



Association pour la santé environnementale du Québec
Environmental Health Association of Québec

L'évaluation critique du chapitre 11 du rapport de l'INSPQ sur la SCM

Notez que le chapitre 11 est intitulé *Hypothèse de l'anxiété chronique comme facteur causal de la SCM/MCS*. Une hypothèse est une supposition ou une explication proposée sur la base de preuves insuffisantes comme point de départ d'une enquête plus approfondie.

Selon le dictionnaire médical, un facteur causal est un facteur lié à la causalité d'une maladie ou d'un problème de santé. Il est défini comme tout « facteur majeur non planifié et non intentionnel contribuant à un incident (un événement négatif ou une condition indésirable), qui, s'il avait été éliminé, aurait soit empêché l'occurrence de l'incident ou réduit sa gravité ou sa fréquence. Également connu comme un facteur causal critique ou une cause contributive ». La partie la plus importante de la définition de « facteur causal » est le mot « contributeur ». Le facteur causal n'est pas le seul facteur qui a provoqué l'événement. Au contraire, un facteur causal est une influence parmi d'autres. L'événement peut toujours se reproduire ou se serait produit sans le facteur causal.

Cependant, le rapport de l'INSPQ conclut que le conditionnement à la peur accompagné d'une anxiété chronique est la cause de la SCM/MCS.

Note concernant « la peur est une contagion ».

Il a été mentionné à plusieurs reprises dans la littérature que l'« hystérie de masse » a été observée étant une cause du syndrome des bâtiments malsains (SBM). On parle de SBM lorsque des groupes de personnes présentent des symptômes non spécifiques associés à la présence dans certains bâtiments. Cependant, il n'existe aucune étude qui ait réellement tenté d'identifier le phénomène de l'« hystérie collective ». Trois de ces articles ont été rédigés par la même personne, (1) (2) (3) et comprennent des déclarations telles que :

- « Il a été prouvé que le syndrome des bâtiments malsains relève plus de l'hystérie collective que de toute maladie physiologique. » - pas de citations

ASEQ-EHAQ

Association pour la santé environnementale du Québec • Environmental Health Association of Québec
C.P./P.O. # 364, Saint-Sauveur, Québec J0R 1R0
514-332-4320 • bureau@aseq-ehaq.ca • office@aseq-ehaq.ca
aseq-ehaq.ca • ecoasisquebec.ca

Français : HypersensibiliteEnvironnementale.com
LaVieEcolo.ca

English: Environmentalsensitivities.com
EcoLivingGuide.ca

- « La simple apparition de symptômes chez un groupe d'individus dans un seul bâtiment a donné lieu à des conditions d'hystérie de masse, comme dans le cas du syndrome des bâtiments malsains (SBM). » Aucune citation ni preuve n'est fournie. (3)

Un autre article intitulé *Le syndrome des bâtiments malsains et l'hystérie de masse* (4) n'est pas disponible à la bibliothèque universitaire. Il a été publié par *Neurologic Clinics* en 1995, dans un numéro consacré à la simulation et aux réactions de conversion. Il « examine les interrelations et les différences entre le syndrome des bâtiments malsains et l'hystérie de masse ». Il ne s'agit pas d'une étude.

Fréquence et facteurs prédictifs des maladies psychogènes de masse (MPM) (5)

Les auteurs de cet article ont développé 5 critères pour MPM :

1. la présence de symptômes somatiques (corporels) ;
2. lien social préexistant entre deux ou plusieurs des personnes affectées ;
3. une propagation épidémique des symptômes (le terme « épidémie » étant défini comme l'apparition de cas en plus grand nombre que prévu pendant une certaine période) ;
4. attribution des symptômes par les personnes touchées (ou par leurs parents ou leurs soignants) à un agent extérieur menaçant de nature physique (généralement chimique, biologique ou radiologique) ou spirituelle ;
5. des symptômes et des signes qui ne sont pas compatibles avec l'exposition environnementale indiquée par les personnes concernées, ni avec toute autre exposition environnementale dont on pourrait raisonnablement penser qu'elle était présente au moment de l'apparition des symptômes (ou peu avant)

Les auteurs ont ensuite décrit plusieurs incidents d'exposition à des produits chimiques et ont demandé à un groupe d'experts en toxicologie, épidémiologie, psychiatrie et sciences sociales de déterminer si les personnes qui se plaignaient répondaient à leurs critères de maladie psychogène de masse (MPI).

Imagerie fonctionnelle

Le premier argument de l'INSPQ à l'appui de sa théorie selon laquelle la SCM/MCS doit être psychologique est son affirmation selon laquelle, dans les études d'imagerie cérébrale fonctionnelle, les groupes atteints de SCM/MCS ont généralement montré une réduction de l'activation neuronale des régions du cerveau traitant les signaux olfactifs, ce qui est compatible avec une hyposensibilité biologique, mais incompatible avec une hypersensibilité. Cependant, cela n'a été observé que dans deux des neuf études publiées.

La première étude de Hillert et al (6) n'a jamais été vraiment répliquée ; la seconde étude par Orriols et al (7) a constaté la réduction de l'olfaction 30 minutes après l'exposition. Les réductions observées dans les deux études ne sont pas identiques. Et toutes deux sont en conflit avec deux études ultérieures, qui ont montré une augmentation de l'activation dans les zones d'olfaction, ce qui a conduit à l'opinion que les changements étaient neurologiques.(8) (9) Mais cette divergence n'est pas mentionnée par l'INSPQ.

Il est important de noter que deux revues systématiques indépendantes (10) (11) des études d'imagerie fonctionnelle de la SCM/MCS, ont été publiées mais n'ont pas été revues par l'INSPQ. Ces revues ont pris note des divergences dans les données relatives à ces régions du cerveau, c'est-à-dire l'activation(6) (7) vs désactivation (8) (9) et les théories non concordantes qui en résultent. Les révisions systématiques ont déterminé que les odeurs chimiques sont traitées différemment sur le plan neurologique par les patients souffrant de SCM/MCS par rapport aux témoins sains appariés.(10) (11)

La déclaration de l'INSPQ selon laquelle « les groupes de SCM/MCS ont généralement montré une réduction de l'activation neuronale des régions du cerveau traitant les signaux olfactifs » est clairement inexacte et trompeuse et représente une interprétation biaisée de la littérature.

L'INSPQ a déclaré que, « malgré une grande variété de techniques d'imagerie cérébrale et même si elles utilisent des protocoles de recherche différents, ces études montrent que les schémas d'activation communément observés dans l'anxiété, la peur et l'anticipation sont les mêmes que ceux des sujets atteints de SCM/MCS lors de l'exposition à des odorants : amygdale, insula, cortex cingulaire antérieur dorsal droit, cortex préfrontal dorsal - et cortex orbitofrontal postérieur droit. En outre, l'ensemble des études montre généralement des différences entre les groupes de patients et les témoins sains dans l'activité des zones cérébrales activées dans la modulation de la réponse aux stimuli dans la peur et l'anxiété chroniques. »

Ce qui n'a pas été pris en compte, c'est que de multiples études ont démontré que les patients atteints de SCM/MCS présentent une sensibilisation aux récepteurs TRPV1 et TRPA1.(12) Ces récepteurs sont sensibles à de multiples produits chimiques. Les études d'imagerie fonctionnelle des patients atteints de SCM/MCS examinées ont montré des changements par rapport aux témoins. Cependant, ils ont été provoqués par des expositions à des agonistes des récepteurs TRPV1 et/ou TRPA1 et se sont produits dans des zones du SNC dans lesquelles on sait que ces récepteurs sont exprimés. Le fait que les sujets atteints de SCM/MCS aient réagi différemment des témoins dans ces études peut s'expliquer par la sensibilisation des récepteurs chimiosensibles, qui est un résultat bien documenté dans la SCM/MCS.(12)

Revue incomplète de la littérature sur la SCM/MCS

L'INSPQ n'a pas envisagé la possibilité que ces capteurs soient impliqués dans la sensibilité chimique multiple. Bien qu'il prétende avoir effectué une recherche approfondie dans la littérature, il n'a pas réussi à identifier les études démontrant une sensibilisation des récepteurs chimiosensibles, dont certaines comportaient même les termes « sensibilité chimique multiple » dans le titre, ou d'autres termes tels que « sensibilité chimique », « symptômes provoqués par des produits chimiques odorants » et « intolérance chimique », par exemple :

- Ternesten-Hasséus E, Bende M, Millqvist E. Increased capsaicin cough sensitivity in patients with **multiple chemical sensitivity**. J Occup Environ Med. 2002 Nov;44(11):1012-7.

- Nogami H, Odajima H, Shoji S, Shimoda T, Nishima S. Capsaicin Provocation Test as a Diagnostic Method for Determining **Multiple Chemical Sensitivity**. *Allergology International*. 2004;53(2):153-7.
- Andersson L, Johansson A, Millqvist E, Nordin S, Bende M. Prevalence and risk factors for **chemical sensitivity** and sensory hyperreactivity in teenagers. *Int J Hyg Environ Health*. 2008 Oct;211(5-6):690-7.
- Holst H, Arendt-Nielsen L, Mosbech H, Vesterhauge S, Elberling J. The capsaicin cough reflex in patients with **symptoms elicited by odorous chemicals**. *Journal international d'hygiène et de santé environnementale*. 2010 Jan;213(1):66-71.
- Ternesten-Hasséus E. Long-Term Follow-Up in Patients With Airway **Chemical Intolerance** : *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2016 Apr;58(4):421-6.

En fait, le rapport de l'INSPQ n'a tenu compte d'aucune des 18 études que nous leur avons soumises en réponse à ce rapport, qui démontrent que les récepteurs qui répondent aux produits chimiques sont sensibilisés chez les patients atteints de SCM/MCS par rapport aux témoins. Déterminer comment gérer une condition mal comprise peut mener à des conclusions erronées et potentiellement dangereuses lorsqu'il y a un examen inadéquat de la littérature par des personnes sans aucune expertise ou expérience clinique de la maladie.

La SCM/MCS en tant que réponse conditionnée

Comme l'a examiné l'INSPQ, une réponse conditionnée constitue une explication plausible de la SCM/MCS. Les arguments en faveur de l'explication de la SCM/MCS par une réponse conditionnée sont très faibles et se limitent à des études démontrant que le conditionnement aux odeurs peut se produire chez de jeunes adultes en bonne santé (non équivalents aux femmes d'âge moyen typiques de la SCM/MCS) dans des conditions de laboratoire contrôlées.(13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) Les auteurs de ces études confondent les résultats de leurs expériences en laboratoire humain et la SCM/MCS, c'est-à-dire qu'ils fusionnent à tort le conditionnement et la SCM/MCS en une seule entité. Il n'y a pas d'études publiées qui démontrent que les patients atteints de SCM/MCS sont plus facilement conditionnés que les témoins ou que les réponses des patients atteints de SCM/MCS à des produits chimiques multiples et divers sont conditionnées.

Une erreur majeure dans la théorie selon laquelle la SCM/MCS est une réponse conditionnée est l'hypothèse selon laquelle l'exposition chimique attribuée à la provocation des symptômes est autrement neutre et inoffensive. La réponse aux produits chimiques dans la SCM/MCS est anormale en raison de la sensibilisation aux récepteurs chimiosensibles TRPV1 et TRPA1, de la reconnaissance et de la réponse cellulaire subséquente, ce qui signifie que l'exposition n'est pas un stimulus biologiquement neutre, bénin ou inoffensif. Les réponses des personnes souffrant de SCM/MCS ne répondent pas aux critères d'une réponse conditionnée. Elles sont biologiquement prédictives d'une menace réelle, c'est-à-dire la provocation de symptômes indésirables qui diminuent la fonction et la qualité de vie.

Récepteurs de la sérotonine

L'INSPQ a examiné une étude qui a montré que l'affinité des récepteurs de la sérotonine (5-HT_{1A}) pour la sérotonine était diminuée dans les structures du système limbique et dans le cortex préfrontal chez les SCM/MCS par rapport aux sujets témoins. (21) Ces changements ont été observés dans l'état de base sans exposition aux odorants, ce qui suggère un état chronique.

Ces récepteurs 5-HT_{1A} sont impliqués dans le contrôle de l'humeur et les fonctions cognitives. Comme l'a examiné l'auteur, ces types d'altérations neurobiologiques sont corrélés à des résultats anormaux aux tests psychométriques en rapport avec les troubles anxieux, le tempérament d'évitement du danger et la dépression.

Cette étude n'a pas été répétée de manière indépendante. Les auteurs de cette étude ont conclu que cela pourrait représenter un facteur de susceptibilité à la SCM/MCS, mais ils ont également noté que cela pourrait aussi être dû aux effets en aval de l'intolérance aux odeurs. Cependant, l'INSPQ a utilisé cette étude à l'appui de son hypothèse sans considérer cette dernière, à savoir que les preuves impliquent également que ces changements pourraient être dus aux effets de la sensibilité chimique multiple. Plus important encore, les auteurs de cette étude ont également déclaré : « Comme il s'agit d'une étude transversale, il est impossible d'être certain que les changements détectés sont une cause ou un effet de la SCM/MCS. »

Nous savons également que les récepteurs TRPV1 sont impliqués dans la régulation des comportements émotionnels et cognitifs. Ils peuvent être impliqués dans l'anxiété et avoir un impact sur l'activité des 5-HT_{1A}.(22)

La SCM/MCS et la peur

Le rapport de l'INSPQ indique que « plusieurs auteurs ont suggéré que l'anticipation joue un rôle éminent dans les réactions des sujets atteints de SCM/MCS (Nordin et al., 2005 ; Andersson et al., 2016 ; Hillert et al., 2007, 2013 ; Azuma et al., 2015). Par exemple, Andersson et al. 2016 ont observé qu'au début des séances d'exposition dans une chambre fermée, les symptômes et la perception d'une exposition plus intense et désagréable apparaissaient avant même que les substances chimiques volatiles ne soient émises dans l'air ambiant. »

Andersson et al (23) ont déclaré : « *L'observation que les attentes façonnent les réactions **ne doit cependant pas être interprétée comme impliquant que les symptômes de SCM/MCS n'existent qu'au niveau cognitif, ou que les symptômes de SCM/MCS sont imaginaires. En général, agir conformément aux prédictions permet à l'organisme d'anticiper et de répondre aux exigences d'un environnement modifié (Sterling 2004). L'attente d'une exposition ou d'indices contextuels (par exemple, le fait d'être à l'intérieur de la chambre, ou la prédiction d'un résultat négatif) peut dans ce contexte être considérée comme un moyen d'initier rapidement une réponse à un dommage anticipé.*** »

Il existe une multitude d'études ignorées par l'INSPQ concernant les activités des récepteurs chimiosensibles (TRPV1 et TRPA1) - leur capacité à être sensibilisés, leur sensibilisation dans la SCM/MCS, et leur expression dans de multiples endroits du SNC et ailleurs.(12) Ces études fournissent des preuves solides que l'hypothèse selon laquelle les expositions chimiques de faible niveau attribuées à la provocation des symptômes par les patients atteints de SCM/MCS sont neutres et inoffensives est une erreur majeure. Il n'est pas surprenant que les patients atteints de SCM/MCS anticipent davantage que les témoins sains les effets néfastes des études sur l'exposition aux produits chimiques.

Il est important de noter que les récepteurs TRPA1 et TRPV1 régulés à la hausse peuvent également être impliqués dans la pathogenèse ou la physiopathologie des troubles psychiatriques, notamment l'anxiété, l'altération de l'humeur et le conditionnement à la peur contextuelle.(24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) En outre, des études précliniques démontrent que l'inhibition de ces récepteurs a des effets antidépresseurs et anxiolytiques.(26) (27) (28) (29) (30) Aucune de ces preuves n'a été prise en compte par l'INSPQ.

Néanmoins, les auteurs du rapport de l'INSPQ « concluent que les sujets atteints de SCM/MCS ont développé une sensibilisation neurale centrale associée à une dysrégulation chronique, principalement du système limbique, de certaines fonctions cérébrales, de la gestion des émotions, de la mémoire et de l'apprentissage, et du jugement. Cela serait dû à un conditionnement par la peur accompagné d'une anxiété chronique résultant du désir constant d'éviter l'exposition à des odeurs qui font que ces personnes développent ou exacerbent des symptômes parce qu'elles considèrent cette exposition comme une menace pour leur santé. » Leur conclusion selon laquelle le conditionnement de la peur accompagné d'une anxiété chronique est la cause de la SCM/MCS est basée sur l'absence d'une multitude d'études, comme indiqué ci-dessus, et sur une revue biaisée de la littérature.

Enfin, l'INSPQ indique qu'« une évaluation scientifique des deux principales théories étiologiques sur les SCM/MCS/IEI a été réalisée en 2003 par Staudenmayer et al., en comparant les abondantes données de la littérature avec les 9 critères de causalité de Bradford Hill unanimement reconnus par la communauté scientifique (force d'association, cohérence, temporalité, spécificité, gradient biologique, plausibilité biologique, cohérence biologique, présence de données expérimentales et analogie). L'hypothèse toxicologique n'est soutenue par aucun de ces 9 critères. La conclusion est que l'hypothèse d'un mécanisme psychopathologique a plus de robustesse étiologique (Staudenmayer, Binkley, Leznoff et Phillips, 2003a, 2003b).

Ces documents ont presque 20 ans et sont clairement obsolètes.(39) (40) Par rapport à aujourd'hui, les données disponibles à l'époque n'étaient pas abondantes (comme le décrit l'INSPQ), mais il existe maintenant une quantité importante de preuves soutenant une explication biologique de la SCM/MCS, qui n'a pas été examinée dans le rapport de l'INSPQ.(12) En comparaison à 2003, la conclusion actuelle de l'INSPQ selon laquelle la SCM/MCS est causée par l'anxiété ne résisterait pas à l'examen des critères de Bradford Hill, qu'ils n'ont pas appliqués à leur hypothèse. L'association n'est pas un lien de causalité.

Références

1. Chang CC, Ruhl RA, Halpern GM, Gershwin ME. Building components contributors of the sick building syndrome. *J Asthma*. 1994;31(2):127-37.
2. Borchers AT, Chang C, Eric Gershwin M. Mold and Human Health : a Reality Check. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Jun;52(3):305-22.
3. Chang C, Gershwin ME. Indoor air quality and human health : truth vs mass hysteria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2004 Dec;27(3):219-39.
4. Rothman AL, Weintraub MI. The sick building syndrome and mass hysteria. *Neurol Clin*. 1995 May;13(2):405-12.
5. Page LA, Keshishian C, Leonardi G, Murray V, Rubin GJ, Wessely S. Frequency and predictors of mass psychogenic illness. *Epidemiology*. 2010 Sep;21(5):744-7.
6. Hillert L, Musabasic V, Berglund H, Ciumas C, Savic I. Odor processing in multiple chemical sensitivity. *Cartographie du cerveau humain*. 2007 Mar;28(3):172-82.
7. Orriols R, Costa R, Cuberas G, Jacas C, Castell J, Sunyer J. Brain dysfunction in multiple chemical sensitivity. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009 Dec;287(1-2):72-8.
8. 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. *Journal européen de médecine nucléaire et d'imagerie moléculaire*. 2015 Apr;42(5):733-40.
9. Alessandrini M, Micarelli A, Chiaravalloti A, Bruno E, Danieli R, Pierantozzi M, et al. Involvement of Subcortical Brain Structures During Olfactory Stimulation in Multiple Chemical Sensitivity. *Topographie du cerveau*. 2016 Mar;29(2):243-52.
10. Viziano A, Micarelli A, Pasquantonio G, Della-Morte D, Alessandrini M. Perspectives sur la perturbation de la perception multisensorielle dans l'intolérance environnementale idiopathique : une revue systématique. *Archives internationales de la santé professionnelle et environnementale*. 2018 Nov;91(8):923-35.
11. 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 Oct 22;24(1):61.
12. Molot J, Sears M, Marshall LM, Bray RI. Neurological susceptibility to environmental exposures : pathophysiological mechanisms in neurodegeneration and multiple chemical

- sensitivity. *Revue sur la santé environnementale* [Internet]. 2021 Sep 16 [cité 2021 Sep 22] ; Disponible sur : <http://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/reveh-2021-0043/html>
13. Stegen K, De Bruyne K, Rasschaert W, Van de Woestijne KP, Van den Bergh O. Fear-relevant images as conditioned stimuli for somatic complaints, respiratory behavior, and reduced end-tidal pCO₂. *J Abnorm Psychol*. 1999 Feb;108(1):143-52.
 14. Van den Bergh O, Stegen K, Van Diest I, Raes C, Stulens P, Eelen P, et al. Acquisition et extinction de symptômes somatiques en réponse à des odeurs : un paradigme pavlovien pertinent pour la sensibilité chimique multiple. *Occup Environ Med*. 1999 May;56(5):295-301.
 15. Giardino ND, Lehrer PM. Behavioral conditioning and idiopathic environmental intolerance. *Occup Med*. 2000 Sep;15(3):519-28.
 16. Winters W, Devriese S, Eelen P, Veulemans H, Nemery B, Van den Bergh O. Symptom learning in response to odors in a single odor respiratory learning paradigm. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Mar;933:315-8.
 17. Van den Bergh O, Winters W, Devriese S, Van Diest I. Learning subjective health complaints. *Scand J Psychol*. 2002 Apr;43(2):147-52.
 18. Meulders A, Fannes S, Van Diest I, De Peuter S, Vansteenwegen D, Van den Bergh O. Resistance to extinction in an odor-20% CO₂ inhalation paradigm : further evidence for a symptom learning account of multiple chemical sensitivity. *J Psychosom Res*. 2010 Jan;68(1):47-56.
 19. Devriese S, Winters W, Stegen K, Van Diest I, Veulemans H, Nemery B, et al. Generalization of acquired somatic symptoms in response to odors : a pavlovian perspective on multiple chemical sensitivity. *Psychosom Med*. 2000 Dec;62(6):751-9.
 20. Devriese S, Winters W, Van Diest I, De Peuter S, Vos G, Van de Woestijne K, et al. Perceived relation between odors and a negative event determines learning of symptoms in response to chemicals. *Int Arch Occup Environ Health*. 2004 Apr;77(3):200-4.
 21. Hillert L, Jovanovic H, Åhs F, Savic I. Les femmes souffrant de sensibilité chimique multiple ont une capacité accrue d'évitement des dangers et un potentiel de liaison des récepteurs 5-HT_{1A} réduit dans le cingulum antérieur et l'amygdale. Herholz K, éditeur. *PLoS ONE*. 2013 Jan 22;8(1):e54781.
 22. You I-J, Jung Y-H, Kim M-J, Kwon S-H, Hong S-I, Lee S-Y, et al. Les altérations des phénotypes comportementaux émotionnels et mnésiques des souris déficientes en récepteurs potentiels transitoires vanilloïdes de type 1 sont médiées par des changements dans l'expression des récepteurs 5-HT_{1A}, GABA(A), et NMDA. *Neuropharmacologie*. 2012 Feb;62(2):1034-43.

23. Andersson L, Claesson A-S, Dantoft TM, Skovbjerg S, Lind N, Nordin S. Chemosensory perception, symptoms and autonomic responses during chemical exposure in multiple chemical sensitivity. *Archives internationales de la santé professionnelle et environnementale*. 2016 Jan;89(1):79-88.
24. de Moura JC, Noroes MM, Rachetti V de PS, Soares BL, Preti D, Nassini R, et al. The blockade of transient receptor potential ankirin 1 (TRPA1) signalling mediates antidepressant- and anxiolytic-like actions in mice. *Br J Pharmacol*. 2014 Sep;171(18):4289-99.
25. Sodhi RK, Singh R, Bansal Y, Bishnoi M, Parhar I, Kuhad A, et al. Intersections in Neuropsychiatric and Metabolic Disorders : Possible Role of TRPA1 Channels. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:771575.
26. Aguiar DC, Terzian ALB, Guimarães FS, Moreira FA. Anxiolytic-like effects induced by blockade of transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) channels in the medial prefrontal cortex of rats. *Psychopharmacologie (Berl)*. 2009 Aug;205(2):217-25.
27. Campos AC, Guimarães FS. Evidence for a potential role for TRPV1 receptors in the dorsolateral periaqueductal gray in the attenuation of the anxiolytic effects of cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Nov 13;33(8):1517-21.
28. Santos CJPA, Stern CAJ, Bertoglio LJ. Atténuation du comportement lié à l'anxiété après l'antagonisme des canaux de type 1 des récepteurs potentiels transitoires des vanilloïdes dans l'hippocampe ventral du rat. *Behav Pharmacol*. 2008 Jul;19(4):357-60.
29. Terzian ALB, Aguiar DC, Guimarães FS, Moreira FA. Modulation of anxiety-like behaviour by Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1 (TRPV1) channels located in the dorsolateral periaqueductal gray. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009 Mar;19(3):188-95.
30. Marsch R, Foeller E, Rammes G, Bunck M, Kössl M, Holsboer F, et al. Reduced anxiety, conditioned fear, and hippocampal long-term potentiation in transient receptor potential vanilloid type 1 receptor-deficient mice. *J Neurosci*. 2007 Jan 24;27(4):832-9.
31. Edwards JG. TRPV1 dans le système nerveux central : plasticité synaptique, fonction et implications pharmacologiques. *Prog Drug Res*. 2014;68:77-104.
32. Kasckow JW, Mulchahey JJ, Geraciotti TD. Effects of the vanilloid agonist olvanil and antagonist capsazepine on rat behaviors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 Mar;28(2):291-5.
33. Nakao A, Matsunaga Y, Hayashida K, Takahashi N. Role of Oxidative Stress and Ca²⁺ Signaling in Psychiatric Disorders. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:615569.
34. Uliana DL, Antero LS, Borges-Assis AB, Rosa J, Vila-Verde C, Lisboa SF, et al. Modulation différentielle de la réponse émotionnelle conditionnée contextuelle par les récepteurs CB1 et

- TRPV1 dans le cortex préfrontal ventromédial : Possible involvement of NMDA/nitric oxide-related mechanisms. *J Psychopharmacol.* 2020 Sep;34(9):1043-55.
35. Uliana DL, Hott SC, Lisboa SF, Resstel LBM. Dorsolateral periaqueductal gray matter CB1 and TRPV1 receptors exert opposite modulation on expression of contextual fear conditioning. *Neuropharmacologie.* 2016 Apr;103:257-69.
 36. Micale V, Cristino L, Tamburella A, Petrosino S, Leggio GM, Drago F, et al. Anxiolytic Effects in Mice of a Dual Blocker of Fatty Acid Amide Hydrolase and Transient Receptor Potential Vanilloid Type-1 Channels. *Neuropsychopharmacol.* 2009 Feb;34(3):593-606.
 37. Ho KW, Ward NJ, Calkins DJ. TRPV1 : une protéine de réponse au stress dans le système nerveux central. *Am J Neurodegener Dis.* 2012 Apr 22;1(1):1-14.
 38. Wang SE, Ko SY, Jo S, Choi M, Lee SH, Jo H-R, et al. TRPV1 Regulates Stress Responses through HDAC2. *Cell Rep.* 2017 Apr 11;19(2):401-12.
 39. Staudenmayer H, Binkley KE, Leznoff A, Phillips S. Idiopathic environmental intolerance : Part 1 : A causation analysis applying Bradford Hill's criteria to the toxicogenic theory. *Toxicol Rev.* 2003;22(4):235-46.
 40. Staudenmayer H, Binkley KE, Leznoff A, Phillips S. Idiopathic environmental intolerance : Part 2 : A causation analysis applying Bradford Hill's criteria to the psychogenic theory. *Toxicol Rev.* 2003;22(4):247-61.