

Hypersensibilité Chimique Multiple (MCS)

SYNTHESE (octobre 2014)

Définition

Le syndrome de sensibilité chimique multiple (*multiple chemical sensibility* – MCS) est désigné de très nombreuses manières : « perte de tolérance induite par des toxiques » (*Toxicant-Induced Loss of Tolerance* – TILT), « Intolérance Environnementale Idiopathique » (IEI), « syndrome de déficience immunitaire acquise par la chimie » (*Chemical Acquired Immune Deficiency Syndrome* – *Chemical AIDS*), « maladie environnementale », « maladie du XX^e siècle », « allergie cérébrale », « sensibilité chimique », « intolérance chimique », « encéphalopathie toxique », « intolérance acquise aux solvants » ou encore « syndrome d'allergie totale ».

Il ne dispose pas d'entrée spécifique dans l'ICD10 ; on la trouve donc sous le code T 78.4 : « autre allergie, non précisée ». Néanmoins, certains pays l'ont intégré à leur version nationale de l'ICD : ainsi de l'Allemagne en 2000, puis de l'Autriche. Les pays nordiques l'ont font entrer dans leur ICD 10 pour les maladies professionnelles, sous le même item que l'électrohypersensibilité (R68.8).

L'expression « sensibilité chimique » a été inventée par T. G. Randolph, allergologue à Chicago, en 1954. En 1987, M. R. Cullen introduit le terme « multiple chemical sensitivity » dans des journaux de médecine du travail. Le MCS est défini comme « une affection acquise caractérisée par la répétition de symptômes touchant de multiples organes qui surviennent lors de l'exposition à diverses substances chimiques à des concentrations étant bien inférieures à celles connues pour entraîner des effets dans la population ».ⁱ

Cette définition, qui ne donne pas de critères reproductibles, va être contestée et précisée. En 1996, l'OMS rejette l'appellation « MCS », qui suppose, selon elle, un jugement sur la cause non supporté par la science. Elle propose d'employer l'expression « idiopathic environmental intolerances » (IEI), ainsi caractérisées :

- Les IEI sont des désordres acquis, avec de multiples symptômes ;
- Ces symptômes sont en relation étroite avec des influences environnementales tolérées par la majorité de la population ;
- Cette affection complexe ne peut être expliquée par un désordre clinique ou psychique connu.ⁱⁱ

Le terme IEI a été très peu repris dans la littérature scientifique.

En 1999, un consensus médico-scientifique définit 6 critères permettant de définir le MCS :

1. La maladie est chronique ;
2. Les symptômes sont reproductibles ;
3. Ils apparaissent en réponse à des expositions à de faibles doses (inférieures à celles habituellement supportées par un non-malade) ;
4. Les réactions apparaissent pour de multiples substances chimiques ;
5. Les symptômes sont non spécifiques et touchent plusieurs organes ;
6. Les symptômes s'atténuent ou disparaissent quand cesse l'exposition.

« Si ces six critères sont présents et que toutes les investigations physiologiques et l'examen physique sont tous deux normaux, le patient est considéré comme malade du MCS ».

En 1999 également, Miller et *al.* produisent un questionnaire¹ destiné à poser le diagnostic de MCS, le QEESI©,ⁱⁱⁱ dont la robustesse a été évaluée au Japon,^{iv} en Suède^v et plus récemment au Danemark.^{vi}

Dans les publications scientifiques, les symptômes rencontrés par les malades MCS sont très variables et n'apparaissent pas toujours avec la même fréquence. En 92, Ross relève par ordre décroissant : maux de tête (55 % des patients) ; fatigue (51 %) ; confusion (31 %) ; dépression (30 %) ; souffle court (29 %) ; douleurs articulaires (26 %) ; douleurs musculaires (25 %) ; nausée (20 %) ; vertiges (18 %) ; troubles de la mémoire (14 %) ; troubles gastrointestinaux (14 %) ; troubles respiratoires (14 %).^{vii}

Une étude de 2005 regroupe ensemble maux de têtes, fatigues, troubles cognitifs et affectifs (80,1%) ; puis viennent les troubles musculosquelettiques (72,7%), gastrointestinaux (60,6%), cutanés (26%), auditifs (52,1%), respiratoires (50,2%), ceux qui sont analogues à des neuropathies (13,1%) et enfin les symptômes cardiovasculaires (5,6%).^{viii}

Pour distinguer les troubles cognitifs dus aux MCS de ceux qui sont imputables à d'autres causes, une étude canadienne indique qu'une combinaison de 4 symptômes : un sens olfactif particulièrement développé ; la sensation « d'être sonné », celle de « planer », et les difficultés de concentration.^{ix}

Un article de 2008 portant sur 106 patients relève qu'une comorbidité allergique est trouvée dans 84 % des cas.^x

Prévalence

Il est hasardeux d'évaluer la prévalence des MCS, dans la mesure où la maladie est très peu connue des médecins. Même aux Etats-Unis, où le savoir sur cette pathologie est relativement avancé, il n'y a que 7 % des médecins qui se disent très satisfaits de leurs connaissances sur les MCS... et 6 % seulement disposent d'un protocole de traitement.^{xi} Il semblerait que la maladie soit mieux connue au Danemark – même si, là encore, les praticiens sont en demande de protocoles pour le traitement.^{xii}

Dans une étude par questionnaires réalisée en Australie en 2002, 24,6 % des répondants se déclaraient incommodés par certaines odeurs chimiques ; un diagnostic médical de sensibilité chimique avait été posé pour 2,9 %.^{xiii} Une autre étude réalisée en Australie a estimé à environ 1 % la population atteinte de MCS, et 16 % celle qui a expérimenté une sensibilité chimique.^{xiv}

En 1996, une étude en Caroline du Nord réalisée à partir de 1027 questionnaires faisait apparaître que 35 % des individus étaient allergiques et que 33 % subissaient une sensibilité chimique (16,9 % de l'échantillon souffrant des deux affections simultanément).^{xv} En Californie, en 1999, un questionnaire permettait d'estimer que 15,9 % de la population déclarait avoir une « allergie ou une sensibilité inhabituelle aux produits chimiques courants » ; 6,5 % des répondants avaient été diagnostiqués MCS par un médecin.^{xvi} Caress et Steinemann ont estimé en 2004 que 11,2 % des Américains souffrent d'hypersensibilité inhabituelle aux produits chimiques – pour 2,5 % de personnes diagnostiquées MCS par un médecin.^{xvii} Certaines études conservent l'ordre de grandeur de l'hypersensibilité chimique quand elles évaluent la prévalence des MCS. Ainsi Stanley et *al.* estiment-ils que 12,6 % des habitants d'Atlanta souffrent de MCS en 2004.^{xviii} Au Canada, la prévalence des MCS a été évaluée entre 2 et 3 %.^{xix}

¹ La version française du QEESI© est disponible depuis le site de l'association SOS-MCS : <http://www.sosmcs.org/maladie-facteurs.html>

Il est apparu dans une expérience récente réalisée auprès de 400 patients dans des cliniques de San Antonio (Etats-Unis) que plus d'un patient sur cinq recevant des soins primaires souffre d'intolérance chimique, bien que les médecins ne posent très peu le diagnostic^{xx} : outre le problème d'estimation de la prévalence, cette étude pose surtout la question de la pertinence des soins reçus.

Facteurs de risque

Selon les études étudiant la prévalence, les femmes seraient davantage touchées que les hommes. Joffres *et al.* ajoutent que les risques de contracter un MCS augmenteraient avec les difficultés rencontrées dans l'existence (divorces, revenus faibles).^{xxi}

L'implication fréquente de la détresse sociale dans le processus invite à penser qu'il y aurait une composante psychologique dans le déclenchement de la maladie. Pour autant, **l'hypothèse selon laquelle la cause du MCS serait simplement psychologique a été balayée dans des conditions expérimentales qui ont révélé des altérations mesurables (fatigue, irritation des muqueuses) en présence de substances chimiques.**^{xxii}

À condition d'être conduites selon un protocole correct, les expériences en double aveugle permettent d'identifier clairement les MCS.^{xxiii} La perturbation du système nerveux central est manifeste grâce à l'imagerie médicale.^{xxiv} Enfin, une étude épidémiologique de 2004 a montré que seulement 1,4 % des MCS souffraient de troubles émotionnels préalablement à la maladie ; en revanche 37,7 % en ont développé après l'émergence des symptômes physiologiques.^{xxv}

Certes, selon une étude de 2000, les vétérans de la guerre du Golfe auraient deux fois plus de risques d'être atteints de MCS que les personnels militaires non déployés (5,4 % contre 2,6 %).^{xxvi} Une étude sur le personnel militaire du Royaume-Uni confirme une prévalence importante de MCS chez les militaires envoyés sur le théâtre des opérations, allant de 13 % à 28 % selon le lieu des conflits.^{xxvii} Toutefois, selon les études les plus récentes, il semblerait que le « Syndrome de la Guerre du Golfe » soit consécutif non pas au stress psychologique, mais bien d'abord à une exposition à des substances chimiques.^{xxviii}

Les facteurs de risque génétiques ont été étudiés à plusieurs reprises, avec des résultats non concordants. Il semblerait cependant qu'un organisme qui métabolise les xénobiotiques à un rythme élevé soit davantage susceptible de contracter un MCS.^{xxix}

Physiopathologie

Les éléments déclencheurs

Les substances qui occasionnent les troubles sont extrêmement diverses. En 1998, Ashford et Miller les répartissaient en cinq catégories :

- 1) les polluants de l'air extérieur (biocides, vapeurs de solvants, vapeurs de carburant et de peinture, produits de combustion, vapeurs de goudron, gaz d'échappements des voitures, pollution industrielle de l'air, *etc.*) ;
- 2) les polluants de l'air intérieur (domestique ou industriel : produits de la combustion des appareils de chauffage, cigarette, literie, mobilier, plastique, insecticide, parfum, peinture, déodorants, produits d'entretien, désinfectants, moquette, *etc.*) ;
- 3) la nourriture, les additifs et les contaminants alimentaires (résidus de biocides, conservateurs, colorants, *etc.*) ;
- 4) les contaminants de l'eau ;
- 5) les médicaments et produits de consommation (notamment cosmétiques).^{xxx}

En Australie, on considère également que les champs électromagnétiques peuvent déclencher les MCS ce qui montre le flottement des notions et les similitudes entre MCS et EHS.^{xxxix}

Il semblerait que le MCS soit initié par des agents chimiques qui ne sont pas forcément ceux qui vont déclencher chaque “crise”. Dans une étude conduite par Caress et Steinemann, 40 % de ceux qui avaient une sensibilité se disaient sûrs ou presque sûrs de ce qui l’avait initiée : ils indiquaient le plus souvent des pesticides, des détergents puissants ou des solvants, des nouveaux matériaux de construction, de l’essence ou d’autres produits dérivés pétrochimiques. Les agents qui déclenchent les crises sont principalement les produits d’entretien, les pesticides et les parfums.^{xxxix} Dans une autre publication, les mêmes auteurs précisent que le même nombre d’individus sondés (27,5 %) rapportent que leur hypersensibilité a été initiée par une exposition à des pesticides ou à des solvants.^{xxxix}

Pall a identifié 7 substances susceptibles d’initier le MCS : les pesticides carbamates/organophosphorés, les pesticides organochlorés et les pesticides pyréthinoïdes ; les solvants organiques ; le monoxyde de carbone ; l’hydrogène sulfuré ; et le mercure.^{xxxix}

Biomarqueurs

De Luca *et al.* ont dégagé un ensemble de biomarqueurs qui suggèrent chez le MCS une inhibition de l’expression et/ou de l’activité des enzymes qui jouent un rôle dans le métabolisme ou comme antioxydants ; une oxydation accélérée des lipides ; une augmentation de l’oxyde nitrique ; et une déplétion du glutathion.^{xxxix}

Modèles explicatifs

Plusieurs modèles explicatifs, non exclusifs, ont été avancés : intolérance aux odeurs, mécanismes immunologiques, dysfonction de la synthèse de l’hème, *etc.* Les explications les plus probantes sont aujourd’hui les suivantes :

a) inflammation neurogène

Meggs a mis en évidence dans les années 1990 que les sujets MCS présentent une inflammation des voies respiratoires supérieures. Une forte exposition à une substance chimique pourrait au commencement endommager la barrière épithéliale qui protège les nerfs ; par la suite, l’inflammation neurogène pourrait se reproduire à de moindres degrés d’exposition aux irritants chimiques – et l’inflammation détériorerait en boucle le tissu épithélial, à des niveaux d’exposition toujours moindres.

La fibre nerveuse sensorielle à laquelle se lie l’agent irritant libère des neuropeptides, notamment de la substance P, qui induit la libération d’histamine par les mastocytes. Comme dans les allergies, un phénomène de commutation (switching) nerveuse (*via* le système nerveux central) et/ou immunitaire déplacerait ensuite l’inflammation vers d’autres organes.^{xxxix}

A l’appui de cette thèse, on a montré expérimentalement que, chez les sujets MCS (et non chez les témoins), 15 minutes après une exposition à des solvants organiques volatiles (VOCs), on constatait une augmentation dans le plasma de neuropeptides pro-inflammatoires, dont la substance P.^{xxxix}

Plus récemment a été mis en lumière le rôle de certains canaux ioniques des fibres nerveuses sensorielles – les canaux TRPA1 et TRPV1 (le récepteur vanilloïde).^{xxxviii} Leur activation par des VOCs pourrait déclencher le cycle NO/-ONOO (voir *infra*).^{xxxix}

b) emballement (kindling) du système limbique

L'exposition répétée à un stimulus électrique ou chimique provoque des modifications dans la physiologie du cerveau et/ou dans le comportement : ce processus pourrait être à l'origine des MCS.^{xi} Le « kindling » est défini comme un processus de sensibilisation neuronale. Lorsque l'organisme est soumis de manière intermittente et répétitive à un stimulus électrique ou chimique incapable de provoquer une réponse de l'organisme *a priori*, cette exposition chronique peut induire une susceptibilité permanente à une activité convulsive lors d'expositions ultérieures.

En s'appuyant sur des modèles animaux, Bell et *al.* ont proposé que ce phénomène se produirait dans le système limbique, qui joue un rôle très important dans les émotions et dans la mémorisation.^{xli} Une fois que cet emballement aurait été induit par un facteur de stress environnemental (chimique ou psychique), le système limbique deviendrait susceptible de sur-réagir à un grand nombre d'agents déclencheurs (bruit, champs électromagnétiques, agents chimiques).^{xlii}

c) le cycle NO/-ONOO

Pall a déplacé le modèle étiologique au niveau de la cellule, à partir de mécanismes biochimiques solidement établis. Il a relevé sept substances (voir *supra*) susceptibles d'augmenter, au niveau des neurones, l'activité des récepteurs NMDA et TRPV1. Cette activité excessive pourrait dégénérer en un cercle vicieux conduisant à une importante augmentation, dans le milieu intracellulaire, de l'oxyde nitrique (NO) et par suite du peroxyde nitrique (ONOO). Ces molécules, potentiellement cytotoxiques, induisent du stress cellulaire et des phénomènes inflammatoires, avec activation des mastocytes. Elles provoquent aussi une diminution des capacités à dégrader les substances chimiques et à les bloquer au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

Ainsi, après qu'une première exposition a initié le cercle vicieux, celui-ci se met en branle à chaque nouvelle exposition, même de faible niveau.^{xliii} Une récente étude vient renforcer et compléter cette hypothèse, tout en proposant un outil de diagnostic non invasif. Mazzatenta et *al.* ont ainsi constaté une hypoxie en analysant l'air expiré de sujets sains qui ont été exposés à des facteurs de stress olfactif ; les modifications relevées par rapport aux mesures faites dans des conditions dénuées de stress soutiennent l'hypothèse d'une suractivation des récepteurs NMDA par le stress olfactif.

^{xliv} ***Une concentration même nanomoléculaire peut suffire à initier des mécanismes en chaîne.***

*Une seule molécule peut suffire à activer des mécanismes en chaîne.
Wicher D. Functional and evolutionary aspects of chemoreceptors.
Front Cell Neurosci.2012 ; 6 ;*

-
- i Cullen MR. **The worker with multiple chemical sensitivities: an overview.** *Occup Med.* 1987 Oct-Dec;2(4):655-61.
- ii WHO. **International Programme on Chemical Safety. Report on Multiple Chemical Sensitivities (MCS) Workshop.** 1996. IPCS/96.29, pp.1-46.
- iii Miller CS, Prihoda TJ. **The Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications.** *Toxicol Ind Health.* 1999 Apr-Jun;15(3-4):370-85.
- iv Hojo S, Sakabe K, Ishikawa S, Miyata M, Kumano H. **Evaluation of subjective symptoms of Japanese patients with multiple chemical sensitivity using QEESI©.** *Environ Health Prev Med.* 2009 September; 14(5): 267-275.
- v Nordin S, Andersson L. **Evaluation of a Swedish version of the Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory.** *Int Arch Occup Environ Health.* 2010 Jan;83(1):95-104.
- vi Skovbjerg S, Berg ND, Elberling J, Christensen KB. **Evaluation of the quick environmental exposure and sensitivity inventory in a Danish population.** *J Environ Public Health.* 2012;2012:304314.
- vii Ross GH. **History and clinical presentation of the chemically sensitive patient.** *Toxicology and Industrial Health* 8 : 21-28.
- viii Lacour M, Zunder T, Schmidtke K, Vaith P, Scheidt C. **Multiple chemical sensitivity syndrome (MCS)--suggestions for an extension of the U.S. MCS-case definition.** *Int J Hyg Environ Health.* 2005;208(3):141-51.
- ix McKeown-Eyssen GE, Baines CJ, Marshall LM, Jazmaji V, Sokoloff ER. **Multiple chemical sensitivity: discriminant validity of case definitions.** *Arch Environ Health.* 2001 Sep-Oct;56(5):406-12.
- x 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 Oct;211(5-6):682-9.
- xi Gibson PR, Lindberg A. **Physicians' Perceptions and Practices Regarding Patient Reports of Multiple Chemical Sensitivity.** *ISRN Nurs.* 2011; 2011: 838930.
- xii Skovbjerg S, Johansen JD, Rasmussen A, Thorsen H, Elberling J. **General practitioners' experiences with provision of healthcare to patients with self-reported multiple chemical sensitivity.** *Scand J Prim Health Care.* 2009;27(3):148-52.
- xiii NSW Department of Health. **The NSW Adult Health Survey 2002.** NSW Public Health Bulletin Supplement 14 :S4. December 2003.
- xiv Fitzgerald DJ. **Studies on Self-reported Multiple Chemical Sensitivity in South Australia.** *Env. Health,* vol 8, n°3, 2008.
- xv Meggs WJ, Dunn KA, Bloch RM, Goodman PE, Davidoff AL. **Prevalence and nature of allergy and chemical sensitivity in a general population.** *Arch Environ Health.* 1996 Jul-Aug;51(4):275-82.
- xvi Kreutzer R, Neutra RR, Lashuay N. **Prevalence of people reporting sensitivities to chemicals in a population-based survey.** *Am J Epidemiol.* 1999;150:1-12.
- xvii Caress SM, Steinemann AC. **A national population study of the prevalence of multiple chemical sensitivity.** *Arch Environ Health.* 2004 Jun;59(6):300-5.
- xviii Stanley M. Caress, PhD and Anne C. Steinemann, PhD. **Prevalence of Multiple Chemical Sensitivities: A Population-Based Study in the Southeastern United States.** *Am J Public Health.* 2004 May; 94(5): 746-747.

-
- xix Statistics Canada, Health Statistics Division. **How healthy are Canadians?** Health Reports-Supplement to Volume 16 catalogue no. 820003-XPE.2006. Canadian Institute for Health Information. Health Reports.
- xx Katerndahl DA, Bell IR, Palmer RF, Miller CS. **Chemical intolerance in primary care settings: prevalence, comorbidity, and outcomes.** *Ann Fam Med.* 2012 Jul-Aug;10(4):357-65
- xxi Joffes MR, Williams T, Sabo B, Fox RA. **Environmental sensitivities : Prevalence of major symptoms in a referral centre : The Nova Scotia environmental sensitivities research centre study.** *Environ Health Perspect* 109: 161-165. 2001.
- xxii Osterberg K, Orbaek P, Karlson B, Akesson B, Bergendorff U. **Annoyance and performance during the experimental chemical challenge of subjects with multiple chemical sensitivity.** *Scand J Work Environ Health.* 2003 Feb;29(1):40-50.
- xxiii Joffes 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 Sep;113(9):1178-83.
- xxiv 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 Apr-Jun;15(3-4):415-20.
Bell IR, Szarek MJ, Dicenso DR, Baldwin CM, Schwartz GE, Bootzin RR. **Patterns of waking EEG spectral power in chemically intolerant individuals during repeated chemical exposures.** *Int J Neurosci.* 1999 Mar;97(1-2):41-59.
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 Apr-Jun;15(3-4):305-12.
- xxv Caress SM, Steinemann AC. **A review of a two-phase population study of multiple chemical sensitivities.** *Op. cit.*
- xxvi Black DW, Doebbeling BN, Voelker MD, Clarke WR, Woolson RF, Barrett DH, Schwartz DA. **Multiple chemical sensitivity syndrome: symptom prevalence and risk factors in a military population.** *Arch Intern Med.* 2000 Apr 24;160(8):1169-76.
- xxvii Reid S, Hotopf M, Hull L, Ismail K, Unwin C, Wessely S. **Reported chemical sensitivities in a health survey of United Kingdom military personnel.** *Occup Environ Med.* 2002 Mar;59(3):196-8.
- xxviii Steele L, Sastre A, Gerkovich MM, Cook MR. **Complex factors in the etiology of Gulf War illness: wartime exposures and risk factors in veteran subgroups.** *Environ Health Perspect.* 2012 Jan;120(1):112-8.
- xxix McKeown-Eyssen G, Baines C, Cole DE, Riley N, Tyndale RF, Marshall L, Jazmaji V. **Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR.** *Int J Epidemiol.* 2004 Oct;33(5):971-8.
- xxx Ashford NA, Miller CS. **Chemical Exposures : Low Levels and High Stakes.** (2nd Edition) New York: Van Nostrand Renhold. 1998.
- xxxi Social Development Committee. **Inquiry into Multiple Chemical Sensitivity. Twenty Second Report of the Social Development Committee. Parliament of South Australia.** 2005
- xxxii Caress SM, Steinemann AC. **Prevalence of multiple chemical sensitivities : A population-based study in the Southeastern United States.** *AM J Pub Health.* 94 :746-747. 2003.
- xxxiii Caress SM, Steinemann AC. **A review of a two-phase population study of multiple chemical sensitivities.** *Op. cit.*

-
- xxxiv Pall ML. **Multiple Chemical Sensitivity : Toxicological Questions and Mechanisms.** In : Ballantyn B, Marrs TC, Syversen T. General and Applied Toxicology, 3rd Edition, John Wiley and Sons, 2009.
- xxxv De Luca C, Scordo MG, Cesareo E, Pastore S, Mariani S, Maiani G, Stancato A, Loreti B, Valacchi G, Lubrano C, Raskovic D, De Padova L, Genovesi G, Korkina LG. **Biological definition of multiple chemical sensitivity from redox state and cytokine profiling and not from polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes.** Toxicol Appl Pharmacol. 2010 Nov 1;248(3):285-92
- xxxvi Meggs WJ. **Neurogenic inflammation and sensitivity to environmental chemicals.** Environ Health Perspect. 1993 Aug;101(3):234-8. "A particularly striking finding was focal areas of blanched mucosa that surrounded a prominent vessel. These results suggest that nasal pathology may be a prominent feature of this disorder."
- Meggs WJ. **Hypothesis for induction and propagation of chemical sensitivity based on biopsy studies.** Environ Health Perspect. 1997 Mar;105 Suppl 2:473-8.
- Meggs WJ. **Neurogenic switching: a hypothesis for a mechanism for shifting the site of inflammation in allergy and chemical sensitivity.** Environ Health Perspect. 1995 Jan;103(1):54-6.
- Bascom R, Meggs WJ, Frampton M, Hudnell K, Killburn K, Kobal G, Medinsky M, Rea W. **Neurogenic inflammation: with additional discussion of central and perceptual integration of nonneurogenic inflammation.** Environ Health Perspect. 1997 Mar;105 Suppl 2:531-7.
- xxxvii Kimata H. **Effect of exposure to volatile organic compounds on plasma levels of neuropeptides, nerve growth factor and histamine in patients with self-reported multiple chemical sensitivity.** Int J Hyg Environ Health. 2004 Feb;207(2):159-63.
- xxxviii Bessac BF, Jordt SE. **Breathtaking TRP channels: TRPA1 and TRPV1 in airway chemosensation and reflex control. Physiology (Bethesda).** 2008 Dec;23:360-70.
- xxxix Pall ML, Anderson JH. **The vanilloid receptor as a putative target of diverse chemicals in multiple chemical sensitivity.** Arch Environ Health. 2004 Jul;59(7):363-75.
- xl Sorg BA, Prasad BM. **Potential role of stress and sensitization in the development and expression of multiple chemical sensitivity.** Environ Health Perspect. 1997 Mar;105 Suppl 2:467-71.
- xli Bell IR, Miller CS, Schwartz GE. **An olfactory-limbic model of multiple chemical sensitivity syndrome: possible relationships to kindling and affective spectrum disorders.** Biol Psychiatry. 1992 Aug 1;32(3):218-42.
- Bell IR, Baldwin CM, Fernandez M, Schwartz GE. **Neural sensitization model for multiple chemical sensitivity: overview of theory and empirical evidence.** Toxicol Ind Health. 1999 Apr-Jun;15(3-4):295-304.
- xlii Arnetz BB. **Model development and research vision for the future of multiple chemical sensitivity.** Scand J Work Environ Health. 1999 Dec;25(6):569-73.
- xliii Pall ML. **NMDA sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide, and organic solvents as the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity.** FASEB J. 2002 Sep;16(11):1407-17.
- Pall ML. **Elevated nitric oxide/peroxynitrite theory of multiple chemical sensitivity: central role of N-methyl-D-aspartate receptors in the sensitivity mechanism.** Environ Health Perspect. 2003 Sep;111(12):1461-4.
- Pall ML. **Nitric oxide synthase partial uncoupling as a key switching mechanism for the NO/ONOO- cycle.** Med Hypotheses. 2007;69(4):821-5.

