisation, « pollution atmosphérique », translocation, olfactif, trigéminal, « trouble du développement neurologique », neurodégénération, détoxification, « sensibilisation centrale », « sensibilité chimique multiple », « défi capsaïcine », et des termes connexes (voir Matériel supplémentaire - Glossaire), seuls et combinés. Les articles publiés entre 1991 et janvier 2021 ont été sélectionnés en fonction de l'objectif de cet examen. Nous avons également examiné les publications pertinentes trouvées sur le site Web de l'Organisation mondiale de la santé.

Exposition aux polluants atmosphériques

Divers polluants atmosphériques sont omniprésents dans les

environnements extérieurs et intérieurs.

Sources – extérieur

L'air extérieur urbain est contaminé par un mélange complexe de nombreux polluants, tels que les particules en suspension dans l'air (PM) et les gaz, notamment le monoxyde de carbone, les hydrocarbures polycycliques aromatiques, le dioxyde de soufre, les oxydes d'azote, l'ozone et les composés organiques volatils (COV) [8, 9].

La plupart des études montrant des risques accrus de développer des maladies chroniques avec la pollution de l'air extérieur prennent en compte les effets d'une exposition à long terme. De nombreuses études démontrent les effets néfastes sur la santé associés au fait de résider à proximité de grands axes routiers [10]. Il convient toutefois de noter que nous passons plus de 90 % de notre temps à l'intérieur [11], dont 70 % à la maison [12]. L'enveloppe du bâtiment de nos maisons et de nos lieux de travail peut réduire quelque peu nos expositions, mais nous restons tout de même exposés à la pollution de l'air extérieur lorsque nous sommes à l'intérieur [13]. En effet, environ 65 % des particules provenant de sources extérieures sont inhalées à l'intérieur des bâtiments [14].

Les PM proviennent de sources naturelles et anthropiques, et sont un mélange hétérogène de particules solides et liquides en suspension dans l'air, dont la concentration, la taille, la composition chimique et la surface varient [15-17]. Les PM sont classées en fonction de leur taille : les particules comprises entre 2,5 et 10 µm de diamètre (PM10) est définie comme « grossière » ; 2,5 µm ou plus petites (PM2,5) est « fine » ; et les PM <0,1 µm ou 100 nm sont définis comme « ultrafine » (UFP) ou nanoparticules [18]. Contrairement aux PM10 et PM2,5, les UFP ont une masse négligeable mais elles constituent le contributeur dominant au nombre total de particules dans l'air ambiant, généralement 80 à 90 % de toutes les particules [4, 19]. Les concentrations les plus élevées de UFP dans les zones urbaines sont observées à proximité du trafic, notamment lorsque les véhicules tournent au ralenti et accélèrent [20]. Il n'existe pas de seuil reconnu pour les effets sur la santé des PM2,5 extérieures, que l'exposition ait lieu à l'intérieur ou à l'extérieur, et il est prouvé que des effets néfastes sur la santé se produisent à des niveaux d'exposition courant [21].

Les particules en suspension dans l'air ont tendance à adsorber des substances nocives à leur surface, telles que des métaux lourds, des hydrocarbures polycycliques aromatiques et des composés organiques volatils et semi-volatils (COV et COVS) [22-26]. Les COV et les COVS s'équilibrent entre les états de vapeur et d'adsorption, les COVS étant plus prépondérants sur les particules. La répartition des COV sur les nanoparticules est moins étudiée [27], mais ils se

répartissent et s'adsorbent facilement sur les surfaces également, y compris sur et dans les PM irréguliers et poreux [28].

L'exposition peut également se produire à des radicaux libres exogènes et à des espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui sont formés à l'extérieur par des réactions photochimiques (entre NOx, monoxyde de carbone, formaldéhyde et COV) [29]. Les ROS sont liés aux particules [30, 31] et peuvent être transportés dans les bâtiments. Les ROS sont également générés dans l'environnement intérieur, où ils sont produits par l'interaction de l'ozone et des produits chimiques en suspension dans l'air, tels que les terpènes [32]. Les niveaux de ROS sur les particules dans l'environnement intérieur reflètent généralement les ROS sur les particules à l'extérieur [29].

Sources - à l'intérieur

Les concentrations totales de COV sont environ quatre fois plus élevées à l'intérieur que dans l'air extérieur, avec des concentrations de COV observées qui sont plus élevées sur les matériaux de construction dans les lieux neufs ou rénovés [13, 33]. D'autres sources intérieures courantes de COV sont les produits de nettoyage et de lessive, les désodorisants, les parfums et les odeurs de cuisson [34-36]. L'exposition intérieure aux COVS est également considérable et omniprésente, dont beaucoup sont des produits chimiques à fort volume de production utilisés dans les plastiques, les détergents, les muscs synthétiques, les produits antiparasitaires, les éléments de construction et l'ameublement (par exemple, les retardateurs de flamme et les antitaches) [37, 38].

Étant semi-volatils, les COVS se vaporisent et se recondensent continuellement, se redistribuant depuis leur source d'origine vers l'air intérieur et les surfaces intérieures, y compris les surfaces des particules en suspension dans l'air [39]. Les COVS inhalés sur des particules plus petites (par exemple, des nanoparticules) sont susceptibles de pénétrer plus profondément dans les voies respiratoires et de s'attarder et d'interagir plus longtemps avec les tissus en contact [40, 41].

En tant que gaz, la majeure partie des COV inhalés est immédiatement exhalée ; toutefois, la désorption des COV des particules maintiennent des concentrations élevées de COV à la surface des bronches et des alvéoles pendant une période prolongée [42]. Les COV émanant des particules peuvent diffuser de l'espace extracellulaire vers la membrane cellulaire et les cellules elles-mêmes [42]. Ainsi, les toxicités des PM sont magnifiées par le

transport et le rejet des COV et des COVS [42].

La charge de morbidité liée à la pollution de l'air semble être due aux effets combinés des expositions ambiantes intérieures et extérieures [8]. Voir le tableau 1.

Toxicodynamie

La pollution atmosphérique est désormais reconnue comme un cinquième facteur de risque majeur de développement de maladies non transmissibles par l'Organisation mondiale de la santé, rejoignant le tabagisme, l'usage nocif de l'alcool, les régimes alimentaires malsains et l'inactivité physique [47, 48]. Le consensus scientifique continue de s'établir sur le fait que les polluants inhalés induisent un stress oxydatif [49], qui se produit lorsque les systèmes de détoxification cellulaires ou de l'organisme sont surchargés ou déficients [50]. Le stress oxydatif est un phénomène causé par un déséquilibre entre la production d'oxydants et antioxydants conduisant à une accumulation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et d'autres radicaux libres dans les cellules et les tissus [10]. Elle provoque des dommages moléculaires aux cellules en raison de modifications défavorables des composants cellulaires, tels que les lipides, les protéines et l'ADN [51], ce qui peut finalement conduire à de nombreuses maladies chroniques [52].

Les études examinant les effets de l'exposition à la pollution atmosphérique sur des cultures cellulaires, des modèles animaux et des patients humains démontrent à plusieurs reprises des modifications du stress oxydatif et des marqueurs inflammatoires [53-55]. Des taux circulants élevés de biomarqueurs inflammatoires définissent l'inflammation systémique [56]. Le stress oxydatif et l'inflammation systémique sont étroitement liés [57], et tous deux jouent des rôles clés dans la médiation des effets dangereux des facteurs de stress environnementaux [58]. Il a été démontré à plusieurs reprises que le stress oxydatif se produit lors d'expositions à un large éventail de polluants omniprésents à l'intérieur et à l'extérieur [59-63], y compris les PM ; en particulier les UFP provenant du grand trafic [64], les photocopieurs ou les imprimantes laser utilisés sur le lieu de travail [65], et même les sous-produits formés par les effets de l'ozone sur la poussière domestique [66]. Les COV peuvent induire un stress oxydatif à des niveaux généralement présents dans l'air intérieur [67-70]. Le stress oxydatif a été démontré chez des personnes se plaignant de la mauvaise qualité de l'air intérieur associée au "syndrome des bâtiments malsains" [71-73].

Tableau 1 : Sources communes de polluants de l'air ambiant.

Polluants atmosphériques	Air extérieur	Air intérieur
Particules, PM	Combustion de fossiles, formant des gouttelettes liquides ou des solides dans l'atmosphère.	La cuisson à haute température, en particulier la viande, les activités de combustion (y compris les réchauds à gaz, la combustion de bougies, l'utilisation de cheminées, l'utilisation de chauffages d'appoint non ventilés ou de chauffages au kérosène, la consommation de cigarettes et de cannabis, et la combustion domestique de combustibles solides).
Ozone troposphérique (O ₃)	Réactions chimiques entre les oxydes d'azote (NOx) et les composés organiques volatils (COV) en présence de la lumière du soleil.	Certains purificateurs d'air intérieur, photocopieurs et imprimantes.
Dioxyde de soufre (SO ₂)	La combustion de combustibles fossiles contenant du soufre dans les centrales électriques et autres installations industrielles, ainsi que par des machines lourdes.	En grande partie de sources extérieures.
Dioxyde d'azote (NO ₂).	Brûler des combustibles fossiles à haute température.	La combustion domestique de combustibles solides.
Monoxyde de carbone (CO)	Combustion incomplète des combustibles fossiles.	Fumée de tabac, cuisinières à gaz, combustion domestique de combustibles solides.
Composés organiques volatils (COV)	Les gaz d'échappement parfumés des sèche-linge et l'air intérieur des villes. Combustibles fossiles, émissions industrielles, revêtement d'asphalte.	Parfums, produits parfumés (soins personnels, "désodorisants", produits de nettoyage et de lessive, désinfectants), vêtements nettoyés à sec, matériaux de construction, fumées du garage attenant.
Composés organiques semi-volatils (COVS)	Pesticides, fumées de pavage, carburant diesel.	Tapis, textiles, électronique, meubles, matériaux de construction, produits de nettoyage, produits de soins personnels, cosmétiques, pesticides.
Hydrocarbures polycycliques aromatiques (HAP)	Présence naturelle dans les produits pétrochimiques lourds et l'asphalte. Les processus thermiques et industriels tels que la combustion incomplète du charbon (cokéfaction), du pétrole, des déchets. La combustion du tabac ou du cannabis et la carbonisation de la viande.	Brûler du tabac ou du cannabis et faire griller de la viande.
Aldéhydes, par exemple formaldéhyde	Non significatif.	Réactions de l'ozone avec les terpènes, la fumée de cigarette et de cannabis et la vape, les peintures fraîches, les vernis et les finis à plancher.
Microbes	Non significatif.	Bâtiments endommagés par l'eau : moisissures, bactéries et très petits arthropodes tels que les acariens.
Agents antimicrobiens	Désinfectants (y compris les produits chimiques pour piscines) et pesticides.	Produits de nettoyage et de désinfection, et pesticides.

Adapté de US Centers for Disease Control and Prevention [44] ; Mannan M et al. Indoor Air Quality in Buildings : A Comprehensive Review of the Factors Influencing Air Pollution in Residential and Commercial Structures [45] ; Lucattini L. et al. A review of semi-volatile organic compounds (SVOCs) in the indoor environment : occurrence in consumer products, indoor air and dust [46]

Le cerveau est particulièrement vulnérable au stress oxydatif car il a des besoins naturellement élevés en oxygène et est riche en acides gras polyinsaturés, qui sont facilement oxydés [74]. Le stress oxydatif à long terme est un élément clé des mécanismes de neurotoxicité et joue un rôle causal dans une série de pathologies cérébrales [75]. Des examens systématiques et des méta-analyses ont établi de fortes associations entre les expositions à la pollution atmosphérique et la neurodégénérescence [76, 77].

Mécanismes de défense de l'hôte

L'organisme utilise de nombreux mécanismes et réponses pour se défendre contre les substances étrangères, les micro-organismes, les virus, les toxines et les cellules vivantes non compatibles [78]. La défense contre les polluants atmosphériques est un facteur si important dans la prévention des conditions chroniques, complexes et liées à l'environnement que, pour les besoins de cet article, nous passons en revue les mécanismes de cette défense. Ceux-ci comprennent les défenses des voies respiratoires, la barrière hémato-encéphalique, la famille des récepteurs à potentiel transitoire et les systèmes de détoxification.

Défenses des voies respiratoires

Une grande partie des PM inhalées sera éliminée par la clairance mucociliaire dans les voies aériennes supérieures ou par les macrophages, qui résident principalement dans les régions alvéolaires [79]. Les cellules épithéliales forment également une barrière avec des jonctions serrées, qui régulent le mouvement paracellulaire des ions et des macromolécules [80]. Les composants de la pollution atmosphérique, tels que l'ozone et les particules, peuvent perturber l'intégrité des jonctions serrées [81]. Les particules ou leurs composants peuvent atteindre les cellules sous-jacentes et exercer des effets, notamment un stress oxydatif et une inflammation [82-84].

Les plus pertinentes sont les UFP qui, en raison de leur petite taille, sont mieux à même de pénétrer dans les cellules et d'exercer des effets toxiques [85-88]. La géométrie veut que les particules plus petites aient une surface proportionnellement plus grande, et cette plus grande surface de contact pour le transfert des substances toxiques magnifie leur toxicité potentielle [89, 90]. Certaines UFP peuvent encore être absorbées par les poumons vers la circulation sanguine [91], et potentiellement pénétrer la barrière hémato-encéphalique (BHE). En outre, certains atteignent directement le cerveau par transport trans-synaptique neuronal (translocation) [92-94]. Ces neurones naissent dans l'épithélium olfactif, traversent le crâne et aboutissent finalement dans le bulbe olfactif. La translocation permet aux UFP de contourner la BHE et d'accéder au cerveau directement par la muqueuse olfactive nasale, en migrant via le nerf olfactif, pour atteindre le bulbe olfactif et au-delà [94-99].

Une fois que les UFP ont atteint le cerveau, ils peuvent migrer et se déposer dans des régions plus distales, provoquant des dommages et des perturbations fonctionnelles et morphologiques, notamment dans l'hippocampe, le corps calleux et le cortex olfactif [100-102]. De multiples effets indésirables peuvent être observés, notamment l'inflammation,

le stress oxydatif et la neurodégénération [100, 103, 104].

Barrière hémato-encéphalique

La BHE est une structure complexe qui régule et contrôle la diffusion et le transport des substances dans le cerveau [105]. La barrière fait référence aux propriétés uniques des vaisseaux sanguins capillaires qui vascularisent le SNC, qui comprennent des jonctions serrées, un taux de pinocytose beaucoup plus faible et une absence de fenestrations intracellulaires [106]. Elle est essentielle pour protéger le cerveau des déchets métaboliques, des toxines et des xénobiotiques [107]. Les xénobiotiques sont définis comme des molécules qui ne sont pas naturellement produites par un organisme ou dont on s'attend à ce qu'elles soient présentes dans un organisme, notamment les polluants environnementaux, les médicaments, les additifs alimentaires, les pesticides et les métabolites d'origine microbienne [108].

Lorsqu'on examine les effets des particules et des polluants inhalés sur le SNC, une question fondamentale est de savoir s'ils atteignent le cerveau. Malgré l'étanchéité de la BHE, il a été démontré que certaines particules véhiculées par le sang peuvent transloquer à travers une BHE intacte [109]. Plus important encore, l'exposition aux particules peut également endommager la BHE [92, 110-114], ce qui augmente le potentiel d'exposition du SNC aux xénobiotiques circulants. Les altérations des propriétés de la BHE sont reconnues comme une composante significative des mécanismes physiopathologiques et de la progression de différentes maladies dégénératives, notamment les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique et autres [107, 115].

Famille des récepteurs à potentiel transitoire (TRP)

Les récepteurs à potentiel transitoire (TRP) constituent un groupe de canaux ioniques uniques et polymodaux largement exprimés dans le système nerveux [116]. Ils fonctionnent comme des capteurs cellulaires et peuvent détecter un large éventail de stimuli physiques potentiellement dangereux, tels que la température et le stress mécanique ou osmotique. De manière plus pertinente, ils répondent à des stimuli biochimiques, notamment les médiateurs de l'inflammation et du stress oxydatif [117-120]. En particulier, ils sont fondamentalement impliqués dans la physiologie moléculaire de la perception chimique [121]. Cet article se concentre sur deux récepteurs TRP particuliers : la sous-famille vanilloïde 1 (TRPV1) et la sous-famille ankyrine 1 (TRPA1).

Dans des conditions physiologiques normales, l'activité régulée de TRPV1 contribue à de nombreuses fonctions neuronales de base, notamment le potentiel de la membrane de repos, la libération de neurotransmetteurs, la plasticité synaptique et la fonction mitochondriale, et favorise divers processus, comme la résistance au stress oxydatif [122]. Le récepteur TRPA1 joue un rôle crucial en tant que récepteur sensoriel dans plusieurs processus physiologiques et

physiopathologiques, tels que la sensation de douleur et l'inflammation [123].

Ces deux canaux fonctionnent comme des récepteurs chimiosensoriels. Le canal TRPV1 détecte les polluants environnementaux et est activé par divers composés volatils courants, tels que le m-xylène, le toluène, le styrène, le benzène, l'éthylbenzène, l'acétone, l'éther diéthylique, l'hexane, l'heptane, le cyclohexane et le formaldéhyde [124-126], ainsi que par la pollution par les particules [127, 128].

Le canal TRPA1 est fortement activé par une multitude de substances chimiques environnementales, notamment les isocyanates, les métaux lourds, les agents oxydants, le styrène, le naphthalène, le formaldéhyde, la fumée de tabac et de nombreux autres COV [127, 129, 130]. Ce récepteur est le canal chimiosensoriel le plus largement connu. À ce jour, plus de 130 produits chimiques différents ont été identifiés comme activateurs des récepteurs TRPA1 [131].

Ces récepteurs sont fortement exprimés dans les terminaisons nerveuses olfactives et trigéminales, qui s'étendent sur quelques microns de la surface de l'épithélium nasal, juste en dessous des jonctions serrées, donnant ainsi aux stimuli chimiques liposolubles un accès presque direct [132, 133]. Ils sont également exprimés dans le cerveau, y compris dans des zones telles que les neurones dopaminergiques de la substantia nigra, les neurones pyramidaux de l'hippocampe, l'hypothalamus, le locus coeruleus et le cortex [123, 134].

De multiples études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que les deux types de récepteurs peuvent être activés par la pollution atmosphérique [135-137], le stress oxydatif [138-141] et l'inflammation systémique [142-146]. Lorsque l'inflammation est induite, une réponse systémique de l'organisme est nécessaire pour rediriger les combustibles riches en énergie vers le système immunitaire activé [147]. Les fibres des nerfs sensoriels afférents primaires sont activés pour informer le SNC de l'inflammation périphérique. Les récepteurs TRPV1 et TRPA1 jouent des rôles importants à la fois dans l'initiation et le maintien de l'activation de la réponse immunitaire systémique [117].

Les récepteurs TRPA1 et TRPV1 sont largement co-localisés. Alors que 30% des neurones TRPV1-positifs co-expriment TRPA1, les neurones TRPA1-positifs co-expriment TRPV1 dans 97% des cas [148]. Les propriétés fonctionnelles, et donc les rôles pathophysiologiques, des récepteurs TRPA1 sont régulés par leur co-expression quasi universelle avec TRPV1 [131]. TRPV1 et TRPA1 fonctionnent ensemble [134, 149], et leur co-expression entraîne des profils d'activation uniques qui peuvent être distincts de ceux des cellules exprimant uniquement TRPA1 ou TRPV1 [150]. Conjointement, ils modulent la sensibilité, et ils peuvent se sensibiliser mutuellement [151, 152]. Par exemple, la sensibilisation des récepteurs TRPA1 par des expositions répétées à de faibles doses d'acroléine peut accroître la sensibilisation des récepteurs TRPV1 à son agoniste bien connu, la capsaïcine [203]. En fait, la sensibilisation de chacun de ces récepteurs dépend de leur co-expression mutuelle [153, 154]. Lorsqu'ils sont activés simultanément, l'effet peut être synergique [155].

Il est particulièrement intéressant de noter que l'activation répétée et chronique des récepteurs TRPA1 et TRPV1 peut entraîner une régulation positive et une sensibilisation [140, 141, 156-160]. Dans le présent travail, le terme "régulation positive" désigne un plus grand nombre ou une plus grande densité de récepteurs à la surface des cellules et leur activité, ce qui peut entraîner une réponse cellulaire plus forte à une substance activatrice [161]. La sensibilisation implique une hyperexcitabilité des récepteurs et la perception d'une entrée comme étant nocive, même si elle provient d'un stimulus normal, ou même sous-seuil, généralement inoffensif [162].

La sensibilisation comprend un seuil d'activation abaissé et une augmentation du potentiel d'action (envoi d'un signal le long d'un neurone) lors de la stimulation. Les récepteurs TRP peuvent être sensibilisés à la suite de stimuli nocifs répétitifs ou d'une inflammation [162]. Cela peut être lié au fait que TRPV1 et TRPA1 peuvent former des unités complexes (TRPA1V1) en neurones sensoriels, appelés hétérotétramères, qui ont des propriétés distinctes de celles des canaux individuels [149]. Lorsque des cellules coexprimant ces canaux sont confrontées à des produits chimiques, l'hétérotétramère TRPA1V1 est plus souvent activé que le TRPA1 ou le TRPV1 seul [150]. En d'autres termes, plus le stress oxydatif et l'inflammation systémique sont importants, plus il y a une régulation à la hausse de ces récepteurs. Lorsqu'ils sont tous deux régulés à la hausse par des déclencheurs partagés, ils sont coexprimés à proximité [163], et sont donc plus susceptibles de former des hétérotétramères. Il en résulte un seuil plus bas pour une réponse cellulaire aux stimuli chimiques et une augmentation de la force et de la durée des réactions [149].

Détoxification

L'impact des expositions chimiques est lié à la fois au niveau d'exposition et à la capacité à détoxifier et éliminer les substances [164]. La détoxification est une composante fondamentale et essentielle du mécanisme de défense inhérent à chaque cellule. Le fait d'être déficient du soutien nutritionnel [165], ou d'être submergé par des expositions aux xénobiotiques peut contribuer à une détoxification inadéquate. En outre, les polymorphismes génétiques et les modifications épigénétiques peuvent réduire la capacité à métaboliser les xénobiotiques et peuvent ainsi renforcer leurs effets toxiques [166]. Certaines personnes ont des systèmes de détoxification plus efficaces que d'autres [167-169], ce qui peut contribuer à expliquer les variations interindividuelles de la susceptibilité aux maladies.

Conséquences potentielles : neurodégénérescence

Lorsque les mécanismes de protection sont insuffisants ou surchargés, la pollution atmosphérique peut affecter le SNC par

une variété de voies cellulaires, moléculaires et inflammatoires, qui peuvent potentiellement conduire à une prédisposition aux maladies neurologiques ou à des structures cérébrales endommagées [95]. En fait, les associations entre les expositions à la pollution atmosphérique et la neurodégénérescence sont bien établies [76, 77]. Il existe un ensemble significatif de preuves démontrant une forte corrélation entre l'exposition à la pollution atmosphérique et le déclin cognitif [170, 171], tel que celui constaté dans la maladie de Parkinson [76, 172, 173], ainsi que dans la maladie d'Alzheimer et d'autres démences [174-178].

Même à des niveaux inférieurs à la limite supérieure recommandée, l'exposition chronique aux PM peut être associée à des réductions physiques de la masse de la matière grise et blanche [179, 180].

Selon des études menées au Royaume-Uni, l'exposition aux particules et le fait de vivre à proximité de grands axes routiers sont associés à une réduction du volume de l'hippocampe, du thalamus et du cortex préfrontal gauches [181-183]. L'atrophie du cerveau est associée à des troubles neurodégénératifs [184, 185].

Les expositions environnementales du SNC peuvent être augmentées en raison d'altérations des propriétés de la BHE, qui sont reconnues comme une composante importante des mécanismes physiopathologiques et de la progression de différentes maladies dégénératives [107, 115]. De plus, des revues systématiques fournissent des preuves solides de l'association de polymorphismes de détoxification génétique avec la susceptibilité à la neurodégénérescence [186, 187], probablement liée à un stress oxydatif accru. Le stress oxydatif à long terme est un élément clé des mécanismes de neurotoxicité et joue un rôle causal dans les troubles neurodégénératifs [75, 188, 189].

La réduction de la fonction olfactive, comme les déficits d'identification et de reconnaissance des odeurs et l'augmentation du seuil olfactif, est couramment associée à la neurodégénérescence [190-194]. La perte olfactive peut apparaître des années avant le développement de tout symptôme moteur et le déclin cognitif [195, 196], et est considérée comme un signe précoce pour le diagnostic des troubles neurodégénératifs [197, 198]. Cela pourrait être le résultat d'une exposition directe à l'air pollué sur le nerf olfactif via l'épithélium olfactif [132], et/ou de la translocation des polluants [94].

La douleur chronique est un autre dysfonctionnement sensoriel fréquemment observé chez les patients atteints de maladies neurodégénératives. La prévalence de la douleur varie de 38 à 75 % dans la maladie d'Alzheimer et de 40 à 86 % dans la maladie de Parkinson [199]. Elle peut être un symptôme précoce dans la maladie de Parkinson et précéder les symptômes moteurs de deux à dix ans [200, 201]. La pathogenèse de la douleur chronique dans ces pathologies est complexe, multifactorielle et mal comprise [202]. Elle peut se manifester sous la forme d'une douleur nociceptive, neuropathique ou douleurs diverses [203], mais il existe des preuves d'hyperalgésie et d'allodynie, ce qui constitue une preuve convaincante de la sensibilisation de

TRPV1 et TRPA1 [206], avant même l'apparition de tout dysfonctionnement du mouvement dans la maladie de Parkinson [207, 208]. Ces canaux sont impliqués dans le développement et la perpétuation de la douleur chronique [157, 209]. Par conséquent, étant donné que ces canaux sont impliqués dans la progression des maladies neurodégénératives et ont un rôle dans la douleur, il est possible de proposer que ces canaux puissent agir comme des acteurs centraux communs aux deux processus [199].

La sensibilité aux stimulations nocives est accrue chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, avec ou sans symptômes de douleur. Bien que cela ne soit pas systématique, de nombreuses études cliniques ont rapporté une réduction des seuils de douleur thermique, électrique, froide ou mécanique chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, ce qui reflète une hypersensibilité [188]. Cela suggère que les récepteurs TRPV1 et TRPA1 hypersensibles pourraient jouer un rôle. Ce concept est étayé par des études animales [210]. Une augmentation des réponses à la douleur et/ou une plus grande sensibilité à la douleur est constatée chez les patients souffrant de troubles cognitifs et présentant une atrophie cérébrale étendue ou une dégénérescence neuronale [211]. Une sensibilisation des récepteurs TRPV1 est également suggérée par la finalisation d'une hyperalgésie thermique et d'une allodynie mécanique dans un modèle de souris de la maladie d'Alzheimer [212].

Le calcium dans les neurones

TRPV1 et TRPA1 sont des canaux calciques qui, lorsqu'ils sont stimulés, facilitent l'entrée transmembranaire des ions calcium (Ca^{2+}) dans les cellules [213, 214]. Ces ions contribuent au gradient électrochimique dans les cellules et sont essentiels à l'excitabilité cellulaire. La régulation de l'activité de TRPV1 et TRPA1 est complexe [215], et la suractivation de ces canaux dans des conditions pathologiques peut conduire à des niveaux élevés de Ca^{2+} intracellulaire provoquant des dommages mitochondriaux et l'apoptose [216].

L'activation dérégulée de TRPV1 favorise la perte de neurones hippocampiques et l'altération des fonctions cognitives et a été directement impliquée dans la mort cellulaire [217]. Pour réduire cette excitabilité et maintenir l'homéostasie cellulaire, un contrôle étroit des niveaux de Ca^{2+} intracellulaire dans les neurones est crucial pour prévenir la neurodégénérescence [218]. Les pompes à Ca^{2+} , qui exportent les ions de Ca^{2+} hors de la cellule en quelques millisecondes afin de restaurer rapidement l'homéostasie physiologique, sont les plus importantes à cet égard [219, 220]. La perturbation de cette régulation précise du Ca^{2+} intracellulaire est considérée comme une voie finale commune conduisant au dysfonctionnement des neurones et à la mort cellulaire [221], et peut aussi éventuellement jouer un rôle dans la nociception [222].

Vitamine D et protéine kinase

La vitamine D joue également un rôle important dans le maintien de l'expression sur la membrane plasmique des pompes à Ca^{2+} et des tampons qui réduisent les niveaux de Ca^{2+} intracellulaire [223]. Le statut en vitamine D est défini par la 25-hydroxy vitamine D (25OHD) totale, qui est la somme des concentrations de 25(OH) D_3 et de 25(OH) D_2 [224]. Un faible statut en vitamine D est un problème mondial et est associé à la démence, aux maladies d'Alzheimer et de Parkinson (225, 226) et aux troubles de la nociception (227). La vitamine D module la fonction de TRPV1 ; par exemple, elle antagonise les effets stimulants des agonistes de TRPV1 comme la capsaïcine car elle se lie à TRPV1 dans la même poche de liaison aux vanilloïdes et réduit la signalisation trigéminal méditée par TRPV1 (228). Ceci suggère que lorsque les niveaux de vitamine D sont bas, cette protection pourrait être réduite. Un autre exemple de modulation est l'effet de la 25OHD sur la protéine kinase C (PKC), qui sensibilise mais n'active pas TRPV1 (229). Une activité accrue de la PKC est associée à la neurodégénération (230), mais la 25OHD réduit l'effet de la PKC sur la sensibilisation de TRPV1 (231).

Les protéines kinases régulent diverses fonctions cellulaires. Elles sont également activées par le stress oxydatif et les polluants [214, 232, 233], et leur surexpression a été impliquée dans diverses maladies, notamment les troubles neurologiques [234, 235]. Plusieurs centaines de kinases sont codées dans le génome humain, ce qui représente 1,7 % des gènes humains [236]. Il existe des liens génétiques entre les kinases et les troubles neurodégénératifs, tels que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, en raison de mutations, de changements épigénétiques, d'une activation accrue ou d'une expression altérée [237]. Les protéines kinases peuvent sensibiliser les récepteurs TRPV1 et TRPA1 [238-241].

Sensibilisation centrale

TRPV1 et TRPA1 contribuent également à la sensibilisation centrale (SC) [242-245], qui est définie par l'International Association for the Study of Pain comme une « réactivité accrue des neurones nociceptifs dans le SNC à leur entrée afférente normale ou sous seuil » [246]. La CS se caractérise également par l'hyperalgésie et l'allodynie [247].

Le CS a également été défini comme un état dans lequel le SNC amplifie les entrées sensorielles provenant de nombreux systèmes organiques [248]. C'est un mécanisme physiopathologique commun à plusieurs syndromes qui se chevauchent, comme le syndrome de fatigue chronique, la fibromyalgie et le syndrome du côlon irritable [249]. Une revue de la littérature systématique des définitions du CS a trouvé que le seul thème principal est l'hyperexcitabilité du SNC aux entrées sensorielles [247].

Les personnes atteintes d'un syndrome de sensibilité centrale peuvent observer d'autres stimuli normalement inoffensifs, comme le toucher, la chaleur, le froid, la vue, le son, l'odeur, comme étant également nocifs [250]. La douleur nociceptive chronique et les caractéristiques cardinales de la CS sont également fréquemment retrouvées dans les troubles neurodégénératifs [207, 251, 252].

Conséquences potentielles : sensibilité chimique multiple (SCM)

Il existe un nombre important de preuves que de nombreux individus observent une sensibilité aux produits chimiques courants. Une enquête nationale réalisée en 2015 aux États-Unis a mesuré la prévalence de la sensibilité aux produits chimiques autodéclarée et de la sensibilité multiple aux produits chimiques (SCM) médicalement diagnostiquée à 25,9 et 12,8% respectivement [253].

Le SCM est un état acquis dans lequel la personne souffre d'une série de symptômes récurrents attribués à des expositions à de faibles niveaux de produits chimiques que la plupart des gens considèrent comme non problématiques, et que la personne tolérait également auparavant [254]. Près de la moitié des patients atteints de SCM ont des migraines concomitantes, jusqu'à 70 % sont asthmatiques et près de 90 % signalent des effets indésirables de l'exposition à des produits de consommation parfumés [253].

Jusqu'à 60 % des asthmatiques déclarent que les odeurs de parfums et d'émanation de nettoyage provoquent des symptômes d'asthme [255], et 70 % des patients migraineux déclarent que les maux de tête sont déclenchés par les odeurs de parfum, de peinture et d'essence [256]. Le fait d'avoir des migraines augmente la probabilité d'être asthmatique, et vice versa [234, 257], et un dénominateur commun de cette association bidirectionnelle est la sensibilité aux odeurs chimiques. Les deux pathologies sont également affectées par les polluants atmosphériques, notamment les particules (PM), le dioxyde d'azote, l'ozone et le monoxyde de carbone [258, 259]. De plus, les canaux TRPV1 et TRPA1 sont impliqués dans leurs mécanismes de déclenchement [260, 261].

Plusieurs définitions de cas pour la SCM ont été proposées dans les années 1980 et 1990, avec des caractéristiques différentes autres qu'une caractéristique commune : que les symptômes soient liés à de faibles niveaux d'expositions chimiques [262]. Les définitions de cas les plus largement accessibles sont celles proposées par Cullen en 1987 [263], et le consensus sur la SCM proposé en 1999 [264]. Cullen a défini la SCM comme un trouble acquis caractérisé par des symptômes récurrents se rapportant à de multiples systèmes organiques et survenant en réponse à une exposition à des composés chimiquement non apparentés à des doses bien inférieures à celles établies dans la population générale pour provoquer des effets nocifs. La définition

consensuelle de la SCM a été validée en 2000 [265], et inclut les éléments suivants [264] :

- (1) Les symptômes sont reproductibles en cas d'exposition à des produits chimiques [répétée].
- (2) La condition est chronique.
- (3) De faibles niveaux d'exposition [inférieurs à ceux précédemment ou communément tolérés] entraînent la manifestation des symptômes.
- (4) Les symptômes s'améliorent ou disparaissent lorsque les incitants sont éliminés.
- (5) Les réponses se produisent à de multiples substances chimiquement non liées.
- (6) Les symptômes concernent plusieurs systèmes organiques.

Il est intéressant de noter que, dans une étude de McKeown-Eyssen et al., il a été constaté que les symptômes qui distinguaient le plus souvent les patients atteints de SCM des témoins concernaient le SNC, et que les symptômes les plus fréquents comprenaient le fait d'avoir un odorat plus fort que les autres, de se sentir " dans l'espace ", de se sentir terne ou groggy, et d'avoir des difficultés de concentration [262]. En 2005, Lacour a suggéré une extension des critères, optant pour la mention de symptômes multiples dans d'autres systèmes corporels, mais cela diminuerait la spécificité de la définition [266].

Comme pour les troubles neurodégénératifs, les polymorphismes génétiques prédisposant à un métabolisme et une excrétion moins efficace des produits chimiques environnementaux couramment rencontrés sont plus fréquents chez les personnes qui répondent aux critères de SCM [267-272]. Ces trouvailles n'ont pas été complètement cohérentes [273, 274] cependant, une analyse de régression publiée en 2019 renforce le concept selon lequel un risque génétique lié aux enzymes hépatiques de phase I et II impliquées dans la détoxification des xénobiotiques peut jouer un rôle dans la voie physiopathologique vers la sensibilisation aux composés olfactifs dans la SCM [275]. Néanmoins, même en l'absence d'une anomalie parmi les polymorphismes de détoxification, un stress oxydatif et une inflammation systémique sont universellement observés chez les patients atteints de SCM [276, 277]. Il existe également des preuves suggérant que la BHE pourrait être dysfonctionnelle dans la SCM [278], ce qui permettrait des expositions aux produits chimiques plus importantes dans le SNC.

Une forte association entre l'exposition aux polluants et la SCM est mise en évidence par l'apparition. De nombreux articles publiés rapportent l'apparition de SCM à la suite d'expositions chimiques reconnues ou bien définies [279], comme dans les maisons neuves ou rénovées ou les bureaux non industriels en raison du dégagement gazeux des matériaux de construction tels que les peintures, les solvants et les nouveaux tapis, ou des effets immédiats ou persistants des pesticides [280, 281]. Les facteurs les plus couramment rapportés

associés à l'apparition de la SCM (estimations entre parenthèses) comprennent [282, 283] :

- l'exposition aux contaminants de l'air intérieur causée par la nouvelle construction ou la rénovation d'une maison ou d'un bureau (63,2 %)
- l'exposition à divers solvants et nettoyeurs (54%)
- les contaminants de l'air intérieur (45%)
- des pesticides ou des produits chimiques agricoles (27,4 %) et
- les produits chimiques rencontrés au travail ou utilisés dans les loisirs (26,3 %).

D'autres études cliniques décrivent de la même manière des expositions au moment de l'apparition des symptômes. Les agents initiateurs comprennent les solvants organiques, les composés d'hydrocarbures et les pesticides, ainsi que les produits chimiques décrits comme irritants ou ayant une odeur. Des groupes de cas peuvent apparaître dans ce qui a été décrit comme des "bâtiments malsains" avec des mélanges chimiques et/ou des moisissures et d'autres agents générés à l'intérieur ou infiltrant des structures mal ventilées [284-290].

L'initiation de la SCM est plus susceptible d'être associée à des expositions identifiées et diffère des troubles neurodégénératifs, qui commencent plus insidieusement avec l'apparition des symptômes non spécifiques, tels que des douleurs chroniques et une perte de l'odorat, peut-être des années avant les symptômes et les signes caractéristiques de la maladie spécifique.

Sensibilisation des TRPV1 et TRPA1 dans le cadre de la SCM

Les récepteurs TRPV1 sont sensibles à la chaleur et répondent à la capsaïcine [291], l'ingrédient piquant des piments forts qui produit la sensation de chaleur [292]. La capsaïcine est également un agent antitussif bien connu lorsqu'elle est inhalée car elle provoque la toux de manière sûre, fiable et dose-dépendante [273, 293], en stimulant les récepteurs TRPV1 [294]. Plus les récepteurs des neurones sensoriels qui tapissent les bronches sont sensibles, plus la toux peut être provoquée facilement par l'inhalation de capsaïcine [295]. La capsaïcine est utilisée en recherche clinique depuis plus de trois décennies [296].

Défi d'inhalation de la capsaïcine et sensibilité chimique

En 1996, une petite étude a été réalisée en Suède sur neuf patients ayant au moins deux ans d'histoire de symptômes des voies respiratoires ainsi que des maux de tête, de la fatigue, des vertiges et des douleurs thoraciques [297]. Une obstruction bronchique démontrable et une allergie à médiation IgE avaient été écartées et il n'y avait aucun bénéfice des inhalateurs

bêta-agonistes ou stéroïdiens prescrits. Les symptômes étaient censés être induits par des odeurs chimiques, comme la peinture de maison et le parfum. Les patients étaient mis au défi d'inhaler du parfum ou un placebo salin et une pince nasale était utilisée pour empêcher la détection de l'odeur du parfum. Les observations des patients sur la provocation des symptômes par le parfum ont été vérifiées par une inhalation de parfum en aveugle et ont été reproduites lors d'une deuxième série de tests au moins une semaine plus tard. Comme les patients ne pouvaient pas détecter l'odeur du parfum, les auteurs ont conclu que les symptômes n'étaient pas transmis par le nerf olfactif mais pouvaient être induits par une réponse trigéminal via les voies respiratoires ou les yeux.

Ce même groupe de recherche a ensuite testé un groupe similaire de patients affirmant avoir des symptômes semblables à ceux de l'asthme, provoqués par de multiples expositions chimiques [298]. Les symptômes respiratoires comprenaient une respiration lourde, des difficultés à trouver de l'air, une pression sur la poitrine, une toux, des mucosités, un enrouement, une congestion nasale et une irritation des yeux. Beaucoup étaient en invalidité de longue durée. Comme dans leur première étude, les auteurs ont démontré que l'asthme et les allergies étaient exclus par des tests de provocation à la méthacholine normaux et des tests de piqûre cutanée négatifs. Ces patients prétendaient également présenter d'autres symptômes en systèmes multiples, notamment une irritation des yeux, de la fatigue et des maux de tête. Comme les auteurs avaient postulé une induction des symptômes par un reflex trigéminal, les patients ont été mis au défi par l'inhalation de capsaïcine. Par rapport aux témoins, les patients présentant une sensibilité présumée aux odeurs chimiques avec des symptômes de type asthmatique ont toussé davantage après l'inhalation de capsaïcine de manière dose-dépendante et ont été provoqués à des doses plus faibles. En outre, les mêmes symptômes respiratoires et non respiratoires ont également été provoqués, mais les tests de la fonction pulmonaire sont restés normaux.

Depuis 1998, ce groupe de recherche a produit de nombreux autres articles confirmant l'existence d'une hyperréactivité respiratoire chez les personnes qui répondent également aux critères de la SCM, même lorsque l'asthme a été exclu par une épreuve à la méthacholine [284, 299-303]. Les symptômes non respiratoires comprenaient des maux de tête, des vertiges, des nausées et/ou de la fatigue. Ces patients ont une hyperréactivité sensorielle respiratoire probablement due à la sensibilisation des récepteurs TRPV1 et le suivi après cinq et 10 ans plus tard n'a montré aucune réduction de la sensibilité à la capsaïcine inhalée [304, 305]. Des résultats similaires d'hypersensibilité à l'inhalation de capsaïcine chez des patients répondant aux critères de la SCM ont été publiés par d'autres centres au Danemark [306], et au Japon [307]. Les patients atteints de SCM démontrent systématiquement une sensibilité à TRPV1 lors du test de provocation par inhalation de capsaïcine, qui est un outil de recherche clinique fiable avec une bonne reproductibilité à court et à long terme [293].

Nous avons identifié une étude de provocation par inhalation en simple aveugle chez des patients atteints de SCM, utilisant l'acroléine [308], qui a également démontré une plus grande sensibilité à la toux que chez les témoins, ce qui suggère que la sensibilisation aux récepteurs TRPA1 peut également contribuer à l'hypersensibilité chimique.

La sensibilisation mise en évidence des récepteurs TRPV1 et TRPA1 dans la SCM explique la multitude de produits chimiques sans rapport avec la structure auxquels ces patients observent et attribuent des réactions de sensibilité [309].

Sensibilité olfactive et la SCM

Avoir un sens de l'odorat plus fort que les autres depuis le début de la SCM est une plainte subjective très fréquente qui distingue les patients atteints de SCM [262, 310-313] ; cependant, un certain nombre d'études n'ont pas trouvé de différence dans les seuils de détection des odeurs [310, 314-316], ou l'identification des odeurs [317]. En d'autres termes, il n'y avait pas de preuve directe de dysfonctionnement du nerf olfactif. Néanmoins, un support objectif à l'augmentation de l'expérience olfactive observée chez les patients provient d'une étude d'imagerie cérébrale montrant que les réponses au niveau du seuil de reconnaissance sont plus fortes chez les personnes souffrant de SCM, et que l'intensité et la perception des odeurs désagréables sont significativement plus élevées [318]. Cela peut être dû au fait que la capacité à détecter et à réagir aux substances chimiques volatiles est médiée à la fois par les systèmes olfactif et trigéminal, qui interagissent [319-321]. La plupart des substances odorantes stimulent également le nerf trijumeau ; même les anosmiques sont capables de distinguer les substances odorantes en fonction de leur sensibilité médiée par le trijumeau [319]. Le traitement central des stimuli olfactifs et trigéminaux active des régions somatosensibles et olfactives primaires synonymes [322]. L'augmentation perçue de la sensibilité olfactive rapportée par les personnes souffrant de SCM peut être liée au seuil de stimulation plus bas du nerf trijumeau dans la SCM, comme l'ont démontré de nombreuses études utilisant l'inhalation de capsaïcine. Cela diffère de la neurodégénérescence, dans laquelle il y a fréquemment une perte d'olfaction.

Dysfonctionnement du SNC dans la SCM

Malheureusement, les études dans lesquelles les patients souffrant de SCM sont mis en contact direct avec des produits chimiques [323], comme des parfums, n'ont pas été cohérentes en raison de multiples problèmes de conception [324]. Par conséquent, la recherche sur la SCM s'est récemment déplacée des modèles expérimentaux de stimulation chimique et de provocation des symptômes vers la recherche et la mesure du dysfonctionnement neurologique pour comprendre les aspects cliniques de la SCM. Les patients atteints de SCM attribuent

fréquemment les symptômes neurocognitifs à l'exposition aux produits chimiques [262, 266, 325]. Cette observation est confirmée par une étude de 2010 sur l'exposition à des produits chimiques utilisant l'imagerie cérébrale par tomographie par émission de photons uniques simultanés, qui a trouvé une association entre le dysfonctionnement simultané du traitement des odeurs et la déficience cognitive [326]. Des anomalies de l'imagerie cérébrale chez les patients atteints de SCM au repos ont été décrites depuis 1994 [327-329], bien que des différences ne soient pas systématiquement constatées au départ [330]. Aucune perte de masse cérébrale n'est observée, contrairement à la neurodégénérescence, mais de multiples études utilisant l'imagerie fonctionnelle cérébrale fournissent des preuves mesurables que les patients atteints de SCM traitent les odeurs différemment par rapport aux témoins sains et normaux, y compris la finalisation d'un temps de récupération prolongé après l'exposition [314, 318, 331-334]. Il convient de noter que lorsqu'ils sont confrontés à des expositions chimiques, les patients atteints de SCM présentent, par rapport aux témoins, une réaction plus forte au niveau de l'intensité du signal dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du système limbique [335], et en particulier dans les zones de traitement des odeurs telles que l'hippocampe, l'amygdale et le thalamus [326]. L'IRM fonctionnelle a également démontré que les patients souffrant de SCM ne s'habituent pas à des stimulations sensorielles répétées par rapport aux témoins sains, mais qu'ils montrent plutôt des signes de sensibilisation, comme en témoigne une réactivité accrue à une stimulation répétée et constante [336, 337].

Les preuves sont convaincantes qu'il existe un dysfonctionnement du SNC chez les patients atteints de SCM. Une revue systématique de 2018 a trouvé des preuves cohérentes que les patients atteints de SCM ont un traitement altéré des voies sensorielles ascendantes avec une suractivation dans le système limbique, et des manifestations olfactives et cognitives [338]. Une revue systématique de 2019 a identifié neuf études qui ont utilisé l'imagerie fonctionnelle pour évaluer les réponses cérébrales à plusieurs stimuli odorants différents et toutes ont démontré que les odeurs sont traitées différemment par les patients atteints de SCM par rapport aux témoins [339]. En outre, les mesures EEG des potentiels liés aux événements olfactifs fournissent des preuves de la sensibilité de TRPV1 au dioxyde de carbone [340], ce qui peut contribuer à expliquer pourquoi les patients atteints de SCM peuvent avoir des attaques de panique lorsqu'ils sont provoqués par un défi au dioxyde de carbone [341].

Une sensibilisation centrale a également été mise en évidence dans la SCM [342], ce qui n'est pas surprenant étant donné que la sensibilisation centrale implique l'action des récepteurs TRPV1. Cela peut contribuer à expliquer pourquoi la fibromyalgie et la SCM sont fréquemment comorbides [343, 344]. Il est intéressant de noter qu'une hyperalgésie accrue et une sommation temporelle de la douleur peuvent être observées chez les patients atteints de SCM, même sans autres

troubles comorbides [342, 345].

Il n'y a pas encore d'études publiées sur la SCM examinant une relation potentielle avec de faibles niveaux de vitamine D ou une activité accrue de la protéine kinase, malgré les preuves de modulation et de sensibilisation de TRPV1 respectivement (228, 229).

Comparaison de la neurodégénérescence et de la SCM

Les principaux risques pour le SNC liés à une exposition chronique à la pollution atmosphérique sont le développement de maladies neurodégénératives et/ou de SCM (tableau 2). Les expositions associées, les caractéristiques génétiques, pathophysiologiques et cliniques des maladies neurodégénératives et des SCM sont à la fois similaires et distinctes (tableau 2). Les caractéristiques communes comprennent les risques associés aux effets néfastes des polluants chimiques atmosphériques selon le génotype de détoxification et de dysfonctionnement de la BHE ; les effets néfastes au niveau cellulaire, y compris le stress oxydatif, l'inflammation systémique et les changements dans la fonction des récepteurs polymodaux TRPA1 et TRPV1 ; et la douleur chronique et la sensibilisation centrale. Les affections neurodégénératives impliquent un dysfonctionnement du nerf olfactif, et la SCM implique très probablement le nerf trijumeau. Les conditions divergent dans la façon dont les canaux TRPV1 et TRPA1 réagissent. Il est intrigant de constater que si les personnes atteintes de dégénérescence neurologique ou de SCM sont plus susceptibles de ressentir l'hyperalgésie et l'allodynie [206, 342, 345], dues à la régulation à la hausse des récepteurs et à leurs sensibilisations, les réponses symptomatiques à des expositions chimiques à faible dose ne sont signalées que par les personnes souffrant de SCM. Les raisons de cette différence sont inconnues mais peuvent éventuellement être une réflexion des phénotypes de récepteurs.

La sensibilisation à de multiples produits chimiques non liés est le diagnostic de la SCM, un état qui a été mis en évidence par de nombreuses études sur les tests de provocation à la capsaïcine et les IRM fonctionnelles. Contrairement aux troubles neurodégénératifs, les patients atteints de SCM ne présentent pas de perte de fonction du nerf olfactif ni de masse du SNC, mais ils présentent un dysfonctionnement du traitement olfactif. La raison de cette divergence des voies pathophysiologiques vers le dysfonctionnement et les dommages n'est pas claire. Malgré le chevauchement des expositions et des mécanismes, il n'existe pas de preuves solides publiées de la comorbidité de la neurodégénérescence avec la SCM.

Un indice d'une éventuelle comorbidité est offert par l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) 2015-16 [346] ; une enquête transversale qui recueille des

Tableau 2 : Associations entre les expositions et les marqueurs de dégénérescence neurologique par rapport à la SCM.

	Neurodégénération	SCM
Exposition à la pollution	✓	✓
Génotype de détoxification.	✓	✓
Stress oxydatif	✓	✓
Inflammation systémique	✓	✓
Perturbation de la BHE	✓	✓
Douleur chronique	✓	✓
Sensibilisation centrale	✓	✓
Diminution de la cognition	✓	✓
Perte de masse cérébrale	✓	Aucun
Dysfonctionnement olfactif	Perte de fonction	Prospection Dysfonctionnel
Dysfonctionnement du Trijumeau	Aucun	✓
Augmentation de TRPV1	✓	✓
Augmentation de la TRPA1	✓	✓
Sensibilité chimique TRPV1	Aucun	✓
Sensibilité chimique TRPA1	Aucun	✓
Apparition avec l'exposition Chimique	Insidieux	✓
Faible taux de vitamine D	✓	Inconnue
Activité de protéine kinase	✓	Inconnue

Informations sur les comportements en matière de santé et l'utilisation des soins de santé de la population des ménages non institutionnalisés âgés de 12 ans ou plus. Statistique Canada a fourni une tabulation de l'ESCC 2015-2016, des Canadiens âgés de 40 ans ou plus (représentant 745 700 personnes) qui ont déclaré avoir une SCM, ou une «démence d'Alzheimer ou autre» (tableau 3). Aucune information n'a été recueillie concernant les autres troubles neurodégénératifs. Les personnes atteintes de SCM sont statistiquement significativement plus susceptibles de développer la maladie d'Alzheimer ou une autre démence ($p=0,046$). D'autres recherches sont nécessaires pour corroborer ces résultats selon lesquels il existe un risque associé de neurodégénérescence pour les patients atteints de SCM et, dans le cas contraire, comment les points communs illustrés dans le [tableau 2](#) divergent de telle sorte que les personnes atteintes de SCM seraient épargnées par la démence.

Enfin, un certain nombre d'éléments non synonymes à nucléotide unique polymorphismes (SNP) ont été décrits dans le gène humain TRPV1, associés à une augmentation de la réponse à la capsaïcine et de l'expression de TRPV1 à la surface des cellules (347, 348). On a trouvé des mutations génétiques dans le TRPV1 et le TRPA1 qui sont associées à une sensibilité accrue aux produits chimiques [320, 349-351], ainsi qu'une perception accrue des stimulants odorants qui est probablement trigéminal [351]. Les patients atteints de SCM

Tableau 3 : Chevauchement entre la SCM et la démence chez les répondants à la SCM de 2015-2016 de l'ESCC âgés de plus de 40 ans.

	Cohorte ESCC > 40 ans	Avec SCM
Pas de démence	17,955,000	745,700
Alzheimer ou autre démence	157,900 (0.9%)	12,200 (1.6%)

p-valeur de la différence de prévalence de la démence chez les répondants avec et sans SCM=0.046

peuvent présenter des polymorphismes TRPV1 et/ou TRPA1 qui les prédisposent à développer une sensibilisation aux expositions aux polluants et aux odeurs.

Conclusion

Les réponses aux expositions environnementales présentent des caractéristiques pathophysiologiques qui interagissent et se chevauchent et qui sont associées à la neurodégénérescence et à la SCM. Il s'agit notamment des génotypes pour la détoxification, le stress oxydatif, l'inflammation systémique, la perturbation de la BHE, la douleur chronique, la sensibilisation centrale, la diminution de la cognition et la stimulation à la hausse des récepteurs TRPV1 et TRPA1.

Le TRPA1 est le capteur de produits chimiques le plus connu. Bien qu'il y ait beaucoup moins de littérature sur la sensibilisation des récepteurs TRPA1 que des récepteurs TRPV1 dans la SCM, il est clair que ces récepteurs sont fréquemment coexprimés et peuvent se sensibiliser et provoquer des réponses les uns chez les autres lorsqu'ils sont stimulés. Ils peuvent se combiner pour former une unité complexe (qui est la structure la plus souvent activée lorsqu'elle est confrontée à des produits chimiques *in vitro*) et ils peuvent interagir de manière synergique. La sensibilisation à TRPA1 et TRPV1 explique la myriade de produits chimiques auxquels les patients atteints de SCM attribuent des réactions et observent des sensibilités. La coexpression de TRPA1 et TRPV1 et la formation d'unités complexes peuvent contribuer à la sévérité de la SCM. Des recherches plus poussées sur la SCM devraient étudier la sensibilisation de TRPA1, seule et en conjonction avec TRPV1. Cela pourrait aider à trouver un marqueur clinique pour le diagnostic de la SCM. L'identification des polymorphismes de TRPV1 et TRPA1 dans les troubles neurodégénératifs et la SCM peut aider à comprendre comment la pollution atmosphérique influence le développement divergent de ces conditions et fournir des cibles pour la gestion et le traitement au-delà de la priorité élevée accordée à la prévention et à la réduction de la pollution atmosphérique.

Financement de la recherche : L'Association pour la santé environnementale du Québec - Environmental Health Association of Québec (ASEQ-EHAQ) a généreusement fourni le financement pour la publication en ligne.

Contributions des auteurs : Tous les auteurs ont accepté la responsabilité de l'ensemble du contenu de ce manuscrit et ont approuvé sa soumission.

Intérêts concurrents : John Molot : avis juridique médical ; aucun autre intérêt concurrent. Margaret Sears : Aucun. Lynn Marshall : Aucun. Riina Bray : Avis juridique médical ; pas d'autres intérêts concurrents.

Consentement éclairé : Non applicable.

Approbation éthique : Non applicable.

Traduction avec permission par :

L'Association pour la santé environnementale du Québec - Environmental Health Association of Québec (ASEQ-EHAQ)

References

- Thornton JW, McCally M, Houlihan J. Biomonitoring of industrial pollutants: health and policy implications of the chemical body burden. *Publ Health Rep* 2002;117:9.
- Marshall L, Weir E, Abelsohn A, Sanborn MD. Identifying and managing adverse environmental health effects: 1. Taking an exposure history. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can* 2002;166:1049-55.
- Li M, Gao S, Lu F, Tong H, Zhang H. Dynamic estimation of individual exposure levels to air pollution using trajectories reconstructed from mobile phone data. *Int J Environ Res Publ Health* 2019;16:4522.
- Hofman J, Staelens J, Cordell R, Stroobants C, Zikova N, Hama SML, et al. Ultrafine particles in four European urban environments: results from a new continuous long-term monitoring network. *Atmos Environ* 2016;136:68-81.
- Wild CP. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol* 2012;41:24-32.
- Buck Louis GM, Smarr MM, Patel CJ. The exposome research paradigm: an opportunity to understand the environmental basis for human health and disease. *Curr Environ Health Rep* 2017;4: 89-98.
- Steinritz D, Stenger B, Dietrich A, Gudermann T, Popp T. TRPs in tox: involvement of transient receptor potential-channels in chemical-induced organ toxicity-A structured review. *Cells* 2018;7. <https://doi.org/10.3390/cells7080098>.
- WHO World Health Organization. Burden of disease from the joint effects of household and ambient air pollution for 2016. 2018. Available from: https://www.who.int/airpollution/data/AP_joint_effect_BoD_results_May2018.pdf?ua=1 [Accessed 23 Oct 2020].
- Nováková Z, Novák J, Kitanovski Z, Kukučka P, Smutná M, Wietzoreck M, et al. Toxic potentials of particulate and gaseous air pollutant mixtures and the role of PAHs and their derivatives. *Environ Int* 2020;139:105634.
- Huang S, Lawrence J, Kang C-M, Li J, Martins M, Vokonas P, et al. Road proximity influences indoor exposures to ambient fine particle mass and components. *Environ Pollut Barking Essex* 2018;243:978-87.
- Leech JA, Nelson WC, Burnett RT, Aaron S, Raizenne ME. It's about time: a comparison of Canadian and American time-activity patterns. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2002;12:427-32.
- Klepeis NE, Nelson WC, Ott WR, Robinson JP, Tsang AM, Switzer P, et al. The national human activity pattern survey (NHAPS): a resource for assessing exposure to environmental pollutants. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2001;11:231-52.
- Leung DYC. Outdoor-indoor air pollution in urban environment: challenges and opportunity. *Front Environ Sci.* 2015;2. <https://doi.org/10.3389/fenvs.2014.00069>.
- Fisk W. Review of some effects of climate change on indoor environmental quality and health and associated No-regrets mitigation measures. *Build Environ* 2015;86:70-80.
- Brook RD. Cardiovascular effects of air pollution. *Clin Sci Lond Engl* 2008;115:175-87.
- Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:2331-78.
- Marchini T, Wolf D, Michel NA, Mauler M, Dufner B, Hoppe N, et al. Acute exposure to air pollution particulate matter aggravates experimental myocardial infarction in mice by potentiating cytokine secretion from lung macrophages. *Basic Res Cardiol* 2016;111:44.
- US EPA National Center for Environmental Assessment RTPN. Air Quality Criteria for Particulate Matter. (Final Report, 2004). Available from: <https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=87903> [Accessed 22 Oct 2020].
- Baldauf RW, Devlin RB, Gehr P, Giannelli R, Hassett-Sipple B, Jung H, et al. Ultrafine particle metrics and research considerations: review of the 2015 UFP workshop. *Int J Environ Res Publ Health* 2016;13. <https://doi.org/10.3390/ijerph13111054>.
- Wang Y, Zhu Y, Salinas R, Ramirez D, Karnae S, John K. Roadside measurements of ultrafine particles at a busy urban intersection. *J Air Waste Manag Assoc* 2008;58:1449-57.
- World Health Organization. Health effects of particulate matter. Policy implications for countries in eastern Europe, Caucasus and central Asia. 2013. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2013/health-effects-of-particulate-matter.-policy-implications-for-countries-in-eastern-europe,-caucasus-and-central-asia-2013> [Accessed 24 Oct 2020].
- Marris CR, Kompella SN, Miller MR, Incardona JP, Brette F, Hancox JC, et al. Polyaromatic hydrocarbons in pollution: a heart-breaking matter. *J Physiol* 2020;598:227-47.
- O'Driscoll CA, Gallo ME, Hoffmann EJ, Fechner JH, Schauer JJ, Bradfield CA, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) present in ambient urban dust drive proinflammatory T cell and dendritic cell responses via the aryl hydrocarbon receptor (AHR) in vitro. *PLoS One* 2018;13:e0209690.
- Liu X, Ouyang W, Shu Y, Tian Y, Feng Y, Zhang T, et al. Incorporating bioaccessibility into health risk assessment of heavy metals in particulate matter originated from different sources of atmospheric pollution. *Environ Pollut Barking Essex* 2019;254:113113.
- Calderón-Garcidueñas L, González-Maciél A, Mukherjee PS, Reynoso-Robles R, Pérez-Guillé B, Gayosso-Chávez C, et al. Combustion- and friction-derived magnetic air pollution nanoparticles in human hearts. *Environ Res* 2019;176: 108567.
- Nel A. Atmosphere. air pollution-related illness: effects of particles. *Science* 2005;308:804-6

27. Rao G, Ahn J, Evans A, Casey M, Vejerano E. A method to measure the partitioning coefficient of volatile organic compounds in nanoparticles. *MethodsX* 2020;7:101041.
28. Algrim LB, Pagonis D, de Gouw JA, Jimenez JL, Ziemann PJ. Measurements and modeling of absorptive partitioning of volatile organic compounds to painted surfaces. *Indoor Air* 2020; 30:745-56.
29. Khurshid SS, Siegel JA, Kinney KA. Indoor particulate reactive oxygen species concentrations. *Environ Res* 2014;132:46-53.
30. Brown RA, Stevanovic S, Bottle S, Wang H, Hu Z, Wu C, et al. Relationship between atmospheric PM-bound reactive oxygen species, their half-lives, and regulated pollutants: investigation and preliminary model. *Environ Sci Technol* 2020;54:4995-5002.
31. European Commission. Reactive Oxygen Species (ROS) in atmospheric aerosols: exploring formation, sources and dynamics of a new air pollution toxicity metric | Particle-bound ROS Project | H2020 | CORDIS | European Commission. 2018. Available from: <https://cordis.europa.eu/project/id/792746> [Accessed 22 Jul 2021].
32. Khurshid SS, Siegel JA, Kinney KA. Particulate reactive oxygen species on total suspended particles - measurements in residences in Austin, Texas. *Indoor Air* 2016;26:953-63.
33. US EPA O. Indoor air quality. US EPA; 2017. Available from: <https://www.epa.gov/report-environment/indoor-air-quality> [Accessed 22 Oct 2020].
34. Nazaroff WW, Weschler CJ. Cleaning products and air fresheners: exposure to primary and secondary air pollutants. *Atmos Environ* 2004;38:2841-65.
35. Klein F, Baltensperger U, Prévôt ASH, El Haddad I. Quantification of the impact of cooking processes on indoor concentrations of volatile organic species and primary and secondary organic aerosols. *Indoor Air* 2019;29:926-42.
36. Chin J-Y, Godwin C, Parker E, Robins T, Lewis T, Harbin P, et al. Levels and sources of volatile organic compounds in homes of children with asthma. *Indoor Air* 2014;24:403-15.
37. Rudel RA, Perovich LJ. Endocrine disrupting chemicals in indoor and outdoor air. *Atmospheric Environ* 2009;43:170-81.
38. Weschler CJ, Nazaroff WW. Semivolatile organic compounds in indoor environments. *Atmos Environ* 2008;42:9018-40.
39. Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J. Phthalates: toxicology and exposure. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210: 623-34.
40. Lippmann M, Albert RE. The effect of particle size on the regional deposition of inhaled aerosols in the human respiratory tract. *Am Ind Hyg Assoc J* 1969;30:257-75.
41. Liu C, Zhang Y, Weschler CJ. Exposure to SVOCs from inhaled particles: impact of desorption. *Environ Sci Technol* 2017;51: 6220-8.
42. Ebersviller S, Lichtveld K, Sexton KG, Zavala J, Lin Y-H, Jaspers I, et al. Gaseous VOCs rapidly modify particulate matter and its biological effects - Part 1: simple VOCs and model PM. *Atmospheric Chem Phys Discuss ACPD* 2012;12:5065-105.
43. Kim K-H, Ho DX, Park CG, Ma C-J, Pandey SK, Lee SC, et al. Volatile organic compounds in ambient air at four residential locations in Seoul, Korea. *Environ Eng Sci.* 2012;29:875-89.
44. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Air quality - air pollutants | CDC. 2021. Available from: <http://www.cdc.gov/air/pollutants.htm> [Accessed 1 Jun 2021].
45. Mannan M, Al-Ghamdi SG. Indoor air quality in buildings: a comprehensive review on the factors influencing air pollution in residential and commercial structure. *Int J Environ Res Publ Health* 2021;18:3276.
46. Lucattini L, Poma G, Covaci A, de Boer J, Lamoree MH, Leonards PEG. A review of semi-volatile organic compounds (SVOCs) in the indoor environment: occurrence in consumer products, indoor air and dust. *Chemosphere* 2018;201:466-82.
47. WHO. Noncommunicable diseases country profiles. WHO. World Health Organization; 2018. [Accessed 2020 Oct 23]. Available from: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2018/en/>.
48. Linou N, Beagley J, Huikuri S, Renshaw N. Air pollution moves up the global health agenda. *BMJ* 2018;363:k4933.
49. Mudway IS, Kelly FJ, Holgate ST. Oxidative stress in air pollution research. *Free Radic Biol Med* 2020;151:2-6.
50. Ayres JG, Borm P, Cassee FR, Castranova V, Donaldson K, Ghio A, et al. Evaluating the toxicity of airborne particulate matter and nanoparticles by measuring oxidative stress potential - a workshop report and consensus statement. *Inhal Toxicol* 2008; 20:75-99.
51. Tönnies E, Trushina E. Oxidative stress, synaptic dysfunction, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*;57:1105-21.
52. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:287-99.
53. Cheng H, Saffari A, Sioutas C, Forman HJ, Morgan TE, Finch CE. Nanoscale particulate matter from urban traffic rapidly induces oxidative stress and inflammation in olfactory epithelium with concomitant effects on brain. *Environ Health Perspect* 2016;124: 1537-46.
54. Guerra R, Vera-Aguilar E, Uribe-Ramirez M, Gookin G, Camacho J, Osornio-Vargas AR, et al. Exposure to inhaled particulate matter activates early markers of oxidative stress, inflammation and unfolded protein response in rat striatum. *Toxicol Lett* 2013;222: 146-54.
55. Morgan TE, Davis DA, Iwata N, Tanner JA, Snyder D, Ning Z, et al. Glutamatergic neurons in rodent models respond to nanoscale particulate urban air pollutants in vivo and in vitro. *Environ Health Perspect* 2011;119:1003-9.
56. Brenner DR, Scherer D, Muir K, Schildkraut J, Boffetta P, Spitz MR, et al. A review of the application of inflammatory biomarkers in epidemiologic cancer research. *Cancer Epidemiol Prev Biomark* 2014;23:1729-51.
57. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants Redox Signal* 2014;20:1126-67.
58. Münzel T, Daiber A. Environmental stressors and their impact on health and disease with focus on oxidative stress. *Antioxidants Redox Signal* 2018;28:735-40.
59. Hong Y-C, Park E-Y, Park M-S, Ko JA, Oh S-Y, Kim H, et al. Community level exposure to chemicals and oxidative stress in adult population. *Toxicol Lett* 2009;184:139-44.
60. de Oliveira BFA, Chacra APM, Frauches TS, Vallochi A, Hacon S. A curated review of recent literature of biomarkers used for assessing air pollution exposures and effects in humans. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2014;17:369-410.
61. Genuis SJ, Kyrillos E. The chemical disruption of human metabolism. *Toxicol Mech Methods* 2017;27:477-500.
62. Gao Q. Oxidative stress and autophagy. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1206:179-98.
63. Byun H-M, Baccarelli AA. Environmental exposure and mitochondrial epigenetics: study design and analytical challenges. *Hum Genet* 2014;133:247-57.
64. Walker DI, Lane KJ, Liu K, Uppal K, Patton AP, Durant JL, et al. Metabolomic assessment of exposure to near-highway ultrafine particles. *J Expo Sci Environ Epidemiol*

- 2019;29:469-83.
65. Khatri M, Bello D, Gaines P, Martin J, Pal AK, Gore R, et al. Nanoparticles from photocopiers induce oxidative stress and upper respiratory tract inflammation in healthy volunteers. *Nanotoxicology* 2013;7:1014-27.
 66. Jantzen K, Jensen A, Kermanzadeh A, Elholm G, Sigsgaard T, Møller P, et al. Inhalation of house dust and ozone alters systemic levels of endothelial progenitor cells, oxidative stress, and inflammation in elderly subjects. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol* 2018;163:353-63.
 67. Wang F, Li C, Liu W, Jin Y. Oxidative damage and genotoxic effect in mice caused by sub-chronic exposure to low-dose volatile organic compounds. *Inhal Toxicol* 2013;25:235-42.
 68. Bönisch U, Böhme A, Kohajda T, Mögel I, Schütze N, von Bergen M, et al. Volatile organic compounds enhance allergic airway inflammation in an experimental mouse model. *PLoS One* 2012;7: e39817.
 69. Mörbt N, Tomm J, Feltens R, Mögel I, Kalkhof S, Murugesan K, et al. Chlorinated benzenes cause concomitantly oxidative stress and induction of apoptotic markers in lung epithelial cells (A549) at nonacute toxic concentrations. *J Proteome Res* 2011;10: 363-78.
 70. Mögel I, Baumann S, Böhme A, Kohajda T, von Bergen M, Simon J-C, et al. The aromatic volatile organic compounds toluene, benzene and styrene induce COX-2 and prostaglandins in human lung epithelial cells via oxidative stress and p38 MAPK activation. *Toxicology* 2011;289:28-37.
 71. Ruotsalainen M, Hyvärinen A, Nevalainen A, Savolainen KM. Production of reactive oxygen metabolites by opsonized fungi and bacteria isolated from indoor air, and their interactions with soluble stimuli, fMLP or PMA. *Environ Res* 1995;69: 122-31.
 72. Lu C-Y, Ma Y-C, Lin J-M, Li C-Y, Lin RS, Sung F-C. Oxidative stress associated with indoor air pollution and sick building syndrome-related symptoms among office workers in Taiwan. *Inhal Toxicol* 2007;19:57-65.
 73. Lu C-Y, Ma Y-C, Chen P-C, Wu C-C, Chen Y-C. Oxidative stress of office workers relevant to tobacco smoking and inner air quality. *Int J Environ Res Publ Health* 2014;11:5586-97.
 74. Rock KD, Patisaul HB. Environmental mechanisms of neurodevelopmental toxicity. *Curr Environ Health Rep* 2018;5: 145-57.
 75. Cahill-Smith S, Li J-M. Oxidative stress, redox signalling and endothelial dysfunction in ageing-related neurodegenerative diseases: a role of NADPH oxidase 2. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78: 441-53.
 76. Hu C-Y, Fang Y, Li F-L, Dong B, Hua X-G, Jiang W, et al. Association between ambient air pollution and Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 2019;168:448-59.
 77. Dimakakou E, Johnston HJ, Streftaris G, Cherrie JW. Exposure to environmental and occupational particulate air pollution as a potential contributor to neurodegeneration and diabetes: a systematic review of epidemiological research. *Int J Environ Res Publ Health* 2018;15. <https://doi.org/10.3390/ijerph15081704>.
 78. Beisel William R I of M (US) C on MN. Overview of the Immune System and Other Host Defense Mechanisms [Internet]. *Military Strategies for Sustainment of Nutrition and Immune Function in the Field*. National Academies Press (US); 1999. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK230976/> [Accessed 7 Jun 2021].
 79. Heusinkveld HJ, Wahle T, Campbell A, Westerink RHS, Tran L, Johnston H, et al. Neurodegenerative and neurological disorders by small inhaled particles. *Neurotoxicology* 2016;56:94-106.
 80. Huff RD, Carlsten C, Hirota JA. An update on immunologic mechanisms in the respiratory mucosa in response to air pollutants. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1989-2001.
 81. Goossens J, Jonckheere A-C, Dupont LJ, Bullens DMA. Air pollution and the airways: lessons from a century of human Urbanization. *Atmosphere* 2021;12:898.
 82. Cooper DM, Loxham M. Particulate matter and the airway epithelium: the special case of the underground? *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc* 2019;28:190066.
 83. Xia T, Zhu Y, Mu L, Zhang Z-F, Liu S. Pulmonary diseases induced by ambient ultrafine and engineered nanoparticles in twenty-first century. *Natl Sci Rev* 2016;3:416-29.
 84. Tetraault GA. Air pollution and lung function. *N Engl J Med* 2004; 351:2652-3.
 85. Block ML, Wu X, Pei Z, Li G, Wang T, Qin L, et al. Nanometer size diesel exhaust particles are selectively toxic to dopaminergic neurons: the role of microglia, phagocytosis, and NADPH oxidase. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 2004;18: 1618-20.
 86. Schmid O, Möller W, Semmler-Behnke M, Ferron GA, Karg E, Lipka J, et al. Dosimetry and toxicology of inhaled ultrafine particles. *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem* 2009;14:67-73.
 87. Win-Shwe T-T, Fujimaki H. Nanoparticles and neurotoxicity. *Int J Mol Sci* 2011;12:6267-80.
 88. Gillespie P, Tajuba J, Lippmann M, Chen L-C, Veronesi B. Particulate matter neurotoxicity in culture is size-dependent. *Neurotoxicology* 2013;36:112-7.
 89. Hong G, Jee Y-K. Special issue on ultrafine particles: where are they from and how do they affect us? *Exp Mol Med* 2020;52: 309-10.
 90. Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 2005;113:823-39.
 91. Traboulsi H, Guerrina N, Iu M, Maysinger D, Ariya P, Bagloli CJ. Inhaled pollutants: the molecular scene behind respiratory and systemic diseases associated with ultrafine particulate matter. *Int J Mol Sci* 2017;18. <https://doi.org/10.3390/ijms18020243>.
 92. Migliore L, Coppedè F. Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging. *Mutat Res* 2009;674: 73-84.
 93. Block ML, Calderón-Garcidueñas L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation & CNS disease. *Trends Neurosci* 2009;32: 506-16.
 94. Peters A, Veronesi B, Calderón-Garcidueñas L, Gehr P, Chen LC, Geiser M, et al. Translocation and potential neurological effects of fine and ultrafine particles a critical update. *Part Fibre Toxicol* 2006;3:13.
 95. Genc S, Zadeoglulari Z, Fuss SH, Genc K. The adverse effects of air pollution on the nervous system. *Porte C, editor. J Toxicol* 2012;2012:782462.
 96. Oberdörster G, Utell MJ. Ultrafine particles in the urban air: to the respiratory tract - and beyond? *Environ Health Perspect* 2002;110:A440-1.
 97. Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Kreyling W, et al. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol* 2004;16:437-45.
 98. Garcia GJM, Schroeter JD, Kimbell JS. Olfactory deposition of inhaled nanoparticles in humans. *Inhal Toxicol* 2015;27: 394-403.
 99. Lucchini RG, Dorman DC, Elder A, Veronesi B. Neurological impacts from inhalation of pollutants and the nose-brain connection. *Neurotoxicology* 2012;33:838-41.
 100. Liu Y, Gao Y, Liu Y, Li B, Chen C, Wu G. Oxidative stress and acute changes in murine brain tissues after nasal instillation

- of copper particles with different sizes. *J Nanosci Nanotechnol* 2014;14:4534-40.
101. Babadjouni R, Patel A, Liu Q, Shkirkova K, Lamorie-Foote K, Connor M, et al. Nanoparticulate matter exposure results in neuroinflammatory changes in the corpus callosum. *PLoS One* 2018;13:e0206934.
 102. Ajmani GS, Suh HH, Pinto JM. Effects of ambient air pollution exposure on olfaction: a review. *Environ Health Perspect* 2016; 124:1683-93.
 103. Calderón-Garcidueñas L, Torres-Jardón R, Kulesza RJ, Park S-B, D'Angiulli A. Air pollution and detrimental effects on children's brain. The need for a multidisciplinary approach to the issue complexity and challenges. *Front Hum Neurosci* 2014;8:613.
 104. Mir RH, Sawhney G, Pottou FH, Mohi-Ud-Din R, Madishetti S, Jachak SM, et al. Role of environmental pollutants in Alzheimer's disease: a review. *Environ Sci Pollut Res Int* 2020; 27:44724-42.
 105. Abbott NJ, Patabendige AAK, Dolman DEM, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis* 2010;37:13-25.
 106. Reese TS, Karnovsky MJ. Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J Cell Biol* 1967;34: 207-17.
 107. Daneman R. The blood-brain barrier in health and disease. *Ann Neurol* 2012;72:648-72.
 108. Minzaghi D, Pavel P, Dubrac S. Xenobiotic receptors and their mates in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci* 2019;20. <https://doi.org/10.3390/ijms20174234>.
 109. Oberdörster G, Elder A, Rinderknecht A. Nanoparticles and the brain: cause for concern? *J Nanosci Nanotechnol* 2009;9: 4996-5007.
 110. Calderón-Garcidueñas L, Solt AC, Henríquez-Roldán C, Torres-Jardón R, Nuse B, Herritt L, et al. Long-term air pollution exposure is associated with neuroinflammation, an altered innate immune response, disruption of the blood-brain barrier, ultrafine particulate deposition, and accumulation of amyloid beta-42 and alpha-synuclein in children and young adults. *Toxicol Pathol* 2008;36:289-310.
 111. Kim H, Kim W-H, Kim Y-Y, Park H-Y. Air pollution and central nervous system disease: a review of the impact of fine particulate matter on neurological disorders. *Front Public Health* 2020;8:575330.
 112. Hartz AMS, Bauer B, Block ML, Hong J-S, Miller DS. Diesel exhaust particles induce oxidative stress, proinflammatory signaling, and P-glycoprotein up-regulation at the blood-brain barrier. *FASEB J* 2008;22:2723-33.
 113. Varatharaj A, Galea I. The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain Behav Immun* 2017;60:1-12.
 114. Coisne C, Engelhardt B. Tight junctions in brain barriers during central nervous system inflammation. *Antioxidants Redox Signal* 2011;15:1285-303.
 115. Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron* 2008;57:178-201.
 116. Vennekens R, Menigoz A, Nilius B. TRPs in the brain. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2012;163:27-64.
 117. Straub RH. TRPV1, TRPA1, and TRPM8 channels in inflammation, energy redirection, and water retention: role in chronic inflammatory diseases with an evolutionary perspective. *J Mol Med Berl Ger* 2014;92:925-37.
 118. Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature* 2003; 426:517-24.
 119. Ramsey IS, Delling M, Clapham DE. An introduction to TRP channels. *Annu Rev Physiol* 2006;68:619-47.
 120. Zheng J. Molecular mechanism of TRP channels. *Comp Physiol* 2013;3:221-42.
 121. Bessac BF, Jordt S-E. Breathtaking TRP channels: TRPA1 and TRPV1 in airway chemosensation and reflex control. *Physiology* 2008;23:360-70.
 122. Ramírez-Barrantes R, Cordova C, Poblete H, Muñoz P, Marchant I, Wianny F, et al. Perspectives of TRPV1 function on the neurogenesis and neural plasticity. *Neural Plast* 2016;2016: 1568145.
 123. Borbély É, Payrits M, Hunyady Á, Mező G, Pintér E. Important regulatory function of transient receptor potential ankyrin 1 receptors in age-related learning and memory alterations of mice. *GeroScience* 2019;41:643-54.
 124. Futamura M, Goto S, Kimura R, Kimoto I, Miyake M, Ito K, et al. Differential effects of topically applied formalin and aromatic compounds on neurogenic-mediated microvascular leakage in rat skin. *Toxicology* 2009;255:100-6.
 125. Saito A, Tanaka H, Usuda H, Shibata T, Higashi S, Yamashita H, et al. Characterization of skin inflammation induced by repeated exposure of toluene, xylene, and formaldehyde in mice. *Environ Toxicol* 2011;26:224-32.
 126. Usuda H, Endo T, Shimouchi A, Saito A, Tominaga M, Yamashita H, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 - a polymodal nociceptive receptor - plays a crucial role in formaldehyde-induced skin inflammation in mice. *J Pharmacol Sci* 2012;118: 266-74.
 127. Lübbert M, Kyereme J, Schöbel N, Beltrán L, Wetzel CH, Hatt H. Transient receptor potential channels encode volatile chemicals sensed by rat trigeminal ganglion neurons. *PLoS One* 2013;8: e77998.
 128. Verones B, Oortgiesen M. Neurogenic inflammation and particulate matter (PM) air pollutants. *Neurotoxicology* 2001;22: 795-810.
 129. Bessac BF, Sivula M, von Hehn CA, Caceres AI, Escalera J, Jordt S-E. Transient receptor potential ankyrin 1 antagonists block the noxious effects of toxic industrial isocyanates and tear gases. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 2009;23:1102-14.
 130. Lanosa MJ, Willis DN, Jordt S, Morris JB. Role of metabolic activation and the TRPA1 receptor in the sensory irritation response to styrene and naphthalene. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol* 2010;115:589-95.
 131. Talavera K, Startek JB, Alvarez-Collazo J, Boonen B, Alpizar YA, Sanchez A, et al. Mammalian transient receptor potential TRPA1 channels: from structure to disease. *Physiol Rev* 2020;100: 725-803.
 132. Finger TE, St Jeor VL, Kinnamon JC, Silver WL. Ultrastructure of substance P- and CGRP-immunoreactive nerve fibers in the nasal epithelium of rodents. *J Comp Neurol* 1990;294:293-305.
 133. Zeliger HI. Exposure to lipophilic chemicals as a cause of neurological impairments, neurodevelopmental disorders and neurodegenerative diseases. *Interdiscipl Toxicol* 2013;6: 103-10.
 134. Fernandes E, Fernandes M, Keeble J. The functions of TRPA1 and TRPV1: moving away from sensory nerves. *Br J Pharmacol* 2012; 166:510-21.
 135. Deering-Rice CE, Romero EG, Shapiro D, Huguen RW, Light AR, Yost GS, et al. Electrophilic components of diesel exhaust particles (DEP) activate transient receptor potential ankyrin-1 (TRPA1): a probable mechanism of acute pulmonary toxicity for DEP. *Chem Res Toxicol* 2011;24:950-9.
 136. Deering-Rice CE, Johansen ME, Roberts JK, Thomas KC, Romero EG, Lee J, et al. Transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) is a mediator of lung toxicity for coal fly ash particulate material. *Mol Pharmacol* 2012;81:411-9.
 137. Robertson S, Thomson AL, Carter R, Stott HR, Shaw CA, Hadoke PWF, et al. Pulmonary diesel particulate increases susceptibility to myocardial ischemia/reperfusion injury via activation of

DE GRUYTER

- sensory TRPV1 and $\beta 1$ adrenoreceptors. *Part Fibre Toxicol* 2014;11:12.
138. Furuta A, Suzuki Y, Hayashi N, Egawa S, Yoshimura N. Transient receptor potential A1 receptor-mediated neural cross-talk and afferent sensitization induced by oxidative stress: implication for the pathogenesis of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int J Urol* 2012;19:429-36.
 139. Sawada Y, Hosokawa H, Matsumura K, Kobayashi S. Activation of transient receptor potential ankyrin 1 by hydrogen peroxide. *Eur J Neurosci* 2008;27:1131-42.
 140. Chuang H, Lin S. Oxidative challenges sensitize the capsaicin receptor by covalent cysteine modification. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:20097-102.
 141. Susankova K, Touseva K, Vyklicky L, Teisinger J, Vlachova V. Reducing and oxidizing agents sensitize heat-activated vanilloid receptor (TRPV1) current. *Mol Pharmacol* 2006;70:383-94.
 142. Kistner K, Siklosi N, Babes A, Khalil M, Selescu T, Zimmermann K, et al. Systemic desensitization through TRPA1 channels by capsazepine and mustard oil - a novel strategy against inflammation and pain. *Sci Rep* 2016;6:28621.
 143. Bujak JK, Kosmala D, Szopa IM, Majchrzak K, Bednarczyk P. Inflammation, cancer and immunity-implication of TRPV1 channel. *Front Oncol* 2019;9:1087.
 144. Zhang N, Inan S, Inan S, Cowan A, Sun R, Wang JM, et al. A proinflammatory chemokine, CCL3, sensitizes the heat- and capsaicin-gated ion channel TRPV1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:4536-41.
 145. Breese NM, George AC, Pauers LE, Stucky CL. Peripheral inflammation selectively increases TRPV1 function in IB4-positive sensory neurons from adult mouse. *Pain* 2005;115:37-49.
 146. Ogawa N, Kurokawa T, Fujiwara K, Polat OK, Badr H, Takahashi N, et al. Functional and structural divergence in human TRPV1 channel subunits by oxidative cysteine modification. *J Biol Chem* 2016;291:4197-210.
 147. Straub RH. Evolutionary medicine and chronic inflammatory state - known and new concepts in pathophysiology. *J Mol Med Berl Ger* 2012;90:523-34.
 148. Story GM, Peier AM, Reeve AJ, Eid SR, Mosbacher J, Hricik TR, et al. ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell* 2003;112: 819-29.
 149. Lee L-Y, Hsu C-C, Lin Y-J, Lin R-L, Khosravi M. Interaction between TRPA1 and TRPV1: synergy on pulmonary sensory nerves. *Pulm Pharmacol Therapeut* 2015;35:87-93.
 150. Sadofsky LR, Sreeriksha KT, Lin Y, Schinaman R, Gorka K, Mantri Y, et al. Unique responses are observed in transient receptor potential ankyrin 1 and vanilloid 1 (TRPA1 and TRPV1) Co-expressing cells. *Cells* 2014;3:616-26.
 151. Spahn V, Stein C, Zöllner C. Modulation of transient receptor vanilloid 1 activity by transient receptor potential ankyrin 1. *Mol Pharmacol* 2014;85:335-44.
 152. Gouin O, L'Herondelle K, Lebonvallet N, Le Gall-Ianotto C, Sakka M, Buhé V, et al. TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization. *Protein Cell* 2017;8: 644-61.
 153. Patil MJ, Salas M, Bialuhin S, Boyd JT, Jeske NA, Akopian AN. Sensitization of small-diameter sensory neurons is controlled by TRPV1 and TRPA1 association. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 2020;34:287-302.
 154. Nielsen TA, Eriksen MA, Gazerani P, Andersen HH. Psychophysical and vasomotor evidence for interdependency of TRPA1 and TRPV1-evoked nociceptive responses in human skin: an experimental study. *Pain* 2018;159:1989-2001.
 155. Hsu C-C, Lee L-Y. Role of calcium ions in the positive interaction between TRPA1 and TRPV1 channels in bronchopulmonary sensory neurons. *J Appl Physiol* 2015;118:1533-43.
 156. Miao F, Wang R, Cui G, Li X, Wang T, Li X. Engagement of MicroRNA-155 in exaggerated oxidative stress signal and TRPA1 in the Dorsal Horn of the spinal cord and neuropathic pain during chemotherapeutic oxaliplatin. *Neurotox Res* 2019;36: 712-23.
 157. Giorgi S, Nikolaeva-Koleva M, Alarcón-Alarcón D, Butrón L, González-Rodríguez S. Is TRPA1 burning down TRPV1 as druggable target for the treatment of chronic pain? *Int J Mol Sci* 2019;20:2906.
 158. Gu X, Yu N, Pang X, Zhang W, Zhang J, Zhang Y. EXPRESS: products of oxidative stress and TRPA1 expression in the brainstem of rats after lung ischemia-reperfusion injury. *Pulm Circ* 2019;2045894019865169.
 159. Yoshida T, Inoue R, Morii T, Takahashi N, Yamamoto S, Hara Y, et al. Nitric oxide activates TRP channels by cysteine S-nitrosylation. *Nat Chem Biol* 2006;2:596-607.
 160. Miller BA, Zhang W. TRP channels as mediators of oxidative stress. *Adv Exp Med Biol* 2011;704:531-44.
 161. National Institutes of Health. Definition of upregulation - NCI dictionary of cancer terms - national cancer Institute [internet]; 2011. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/upregulation> [Accessed 3 Jun 2021].
 162. Schumacher MA. TRP channels in pain and inflammation: therapeutic opportunities. *Pain Pract Off J World Inst Pain* 2010; 10:185-200.
 163. Meng J, Wang J, Steinhoff M, Dolly JO. TNF α induces co-trafficking of TRPV1/TRPA1 in VAMP1-containing vesicles to the plasmalemma via Munc18-1/syntaxin1/SNAP-25 mediated fusion. *Sci Rep* 2016;6:21226.
 164. Moulton PV, Yang W. Air pollution, oxidative stress, and Alzheimer's disease. *J Environ Public Health* 2012;2012:472751.
 165. Hodges RE, Minich DM. Modulation of metabolic detoxification pathways using foods and food-derived components: a scientific review with clinical application. *J Nutr Metab* 2015; 2015:760689.
 166. Szyf M. The dynamic epigenome and its implications in toxicology. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol* 2007;100:7-23.
 167. Shastry B. Genetic diversity and new therapeutic concepts. *J Hum Genet* 2005;50:321-8.
 168. Polimanti R, Carboni C, Baesso I, Piacentini S, Iorio A, De Stefano GF, et al. Genetic variability of glutathione S-transferase enzymes in human populations: functional inter-ethnic differences in detoxification systems. *Gene* 2013;512: 102-7.
 169. Manikandan P, Nagini S. Cytochrome P450 structure, function and clinical significance: a review. *Curr Drug Targets* 2018;19: 38-54.
 170. Allen JL, Klocke C, Morris-Schaffer K, Conrad K, Sobolewski M, Cory-Slechta DA. Cognitive effects of air pollution exposures and potential mechanistic underpinnings. *Curr Environ Health Rep* 2017;4:180-91.
 171. Block ML, Elder A, Auten RL, Bilbo SD, Chen H, Chen J-C, et al. The outdoor air pollution and brain health workshop. *Neurotoxicology* 2012;33:972-84.
 172. Kasdagli M-I, Katsouyanni K, Dimakopoulou K, Samoli E. Air pollution and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis up to 2018. *Int J Hyg Environ Health* 2019;222: 402-9.
 173. Salimi F, Hanigan I, Jalaludin B, Guo Y, Rolfe M, Heyworth JS, et al. Associations between long-term exposure to ambient air pollution and Parkinson's disease prevalence: a cross-sectional study. *Neurochem Int* 2020;133:104615.

174. Jung C-R, Lin Y-T, Hwang B-F. Ozone, particulate matter, and newly diagnosed Alzheimer's disease: a population-based cohort study in Taiwan. *J Alzheimers Dis* 2015;44:573-84.
175. Udin A, Forsberg B, Adolfsson AN, Lind N, Modig L, Nordin M, et al. Traffic-related air pollution and dementia incidence in Northern Sweden: a longitudinal study. *Environ Health Perspect* 2016;124:306-12.
176. Kilian J, Kitazawa M. The emerging risk of exposure to air pollution on cognitive decline and Alzheimer's disease - evidence from epidemiological and animal studies. *Biomed J* 2018;41:141-62.
177. Thomson EM. Air pollution, stress, and Allostatic load: linking systemic and central nervous system impacts. *J Alzheimers Dis* 2019;69:597-614.
178. Power MC, Adar SD, Yanosky JD, Weuve J. Exposure to air pollution as a potential contributor to cognitive function, cognitive decline, brain imaging, and dementia: a systematic review of epidemiologic research. *Neurotoxicology* 2016;56:235-53.
179. Erickson LD, Gale SD, Anderson JE, Brown BL, Hedges DW. Association between exposure to air pollution and total gray matter and total white matter volumes in adults: a cross-sectional study. *Brain Sci* 2020;10. <https://doi.org/10.3390/brainsci10030164>.
180. Power MC, Lamichhane AP, Liao D, Xu X, Jack CR, Gottesman RF, et al. The association of long-term exposure to particulate matter air pollution with brain MRI findings: the ARIC study. *Environ Health Perspect* 2018;126:027009.
181. Hedges DW, Erickson LD, Kunzleman J, Brown BL, Gale SD. Association between exposure to air pollution and hippocampal volume in adults in the UK Biobank. *Neurotoxicology* 2019;74: 108-20.
182. Hedges DW, Erickson LD, Gale SD, Anderson JE, Brown BL. Association between exposure to air pollution and thalamus volume in adults: a cross-sectional study. *PLoS One* 2020;15: e0230829.
183. Gale SD, Erickson LD, Anderson JE, Brown BL, Hedges DW. Association between exposure to air pollution and prefrontal cortical volume in adults: a cross-sectional study from the UK biobank. *Environ Res* 2020;185:109365.
184. Rodríguez-Oroz MC, Gago B, Clavero P, Delgado-Alvarado M, Garcia-Garcia D, Jimenez-Urbieta H. The relationship between atrophy and hypometabolism: is it regionally dependent in dementias? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15:44.
185. Whitwell JL. Progression of atrophy in Alzheimer's disease and related disorders. *Neurotox Res* 2010;18:339-46.
186. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JAG. *NAT2* polymorphisms and risk for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Expet Opin Drug Metabol Toxicol* 2016;12:937-46.
187. Wang M, Li Y, Lin L, Song G, Deng T. *GSTM1* null genotype and *GSTP1* Ile105Val polymorphism are associated with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Mol Neurobiol* 2016;53:1355-64.
188. Cherbuin N, Walsh E, Baune BT, Anstey KJ. Oxidative stress, inflammation and risk of neurodegeneration in a population sample. *Eur J Neurol* 2019;26:1347-54.
189. Wei Z, Li X, Li X, Liu Q, Cheng Y. Oxidative stress in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Mol Neurosci* 2018;11:236.
190. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay-Sim A, Fleischmann J, Silburn PA, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease - a multicenter study. *Park Relat Disord* 2009;15:490-4.
191. Doty RL. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2012;8:329-39.
192. Meshulam RI, Moberg PJ, Mahr RN, Doty RL. Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 1998;55:84-90.
193. Pinto JM. Olfaction. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8:46-52.
194. Dintica CS, Marseglia A, Rizzuto D, Wang R, Seubert J, Arfanakis K, et al. Impaired olfaction is associated with cognitive decline and neurodegeneration in the brain. *Neurology* 2019;92: e700-9.
195. Hawkes C. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Adv Oto-Rhino-Laryngol* 2006;63:133-51.
196. Marin C, Vilas D, Langdon C, Alobid I, López-Chacón M, Haehner A, et al. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018;18:42.
197. Hüttenbrink K-B, Hummel T, Berg D, Gasser T, Hähner A. Olfactory dysfunction: common in later life and early warning of neurodegenerative disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110:1-7.
198. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;63:167-73.
199. Duitama M, Vargas-López V, Casas Z, Albarracín SL, Sutachan J-J, Torres YP. TRP channels role in pain associated with neurodegenerative diseases. *Front Neurosci* 2020; 14:782.
200. Young Blood MR, Ferro MM, Munhoz RP, Teive HAG, Camargo CHF. Classification and characteristics of pain associated with Parkinson's disease. *Park Dis* 2016;2016:6067132.
201. Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, Seppi K, Compta Y, Katzenschlager R, et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov Disord Soc* 2015;30:229-37.
202. de Tommaso M, Arendt-Nielsen L, Defrin R, Kunz M, Pickering G, Valeriani M. Pain in neurodegenerative disease: current knowledge and future perspectives. *Behav Neurol* 2016;2016: 7576292.
203. Rukavina K, Leta V, Sportelli C, Buhidma Y, Duty S, Malcangio M, et al. Pain in Parkinson's disease: new concepts in pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol* 2019;32:579-88.
204. Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease - many syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol* 2012;8: 284-94.
205. Mylius V, Pee S, Pape H, Teepker M, Stamelou M, Eggert K, et al. Experimental pain sensitivity in multiple system atrophy and Parkinson's disease at an early stage. *Eur J Pain Lond Engl* 2016; 20:1223-8.
206. Defazio G, Tinazzi M, Berardelli A. How pain arises in Parkinson's disease? *Eur J Neurol* 2013;20:1517-23.
207. Crivelaro do Nascimento G, Ferrari DP, Guimaraes FS, Del Bel EA, Bortolanza M, Ferreira-Junior NC. Cannabidiol increases the nociceptive threshold in a preclinical model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology* 2020;163:107808.
208. Tseng M-T, Lin C-H. Pain in early-stage Parkinson's disease: implications from clinical features to pathophysiology mechanisms. *J Formos Med Assoc* 2017;116:571-81.
209. Weng H-J, Patel KN, Jeske NA, Bierbower SM, Zou W, Tiwari V, et al. *Tmem100* is a regulator of TRPA1-TRPV1 complex and contributes to persistent pain. *Neuron* 2015;85:833-46.
210. Li M, Zhu M, Xu Q, Ding F, Tian Y, Zhang M. Sensation of TRPV1 via 5-hydroxytryptamine signaling modulates pain hypersensitivity in a 6-hydroxydopamine induced mice model of Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;521: 868-73.
211. Defrin R, Amanzio M, de Tommaso M, Dimova V, Filipovic S, Finn DP, et al. Experimental pain processing in individuals with cognitive impairment: current state of the science. *Pain*

- 2015; 156:1396-408.
212. Lee Z-F, Huang T-H, Chen S-P, Cheng IH. Altered nociception in Alzheimer's disease is associated with STEP signaling. *Pain* 2021;162:1669-80.
 213. Zhai K, Liskova A, Kubatka P, Büsselberg D. Calcium entry through TRPV1: a potential target for the regulation of proliferation and apoptosis in cancerous and healthy cells. *Int J Mol Sci* 2020;21:4177.
 214. Caraballo JC, Borcherdig J, Thorne PS, Comellas AP. Protein kinase C- ζ mediates lung injury induced by diesel exhaust particles. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;48:306-13.
 215. Planells-Cases R, Valente P, Ferrer-Montiel A, Qin F, Szallasi A. Complex regulation of TRPV1 and related thermo-TRPs: implications for therapeutic intervention. *Adv Exp Med Biol* 2011;704:491-515.
 216. Ho KW, Ward NJ, Calkins DJ. TRPV1: a stress response protein in the central nervous system. *Am J Neurodegener Dis* 2012;1: 1-14.
 217. Ramírez-Barrantes R, Córdova C, Gatica S, Rodríguez B, Lozano C, Marchant I, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 expression mediates capsaicin-induced cell death. *Front Physiol* 2018;9:682.
 218. Gleichmann M, Mattson MP. Neuronal calcium homeostasis and dysregulation. *Antioxidants Redox Signal* 2011;14:1261-73.
 219. Bano D, Ankarcona M. Beyond the critical point: an overview of excitotoxicity, calcium overload and the downstream consequences. *Neurosci Lett* 2018;663:79-85.
 220. Khariv V, Elkabes S. Contribution of Plasma Membrane Calcium ATPases to neuronal maladaptive responses: focus on spinal nociceptive mechanisms and neurodegeneration. *Neurosci Lett* 2018;663:60-5.
 221. Zaidi A, Adewale M, McLean L, Ramlow P. The plasma membrane calcium pumps-The old and the new. *Neurosci Lett* 2018;663: 12-7.
 222. Khariv V, Ni L, Ratnayake A, Sampath S, Lutz BM, Tao X-X, et al. Impaired sensitivity to pain stimuli in plasma membrane calcium ATPase 2 (PMCA2) heterozygous mice: a possible modality- and sex-specific role for PMCA2 in nociception. *FASEB J* 2017;31:224-37.
 223. Anjum I, Jaffery SS, Fayyaz M, Samoo Z, Anjum S. The role of vitamin D in brain health: a mini literature review. *Cureus* 2018; 10:e2960.
 224. Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, Bollerslev J, Bouillon R, Brannon PM, et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the first international conference on controversies in vitamin D. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:2194-207.
 225. Zhou Z, Zhou R, Zhang Z, Li K. The association between vitamin D status, vitamin D supplementation, sunlight exposure, and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Med Sci Mon Int Med J Exp Clin Res* 2019;25:666-74.
 226. Chai B, Gao F, Wu R, Dong T, Gu C, Lin Q, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: an updated meta-analysis. *BMC Neurol* 2019;19:284.
 227. Yong WC, Sanguaneko A, Upala S. Effect of vitamin D supplementation in chronic widespread pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2017;36:2825-33.
 228. Long W, Fatehi M, Soni S, Panigrahi R, Philippaert K, Yu Y, et al. Vitamin D is an endogenous partial agonist of the transient receptor potential vanilloid 1 channel. *J Physiol* 2020;598: 4321-38.
 229. Bhavé G, Hu H-J, Glauner KS, Zhu W, Wang H, Brasier DJ, et al. Protein kinase C phosphorylation sensitizes but does not activate the capsaicin receptor transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:12480-5.
 230. Callender JA, Newton AC. Conventional protein kinase C in the brain: 40 years later. *Neuronal Signal* 2017;1. <https://doi.org/10.1042/NS20160005>.
 231. Tripathy B, Majhi RK. TRPV1 channel as the membrane vitamin D receptor: solving part of the puzzle. *J Physiol* 2020;598:5601-3.
 232. Wong J, Magun BE, Wood LJ. Lung inflammation caused by inhaled toxicants: a review. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis* 2016;11: 1391-401.
 233. Yan Z, Jin Y, An Z, Liu Y, Samet JM, Wu W. Inflammatory cell signaling following exposures to particulate matter and ozone. *Biochim Biophys Acta* 2016;1860:2826-34.
 234. Kodavanti PRS. Cell signaling and neurotoxicity: protein kinase C in vitro and in vivo. *Methods Mol Biol* 2011;758:307-19.
 235. Chico LK, Van Eldik LJ, Watterson DM. Targeting protein kinases in central nervous system disorders. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8:892-909.
 236. Manning G, Whyte DB, Martinez R, Hunter T, Sudarsanam S. The protein kinase complement of the human genome. *Science* 2002;298:1912-34.
 237. Krahn AI, Wells C, Drewry DH, Beitel LK, Durcan TM, Axtman AD. Defining the neural kinome: strategies and opportunities for small molecule drug discovery to target neurodegenerative diseases. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:1871-86.
 238. Sikand P, Premkumar LS. Potentiation of glutamatergic synaptic transmission by protein kinase C-mediated sensitization of TRPV1 at the first sensory synapse. *J Physiol* 2007;581:631-47.
 239. Koda K, Hyakkoku K, Ogawa K, Takasu K, Imai S, Sakurai Y, et al. Sensitization of TRPV1 by protein kinase C in rats with mono- iodoacetate-induced joint pain. *Osteoarthritis Cartilage* 2016; 24:1254-62.
 240. Ji R-R, Samad TA, Jin S-X, Schmolz R, Woolf CJ. p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron* 2002;36:57-68.
 241. Meents JE, Fischer MJM, McNaughton PA. Sensitization of TRPA1 by Protein Kinase A. Obukhov AG, editor. *PLoS One* 2017;12: e0170097.
 242. Koltzenburg M. The role of TRP channels in sensory neurons. *Novartis Found Symp* 2004;260:206-13.
 243. Staud R, Smitherman ML. Peripheral and central sensitization in fibromyalgia: pathogenetic role. *Curr Pain Headache Rep* 2002; 6:259-66.
 244. Mandadi S, Roufogalis BD. ThermoTRP channels in nociceptors: taking a lead from capsaicin receptor TRPV1. *Curr Neuropharmacol* 2008;6:21-38.
 245. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain Off J Am Pain Soc* 2009;10:895-926.
 246. IASP terminology - IASP. Available from: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Centralsensitization> [Accessed 21 Nov 2020].
 247. den Boer C, Dries L, Terluin B, van der Wouden JC, Blankenstein AH, van Wilgen CP, et al. Central sensitization in chronic pain and medically unexplained symptom research: a systematic review of definitions, operationalizations and measurement instruments. *J Psychosom Res* 2019;117:32-40.
 248. Fleming KC, Volcheck MM. Central sensitization syndrome and the initial evaluation of a patient with fibromyalgia: a review. *Rambam Maimonides Med J* 2015;6:e0020.
 249. Bourke JH, Langford RM, White PD. The common link between functional somatic syndromes may be central sensitisation. *J Psychosom Res* 2015;78:228-36.

250. Dixon EA, Benham G, Sturgeon JA, Mackey S, Johnson KA, Younger J. Development of the Sensory Hypersensitivity Scale (SHS): a self-report tool for assessing sensitivity to sensory stimuli. *J Behav Med* 2016;39:537-50.
251. Yang A, Wang H, Zuo X, Yang J. Potassium chloride cotransporter 2 inhibits neuropathic pain and future development of neurodegeneration. *J Alzheimers Dis* 2020;74:875-81.
252. Zengin-Toktas Y, Ferrier J, Durif F, Llorca P-M, Authier N. Bilateral lesions of the nigrostriatal pathways are associated with chronic mechanical pain hypersensitivity in rats. *Neurosci Res* 2013;76:261-4.
253. Steinemann A. National prevalence and effects of multiple chemical sensitivities. *J Occup Environ Med* 2018;60:e152-6.
254. Dantoft TM, Andersson L, Nordin S, Skovbjerg S. Chemical intolerance. *Curr Rheumatol Rev* 2015;11:167-84.
255. Haines J, Chua SHK, Smith J, Slinger C, Simpson AJ, Fowler SJ. Triggers of breathlessness in inducible laryngeal obstruction and asthma. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2020; 50:1230-7.
256. Silva-Néto RP, Peres MFP, Valença MM. Odorant substances that trigger headaches in migraine patients. *Cephalalgia Int J Headache* 2014;34:14-21.
257. Sayyah M, Saki-Malehi A, Javanmardi F, Forouzan A, Shirbandi K, Rahim F. Which came first, the risk of migraine or the risk of asthma? A systematic review. *Neurol Neurochir Pol* 2018;52: 562-9.
258. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2014;383:1581-92.
259. Lee H, Myung W, Cheong H-K, Yi S-M, Hong Y-C, Cho S-I, et al. Ambient air pollution exposure and risk of migraine: synergistic effect with high temperature. *Environ Int* 2018;121: 383-91.
260. Benemei S, Dussor G. TRP channels and migraine: recent developments and new therapeutic opportunities. *Pharm Basel Switz* 2019;12. <https://doi.org/10.3390/ph12020054>.
261. Xu M, Zhang Y, Wang M, Zhang H, Chen Y, Adcock IM, et al. TRPV1 and TRPA1 in lung inflammation and airway hyperresponsiveness induced by fine particulate matter (PM_{2.5}). *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:7450151.
262. McKeown-Eyssen GE, Baines CJ, Marshall LM, Jazmaji V, Sokoloff ER. Multiple chemical sensitivity: discriminant validity of case definitions. *Arch Environ Health* 2001;56:406-12.
263. Cullen MR. The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup Med Phila Pa* 1987;2:655-61.
264. Multiple chemical sensitivity: a 1999 consensus. *Arch Environ Health*. 1999;54:147-9.
265. McKeown-Eyssen GE, Sokoloff ER, Jazmaji V, Marshall LM, Baines CJ. Reproducibility of the University of Toronto self-administered questionnaire used to assess environmental sensitivity. *Am J Epidemiol* 2000;151:1216-22.
266. Lacour M, Zunder T, Schmidtke K, Vaith P, Scheidt C. Multiple chemical sensitivity syndrome (MCS) - suggestions for an extension of the US MCS-case definition. *Int J Hyg Environ Health* 2005;208:141-51.
267. McKeown-Eyssen G, Baines C, Cole DEC, Riley N, Tyndale RF, Marshall L, et al. Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR. *Int J Epidemiol* 2004;33:971-8.
268. Schnakenberg E, Fabig K-R, Stanulla M, Strobl N, Lustig M, Fabig N, et al. A cross-sectional study of self-reported chemical-related sensitivity is associated with gene variants of drug-metabolizing enzymes. *Environ Health Glob Access Sci Source* 2007;6:6.
269. La Du BN, Billecke S, Hsu C, Haley RW, Broomfield CA. Serum paraoxonase (PON1) isozymes: the quantitative analysis of isozymes affecting individual sensitivity to environmental chemicals. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2001;29:566-9.
270. Furlong CE, Cole TB, Jarvik GP, Pettan-Brewer C, Geiss GK, Richter RJ, et al. Role of paraoxonase (PON1) status in pesticide sensitivity: genetic and temporal determinants. *Neurotoxicology* 2005;26:651-9.
271. Caccamo D, Cesareo E, Mariani S, Raskovic D, Ientile R, Currò M, et al. Xenobiotic sensor- and metabolism-related gene variants in environmental sensitivity-related illnesses: a survey on the Italian population. *Oxid Med Cell Longev* 2013;2013:831969.
272. Cui X, Lu X, Hiura M, Oda M, Miyazaki W, Katoh T. Evaluation of genetic polymorphisms in patients with multiple chemical sensitivity. *Pant AB, editor. PLoS One* 2013;8:e73708.
273. Berg ND, Berg Rasmussen H, Linneberg A, Brasch-Andersen C, Fenger M, Dirksen A, et al. Genetic susceptibility factors for multiple chemical sensitivity revisited. *Int J Hyg Environ Health* 2010;213:131-9.
274. Fujimori S, Hiura M, Yi CX, Xi L, Katoh T. Factors in genetic susceptibility in a chemical sensitive population using QEESI. *Environ Health Prev Med* 2012;17:357-63.
275. Micarelli A, Cormano A, Caccamo D, Alessandrini M. Olfactory-related quality of life in multiple chemical sensitivity: a genetic-acquired factors model. *Int J Mol Sci* 2019;21. <https://doi.org/10.3390/ijms21010156>.
276. De Luca C, Scordo MG, Cesareo E, Pastore S, Mariani S, Maiani G, et al. Biological definition of multiple chemical sensitivity from redox state and cytokine profiling and not from polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010;248:285-92.
277. Gugliandolo A, Gangemi C, Calabrò C, Vecchio M, Di Mauro D, Renis M, et al. Assessment of glutathione peroxidase-1 polymorphisms, oxidative stress and DNA damage in sensitivity-related illnesses. *Life Sci* 2016;145:27-33.
278. Belpomme D, Campagnac C, Irigaray P. Reliable disease biomarkers characterizing and identifying electrohypersensitivity and multiple chemical sensitivity as two etiopathogenic aspects of a unique pathological disorder. *Rev Environ Health* 2015;30:251-71.
279. Miller CS. Toxicant-induced loss of tolerance. *Addiction* 2001; 96:115-37.
280. Ross GH. Clinical characteristics of chemical sensitivity: an illustrative case history of asthma and MCS. *Environ Health Perspect* 1997;105:437-41.
281. *Chemical Exposures: Low Levels and High Stakes*, 2nd ed. Wiley. Available from: <https://www.wiley.com/en-us/Chemical+Exposures%3A+Low+Levels+and+High+Stakes%2C+2nd+Edition-p-9780471292401>, <https://www.Wiley.com>, [Accessed 7 Dec 2020].
282. Hojo S, Ishikawa S, Kumano H, Miyata M, Sakabe K. Clinical characteristics of physician-diagnosed patients with multiple chemical sensitivity in Japan. *Int J Hyg Environ Health* 2008;211: 682-9.
283. Miller CS, Prihoda TJ. A controlled comparison of symptoms and chemical intolerances reported by Gulf War veterans, implant recipients and persons with multiple chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health* 1999;15:386-97.
284. Millqvist E. Cough provocation with capsaicin is an objective way to test sensory hyperreactivity in patients with asthma-like symptoms. *Allergy* 2000;55:546-50.
285. Cone JE, Harrison R, Reiter R. Patients with multiple chemical sensitivities: clinical diagnostic subsets among an occupational health clinic population. *Occup Med Phila Pa* 1987;2:721-38.
286. Cullen MR, Pace PE, Redlich CA. The experience of the Yale occupational and environmental medicine clinics with multiple

- chemical sensitivities, 1986-1991. *Toxicol Ind Health* 1992;8:15-9.
287. Simon GE. Epidemic multiple chemical sensitivity in an industrial setting. *Toxicol Ind Health* 1992;8:41-6.
288. Nethercott JR, Davidoff LL, Curbow B, Abbey H. Multiple chemical sensitivities syndrome: toward a working case definition. *Arch Environ Health* 1993;48:19-26.
289. Lax MB, Henneberger PK. Patients with multiple chemical sensitivities in an occupational health clinic: presentation and follow-up. *Arch Environ Health* 1995;50:425-31.
290. Davidoff AL, Keyl PM. Symptoms and health status in individuals with multiple chemical sensitivities syndrome from four reported sensitizing exposures and a general population comparison group. *Arch Environ Health* 1996;51:201-13.
291. Conway SJ. TRPping the switch on pain: an introduction to the chemistry and biology of capsaicin and TRPV1. *Chem Soc Rev* 2008;37:1530-45.
292. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997;389:816-24.
293. Dicipinigaitis PV. Short- and long-term reproducibility of capsaicin cough challenge testing. *Pulm Pharmacol Therapeut* 2003;16:61-5.
294. Banner KH, Igney F, Poll C. TRP channels: emerging targets for respiratory disease. *Pharmacol Ther* 2011;130:371-84.
295. Millqvist E. TRP channels and temperature in airway disease-clinical significance. *Temperature* 2015;2:172-7.
296. Dicipinigaitis PV. Review: effect of drugs on human cough reflex sensitivity to inhaled capsaicin. *Cough* 2012;8:10.
297. Millqvist E, Löwhagen O. Placebo-controlled challenges with perfume in patients with asthma-like symptoms. *Allergy* 1996; 51:434-9.
298. Millqvist E, Bende M, Löwhagen O. Sensory hyperreactivity - a possible mechanism underlying cough and asthma-like symptoms. *Allergy* 1998;53:1208-12.
299. Millqvist E, Löwhagen O, Bende M. Quality of life and capsaicin sensitivity in patients with sensory airway hyperreactivity. *Allergy* 2000;55:540-5.
300. Ternesten-Hasséus E, Bende M, Millqvist E. Increased capsaicin cough sensitivity in patients with multiple chemical sensitivity. *J Occup Environ Med* 2002;44:1012-7.
301. Millqvist E, Ternesten-Hasséus E, Ståhl A, Bende M. Changes in levels of nerve growth factor in nasal secretions after capsaicin inhalation in patients with airway symptoms from scents and chemicals. *Environ Health Perspect* 2005;113: 849-52.
302. Ternesten-Hasséus E, Johansson K, Löwhagen O, Millqvist E. Inhalation method determines outcome of capsaicin inhalation in patients with chronic cough due to sensory hyperreactivity. *Pulm Pharmacol Therapeut* 2006;19:172-8.
303. Millqvist E, Ternesten-Hasséus E, Bende M. Inhaled ethanol potentiates the cough response to capsaicin in patients with airway sensory hyperreactivity. *Pulm Pharmacol Therapeut* 2008;21:794-7.
304. Ternesten-Hasséus E, Löwhagen O, Millqvist E. Quality of life and capsaicin sensitivity in patients with airway symptoms induced by chemicals and scents: a longitudinal study. *Environ Health Perspect* 2007;115:425-9.
305. Ternesten-Hasséus E. Long-term follow-up in patients with airway chemical intolerance. *J Occup Environ Med* 2016;58: 421-6.
306. Holst H, Arendt-Nielsen L, Mosbech H, Vesterhauge S, Elberling J. The capsaicin cough reflex in patients with symptoms elicited by odorous chemicals. *Int J Hyg Environ Health* 2010;213:66-71.
307. Nogami H, Odajima H, Shoji S, Shimoda T, Nishima S. Capsaicin provocation test as a diagnostic method for determining multiple chemical sensitivity. *Allergol Int* 2004;53:153-7.
308. Claeson A-S, Andersson L. Symptoms from masked acrolein exposure suggest altered trigeminal reactivity in chemical intolerance. *NeuroToxicology* 2017;60:92-8.
309. Miller CS, Mitzel HC. Chemical sensitivity attributed to pesticide exposure versus remodeling. *Arch Environ Health* 1995;50: 119-29.
310. Doty RL, Deems DA, Frye RE, Pelberg R, Shapiro A. Olfactory sensitivity, nasal resistance, and autonomic function in patients with multiple chemical sensitivities. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114:1422-7.
311. Fernandez M, Bell IR, Schwartz GE. EEG sensitization during chemical exposure in women with and without chemical sensitivity of unknown etiology. *Toxicol Ind Health* 1999;15: 305-12.
312. Dalton P, Hummel T. Chemosensory function and response in idiopathic environmental intolerance. *Occup Med Phila Pa* 2000;15:539-56.
313. Osterberg K, Orbaek P, Karlson B, Akesson B, Bergendorf U. Annoyance and performance during the experimental chemical challenge of subjects with multiple chemical sensitivity. *Scand J Work Environ Health* 2003;29:40-50.
314. Hillert L, Musabasic V, Berglund H, Ciumas C, Savic I. Odor processing in multiple chemical sensitivity. *Hum Brain Mapp* 2007;28:172-82.
315. Doty RL. Olfaction and multiple chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health* 1994;10:359-68.
316. Nordin S, Martinkauppi M, Olofsson J, Hummel T, Millqvist E, Bende M. Chemosensory perception and event-related potentials in self-reported chemical hypersensitivity. *Int J Psychophysiol* 2005;55:243-55.
317. Caccappolo E, Kipen H, Kelly-McNeil K, Knasko S, Hamer RM, Natelson B, et al. Odor perception: multiple chemical sensitivities, chronic fatigue, and asthma. *J Occup Environ Med* 2000;42:629-38.
318. Azuma K, Uchiyama I, Tanigawa M, Bamba I, Azuma M, Takano H, et al. Association of odor thresholds and responses in cerebral blood flow of the prefrontal area during olfactory stimulation in patients with multiple chemical sensitivity. Matsunami H, editor. *PLoS One* 2016;11:e0168006.
319. Frasnelli J, Schuster B, Hummel T. Interactions between olfaction and the trigeminal system: what can be learned from olfactory loss. *Cerebr Cortex* 2007;17:2268-75.
320. Boukalova S, Touska F, Marsakova L, Hynkova A, Sura L, Chvojka S, et al. Gain-of-function mutations in the transient receptor potential channels TRPV1 and TRPA1: how painful? *Physiol Res* 2014;63:S205-13.
321. Brand G. Olfactory/trigeminal interactions in nasal chemoreception. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:908-17.
322. Boyle JA, Frasnelli J, Gerber J, Heinke M, Hummel T. Cross-modal integration of intranasal stimuli: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience* 2007;149:223-31.
323. Das-Munshi J, Rubin GJ, Wessely S. Multiple chemical sensitivities: a systematic review of provocation studies. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1257-64.
324. Joffres MR, Sampalli T, Fox RA. Physiologic and symptomatic responses to low-level substances in individuals with and without chemical sensitivities: a randomized controlled blinded pilot booth study. *Environ Health Perspect* 2005;113:1178-83.
325. Berg ND, Linneberg A, Dirksen A, Elberling J. Phenotypes

- of individuals affected by airborne chemicals in the general population. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82:509-17.
326. Orriols R, Costa R, Cuberas G, Jacas C, Castell J, Sunyer J. Brain dysfunction in multiple chemical sensitivity. *J Neurol Sci* 2009; 287:72-8.
327. Simon TR, Hickey DC, Fincher CE, Johnson AR, Ross GH, Rea WJ. Single photon emission computed tomography of the brain in patients with chemical sensitivities. *Toxicol Ind Health* 1994;10: 573-7.
328. Ross GH, Rea WJ, Johnson AR, Hickey DC, Simon TR. Neurotoxicity in single photon emission computed tomography brain scans of patients reporting chemical sensitivities. *Toxicol Ind Health* 1999;15:415-20.
329. Heuser G, Wu JC. Deep subcortical (including limbic) hypermetabolism in patients with chemical intolerance: human PET studies. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:319-22.
330. Bornschein S, Hausteiner C, Drzezga A, Theml T, Heldmann B, Grimmer T, et al. Neuropsychological and positron emission tomography correlates in idiopathic environmental intolerances. *Scand J Work Environ Health* 2007;33:447-53.
331. Hillert L, Jovanovic H, Åhs F, Savic I. Women with multiple chemical sensitivity have increased harm avoidance and reduced 5-HT_{1A} receptor binding potential in the anterior cingulate and amygdala. Herholz K, editor, *PLoS One* 2013;8: e54781.
332. Chiaravalloti A, Pagani M, Micarelli A, Di Pietro B, Genovesi G, Alessandrini M, et al. Cortical activity during olfactory stimulation in multiple chemical sensitivity: a 18F-FDG PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2015;42:733-40.
333. Azuma K, Uchiyama I, Tanigawa M, Bamba I, Azuma M, Takano H, et al. Assessment of cerebral blood flow in patients with multiple chemical sensitivity using near-infrared spectroscopy—recovery after olfactory stimulation: a case-control study. *Environ Health Prev Med* 2015;20:185-94.
334. 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.
335. Miki T, Inoue Y, Miyajima E, Kudo Y, Tsunoda M, Kan S, et al. Enhanced brain images in the limbic system by functional magnetic resonance imaging (fMRI) during chemical exposures to patients with multiple chemical sensitivities. *Kitasato Med J* 2010;40:27-34.
336. Andersson L, Claeson A-S, Nyberg L, Stenberg B, Nordin S. Brain responses to olfactory and trigeminal exposure in idiopathic environmental illness (IEI) attributed to smells — an fMRI study. *J Psychosom Res* 2014;77:401-8.
337. Andersson L, Claeson A-S, Nyberg L, Nordin S. Short-term olfactory sensitization involves brain networks relevant for pain, and indicates chemical intolerance. *Int J Hyg Environ Health* 2017;220:503-9.
338. Viziano A, Micarelli A, Pasquantonio G, Della-Morte D, Alessandrini M. Perspectives on multisensory perception disruption in idiopathic environmental intolerance: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health* 2018;91: 923-35.
339. Azuma K, Uchiyama I, Tanigawa M, Bamba I, Azuma M, Takano H, et al. Chemical intolerance: involvement of brain function and networks after exposure to extrinsic stimuli perceived as hazardous. *Environ Health Prev Med* 2019;24:61.
340. Andersson L, Nordin S, Millqvist E, Bende M. On the relation between capsaicin sensitivity and responsiveness to CO₂: detection sensitivity and event-related brain potentials. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82:285-90.
341. Poonai N, Antony MM, Binkley KE, Stenn P, Swinson RP, Corey P, et al. Carbon dioxide inhalation challenges in idiopathic environmental intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105: 358-63.
342. Tran MTD, Arendt-Nielsen L, Kupers R, Elberling J. Multiple chemical sensitivity: on the scent of central sensitization. *Int J Hyg Environ Health* 2013;216:202-10.
343. Lavergne MR, Cole DC, Kerr K, Marshall LM. Functional impairment in chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivity. *Can Fam Physician Med Fam Can* 2010;56:e57-65.
344. Aaron LA, Buchwald D. Chronic diffuse musculoskeletal pain, fibromyalgia and co-morbid unexplained clinical conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:563-74.
345. Holst H, Arendt-Nielsen L, Mosbech H, Elberling J. Increased capsaicin-induced secondary hyperalgesia in patients with multiple chemical sensitivity. *Clin J Pain* 2011;27:156-62.
346. Government of Canada SC. Canadian community health survey (CCHS) - 2016. 2015. Available from: https://www23.statcan.gc.ca/imdb/p3Instr.pl?Function=assembleInstr&lang=en&Item_Id=260675 [Accessed 17 Jan 2021].
347. Mori F, Ribolsi M, Kusayanagi H, Monteleone F, Mantovani V, Buttari F, et al. TRPV1 channels regulate cortical excitability in humans. *J Neurosci* 2012;32:873-9.
348. Xu H, Tian W, Fu Y, Oyama TT, Anderson S, Cohen DM. Functional effects of nonsynonymous polymorphisms in the human TRPV1 gene. *Am J Physiol Ren Physiol* 2007;293: F1865-76.
349. Vanden Abeele F, Lotteau S, Ducreux S, Dubois C, Monnier N, Hanna A, et al. TRPV1 variants impair intracellular Ca²⁺ signaling and may confer susceptibility to malignant hyperthermia. *Genet Med* 2019;21:441-50.
350. Deering-Rice CE, Stockmann C, Romero EG, Lu Z, Shapiro D, Stone BL, et al. Characterization of transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) variant activation by coal fly ash particles and associations with altered transient receptor potential ankyrin-1 (TRPA1) expression and asthma. *J Biol Chem* 2016;291: 24866-79.
351. Naert R, Talavera A, Startek JB, Talavera K. TRPA1 gene variants hurting our feelings. *Pflügers Archiv* 2020;472:953-60.

Matériel supplémentaire : La version en ligne de cet article propose des documents supplémentaires (<https://doi.org/10.1515/reveh-2021-0043>).