

DISCUSSION

Accès libre



Perte de tolérance induite par les substances toxiques pour les produits chimiques, les aliments et les médicaments : évaluation des modèles d'exposition derrière un phénomène mondial

Shahir Masri^{1†}, Claudia S. Miller^{2†}, Raymond F. Palmer^{2*} et Nicholas Ashford³



Résumé

Contexte : Bien que 15 à 36 % de la population américaine déclare souffrir d'intolérance ou de sensibilité aux produits chimiques (IC), cette affection a été négligée par la médecine et la santé publique. L'IC se caractérise par des symptômes multisystémiques et des intolérances nouvelles qui se développent chez un sous-ensemble d'individus à la suite d'une exposition chimique majeure ou d'expositions répétées à de faibles niveaux. Alors que la perte de tolérance induite par les substances toxiques (*Toxicant-induced loss of tolerance* TILT) est un mécanisme pathologique en deux étapes proposées pour expliquer l'IC, on en sait moins sur les expositions qui déclenchent la maladie que sur les intolérances qui ont été documentées.

Méthodes : Nous avons examiné huit événements d'exposition majeurs qui ont précédé l'apparition d'une intolérance chimique dans des groupes d'individus partageant la même exposition. Notre objectif était d'identifier les produits chimiques et/ou les groupes de produits chimiques qui étaient les plus répandus au cours de chaque événement d'exposition, ainsi que d'identifier les concentrations des principaux produits chimiques impliqués dans chaque événement d'exposition et les proportions de personnes exposées qui ont finalement développé une intolérance chimique à la suite de l'exposition. Les études de cas que nous avons sélectionnées pour l'examen comprenaient (1) des travailleurs au siège de l'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA) pendant des rénovations ; (2) des vétérans de la guerre du Golfe ; (3) l'exposition aux pesticides parmi les travailleurs de casinos ; (4) l'exposition aux vapeurs d'huile d'avion ; (5) la tragédie du *World Trade Center* ; (6) les implants chirurgicaux ; (7) les environnements moisiss ; et (8) les ouvriers des tunnels exposés à des solvants.

Résultats : Les composés organiques volatils et semi-volatils mixtes (COV et COSV), suivis des pesticides et des produits de combustion, étaient les plus fréquents lors des événements initiaux du TILT. Dans une catégorie plus large, les produits chimiques organiques synthétiques et leurs produits de combustion étaient les principales expositions associées à l'intolérance chimique. Ces produits chimiques comprenaient les pesticides, les peroxydes, les agents neurotoxiques, les médicaments anti-agents neurotoxiques, les lubrifiants et les additifs, le xylène, le benzène et l'acétone.

Conclusion : Un groupe sélectionné d'expositions était prédominant dans plusieurs événements initiaux majeurs, suggérant leur rôle potentiel dans le déclenchement de TILT. De tels aperçus sont utiles aux scientifiques de la santé publique, aux médecins et aux décideurs politiques qui cherchent à minimiser les expositions nocives et à prévenir les maladies futures. Mots-clés : Intolérance chimique, Sensibilité chimique multiple, TILT, Environnement, Exposition.

*Correspondance : palmerr@uthscsa.edu

†Les docteurs Masri et Miller partagent un effort égal et sont co-premiers auteurs.

² Département de médecine familiale et communautaire, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, TX, USA

Introduction

Perte de tolérance induite par les substances toxiques

La perte de tolérance induite par les substances toxiques (TILT) est un mécanisme pathologique en deux étapes décrit

pour la première fois dans les années 1990 [1, 2] et caractérisé par des symptômes multi systémiques et des intolérances d'apparition récente qui se développent chez un sous-ensemble d'individus à la suite d'expositions chimiques majeures ou

© L'auteur ou les auteurs 2021. Cet article est soumis à une licence internationale Creative Commons Attribution 4.0, qui permet l'utilisation, le partage, l'adaptation, la distribution et la reproduction sur tout support ou dans tout format, à condition de citer de manière appropriée le ou les auteurs originaux et la source, de fournir un lien vers la licence Creative Commons et d'indiquer si des modifications ont été apportées. Les images ou tout autre matériel tiers figurant dans cet article sont inclus dans la licence Creative Commons de l'article, sauf indication contraire dans une ligne de crédit vers le matériel. Si le matériel n'est pas inclus dans la licence Creative Commons de l'article et que l'utilisation que vous souhaitez en faire n'est pas autorisée par la réglementation en vigueur ou dépasse l'utilisation autorisée, vous devrez obtenir l'autorisation directement auprès du détenteur des droits d'auteur. Pour consulter une copie de cette licence, rendez-vous sur <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

d'expositions répétées à de faibles niveaux. Contrairement aux processus de dommage à étapes multiple bien connus dans la causalité de certains cancers et dans la perturbation endocrinienne, les observations mondiales du mécanisme TILT ne relèvent ni de la toxicologie classique ni de l'allergie classique. L'étape I du TILT, appelée Initiation, commence lors de l'exposition à un produit chimique particulier ou à un mélange de produits chimiques qui affectent généralement le système immunitaire et/ou le système nerveux. Pour que l'initiation ait lieu, cette exposition chimique doit interagir avec l'un de ces systèmes (ou les deux) d'une manière qui rend les individus intolérants aux événements déclencheurs ultérieurs.

Le déclenchement marque l'étape II de TILT, au cours de laquelle (après l'initiation) les personnes affectées ne tolèrent plus les expositions quotidiennes à un large éventail de substances structurellement diverses (y compris, mais sans s'y limiter, la substance chimique responsable de l'initiation) à des niveaux qui ne les ont jamais dérangés auparavant et qui ne dérangeant pas la plupart des gens. Les expositions déclenchantes peuvent inclure des substances non liées chimiquement, y compris des produits ingérés, des produits inhalés, des implants et des produits entrant en contact avec la peau, qui peuvent prendre la forme de parfums, de solvants de nettoyage, de fumée de cigarette, ainsi que de certains aliments, médicaments et autres expositions. Après l'initiation, l'exposition (même à de faibles niveaux) à ces "déclencheurs" entraîne des symptômes tels que fatigue, maux de tête, faiblesse, éruptions cutanées, changements d'humeur, difficultés de mémoire et de concentration (souvent décrites comme un "brouillard cérébral") et problèmes respiratoires. De nombreux aliments et médicaments auparavant tolérés peuvent déclencher des symptômes (une fois que l'initiation d'une exposition antérieure s'est produite). Dans la figure 1, nous avons fourni un schéma - une analogie avec l'observation de la partie émergée d'un iceberg - pour aider à illustrer les deux étapes du TILT. Souvent, l'initiation n'est pas observée ou signalée, et le phénomène de masquage cache parfois le déclenchement de sensibilités supprimant leur observation.

La figure 1 montre une maladie qui semble se développer en deux étapes : (1) l'initiation, c'est-à-dire la perte de la tolérance naturelle antérieure résultant d'une exposition aiguë ou chronique (pesticides, solvants, contaminants de l'air intérieur, etc.), suivie par (2) le déclenchement des symptômes par de petites quantités de produits chimiques précédemment tolérés (gaz d'échappement, parfums), d'aliments, de médicaments et de combinaisons d'aliments et de drogues (alcool, caféine). Le médecin ne voit que la partie émergée de l'iceberg, c'est-à-dire les symptômes du patient, et formule un diagnostic sur cette base (par exemple, asthme, fatigue chronique et migraines). Le masquage dissimule la relation entre les symptômes et les déclencheurs. L'événement d'exposition initial qui provoque la rupture de la tolérance peut également passer inaperçu (©UTHSCSA, 1996).

Bien que le TILT n'ait été décrit que récemment, les rapports sur les maladies de type TILT remontent à bien avant [3, 4]. Au départ, cette affection semblait limitée à l'Amérique du Nord. Cependant, une étude portant sur neuf pays

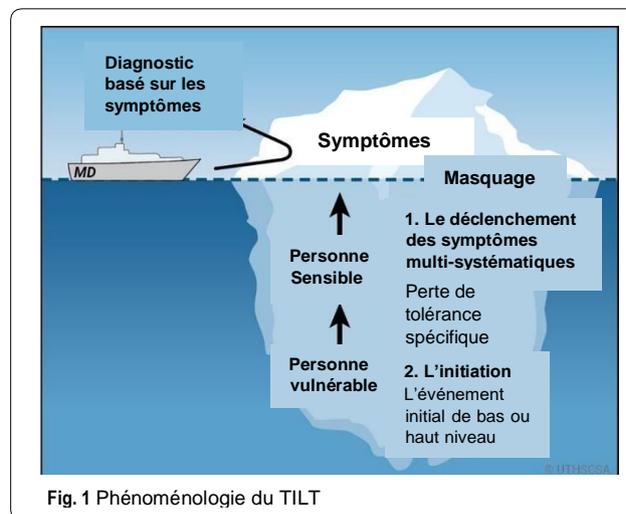


Fig. 1 Phénoménologie du TILT

européens soutenu par la Commission Européenne a documenté des observations parallèles en 1995 [5, 6]. Il est intéressant de noter que cette étude croisée comparant différentes présentations de la "sensibilité aux produits chimiques" a également révélé différents événements initiateurs de la sensibilité aux produits chimiques dans chacun des neuf pays, ce qui prouve le processus pathologique en deux étapes mis en place par Miller [7] décrite sous le nom de TILT. Étant donné l'abondance des acronymes qui accompagnent la description et la discussion de l'intolérance aux produits chimiques et des expositions chimiques environnementales qui apparaissent dans cet article, une liste de définitions d'acronymes peut être trouvée dans le tableau 1.

Contexte et évolution de l'intolérance aux produits chimiques

La forte augmentation des rapports sur les TILT semble coïncider avec l'expansion de l'industrie pétrochimique après la Deuxième Guerre mondiale et la croissance généralisée de la production de produits pétrochimiques tels que les pesticides organophosphorés, les solvants, les colorants et les parfums. La production américaine de produits dits "organiques synthétiques", qui était inférieure à 1 milliard de livres par an, a grimpé en flèche pour atteindre plus de 460 milliards de livres par an en 1994 [8] (à noter que si le terme "synthétique" peut être interprété différemment, il est utilisé ici en référence à des composés dont les structures chimiques n'apparaissent pas dans la nature). Le même schéma peut être observé pour l'utilisation de pesticides dans l'agriculture américaine, qui est passée de 200 millions de livres d'ingrédients actifs en 1960 à plus de 600 millions de livres en 1980 [9]. En supposant que l'exposition aux pesticides synthétiques et à d'autres produits chimiques est fonction de leur production et de leur utilisation dans la société quotidienne, il est raisonnable de supposer que ces tendances ont conduit à une augmentation de l'exposition humaine au fil du temps. Il est important de noter qu'en raison de leur absence avant l'histoire moderne, ces produits chimiques peuvent être considérés comme nouveaux du point de vue de l'évolution et

Tableau 1 Liste des abréviations par ordre alphabétique

Abréviation	Signification
4-PCH	Phénylcyclohexène
AChE	Acétylcholinestérase
ATM	Articulation temporo-mandibulaire
BP	Bromure de pyridostigmine
BPCs	Biphényles polychlorés
COSV	Composés organiques semi volatils
COV	Composés organiques volatiles
COVm	Composés organiques volatiles des moisissures
CYP	Cytochrome
EPA	Agence de protection de l'environnement
HAPs	Hydrocarbures aromatiques polycycliques
IC	Intolérance chimique
IEI	Intolérance environnementale idiopathique
IgE	Immunoglobuline-E
MCS	Sensibilité chimique multiple
ME	Maladie environnementale
MIM	Maladie des implants mammaires
OP	Organophosphorés
ORL	Oreille, nez et gorge
OSHA	<i>Occupational Safety and Health Administration</i>
QEESI	<i>Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory</i>
RFB	Retardateurs de flamme bromés
TILT	Perte de tolérance induite par les substances toxiques
UME	Unité médicale environnementale
WTC	<i>World Trade Center</i>

peuvent présenter des défis particuliers en ce qui concerne les aspects suivants à la capacité de l'organisme à les traiter par les voies de détoxification ou d'élimination. En outre, bien que la toxicité des pesticides pour l'homme soit largement reconnue [10], les réglementations visant à protéger le public sont probablement insuffisantes étant donné qu'elles se concentrent sur la toxicité des ingrédients chimiques individuels, par opposition aux mélanges complexes de produits chimiques multiples [11], ces derniers étant plus représentatifs des produits chimiques commerciaux et des autres expositions environnementales.

À la suite de l'embargo pétrolier américain de 1973-74, des efforts accrus en matière d'économie d'énergie ont conduit à la construction de bâtiments plus efficaces sur le plan énergétique, plus étanches à l'air et avec une ventilation réduite de l'air frais. Cette tendance à l'amélioration de l'étanchéité des bâtiments, combinée au fait que les Américains passent

aujourd'hui près de 90 % de leur journée à l'intérieur, a entraîné une augmentation globale des expositions aux polluants chimiques intérieurs (par exemple, les produits chimiques dégagés par les matériaux de construction et les meubles). À la fin des années 1970, un phénomène connu sous le nom de "syndrome des bâtiments malsains" est apparu. Par la suite, des termes tels que "sensibilité chimique multiple" (MCS), "maladie environnementale" (EI) et "intolérance environnementale idiopathique" (IEI) ont fait leur apparition dans le langage courant pour décrire la myriade de symptômes rapportés au niveau international.

En 1906, von Pirquet invente le terme "allergie", qu'il définit comme une "réactivité altérée". En 1925, les allergologues Européens ont redéfini l'allergie en termes d'anticorps et d'antigènes. Cependant, d'autres formes de réactivité accrue ne correspondaient pas à cette nouvelle définition et, en 1967, la découverte du biomarqueur clé, l'immunoglobuline-E (IgE), a consolidé le domaine de l'allergie en médecine et son orientation vers les réponses médiées par les anticorps. Pendant ce temps, pour les nombreux patients qui ne présentaient aucun biomarqueur d'exposition, les médecins ont largement rejeté leurs problèmes comme étant psychosomatiques.

La situation est similaire aujourd'hui, car un nombre croissant de patients entrent dans cette catégorie, mais ne sont pas aidés par les physiothérapeutes, et sont parfois orientés vers des psychiatres ou des psychologues pour être traités pour de prétendus troubles psychosomatiques. En effet, le domaine de l'allergie a défini les patients intolérants aux produits chimiques comme étant en dehors de sa sphère d'étude, malgré le fait que ces patients ont une "réactivité altérée" selon la définition originale de l'allergie de von Pirquet et répondent aux critères de diagnostic de l'intolérance chimique.

Le rejet et la méconnaissance de la maladie par les médecins obligent souvent les patients intolérants aux produits chimiques à consulter dix médecins ou plus pour trouver un soulagement. De plus, la persistance des symptômes face au rejet des médecins entraîne le scepticisme de la famille, des amis et des employeurs, laissant finalement les patients démunis, sans soutien affectif, sans emploi et sans assurance médicale.

Le TILT comme catégorie de maladie

Aujourd'hui, les termes "intolérance chimique" et "TILT" sont de plus en plus utilisés à la place de "MCS", "EI" et "IEI". Il est important de noter que ces termes ne doivent pas être considérés comme des maladies distinctes, mais plutôt comme des expressions descriptives différentes qui tentent de caractériser la même constellation de symptômes semblables à ceux de l'allergie (déclenchés par des expositions de faible intensité) qui ne correspondent pas à la définition classique de l'allergie, mais qui affectent pourtant une grande partie de la population, tant au niveau national qu'international. Au fur et à mesure de l'évolution de la terminologie, le terme TILT s'est imposé car, contrairement à ces autres termes qui ne décrivent que des symptômes, le terme TILT fait référence à un mécanisme pathologique général qui englobe toute cette catégorie de maladies, ce qui correspond à d'autres mécanismes pathologiques modernes que les scientifiques ont appris à

connaître, comme les maladies infectieuses ou les troubles immunologiques. Ces dernières catégories ont débuté sous forme de théories : la théorie des germes et la théorie immunitaire des maladies, respectivement. Aujourd'hui, nous comprenons ces théories comme de vastes catégories qui englobent une grande variété d'affections médicales ayant un impact sur tous les systèmes de l'organisme. Avec la découverte de germes spécifiques et de marqueurs immunitaires spécifiques, les scientifiques ont compris que ces affections faisaient partie de vastes classes de maladies partageant un mécanisme commun (voir tableau 2). À l'heure actuelle, un nombre croissant d'observations dans le monde entier, ainsi que des progrès simultanés dans notre compréhension de l'intolérance aux produits chimiques, fournissent un cadre pour une autre nouvelle catégorie ou classe de maladies, à savoir les TILT.

Historiquement, l'allergie et les allergologues ont été le foyer de la réactivité altérée "fâcheuse" d'origine variable. Cependant, depuis la découverte des IgE et la redéfinition de l'allergie en 1967, des mots tels que "sensibilité" ont commencé à faire l'objet d'un usage restreint. Étant donné que les affections associées au TILT ne semblent pas impliquer les IgE, les tests d'allergie (par exemple, les tests cutanés, les tests sanguins pour les IgE) ne sont souvent d'aucune utilité, sauf pour écarter les affections allergiques "véritables", c'est-à-dire les allergies aux antigènes naturels tels que le pollen, la poussière, la moisissure, la squame animal, et les réactions alimentaires impliquant l'anaphylaxie, l'urticaire ou l'eczéma (dermatite atopique). En général, le terme "intolérance" est préférable pour décrire les réactions non médiées par les IgE. Ainsi, par exemple, les réactions indésirables à la plupart des médicaments sont qualifiées d'"intolérances médicamenteuses". Cette nomenclature peut prêter à confusion pour les patients, qui désignent généralement leurs symptômes récurrents liés à l'exposition par le terme "allergie" ou "sensibilité", ce qui crée un fossé de communication entre les patients et les praticiens. La situation n'est qu'exacerbée par la complexité des symptômes et des plaintes des patients, ainsi que par leur caractère chronophage, que de nombreux médecins sont incapables de traiter et préfèrent éviter.

À l'heure actuelle, les divers symptômes résultant des expositions déclenchantes (stade II du TILT) amènent souvent les personnes concernées à consulter des spécialistes médicaux en fonction de leurs symptômes les plus troublants. Lorsque ces personnes présentant des lésions d'origine chimique se présentent ou sont étudiées par divers spécialistes de la médecine ou de la toxicologie, ces praticiens regroupent les individus en fonction de ces symptômes et sont naturellement déconcertés par la variété des réactions qui se manifestent souvent à de très faibles niveaux d'exposition présumés. Cette approche basée sur les symptômes aboutit à des patients présentant les problèmes respiratoires sont souvent référés aux pneumologues, les symptômes nasaux aux otorhinolaryngologistes, les troubles gastriques et intestinaux aux gastro-entérologues et les troubles de l'humeur aux psychologues ou aux psychiatres. Ce n'est que lorsque des groupes sont identifiés et séparés pour être étudiés ou traités en fonction de leurs événements initiateurs que la nature de la

pathologie devient plus claire. Des exemples de tels événements initiateurs font l'objet de la présente analyse.

Jusqu'à présent, les tentatives de caractérisation des TILT se sont souvent concentrées sur les déclencheurs - tels que les parfums ou les solvants organiques - plutôt que sur les initiateurs, ce qui peut contribuer à la confusion sur cette affection [12]. Cependant, pour prévenir le TILT et les déclencheurs qui conduisent souvent à des symptômes perturbateurs et/ou incapacitants, les scientifiques doivent mieux comprendre la première étape du TILT - l'initiation. À l'heure actuelle, bien que de nombreux cas d'intolérances chimiques soient bien documentés dans la littérature médicale, on sait peu de choses sur les facteurs et les expositions impliqués dans le déclenchement du TILT. Dans un effort pour améliorer cette compréhension, l'objectif de la présente étude était d'examiner huit événements d'exposition majeurs qui ont conduit au développement de TILT parmi des groupes d'individus qui partageaient les mêmes expositions sous-jacentes afin (1) d'identifier les produits chimiques et/ou les groupes de produits chimiques qui étaient les plus répandus au cours de chaque événement d'exposition, (2) identifier, dans la mesure du possible, les concentrations des principaux produits chimiques impliqués dans chaque événement d'exposition, et (3) déterminer, dans la mesure du possible, la proportion de personnes exposées et symptomatiques qui ont finalement développé un TILT après chaque événement d'exposition. En examinant ces études de cas dans leur ensemble et en identifiant les expositions qui sont les plus associées au déclenchement de TILT, cette analyse fournit des informations qui peuvent contribuer à l'intervention du TILT et pourrait aider à guider les patients, les médecins et les décideurs en ce qui concerne la prévention et le traitement futurs de TILT.

Méthodes

Nous avons sélectionné pour l'étude huit événements majeurs qui ont précédé l'apparition du TILT dans des groupes d'individus qui partageaient la même exposition initiale. À notre connaissance, nous n'avons exclu aucun autre événement déclencheur dans ce pays, bien qu'une étude menée dans neuf pays européens par l'un des auteurs ait révélé d'autres événements déclencheurs, comme l'exposition à du bois traité chimiquement en Allemagne [5]. Notre objectif était de déterminer si certaines classes de produits chimiques étaient plus susceptibles de déclencher un TILT chez les personnes sélectionnées pour l'analyse comprenaient (1) l'emploi au siège de l'Agence américaine pour la protection de l'environnement (EPA) pendant une rénovation ; (2) la participation à la guerre du Golfe ; (3) l'exposition aux pesticides chez les travailleurs des casinos ; (4) l'exposition aux vapeurs d'huile des avions ; (5) le tragédie du World Trade Center ; (6) les implants chirurgicaux ; (7) les environnements moisissus ; et (8) l'exposition aux solvants chez les travailleurs des tunnels. En l'absence d'une sensibilisation généralisée et de critères de diagnostic largement utilisés pour le TILT, en particulier pour le cas remontant à plusieurs décennies, l'inclusion d'un événement d'exposition donné dans notre analyse était : (1) un événement bien documenté d'intolérance chimique et (2) un événement qui s'est

Tableau 2 Perspective historique

	Théorie des germes	Théorie immunitaire	Théorie TLT
La prise de conscience a commencé	il y a 160 ans	Il y a 85 ans	Il y a 30 ans
Symptôme caractéristique	Fièvre	Anaphylaxie	Intolérances nouvelles à des produits chimiques, des aliments et des médicaments de structure différente.
Agents pathogènes	Bactéries, virus, rickettsies, etc.	Protéines naturelles	Expositions chimiques aiguës ou chroniques, p. ex. bâtiments malsains, pesticides.
Depuis combien de temps vivons-nous avec ça ?	Coévolué avec l'homme	Coévolué avec l'homme	Nouveauté évolutive
Traitement principal	Antibiotiques, vaccins	Antihistaminiques, stéroïdes, immunothérapie	Inconnu
Facteurs de susceptibilité	Santé générale, stade de développement génétique	Santé générale, stade de développement génétique	Santé générale, stade de développement génétique
Prévention	Évitement des sources	Évitement des sources	Évitement des sources

produit dans un groupe de personnes (par opposition à un individu), avec une préférence d'inclusion vers les grands groupes.

Nous avons sélectionné ces huit événements en tant qu'études de cas en raison de leurs occurrences bien documentées d'intolérance chimique qui s'est développée au sein de groupes d'individus partageant les mêmes expositions sous-jacentes. Dans notre analyse, nous avons examiné la littérature primaire relative à chaque étude de cas afin d'identifier les thèmes communs liés aux expositions chimiques spécifiques sous-jacentes à chaque événement. Nous explorons ces événements, leurs composants chimiques et leurs populations exposées et affectées dans les sections suivantes.

Résultats

Le texte suivant décrit les circonstances entourant huit expositions/événements clés qui ont conduit au développement d'une intolérance aux produits chimiques parmi des groupes d'individus qui partageaient les mêmes expositions sous-jacentes, en accordant une attention particulière aux produits chimiques spécifiques et/ou aux groupes de produits chimiques qui étaient les plus répandus au cours de chaque événement d'exposition.

Rénovation du bâtiment de l'EPA

En octobre 1987, environ 27 000 mètres carrés de moquette neuve ont été installés dans le bâtiment du siège de l'EPA à Washington, D.C. Les plaintes relatives à la santé ont commencé peu de temps après, et ont augmenté au fur et à

mesure que la moquette était posée. En janvier 1988, plusieurs employés avaient souffert de symptômes graves nécessitant une hospitalisation. Un hygiéniste industriel et l'équipe d'intervention d'urgence ont compilé des rapports de plainte et mesuré la qualité de l'air intérieur.

En avril 1988, une soixantaine d'employés ont déclaré avoir été malades au travail et avoir éprouvé des symptômes déclenchés par une variété de produits chimiques (et pas seulement par ceux associés à la moquette neuve), ce qui correspond à la deuxième étape du déclenchement de l'approche TILT. On estime que 124 des 2000 employés de l'EPA sont finalement tombés malades. Parmi eux, huit ont acquis une intolérance aux produits chimiques, déclenchée principalement par les parfums, les gaz d'échappement de la circulation et la fumée de tabac. Plusieurs employés ont quitté leur emploi en raison de leur maladie. Bien qu'il ne s'agisse pas de la première preuve de TILT, cet épisode représente le premier épisode largement reconnu d'intolérance chimique acquise dans un bâtiment. L'événement a attiré l'attention nationale sur le "syndrome des bâtiments malsains", en partie parce que certaines des personnes touchées étaient des employés de l'EPA ayant une grande expérience de l'évaluation de l'exposition.

La substance la plus impliquée dans ces maladies est le 4-phénylcyclohexène (4-PCH), un sous-produit indésirable issu de la fabrication du latex de caoutchouc styrène-butadiène (SBR), un adhésif utilisé pour fixer les moquettes à leur support. Le 4-PCH est l'un des composés organiques semi-volatils (COSV) les plus fréquemment émis par les moquettes à dos de SBR et donne à la moquette son odeur de "neuf". Dans les mois

qui ont suivi la rénovation du bâtiment de l'EPA, les concentrations de 4-PCH dans l'air intérieur ont été mesurées jusqu'à 6,7 ppb, les concentrations au moment de l'exposition initiale étant estimées entre 1 et 15 ppb, selon la pièce [13, 14]. Depuis l'épidémie de l'EPA, des études ultérieures sur des humains et des animaux ont montré des résultats mitigés concernant la toxicité du 4-PCH [15]. Une étude allemande a montré que le 4-PCH était associé à des maux de tête, une irritation des yeux et des nausées (NIEHS, 2002) [15]. Malgré le rôle potentiel du 4-PCH dans la toxicité, il convient de noter que de nombreux autres produits chimiques peuvent être libérés par les moquettes neuves, ce qui donne lieu à des mélanges complexes à faible concentration qui peuvent agir de manière additive ou synergique pour provoquer la toxicité.

Maladie du Golfe

Après la guerre du Golfe Persique de 1990-1991, les anciens combattants ont signalé de nombreux symptômes multisystémiques compatibles avec les TILT [16, 17]. Selon une enquête nationale menée entre 1993 et 1995 par le ministère américain des Anciens Combattants auprès des vétérans de la guerre du Golfe, environ 30 % des 700 000 membres du personnel déployé répondaient à la définition de cas des CDC pour une maladie à symptômes multiples (ressemblant au TILT), soit environ le double du taux des vétérans non déployés (IOM, 2017). Bien que la cause exacte de la maladie soit incertaine, de nombreuses études ont montré que le stress et les caractéristiques psychologiques sont des explications insuffisantes. Comme l'a noté Golomb [18] (2008), les taux de troubles de stress post-traumatique ne sont pas systématiquement plus élevés chez les vétérans de la guerre du Golfe comparé aux soldats déployés dans d'autres conflits, pourtant, les taux de maladies chroniques sont nettement plus élevés chez les soldats déployés dans le Golfe [18]. L'*Institute of Medicine* a noté que des symptômes accrus ont également été signalés par les vétérans d'autres pays ayant participé à la guerre du Golfe [19].

La recherche sur les expositions en temps de guerre a identifié comme facteurs de risque les armes chimiques libérées ou présentes à proximité du personnel militaire pendant la Guerre du Golfe. Lorsque les forces américaines ont fait sauter un dépôt d'armes irakien à Khamisiyah, 100 000 soldats américains ont été exposés aux agents neurotoxiques organophosphorés (OP) sarin et cyclosarin, qui inhibent l'enzyme acétylcholinestérase (AChE). Même des expositions minimales aux OP peuvent provoquer des symptômes aigus, qui peuvent annoncer le début d'un TILT [17]. Pour prévenir les maladies à transmission vectorielle parmi les troupes américaines, les pesticides OP ont également été largement appliqués dans le Golfe. Le ministère américain de la Défense estime qu'au moins 40 000 membres des forces armées ont pu être surexposés aux OP [17, 20].

On estime que 250 000 soldats américains ont reçu des pilules de bromure de pyridostigmine (BP) comme médicament de prétraitement pour se protéger contre une éventuelle exposition à un agent neurotoxique [18]. Le BP est un composé carbamate ressemblant aux pesticides OP dans son action sur le système nerveux central. À l'exception du combat, le BP n'a été approuvé aux États-Unis que pour le traitement d'une maladie

musculaire chronique connue sous le nom de myasthénie grave, dans laquelle les personnes affectées ont des anticorps dirigés contre leurs récepteurs cholinergiques. Le BP n'a jamais été approuvé pour les personnes ayant une fonction normale du système nerveux, et encore moins pour les personnes sensibles aux produits chimiques.

Parmi les autres expositions majeures dans le Golfe, on trouve les produits de combustion des fosses de brûlage et les feux de puits de pétrole [21]. Une étude a déterminé que la maladie de la guerre du Golfe était étroitement associée à la prise de comprimés de BP, au fait de se trouver à moins d'un kilomètre d'un missile Scud qui explose, à l'utilisation de pesticides sur la peau et à l'exposition à la fumée de puits de pétrole [22].

Les symptômes les plus frappants rapportés par les vétérans de la guerre du Golfe concernaient les systèmes nerveux cholinergiques central et périphérique (qui nécessitent le neurotransmetteur acétylcholinestérase) [16, 23-25]. Golomb [18] a attribué l'excès de maladie chez les vétérans de la guerre du Golfe, en partie, à l'exposition aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, y compris les BP, les pesticides et les agents neurotoxiques. Juste après la guerre du Golfe, l'un des auteurs [CSM] a été consultant en environnement auprès du *VA Regional Referral Center* à Houston, au Texas, où elle a évalué environ 60 vétérans de la guerre du Golfe souffrant de maladies inexplicables. Dans un article de 1995, Miller et Mitzel [26] ont décrit 37 personnes intolérantes aux produits chimiques qui ont développé un TILT après une extermination de pesticides OP, et ont été les premiers à désigner les organophosphorés comme initiateurs probables de la maladie de la guerre du Golfe. Miller a ensuite inventé le terme "perte de tolérance induite par les substances toxiques" [2] en se basant en partie sur ces observations.

Travailleurs du casino

Plusieurs centaines de travailleurs de casinos ont développé une "maladie mystérieuse" qui s'est étendue sur une période d'un mois [27]. En réponse à des plaintes concernant une odeur de "Raid", un hygiéniste industriel de l'*Occupational Health and Safety Administration* (OSHA) a enquêté et a noté une odeur inhabituelle et des symptômes similaires. Selon le rapport de l'OSHA, l'application de pesticides à base de carbamate et de pyréthroïde dans le café des employés et sur les murs du sous-sol a coïncidé avec l'apparition de l'odeur, les concentrations d'ingrédients du pesticide coumaphos (et de solvants porteurs tels que le 1,1,1-trichloro-éthane, le chlorure de méthylène, l'acétone et le xylène) ayant été mesurées à 7-8 ppb (et jusqu'à 250 ppm). Neuf mois plus tard, 12 des 19 travailleurs orientés vers une évaluation médicale ont développé un TILT, décrivant de nouvelles "sensibilités" aux parfums, à l'essence, au papier journal, aux produits de nettoyage, aux pesticides et à divers matériaux contenant des solvants.

Dans le but de déterminer s'il existait un modèle de maladie et s'il pouvait être expliqué par des expositions sur le lieu de travail, en particulier des pesticides, Cone et Sult [27] ont effectué une analyse détaillée de l'épisode. Ils ont identifié le coupable probable comme étant un pesticide à base de carbamate appelé *Baygon* et ses solvants organiques, et ont conclu que l'épidémie représentait un empoisonnement aigu et

chronique avec un pesticide inhibiteur de la cholinestérase. Comme preuve à l'appui, ils ont souligné une diminution mesurable des niveaux moyens de cholinestérase dans les globules rouges chez les employés touchés par rapport à la moyenne du laboratoire.

Syndrome aérotoxique

Des pilotes, des membres du personnel de cabine et certains voyageurs fréquents ont signalé une mauvaise qualité épisodique de l'air dans la cabine, avec des odeurs fortes et parfois de la fumée ou des émanations visibles, souvent appelées "épisodes d'émanations", suivis de symptômes de type TILT. Le terme "syndrome aérotoxique" a été inventé pour décrire ces expositions et ces symptômes. Dans certains cas, des pilotes ont quitté leur emploi pour éviter que leur maladie ne s'aggrave. Une explication potentielle de l'exposition se présente lorsque l'on considère que les compresseurs des moteurs d'avion fournissent généralement l'air de la cabine. Sporadiquement, de l'huile synthétique pour réacteur fuit par les joints d'étanchéité et pénètre dans le système de ventilation de la cabine. Des fluides hydrauliques et de dégivrage peuvent également y pénétrer. Ces fluides contiennent des phosphates de triaryle et des additifs anti-usure organophosphorés tels que le phosphate de tricrésyle. Les températures élevées dans la chambre de compression provoquent une pyrolyse, produisant des mélanges complexes de produits de combustion et d'hydrocarbures.

Michaelis [28] a interrogé des pilotes britanniques sur leur santé et leur expérience personnelle de l'air contaminé à bord des avions. Sur les 274 pilotes qui ont répondu à l'enquête, 88 % étaient conscients de la contamination, 34 % d'entre eux signalant des expositions "fréquentes", 18 % signalant "un ou deux grands événements d'exposition" et 7 % signalant une fumée ou un brouillard visible [28]. Parmi ces pilotes, 63% ont rapporté des expositions immédiates ou à long terme des effets néfastes sur la santé, 53 % d'entre eux décrivant des symptômes neurologiques, notamment une "sensibilité chimique".

Tragédie du World Trade Center

La tragédie du World Trade Center (WTC) à New York en 2001 a dispersé des nuages de fumée, de carburant et de débris dans les environs, englobant les rues et infiltrant les maisons et autres structures [29]. Les particules en suspension dans l'air et leur remise en suspension pendant les activités de nettoyage ont entraîné des expositions importantes et prolongées pour les premiers intervenants et les résidents des environs. Nombre d'entre eux ont développé des symptômes respiratoires, notamment un nouveau syndrome caractérisé par une toux persistante et de graves difficultés respiratoires, baptisé "toux du WTC" [30-32]. Selon le *U.S. Government Accountability Office*, presque tous les pompiers qui sont intervenus ont développé des problèmes respiratoires persistants, mettant fin à la carrière de centaines d'entre eux.

Le Dr Steven Levin, de l'école de médecine du *Mount Sinai*, a noté que certains de ses patients, "une fois éloignés du *Lower Manhattan*, ont remarqué une amélioration générale de leurs symptômes, mais constatent que l'exposition à la fumée de cigarette, aux gaz d'échappement des véhicules, aux solutions de nettoyage, aux parfums ou à d'autres irritants atmosphériques

provoque la réapparition de leurs symptômes d'une manière qu'ils n'avaient jamais connue avant le 11 septembre".

Les polluants associés à la tragédie du WTC comprennent des produits de combustion et des produits chimiques utilisés dans les matériaux de construction, l'ameublement et l'entretien. L'analyse d'échantillons de poussière provenant des décombres a révélé un mélange complexe comprenant des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), des pesticides (par exemple, des organochlorés), de l'amiante, des biphényles polychlorés (BPC), des dioxines, des phtalates et des retardateurs de flamme bromés (RFB) [33, 34].

Patients porteurs d'implants

Après des opérations chirurgicales d'implants, de nombreux médecins ont signalé des symptômes multisystémiques chez un sous-ensemble de patients ressemblant étroitement au syndrome de fatigue chronique et à l'intolérance chimique [35]. Il est important de noter que le silicone peut s'échapper lentement des membranes d'implants mammaires intacts [36], ce qui entraîne des réactions inflammatoires et immunologiques [37, 38]. La composition chimique des implants est très variable et peut inclure des métaux qui migrent dans les tissus environnants [39]. Des additifs et des peroxydes ont également été utilisés pour faciliter le processus de durcissement des gels d'implants. Un lien de causalité entre la maladie des implants mammaires (MIM) et les symptômes est étayé par des rapports selon lesquels le retrait de l'implant peut inverser les symptômes chez 40 à 60 % des patientes [40].

Brawer (2017) [41] a résumé ses observations sur plus de 500 receveuses d'implants mammaires en déclarant que "Avant l'implantation, ces patientes ne manifestaient aucune réaction indésirable aux parfums, aux désodorisants, aux laques, aux produits de nettoyage, à la fumée de cigarette, aux gaz d'échappement, les fumées, les moquettes, les teintures pour tissus, les adhésifs, les produits de calfeutrage, les colles, les détachants, les détergents, les produits de nettoyage à sec, les peintures, les laques, les insecticides, les pesticides et les résines d'impression". Une fois leur maladie systémique établie, ils ont ensuite commencé à éprouver des nausées, des vertiges et des maux de tête lors de l'exposition à presque tous les produits susmentionnés. Brawer [41] a également noté une "profonde similitude" entre le TILT et quatre décennies de ses propres observations.

Bien que l'utilisation du silicone pour les implants mammaires à des fins esthétiques ait été interdite en 1992, l'utilisation du silicone a persisté dans les implants conçus pour corriger les dysfonctionnements de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM). Les matériaux utilisés dans ces procédures comprenaient le caoutchouc de silicone et le film de Téflon laminé au composite plastique. La friction répétée due à la mastication peut libérer des particules microscopiques de ces implants dans les tissus environnants [41].

Environnements moisissus

Des preuves importantes de l'existence d'un TILT lié aux moisissures sont apparues lorsque les membres d'une famille finlandaise ont emménagé dans une maison endommagée par l'humidité et ont ensuite développé une intolérance aux produits

chimiques [42, 43]. Les premiers symptômes comprenaient une irritation oculaire intense, une toux, une congestion, des infections des sinus et de la gorge, et un essoufflement, qui se manifestaient chaque fois qu'ils étaient à la maison. Parmi les neuf membres de la famille, tous ont ressenti des symptômes cutanés, beaucoup ont eu des maux de tête, six ont eu des symptômes abdominaux fonctionnels, au moins quatre ont souffert de douleurs musculaires et articulaires, et certains ont eu de la fièvre. Quatre enfants ont développé de l'asthme nécessitant un traitement médical. Enfin, sept ont développé des allergies alimentaires et polliniques. Un membre de la famille qui visitait la maison a souffert d'une crise de migraine dès son arrivée, nécessitant des soins hospitaliers ultérieurs. Les symptômes des membres de la famille n'ont disparu qu'après avoir déménagé dans une autre maison.

La Finlande est située dans une région subarctique où les dommages causés par les moisissures et les problèmes de santé liés aux moisissures se produisent dans les maisons, les lieux de travail et les écoles. Des médecins du travail qui ont mené une étude transversale sur les symptômes associés aux dommages causés par l'humidité sur le lieu de travail ont utilisé le *Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory* (QEESI) validé pour déterminer combien de patients remplissent les critères d'intolérance chimique [44]. Sur la base de l'expérience clinique acquise auprès de plus de 1000 patients atteints du "syndrome d'hypersensibilité à l'humidité et aux moisissures", le médecin finlandais Ville Valtonen indique qu'environ la moitié de ces patients finiront par développer une intolérance chimique, certains d'entre eux déclarent ensuite une sensibilité électromagnétique [45].

Kilburn [46] a comparé 105 adultes symptomatiques exposés à des moisissures à l'intérieur de leur maison (où les concentrations de spores de moisissures dans l'air intérieur étaient au moins quatre fois plus élevées que dans l'air extérieur) à 100 individus exposés à du sulfure d'hydrogène et du formaldéhyde ainsi qu'à divers produits chimiques synthétiques (selon notre définition), dont le diesel, les gaz d'échappement, les insecticides organophosphorés, le glutaraldéhyde et les agents de nettoyage. Ces groupes de patients ont été comparés à 202 témoins de la communauté ne rapportant pas de problèmes suite à une exposition aux moisissures ou aux produits chimiques. À l'époque de l'étude de Kilburn, il n'existait aucun moyen d'évaluer les moisissures et les mycotoxines dans des dizaines de foyers ou de documenter les antécédents d'exposition chimique. À l'aide d'une batterie complète de 26 tests neurocomportementaux, Kilburn a néanmoins constaté 6,1 anomalies chez les personnes ayant déclaré avoir été exposées à des moisissures, 7,1 chez celles ayant déclaré avoir été exposées à des produits chimiques synthétiques, contre 1,2 chez les témoins. Les difficultés cognitives et de mémoire étaient similaires dans les deux groupes exposés. Il a conclu que les déficiences neurocomportementales et pulmonaires des personnes exposées aux moisissures et aux mycotoxines ne différaient pas de manière significative de celles qui sont tombées malades à la suite de diverses expositions à des produits chimiques de synthèse.

Les moisissures peuvent irriter toute partie exposée du corps, notamment la peau, les yeux et les voies respiratoires, et

agir comme des allergènes. Bien que les spores et les particules de moisissures contiennent des mycotoxines qui peuvent être toxiques par ingestion ou inhalation, ce sont peut-être les COV des moisissures qui jouent un rôle dans le déclenchement du TILT [47]. Au cours de leur développement, des mouches des fruits exposées à des concentrations de 2,8-14,7 ppmv (dans l'air) aux types de COV de moisissures libérées par l'*Aspergillus fumigatus* ont présenté des troubles neurologiques. En particulier, des concentrations de 1-octen-3-ol de 2,8 ppmv ont eu un effet négatif sur les neurones dopaminergiques, entraînant des symptômes semblables à ceux de la maladie de Parkinson [48, 49]. Il est important de noter que les concentrations de COV utilisées pour exposer les mouches étaient des doses faibles dans la gamme des concentrations signalées dans les bâtiments infestés de moisissures [50].

L'intrusion d'eau et/ou une humidité de l'air intérieur supérieure à 50 % favorisent le développement de moisissures et d'autres micro-organismes, notamment les acariens et les bactéries. Le dicton "arrosez-le et il poussera" s'applique à tout matériau organique qui se mouille, par exemple les tapis, les tissus, le papier, le contreplaqué, le bois comprimé et les plaques de plâtre. S'ils ne sont pas enlevés ou complètement séchés dans les 48 à 72 heures, ces matériaux peuvent mettre en danger la santé des occupants. En outre, lorsqu'elles sont humides, les résines de ces matériaux peuvent se dégrader, libérant du formaldéhyde et divers COV à l'intérieur. L'assainissement ultérieur, c'est-à-dire l'élimination des matériaux moisiss et/ou l'application de produits chimiques tels que des solvants de nettoyage pour contrôler la croissance des moisissures, peut également contaminer l'air intérieur.

Les champignons de la moisissure émettent de nombreux COV, notamment des hydrocarbures, des acides, des alcools, des aldéhydes, des aromatiques, des cétones, des terpènes, des thiols et leurs dérivés. Ils ont des odeurs et des compositions caractéristiques qui dépendent du substrat, de la température, de l'humidité et du pH [50-52]. Lorsque les conditions intérieures favorisent la prolifération des moisissures et que la ventilation est insuffisante, les niveaux de moisissures et de leurs produits (spores et COV) peuvent atteindre des concentrations plus élevées et plus toxiques qu'à l'extérieur [50, 53]. Les champignons qui préfèrent les mêmes températures que celles que nous préférons dans nos maisons se développent rapidement ou "s'amplifient" à l'intérieur. Cela explique en partie pourquoi le TILT lié à un champignon et sa symptomatologie complexe sont généralement signalés lors d'expositions en intérieur [54].

Travailleurs des tunnels

Davidoff et al. [55] ont décrit le développement d'intolérances chimiques chez des ouvriers creusant un tunnel de métro sous une ancienne station-service. Pendant 2 mois, ils ont été exposés à un sol contaminé par des vapeurs d'essence (benzène : 60 ppm) lors du creusement du tunnel. Les auteurs ont interrogé un échantillon aléatoire de 30 travailleurs sur 70 et ont évalué leur santé et leurs intolérances aux produits chimiques après la fermeture du tunnel en raison des niveaux élevés de benzène, puis une seconde fois 10 à 13 mois plus tard. Les auteurs les ont comparés à un échantillon de la population générale composé de 24 personnes appariées. Environ un quart (26,7 %) des

travailleurs exposés ont signalé de nouvelles intolérances chimiques et d'autres caractéristiques correspondant aux critères de TILT.

Outre l'exposition au benzène provenant de l'essence, d'autres expositions potentiellement pertinentes dans un tel espace confiné du tunnel comprendraient les particules, les micro-organismes du sol, les gaz d'échappement des moteurs diesel et le monoxyde de carbone. Les auteurs ont noté que ces travailleurs étaient des hommes de faible statut socio-économique qui n'avaient pas signalé auparavant de symptômes liés à l'IC et n'étaient pas litigieux.

Comparaison des études de cas

Le tableau 3 présente un résumé des huit études de cas examinées dans cette analyse en fonction des produits chimiques et des groupes de produits chimiques les plus répandus dans chaque événement d'exposition et des nombres et pourcentages de personnes (lorsque les données étaient disponibles) qui ont été exposées et ont ensuite développé une maladie et un TILT. Comme on peut le constater, le nombre de personnes exposées dans les différents cas varie de moins d'une douzaine (cas de la maison moisie) à plusieurs centaines de milliers (maladie de la guerre du Golfe).

Pour les cas ($n = 4$) dans lesquels à la fois le nombre de personnes et le nombre d'heures de travail sont identiques la proportion de personnes ayant développé des symptômes de type TILT variait de 0,4 % (rénovation du bâtiment de l'EPA) à 44 % (cas de la maison moisie), avec une moyenne de 25 %. Cette moyenne est tombée à 20 % si l'on exclut le cas de la maison moisie où la taille de l'échantillon était faible et où les individus étaient génétiquement similaires (même famille).

Pour les cas ($n = 4$) dans lesquels à la fois le nombre de personnes et le nombre d'heures de travail sont identiques le nombre de personnes qui ont déclaré une maladie ou des symptômes (pas seulement une intolérance chimique) et le nombre de personnes qui ont développé un TILT ont été rapportés, la proportion de ceux qui ont développé des symptômes de type TILT allait de 5 % (cas des travailleurs de Casino) à 44 % (cas de la maison moisie), avec une moyenne de 18%. Cette moyenne tombe à 9 % si l'on exclut le cas de la maison moisie.

La figure 2 présente le nombre d'événements initiateurs pour lesquels chaque groupe de produits chimiques a été identifié comme un contributeur potentiel à la maladie liée aux TILT, tel que décrit dans les rapports de cas que nous avons analysés. Comme on peut le voir, la catégorie des COV et COSV mélangés était l'exposition la plus répandue (6 événements sur 8) qui a été impliquée dans le déclenchement potentiel des TILT dans tous les événements d'exposition, suivie par les pesticides (3 événements sur 8) et les produits de combustion (2 événements sur 8). Le groupe de produits chimiques mixtes COV/COSV comprenait des COV tels que le benzène, l'acétone, le toluène et le xylène, ainsi que des COSV tels que les RFB, les BPC, la dioxine, les phtalates et les phosphates de triphényle et de tricrésyle. Parmi ces groupes de composés, le xylène a été identifié le plus fréquemment dans les événements d'exposition, suivi par le benzène et l'acétone.

Les pesticides comprenaient les carbamates, les organophosphorés et les organochlorés, ces derniers étant des

pesticides interdits par le gouvernement fédéral dans les années 1970 (par exemple, le DDT), mais toujours présents dans l'environnement. Chaque type de pesticide a été identifié de manière égale dans tous les événements d'exposition. Il convient de noter que, bien que les pesticides puissent également être considérés dans la catégorie COV/COSV, la division de ces derniers en catégories distinctes a permis un examen plus nuancé de l'exposition. Et surtout, ce regroupement n'a pas sous-estimé la catégorie COV/COSV, puisqu'il n'y avait aucun cas d'exposition aux pesticides qui n'était pas accompagné de produits chimiques distincts dans la catégorie COV/COSV. Les produits de combustion identifiés par nos études de cas comprenaient les PM_{2,5}, les PM₁₀, les HAP et les métaux mixtes. Les produits de combustion sont connus pour contenir également d'autres produits ; cependant, ces produits sont parmi les plus importants en ce qui concerne les effets sur la santé aux niveaux ambiants [56, 57].

Discussion

Identifier les initiateurs potentiels

L'objectif de cet article était d'examiner huit événements d'exposition majeurs associés au TILT afin de mieux comprendre la pathologie souvent incomprise de l'induction de la toxicité (l'étape d'initiation) suivie de la perte de tolérance (la deuxième étape, souvent la seule observée). Nous avons constaté que les COV/COSV mixtes, suivis des pesticides synthétiques et des produits de combustion, étaient les principales expositions associées au déclenchement de TILT. Dans de nombreux cas, comme l'exposition aux pesticides, aux COV/COSV mélangés, aux agents neurotoxiques, aux pilules anti-agents neurotoxiques, aux lubrifiants et aux additifs, et les expositions au WTC pourraient être regroupées sous l'expression "produits organiques synthétiques", telle que définie précédemment. Le fait que de telles expositions aient été prédominantes dans plusieurs événements initiateurs majeurs suggère qu'elles peuvent jouer un rôle dans les facteurs suivants l'initiation au TILT et fournit des preuves supplémentaires que le TILT est un nouveau mécanisme de maladie en deux étapes.

En tant que groupe plus large, les produits chimiques organiques synthétiques étaient une source primaire dans cinq cas (guerre du Golfe, rénovations de bâtiments, fumées d'huile d'avion, travailleurs de casino, travailleurs de tunnel) et une source secondaire dans trois cas (tragédie du WTC, environnement moisie, implants). Quatre des huit événements

Tableau 3 Perspective historique événements initiaux décrits en fonction des produits chimiques et/ou des groupes de produits chimiques les plus répandus dans l'événement et du nombre de personnes qui ont été exposées, sont tombées malades et ont développé des symptômes de type TILT

Étude de cas	Événements	Nombre de personnes	Types d'expositions (% d'exposés, % de malades)	Principales expositions chimiques	Concentrations déclencheurs chimiques
Rénovations du bâtiment de l'EPA	Installation de la moquette	Exposition : 2000 Maladie : 60 TILT : 8 (0,4 %, 13%)	Mélange de COV	4-PCH Formaldéhyde Xylène	1-15 ppb 6-59 ppb 0.9-4.2 ppb
Maladie du Golfe	Véhicule et fosse d'incendie l'utilisation de pesticides et d'agents neurotoxique	Exposition : 700,000 Maladie : 210,000 TILT : ~ 200, 000 (~29%)	Agent neurologique Agent neurologique (anti-) Pesticides Produits de combustion Mélange de COV	Sarin, cyclosarin PB Organophosphorés PM ₁₀ PM ₂₅ HAPs Métaux mélangés Benzène, acétone, toluène, xylène, etc.	NA NA NA 104-9576 µg/m ^{3a} NA-2889 µg/m ^{3a} 5-500 µg/m ^{3a} NA 2-55 ppb
Travailleurs du Casino	Pesticides et solvants transporteurs	Exposition : NA Maladie : ~ 250 TILT : 12 (5%)	Pesticides Mélange de COV	Carbamates Xylène, acétone etc.	7-8 ppb 240 ppb (max)
Syndrome Aérotoxique	Produits de pyrolyse de huile lubrifiante et additifs provenant de moteurs d'avion	Exposition : NA Maladie : 142 TILT : 16 (11%)	Mélange de COSV	Phosphate de triphényle et phosphate de tricrésyle	NA ^c
Catastrophe du WTC	Incendie de la structure et « poussière du WTC » du à l'effondrement du bâtiment	Inconnu	Mélange de COSV Produits de combustion Pesticides	PCBs, dioxine, phtalates et RFB PM, HAPs, métaux, etc. Organochlorés	NA ^c
Syndrôme des Implants	Implants chirurgicaux et auxiliaires technologiques	Inconnu	Silicone Peroxydes	Poly-diméthylsiloxane Mélange de métaux Peroxydes de 2,4-Dichlorobenzoyl	
Travailleurs des Tunnels	Gazage de l'essence, vapeurs	Exposition : 30 Maladie : NA TILT : 8 (27%)	Mélange de COV	Benzène	60 ppm
Cas de moisissures en Finlande	Spores de moisissures, COV _m solvants de nettoyage	Exposition : 9 Maladie : 9 TILT : 4 (44%, 44%)	Moisissures Mélange de COV _m Mélange de COV	Mycotoxine 1-octen-3-ol, géosmine etc. Inconnu	NA nd-0.9 ppb ^b NA

^a Les mesures n'étant pas disponibles pour cet événement d'exposition, les valeurs de concentration sont celles d'une zone de combat similaire dans une région géographique proche (Irak) [21].

^b Les mesures n'étant pas disponibles pour cet événement d'exposition, les valeurs de concentration ont été tirées des mesures effectuées dans d'autres maisons de plaintes liées à la moisissure (nd=non-déTECTÉ) [50].

^c Bien qu'aucun échantillonnage de l'air n'ait été effectué sur place pendant les événements, la présence de fumée ou de fumées visibles (signalée par certains pilotes dans le cas du syndrome aérotoxique et bien connue dans le cas du WTC) suggère une exposition potentiellement élevée.

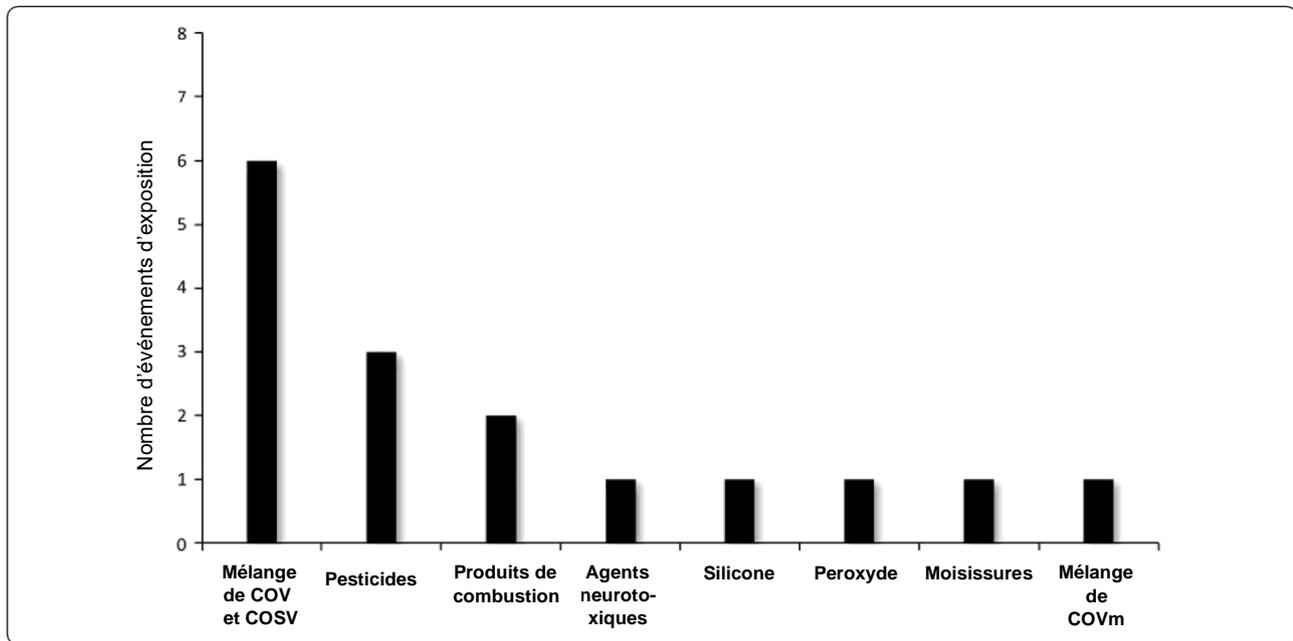


Fig. 2 Le nombre d'événements initiateurs pour lesquels chaque groupe de produits chimiques a été identifié comme un contributeur

initiateurs (maladie de la guerre du Golfe, tragédie du WTC, syndrome aérotoxique, travailleurs dans les tunnels) impliquaient la décomposition de produits organiques synthétiques par combustion ou pyrolyse, produisant des expositions secondaires. Ces produits de combustion consistent en des mélanges variables de gaz et de particules organiques et inorganiques. Le fait que ces expositions aient été omniprésentes dans plusieurs événements majeurs suggère leur pertinence dans le déclenchement des TILT.

Bien que la proportion d'individus exposés et/ou malades qui ont ensuite développé un TILT ait considérablement fluctué selon l'événement d'exposition, les proportions dans tous les cas étaient loin d'être négligeables, ce qui confirme l'ampleur potentielle de ce problème de santé publique au niveau mondial. La plus grande proportion de personnes exposées développant un TILT s'est produite dans le cas de la famille vivant dans une maison moisie, ce qui pourrait être dû à des similitudes génétiques entre les individus présentant une susceptibilité accrue. La proportion la plus faible s'est produite autour de la rénovation du bâtiment de l'EPA, entraînant tout de même près d'une douzaine de cas sur seulement 2000 personnes exposées.

Jusqu'à présent, l'identification des initiateurs de TILT provient de rapports d'observation et d'études d'événements exposants majeurs, comme le souligne la présente analyse. Il convient toutefois de noter qu'une étude réalisée pour le compte de la Commission européenne [5, 6] qui a révélé d'autres initiateurs, notamment des produits chimiques de préservation du bois (pentachlorophénol), des solvants organiques, des agents anesthésiques, des tapis et de la colle, et du formaldéhyde.

Le cas de la rénovation du bâtiment de l'EPA a été le premier événement à grande échelle à démontrer l'existence de TILT. Le fait que de nombreux employés aient développé une

intolérance aux produits chimiques à la suite de cette exposition a constitué une preuve précoce de l'existence du

TILT en tant que nouveau problème médical pouvant évoluer chez certains occupants de bâtiments malsains.

Miller et Prihoda [58], qui ont mené une enquête auprès de vétérans de la guerre du Golfe, de patients souffrant d'intolérance chimique, de patients ayant reçu un implant chirurgical et d'un groupe témoin, ont utilisé le QEESI pour identifier les personnes qui ont déclaré développer des symptômes multisystémiques et des intolérances nouvelles à des produits chimiques, des aliments et des médicaments sans rapport avec leur structure, qu'elles avaient auparavant tolérés et qui sont tolérés par la plupart des gens. Ce modèle récurrent de maladie à la suite d'événements d'exposition majeurs survenant chez des individus non apparentés vus par différents médecins dans différents pays soutient un mécanisme sous-jacent commun.

Les expositions et les symptômes associés signalés par les personnes impliquées dans l'effondrement du WTC sont très proches des symptômes des vétérans de la guerre du Golfe, des travailleurs de l'EPA et d'autres personnes ayant signalé des TILT à la suite d'expositions à des produits de combustion et à des substances organiques synthétiques provenant de matériaux de construction et d'ameublement. Les échantillons de poussière provenant des décombres du WTC contenaient des mélanges complexes comprenant des HAP (produits de combustion), des pesticides, des BPC (matériaux de construction), des dibenzodioxines polychlorées, des esters de phtalate et des éthers diphenyliques bromés (utilisés comme ignifugeants) [33]. On ne sait toujours pas quels sont les produits chimiques ou les combinaisons de produits chimiques spécifiques qui sont responsables du déclenchement du TILT.

Les pesticides ont été impliqués dans au moins deux des événements initiateurs étudiés dans cette analyse, à savoir la guerre du Golfe et les casinos. Dès les années 1960, les

praticiens de la santé au travail ont observé que certaines personnes qui se "remettaient" d'une intoxication aiguë par des pesticides présentaient des symptômes multisystémiques prolongés [3]. Dans le même rapport, 20 des 114 victimes ont déclaré que, même trois ans plus tard, elles ne pouvaient plus tolérer les pesticides et qu'elles devenaient symptomatiques après une simple "bouffée" de pesticides. Parmi un groupe de travailleurs agricoles nicaraguayens, Rosenstock et al. [59] ont noté des diminutions des performances neuropsychologiques qui persistaient des années après l'intoxication accidentelle aux organophosphorés. Diverses études ont également montré des difficultés de mémoire persistantes, des problèmes cognitifs, des troubles moteurs, des altérations de l'humeur, de la fatigue et d'autres symptômes après une exposition aux pesticides organophosphorés [3, 60, 61].

Dans une étude réalisée par Miller et Mitzel (1995) [26], 112 personnes ont signalé des symptômes de type TILT après avoir subi soit une exposition aux pesticides bien documentée ou la rénovation d'un bâtiment. La raison pour laquelle cette étude n'a pas été incluse dans les huit événements documentés dans cet article est que les expositions initiatrices uniques étaient difficiles à documenter, un défaut omniprésent dans de nombreuses études sur les personnes extrêmement sensibles. Bien qu'ayant subi des expositions totalement différentes, les deux groupes ont présenté des symptômes remarquablement similaires et ont ensuite signalé des déclencheurs presque identiques (produits chimiques et aliments spécifiques) de leurs symptômes. Comme on pouvait s'y attendre, le groupe exposé aux pesticides a signalé des symptômes neuromusculaires, affectifs, respiratoires, gastro-intestinaux et cardiaques un peu plus graves. Cette étude, associée aux évaluations détaillées de Miller sur les vétérans de la guerre du Golfe, a conduit au développement du QEESI (décrit en détail plus loin).

De nombreuses études ont établi un lien entre les symptômes multisystémiques chroniques et les intolérances chimiques d'apparition récente et les expositions aux pesticides organophosphorés et carbamates. Parmi ces études, citons le cas des travailleurs de casino étudiés dans cette analyse, ainsi que celui d'agriculteurs, d'un avocat dont la maison a été exterminée, et d'autres encore [27, 62, 63]. L'étude européenne d'Ashford et al. portant sur neuf pays a également identifié des cas de TILT suite à diverses expositions aux pesticides [5, 6]. En outre, en plus de la contamination par l'air qui s'échappe des moteurs, les cabines d'avion sont souvent traitées avec des pesticides [64].

Bien que les gaz d'échappement des véhicules et d'autres produits de combustion soient des déclencheurs couramment signalés, cette analyse indique également que ces polluants sont des initiateurs potentiels (par exemple, la catastrophe du WTC, l'exposition des vétérans de la guerre du Golfe à la fumée des feux de puits de pétrole, aux gaz d'échappement des moteurs diesel et à l'incinération de déchets humains, de plastiques et d'autres matériaux du champ de bataille). Plus récemment, des soldats déployés en Irak et en Afghanistan ont signalé des symptômes pulmonaires et multisystémiques persistants attribués à l'exposition à des produits de combustion provenant de fosses d'incinération voisines dans lesquelles un large éventail de déchets a été brûlé, y compris, mais sans s'y limiter, de la peinture, des déchets

médicaux et humains, des boîtes en métal/aluminium, des munitions, des produits pétroliers et lubrifiants, des plastiques, du caoutchouc, du bois, des appareils électroniques et des aliments jetés [65, 66]. Les troubles chroniques et aigus des voies respiratoires supérieures et inférieures dus aux produits de combustion sont bien documentés. Les études établissant un lien entre la pollution atmosphérique et les visites aux urgences psychiatriques, les admissions en hôpital psychiatrique, les troubles familiaux et l'anxiété sont moins connues [67-73]. La question de savoir si les personnes exposées à ces substances développent de nouvelles intolérances chimiques, alimentaires et médicamenteuses doit être plus étudiée.

Des recherches ont établi un lien entre la pollution de l'air intérieur et la réduction des performances cognitives et de la productivité [74, 75]. D'autres ont montré une association entre la pollution atmosphérique et l'autisme [76, 77]. Nous (les auteurs Miller et Palmer) avons documenté un risque deux à trois fois plus élevé d'autisme et de TDAH chez les enfants de mères intolérantes aux produits chimiques, sur la base du QEESI [78].

Des milliers de patients déclarent développer des symptômes multisystémiques et des intolérances chimiques, alimentaires et médicamenteuses à la suite d'une grande variété d'implants chirurgicaux. Les expositions chimiques les plus courantes dans ces cas sont le silicone et divers métaux. En outre, les auxiliaires de fabrication et les peroxydes tels que le peroxyde de 2,4-dichlorobenzoyl sont des substances organiques synthétiques qui peuvent déclencher un TILT [79]. La lixiviation des métaux des implants peut également jouer un rôle [80].

Aux États-Unis, de plus en plus de personnes signalent des réactions indésirables aux moisissures [81]. Les moisissures libèrent non seulement des spores et des fragments, mais aussi des COV de moisissures (COVm) qui se retrouvent dans l'air et ont des effets toxiques et immunogènes. Inamdar et al. [82-84] (2012) ont démontré les effets neurologiques néfastes sur les mouches des fruits (*Drosophila melanogaster*) des COVm à chaîne courte contenant aussi peu que huit carbones (par exemple, 1-octen-3-ol). Avec l'évolution de la clientèle et l'augmentation des inondations majeures, les moisissures semblent exposer davantage de personnes au risque de développer un TILT. La réparation ou la remise en état d'intérieurs humides entraîne des expositions potentielles aux produits chimiques de nettoyage, à l'eau de Javel, aux peintures et à d'autres expositions qui peuvent aggraver la maladie. Malheureusement, de nombreux occupants n'ont d'autre choix que de rester dans leur maison pendant le nettoyage.

Niveaux de dose et d'exposition liés à TILT

En ce qui concerne la toxicité de divers composés, les toxicologues savent depuis longtemps que c'est "la dose qui fait le poison". Une approche plus nuancée de la toxicologie consiste toutefois à dire que "la dose plus l'hôte font le poison". Ce dernier concept souligne le rôle important que joue la variation biologique d'une personne à l'autre dans la détermination de la toxicité d'un xénobiotique donné pour un individu particulier. Il a été démontré, par exemple, que les polymorphismes dans les gènes qui codent pour diverses enzymes du cytochrome P450 (CYP) produisent différents

types de métabolisme et jouent à leur tour un rôle dans cette variation. Par exemple, les personnes dont le phénotype CYP2D6 fait d'elles des métaboliseurs médiocres de la débrisoquin sont exposées à divers effets indésirables des médicaments, tandis que les métaboliseurs extensifs sont plus exposés au cancer du poumon, peut-être en raison de la production de métabolites cancérogènes [85].

En ce qui concerne le TILT, notre analyse démontre que des données importantes sur les concentrations chimiques sont souvent manquantes lors d'événements d'exposition majeurs, dans certains cas en raison de la nature dangereuse de l'événement (par exemple, la zone de combat de la guerre du Golfe) ou de son caractère inattendu et épisodique (par exemple, la catastrophe du WTC). Alors qu'une meilleure surveillance environnementale sur le terrain contribuerait de manière inestimable à la compréhension du TILT, les données de mesure limitées disponibles pour notre analyse suggèrent que le déclenchement du TILT peut se produire dans la gamme des niveaux d'exposition chimique généralement considérés comme des facteurs de risque dangereux (par exemple, l'évacuation des ouvriers du tunnel en raison de concentrations élevées de benzène). Alors qu'il n'existait pas de données de mesure pour caractériser les nombreuses expositions subies par les vétérans de la guerre du Golfe, des preuves provenant d'autres zones de combat dans la même région géographique générale ont également montré des niveaux d'exposition extrêmement élevés (dans ce cas pour les PM), comme l'indique un rapport de l'*Institute of Medicine* sur la *Joint Base Balad* (l'une des plus grandes bases militaires américaines en Irak), indiquant que "la moyenne des 51 mesures de PM₁₀ était de 709 µg/m³ (fourchette 104-9576 µg/m³) et [que] la NAAQS [*National Ambient Air Quality Standard*] était dépassée pour 49 des 51 échantillons [21]. Des résultats similaires ont été obtenus pour les PM_{2,5}.

Bien qu'il n'y ait pas eu de données de concentration pour notre étude de cas sur les moisissures, les mesures effectuées dans le cadre de recherches connexes ont montré que les niveaux de COV_m variaient de non détectés à approximativement 1 ppb dans les foyers qui se plaignent, ce qui suggère que les COV_m peuvent affecter les individus à des niveaux extrêmement faibles (s'ils sont en fait responsables des plaintes). Bien que cette analyse ne se soit pas concentrée sur les déclencheurs TILT, de telles expositions semblent déclencher des symptômes à des niveaux très bas (inférieurs à ceux décrits ici pour l'initiation). D'autres recherches sur le terrain sont nécessaires pour déterminer les niveaux d'exposition aux produits chimiques et les doses internes requises pour déclencher le TILT et les symptômes chez les personnes sensibles, afin de mieux comprendre l'intolérance aux produits chimiques et de prévenir les maladies futures.

Prévalence du TILT

L'intolérance aux produits chimiques a été négligée à la fois en médecine et en santé publique, bien que 15 à 36 % de la population américaine déclarent être "particulièrement" ou "exceptionnellement" intolérants à certains produits chimiques, et qu'environ 5 % déclarent avoir reçu un diagnostic physiologique de "MCS", "IEI" ou autre déficience liée à l'environnement ou aux produits chimiques [58].

Une enquête de population américaine représentative au niveau national conduite en 2016 (n = 1137) a révélé une prévalence de 25,9 % de sensibilité chimique auto déclarée et 12,8 % de sensibilité chimique déclarée des "sensibilités chimiques multiples" ou MCS diagnostiquées médicalement [86]. Deux études antérieures représentatives au niveau national américaine, menées en 2002-2003 [87] (n = 1057) et en 2005-2006 [88] (n = 1058), ont révélé une prévalence (respectivement) de 11,1 % et de 11,6 % de cas de sensibilité chimique auto déclarés et 2,5 % et 3,9 % de MCS diagnostiquées médicalement. Sur la base de ces données, la prévalence de la sensibilité aux produits chimiques pourrait avoir augmenté de plus de 200 %, et le diagnostic de MCS de plus de 300 %, au cours de la dernière décennie.

Dans une étude américaine, 35 % des personnes ont signalé un ou plusieurs types d'effets néfastes sur la santé attribués à l'exposition à des produits de consommation parfumés tels que les produits de nettoyage, les désodorisants, les assouplissants et les produits de soins personnels [89]. Les produits de consommation parfumés sont généralement composés de dizaines ou de centaines de substances, dont beaucoup sont dérivés de produits pétrochimiques [89]. Les parfums sont des déclencheurs de symptômes courants pour la plupart des patients souffrant d'intolérance chimique, quel que soit l'événement déclencheur. Il n'est pas toujours évident de savoir si c'est l'exposition à un parfum qui déclenche le TILT, ou si une personne associe ses symptômes (par exemple, maux de tête, brouillard cérébral, difficultés respiratoires) à une odeur distinctive pour la première fois.

De même, au Japon, Hojo et al. (2018) [90] ont signalé une augmentation de l'IC sur 10 ans entre la période 1999-2003 et la période 2012-2015, sur la base des scores QEESI pour les intolérances chimiques, les autres intolérances et l'impact sur la vie. La construction et la rénovation, qui étaient les expositions pré dominantes en matière de déclenchement de l'IC il y a dix ans, ont diminué de 69 à 35 %, tandis que les champs électromagnétiques ont augmenté de manière significative de 0 à 26 %, les parfums de 0 à 21 % et les traitements médicaux de 2 à 7 %. Ces changements peuvent être attribuables à une plus grande sensibilisation à l'exposition, à une augmentation des expositions aux substances synthétiques, et peut-être à la prolifération et à l'utilisation des appareils électroniques. Il est à noter que la plupart de ces rapports en provenance des États-Unis et du Japon concernent le déclenchement, la deuxième étape du TILT, mais pas nécessairement l'initiation des expositions.

Il est difficile d'estimer la prévalence et l'impact actuels des TILT pour diverses raisons. Tout d'abord, il n'y a que peu ou pas de suivi des travailleurs, des familles, des soldats ou des autres personnes exposées, sauf dans quelques pays où des données longitudinales détaillées sont recueillies. Même dans ces pays, peu de médecins connaissent le mécanisme en deux étapes du TILT, l'initiation et le déclenchement. En outre, il n'existe pas de marqueurs biologiques cohérents ou de pathologie unique permettant de relier clairement la maladie à des expositions initiatrices particulières. Pendant des décennies, les vétérans de la guerre du Golfe ont lutté pour la reconnaissance de leurs maladies. En 2016, le Congrès a déclaré que les vétérans de la guerre du Golfe souffrant d'affections

médicalement inexplicables apparues pendant le service de la guerre du Golfe devaient être reconnues. Les vétérans de la guerre du Golfe avaient des expositions, des déclencheurs et des symptômes si divers qu'un mécanisme unificateur a échappé aux chercheurs. Les scientifiques et les médecins n'ont pas vu d'étiologie sous-jacente, tout comme les médecins de la guerre de Sécession n'ont pas pu donner un sens aux fièvres et aux symptômes des soldats qui tombaient malades. Ils reconnaissaient bien un dénominateur commun, la fièvre, mais leurs observations précédaient la théorie des germes de la maladie et ils ne savaient donc rien des envahisseurs microscopiques à l'origine de la crise sanitaire. De même, les médecins d'aujourd'hui sont probablement confrontés à un autre nouveau mécanisme de maladie [2, 7].

Identification d'un mécanisme physiologique

Des mécanismes physiologiques possibles pour expliquer le TILT sont en cours d'exploration. Tout mécanisme proposé doit prendre en compte les deux étapes du TILT : l'initiation et le déclenchement. Nous avons décrit comment ce processus débute souvent, en citant des exemples d'expositions initiatrices, notamment l'emploi au siège de l'EPA pendant les travaux de rénovation, la participation dans la guerre du Golfe, l'exposition aux pesticides chez les employés des casinos, l'exposition aux vapeurs d'huile des avions, la tragédie du World Trade Center, les implants chirurgicaux et les environnements humides et moisissus. Après l'initiation, même des quantités infimes de produits chimiques, d'aliments et de médicaments structurellement différents déclenchent des symptômes et perpétuent la maladie. Il est évident que le système nerveux et le système immunitaire doivent participer à ce processus, bien qu'un mécanisme biologique spécifique et des marqueurs soient restés insaisissables.

Ce que nous savons, sur la base des observations faites par les patients et les cliniciens dans le monde entier, c'est que tout mécanisme visant à expliquer les TILT doit expliquer les caractéristiques les plus étroitement associées à cette maladie : (1) symptômes impliquant pratiquement n'importe quel système de l'organisme ou plusieurs systèmes simultanément ; (2) symptômes et gravité différents selon les individus, même s'ils partagent la même exposition ; (3) induction par un large éventail de produits chimiques ; (4) déclenchement ultérieur à des niveaux d'exposition inférieurs à ceux impliqués dans l'initiation ; (5) intolérances alimentaires concomitantes, que l'on estime se produire chez un pourcentage substantiel de ceux qui ont des intolérances chimiques ; (6) l'extension des intolérances à d'autres substances, souvent chimiquement dissemblables, chacune d'entre elles pouvant déclencher une constellation différente de symptômes ; (7) l'adaptation (masquage), c'est-à-dire l'acclimatation aux incitants, y compris divers produits chimiques, aliments et médicaments, avec une exposition continue ; les symptômes de sevrage et la perte de cette tolérance avec le retrait des incitants ; ainsi qu'une réponse accrue avec une réexposition après un intervalle approprié (par exemple, 4-7 jours), et (8) l'augmentation de l'intensité de la réaction. (8) un effet de seuil apparent que certains praticiens appellent la "charge totale" du patient.

En considérant le processus en deux étapes impliqué dans TILT, il est utile de rappeler que les processus en plusieurs

étapes ne sont pas absents ailleurs en pathologie. Par exemple, le cancer d'origine chimique ou radiométrique se produit par le biais d'un événement mutagène, suivi de la promotion de la mutation en une tumeur reconnue [91, 92]. Les produits chimiques qui provoquent des mutations peuvent être suivis par la promotion des dommages génétiques par d'autres produits chimiques qui sont reconnus comme des promoteurs. Ces étapes sont indépendantes, bien que certains produits chimiques puissent être à la fois des initiateurs et des promoteurs. En outre, la perturbation endocrinienne peut causer des dommages au système reproducteur sans que cela ne soit apparent avant la puberté, lorsque la production d'hormones de développement augmente. Les hormones sont, après tout, des catalyseurs biochimiques qui accélèrent les processus somatiques. Le TILT peut être considéré comme un autre exemple de mécanisme d'endommagement à plusieurs étapes dans lequel la perte de tolérance à certains produits chimiques (ou aliments ou médicaments) est initiée par une ou plusieurs expositions, qui s'expriment ensuite par une intolérance à des produits chimiques spécifiques appelés "déclencheurs". Souvent, les initiateurs et les déclencheurs peuvent être des produits chimiques, des aliments ou des médicaments différents dont les effets peuvent se manifester à des niveaux d'exposition très faibles.

Un mécanisme physiologique potentiel prometteur pour expliquer le TILT implique les mastocytes. Les mastocytes constituent la première ligne de défense impliquée dans l'immunité cellulaire de notre corps (par opposition à l'immunité humorale). Il s'agit de globules blancs qui proviennent de la moelle osseuse et migrent ensuite vers tous les tissus de notre corps au cours d'une réponse immunitaire, en particulier vers l'interface entre nos tissus et l'environnement extérieur - la muqueuse nasale, le tractus olfactif-lingual, les poumons, la peau, les vaisseaux sanguins et lymphatiques, le tractus gastro-intestinal et le tractus urogénital. Les mastocytes sont parfois considérés comme notre "immunité primitive", protégeant l'organisme contre les xénobiotiques sous forme de produits chimiques, d'aliments, de médicaments, de moisissures et de virus. De plus amples détails sur les mastocytes en tant que mécanisme physiologique potentiel à la base de TILT font l'objet d'un autre manuscrit actuellement en préparation par certains des auteurs actuels.

Possibilités et défis liés au diagnostic des TILT

Il ne fait aucun doute que les antécédents personnels d'exposition, les conditions de vie, l'état nutritionnel et la constitution génétique et épigénétique déterminent la susceptibilité aux TILT. Les effets des principaux initiateurs (par exemple, les OP, les moisissures) peuvent persister indéfiniment, voire toute la vie. En revanche, les symptômes déclenchés par des produits chimiques, des aliments ou des médicaments peuvent être réversibles en quelques heures ou quelques jours. Les personnes affectées peuvent être incapables de relier leurs symptômes à des expositions spécifiques si ceux-ci sont fortement "masqués". Le masquage résulte du chevauchement des réponses à de nombreux produits chimiques, aliments et médicaments différents, et de l'accoutumance normale qui se produit en cas d'exposition chronique. Jusqu'à ce que les individus "masqués" réduisent

leurs expositions globales, il peut être impossible de savoir quels symptômes ou problèmes de santé, s'il y en a, peuvent être liés à leurs expositions. Pour une discussion détaillée sur le masquage, voir Miller [7].

Le moyen idéal de déterminer si une personne est touchée par le TILT et comment elle peut modifier son régime alimentaire et son environnement pour réduire ses symptômes est de recourir à une installation hospitalière spécialement conçue à cet effet, appelée unité médicale environnementale (UME). Les UME ont recours à une "médecine à emporter" en contrôlant le régime alimentaire et en éliminant, dans la mesure du possible, toute exposition potentielle à des problèmes dans une pièce chimiquement "propre". Dans une unité médicale à environnement contrôlé, les patients peuvent être hébergés suffisamment longtemps (4 à 7 jours) pour obtenir une base de référence propre, sans symptômes, ce qui permet de procéder à des tests en double aveugle sous placebo et permet aux médecins d'observer les patients avant leur entrée dans l'UME, après leur démasquage, et avant et après des expositions spécifiques, tout en utilisant des mesures objectives telles que la protéomique, les tests de la fonction pulmonaire ou l'imagerie cérébrale. Comme les microscopes qui permettaient aux scientifiques de voir les "germes" responsables des maladies infectieuses à la fin du XIXe siècle, l'UME est aujourd'hui un outil qui peut permettre aux médecins de voir les effets de l'exposition de l'environnement des patients. De telles installations sont nécessaires pour la recherche, le diagnostic et le traitement des TILT. Sans ces outils, les maladies et expositions complexes liées aux TILT continueront à nous échapper. Actuellement, il n'existe aucune UME aux États-Unis.

Pour éviter de manquer ou de négliger les TILT, les médecins doivent d'abord comprendre leur initiation et leur déclenchement, et recueillir des informations détaillées sur l'exposition. Ne pas tenir compte d'une exposition qui déclenche un TILT, c'est peut-être manquer la seule occasion d'intervenir et de prévenir une aggravation de la santé. Trop de personnes restent dans un immeuble malade, une maison moisie, ou continuent à utiliser des pesticides ou d'autres produits chimiques initiateurs/déclencheurs, pour voir leurs symptômes et intolérances s'étendre à d'autres déclencheurs, y compris divers produits chimiques, aliments et médicaments qui ne les avaient jamais dérangés auparavant. Il est important de noter que si les expositions initiales se poursuivent, le processus TILT devient extrêmement complexe et presque impossible à inverser.

Les outils de diagnostic QEESI et BREESI

Le QEESI est un outil de diagnostic validé, mis au point par l'un des auteurs actuels (Miller), qui est utilisé au niveau international par les cliniciens et les chercheurs pour évaluer les patients et pour identifier les sujets de recherche et les témoins au lieu d'une définition de cas. Il s'agit d'un questionnaire facile à remplir et à consulter qui est maintenant utilisé dans plus d'une douzaine de pays pour aider les patients et leurs soignants à comprendre cette maladie et à éviter les principales expositions. Le QEESI peut également être utilisé pour suivre l'émergence d'un TILT à la suite d'un événement d'exposition majeur, pour comparer des groupes de patients pour la recherche et pour

documenter les changements dans les symptômes et les intolérances au fil du temps avec le traitement ou l'évitement [58, 93].

Il convient de noter que le QEESI n'a pas servi de base au diagnostic de TILT ni à l'inclusion de cas dans l'analyse actuelle pour deux raisons principales. Premièrement, le QEESI est un outil de diagnostic qui doit être rempli par les patients. Le QEESI révèle les déclencheurs, pas les initiateurs. Dans l'analyse actuelle, nous n'avons pas eu accès aux populations symptomatiques qui ont souffert des événements d'exposition décrits. De plus, malgré l'utilisation croissante du QEESI par les professionnels de la santé, il n'a pas été utilisé pour évaluer l'intolérance chimique par les scientifiques et les médecins qui ont documenté les événements d'exposition examinés dans cette analyse. Dans certains cas, les événements d'exposition étaient même antérieurs au développement de l'outil QEESI.

Pour les recherches futures, en plus d'aider à mieux comprendre les relations plus largement documentées entre l'exposition et le TILT, des domaines moins compris tels que ceux impliquant l'intersection entre la pollution de l'air ambiant et les symptômes psychiatriques ainsi que le rôle des implants chirurgicaux dans le déclenchement du TILT pourraient être élucidés (par exemple, avant/après l'exposition) en utilisant le QEESI. De plus, dans les mains des épidémiologistes, et peut-être des travailleurs ou des groupes communautaires le QEESI peut servir d'outil pour faciliter les études de TILT dans le sillage d'expositions telles que :

- L'application agricole de pesticides ou d'herbicides tels que le glyphosate (aujourd'hui le produit chimique le plus utilisé pour le contrôle des mauvaises herbes dans les fermes, sur les pelouses, sur les routes et sur les terrains de golf) qui peut exposer les travailleurs, les résidents à proximité ou les consommateurs [94].
- Une grande marée noire comme celle de l'Exxon Valdez en Alaska ou celle de *Deepwater Horizon* dans le Golfe du Mexique et la pulvérisation de dispersants qui l'accompagne [95, 96].
- Le fracking, avec l'injection souterraine et la libération de produits chimiques susceptibles de contaminer l'environnement local ou de polluer les eaux souterraines [97].
- Les premiers intervenants, les pompiers, les secouristes et les autres personnes se trouvant sur la trajectoire d'un incendie ou d'une explosion de grande ampleur, comme la destruction du World Trade Center ou le grand incendie de forêt qui a détruit la ville de Paradise, en Californie, en 2018 [98].
- Les expositions militaires telles que les produits de combustion des fosses de brûlage (par exemple, en Afghanistan) ou l'application d'herbicides (par exemple, l'agent orange utilisé au Vietnam) [16, 99, 100].
- Dispositifs implantés, [36, 37, 41] procédures, matériels ou médicaments adoptés à grande échelle, comme diverses chimiothérapies. De même, les implants dentaires, les mastics, les lentilles intraoculaires, les stents et autres dispositifs et procédures médicaux [101].

- L'adoption de nouvelles pratiques ou de nouveaux procédés chimiques tels que le développement automatisé des rayons X ou le nettoyage des équipements médicaux, qui ont tous deux exposé le personnel hospitalier au glutaraldéhyde [102]. Une autre préoccupation émergente est l'oxyde d'éthylène, qui est utilisé pour stériliser les plastiques qui ne peuvent pas être autoclavés [103].

Le QEESI est un outil utile pour les patients, les chercheurs et les médecins, et il est disponible en ligne où il peut être téléchargé gratuitement [104]. Fichier supplémentaire 1 : La figure S1 présente ce que l'on appelle l'"étoile des symptômes", qui est un exemple du type de résultats visuels que le QEESI, une fois rempli, peut offrir pour aider les patients et les médecins à comprendre et à diagnostiquer le TILT. En plus du QEESI, le BREESI (*Brief Environmental Exposure and Sensitivity Inventory*) a été développé comme un outil beaucoup plus court de dépistage de l'intolérance aux produits chimiques, composé de trois éléments et doté d'une excellente validité prédictive [105]. L'objectif du BREESI est de servir d'outil plus utile pour une évaluation rapide du TILT - idéal pour les évaluations personnelles ou en cabinet médical et les études épidémiologiques.

Avant l'apparition des microscopes, les médecins ne pouvaient diagnostiquer les maladies bactériennes qu'en fonction des signes et/ou symptômes et des modes de propagation. Comme pour les maladies infectieuses, nous devons utiliser de nouveaux outils, tels que le QEESI et le BREESI pour mieux comprendre la dynamique exposition-symptôme du TILT ainsi que la physiopathologie, la génétique et l'épigénie du TILT. Pendant et après la guerre civile, la fièvre était le "symptôme caractéristique". Aujourd'hui, le symptôme caractéristique de TILT est l'apparition de nouvelles intolérances aux produits chimiques, aux aliments et aux médicaments qui n'ont jamais dérangé la personne auparavant et qui ne dérangent pas la plupart des gens. Souvent, les symptômes et les intolérances font suite à une exposition environnementale reconnaissable, décrite ici comme les initiateurs du TILT. Un bâtiment malsain peut initier le TILT progressivement sur une période de plusieurs semaines ou mois. En revanche, une exposition aux organophosphorés peut déclencher l'indice TILT en seulement deux semaines.

Dans le présent article, nous avons examiné une variété d'événements d'exposition importants pour aider à identifier les expositions clés qui peuvent sous-tendre le déclenchement de TILT. Bien que les résultats aient démontré plusieurs associations dignes d'intérêt, il est important de préciser que cette étude ne peut pas confirmer la causalité entre les expositions en cause et le TILT. De futures recherches sur les événements d'exposition et le mécanisme sous-jacent des TILT sont nécessaires pour démontrer la causalité.

Conclusion

Le TILT est un processus pathologique en deux étapes, caractérisé par l'apparition de nouvelles intolérances à certains produits chimiques, aliments et médicaments, après le "déclenchement" par un événement d'exposition majeur (ou des expositions répétées de faible niveau). Dans cette analyse, nous

avons décrit huit événements d'exposition majeurs qui ont précédé l'apparition du TILT dans des populations de petite à grande taille de personnes qui ont partagé les mêmes expositions. Les COV et COSV mélangés, suivis des pesticides et des produits de combustion, étaient les plus répandus dans ces événements de déclenchement de TILT. Dans une catégorie plus large, les produits chimiques organiques synthétiques et leurs produits de combustion étaient les principales expositions associées à l'intolérance chimique, notamment les pesticides, les peroxydes, les agents neurotoxiques, les médicaments anti-agents neurotoxiques, les lubrifiants et les additifs, le xylène, le benzène et l'acétone. L'omniprésence de produits chimiques et/ou de groupes chimiques spécifiques dans de nombreux événements déclencheurs suggère un rôle potentiel de ces substances dans le déclenchement de TILT.

La proportion d'individus ayant développé un TILT parmi ceux qui ont été exposés et/ou sont tombés malades au cours de chaque événement d'exposition confirme l'existence d'un problème majeur de santé publique, en particulier si l'on considère le large éventail d'expositions associées au déclenchement du TILT et leur prévalence dans le monde.

Pour prévenir l'initiation du TILT dans les populations futures et aider les personnes concernées à faire face à l'intolérance chimique, les praticiens doivent utiliser le QEESI validé qui comporte des échelles d'évaluation de 0 à 100 pour les symptômes, les intolérances et l'impact sur la vie, ainsi qu'un indice de masquage de 0 à 10. Les médecins et les épidémiologistes peuvent facilement utiliser ces mesures validées pour glaner des informations précieuses qui peuvent conduire à une amélioration de la santé des patients identifier et éviter les "déclencheurs". En outre, ils doivent comprendre le processus en deux étapes du TILT, qui semble impliquer à la fois le système immunologique et le système nerveux. Pour les médecins, le TILT peut aussi aider à déterminer à l'avance qui est le plus susceptible de réagir négativement à des expositions futures, qu'il s'agisse de pesticides, de médicaments, d'implants, de nouveaux matériaux de construction, de produits pétrochimiques, et aussi si leurs enfants peuvent être sujets à diverses expositions, voire réagir négativement aux vaccinations.

Nous devrions réfléchir au fait qu'à la suite de divers événements d'exposition, il existe un modèle de maladies nouvelles accompagnées d'intolérances aux produits chimiques, aux aliments et aux médicaments dans des groupes démographiquement divers dans des dizaines de pays, où les gens voient des médecins différents et parlent des langues différentes. Ces observations collectives prouvent à première vue que nous avons affaire à un nouveau mécanisme de maladie, la perte de tolérance induite par les substances toxiques. Dans un prochain article, nous proposerons un nouveau mécanisme biologique plausible pour le TILT.

Informations complémentaires

La version en ligne contient des documents supplémentaires disponibles à l'adresse <https://doi.org/10.1186/s12302-021-00504-z>.

Fichier supplémentaire 1 : Figure S1. Étoile des symptômes QEESI illustrant la gravité des symptômes chez un individu avant et après un événement d'exposition (par exemple, application de pesticides, contaminants de l'air intérieur déversement de produits chimiques)

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier Carlos Jaen, président du département de médecine familiale et communautaire de l'University of Texas Health Science Center, pour son soutien.

Contributions des auteurs

CSM et NA sont responsables de la conception et du design de ce travail ; SM et RFP ont effectué la recherche documentaire. Tous les auteurs ont contribué de manière substantielle à la rédaction et aux révisions du manuscrit et ont approuvé la version soumise. Tous les auteurs sont responsables de l'exactitude et de l'intégrité de l'interprétation du manuscrit. Tous les auteurs ont lu et approuvé le manuscrit final.

Financement

Ce travail a été financé par une subvention de la *Marilyn Brachman Hoffman Foundation*, Fort Worth, Texas (TX).

Disponibilité des données et des matériaux

Non applicable.

Déclarations

Approbation éthique et consentement à la participation

Non applicable.

Consentement à la publication

Non applicable.

Intérêts concurrents

Les auteurs déclarent qu'ils n'ont pas d'intérêts concurrents.

Détails de l'auteur

¹Programme de santé publique, Université de Californie, Irvine, CA, USA.

²Département de médecine familiale et communautaire, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, TX, USA.

³Sociotechnical Systems Research Center, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, États-Unis.

Reçu : 22 février 2021 Accepté : 8 mai 2021

Publié en ligne le 27 mai 2021

Traduction avec permission par :

L'Association pour la santé environnementale du Québec

Références

- Ashford N, Miller CS (1998) Chemical exposures: low levels and high stakes, 2nd edn. Wiley, New York
- Miller CS (1997) Toxicant-induced loss of tolerance—an emerging theory of disease? *Environ Health Perspect* 105(Suppl 2):445–453
- Tabershaw IR, Cooper WC (1966) Sequelae of acute organic phosphate poisoning. *J Occup Med* 8:5–20
- Randolph TG (1961) Human ecology and susceptibility to the chemical environment. *Ann Allergy* 19:518–540
- Ashford N, Heinzow B, Lütjen K, Marouli C, Mølhav L, Mönch B, Papadopoulos S, Rest K, Rosdahl D, Siskos P, Velonakis E, et al (1995) Chemical sensitivity in selected European countries: an exploratory study. A report to the European Commission. Ergonomia, Athens, Greece, 1995
- Miller CS (1995) Chemical sensitivity: perspectives from North America and Europe. Proceedings of the conference on healthy buildings '95: an international conference on healthy buildings in mild climates, Milan.
- Miller CS (2001) Toxicant induced loss of tolerance. *Addiction* 96(1):115–137
- USITC (1995) Synthetic organic chemicals: United States production and sales, 1994. United States International Trade Commission.
- Fernandez-Cornejo J, Nehring R, Osteen C, Wechsler S, Martin A, Vialou A (2011) Pesticide use in US agriculture: 21 selected crops, 1960–2008. *Agric Pestic Usage Trends Anal Data Sour*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.2502986>
- Roberts JR (2013) J.R. Reigart recognition and management of pesticide poisonings (6th ed.), DIANE Publishing. <http://www2.epa.gov/pesticide-worker-safety/recognition-and-management-pesticide-poisonings>
- Nagy K, Duca RC, Lovas S, Creta M, Scheepers PTJ, Godderis L, Ádám B (2020) Systematic review of comparative studies assessing the toxicity of pesticide active ingredients and their product formulations. *Environ Res* 181:108926. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108926>
- Sparks PJ, Daniell W, Black DW, Kipen HM, Altman LC, Simon GE, Terr AI (1994) Multiple chemical sensitivity syndrome: a clinical perspective. II. Evaluation, diagnostic testing, treatment, and social considerations. *J Occup Med* 36(7):731–737
- Hirzy JW, Morison R (1991) Carpet/4-phenylcyclohexene toxicity: the EPA headquarters case. *Anal Commun Percept Risk*. <https://doi.org/10.1007/978-1-4899-2370-7>
- National Federation of Federal Employees (1989) Indoor air quality and work environment study, Washington DC
- Masten S, Haneke K (2002) National Institute of Environmental Health Sciences: 4-Phenylcyclohexene [CASRN 4994-16-5]: Review of toxicological literature. NIEHS. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem_backg/round/exsum/pdf/phenylcyclohexene_508.Pdf
- White R, Steele JP, Ocallaghan K, Sullivan JH, Binns BA, Golomb FE, Bloom JA, Bunker F, Crawford JC, Graves A, Hardie N, Klimas M, Knox WJ, Meggs J, Melling MA, Philber RG (2016) Recent research on Gulf War Illness and other health problems in veterans of the 1991 Gulf War: effects of toxicant exposures during deployment. *Cortex* 74:449–475
- Hilborne LH, Golomb BA, Marshall GN, Davis LM, Sherbourne CD, Augerson W, Spektor DM, Harley N, Foulkes E, Hudson A, Anthony CR, Cecchine G, Marlowe DH, Rettig RA, Fricker RD, Reardon E, Cotton SK, Hawes-Dawson J, Pace JE, Hosek SD (2005) Examining possible causes of Gulf War Illness: RAND policy investigations and reviews of the scientific literature. Santa Monica, CA: RAND Corporation. https://www.rand.org/pubs/research_briefs/RB7544.html
- Golomb BA (2008) Acetylcholinesterase inhibitors and Gulf War illnesses. *Proc Natl Acad Sci* 105:4295–4300
- Institute of Medicine (2017) Gulf war and health: volume 10: update of health effects of serving in the Gulf War, 2016. *Mil Med* 182:1507–1508
- Research Advisory Committee on Gulf War Veterans' Illnesses Gulf War Illness and the Health of Gulf War Veterans: Scientific Findings and Recommendations Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, November 2008
- Institute of Medicine consensus report (2011) Long-term health consequences of exposure to burn pits in Iraq and Afghanistan.
- Steele L, Sastre A, Gerkovich MM, Cook MR (2012) Complex factors in the etiology of Gulf War Illness: wartime exposures and risk factors in veteran subgroups. *Environ Health Persp* 120:112–118
- Fukuda K, Nisenbaum R, Stewart G, Thompson WW, Robin L, Washko RM, Noah DL, Barrett DH, Randall B, Herwaldt BL, Mawle AC, Reeves WC (1998) Chronic multisymptom illness affecting Air Force veterans of the Gulf War. *JAMA* 280:981–988
- Unwin C, Blatchley N, Coker W, Ferry S, Hotopf M, Hull L, Ismail K, Palmer I, David A, Wessely S (1999) Health of UK servicemen who served in Persian Gulf War. *Lancet* 353:169–178
- Steele L (2000) Prevalence and patterns of Gulf War illness in Kansas veterans: association of symptoms with characteristics of person, place, and time of military service. *Am J Epidemiol* 152:992–1002

26. Miller CS, Mitzel HC (1997) Chemical sensitivity attributed to pesticide exposure versus remodeling. *Arch Environ Health* 50(2):119–129
27. Cone JE, Sult TA (1992) Acquired intolerance to solvents following pesticide/solvent exposure in a building: a new group of workers at risk for multiple chemical sensitivities? *Toxicol Ind Health* 8:29–39
28. Michaelis S (2018) Aerotoxic syndrome: a new occupational disease? (adverse health effects experienced by aircrew exposed to aircraft contaminated air). *Occup Environ Med* 75:A15
29. McGee JK, Chen LC, Cohen MD, Chee GR, Prophete CM, Haykal-Coates N, Wasson SJ, Conner TL, Costa DL, Gavett SH (2003) Chemical analysis of World Trade Center fine particulate matter for use in toxicologic assessment. *Environ Health Persp* 111:972–980
30. Heinrich J (2004) United States. Congress. House. Committee on Government Reform. Subcommittee on National Security Emerging Threats and International Relations., United States. Government Accountability Office. September 11 health effects in the aftermath of the World Trade Center attack : testimony before the Subcommittee on National Security, Emerging Threats, and International Relations, Committee on Government Reform, House of Representatives, Testimony GAO-04-1068 T. U.S. 2004 Government Accountability Office, Washington, D.C.
31. Wheeler K, McKelvey W, Thorpe L, Perrin M, Cone J, Kass D, Farfel M, Thomas P, Brackbill R (2007) Asthma diagnosed after 11 September 2001 among rescue and recovery workers: findings from the World Trade Center health registry. *Environ Health Persp* 115:1584–1590
32. Lin S, Reibman J, Bowers JA, Hwang SA, Hoerning A, Gomez MI, Fitzgerald EF (2005) Upper respiratory symptoms and other health effects among residents living near the world trade center site after September 11, 2001. *Am J Epidemiol* 162:499–507
33. Liroy PJ, Weisel CP, Millette JR, Eisenreich S, Vallerio D, Offenberg J, Buckley B, Turpin B, Zhong MH, Cohen MD, Prophete C, Yang I, Stiles R, Chee G, Johnson W, Porcja R, Alimokhtari S, Hale RC, Weschler C, Chen LC (2002) Characterization of the dust/smoke aerosol that settled east of the World Trade Center (WTC) in Lower Manhattan after the collapse of the WTC. *Environ Health Persp* 110:703–714
34. Landrigan PJ, Liroy PJ, Thurston G, Berkowitz G, Chen LC, Chillrud SN, Gavett SH, Georgopoulos PG, Geyh AS, Levin S et al (2004) Health and environmental consequences of the World Trade Center disaster. *Environ Health Perspect* 112:731–739. <https://doi.org/10.1289/ehp.6702>
35. Brautbar N, Vojdani A, Campbell AW (1992) Multiple chemical sensitivities—fact or myth. *Toxicol Ind Health*. 8:5–8
36. Brautbar N, Campbell A (1995) Silicone implants and immune dysfunction—scientific evidence for causation. *Int J Occup Med Tox* 4:3–13
37. Brautbar N, Vojdani A, Campbell A (1994) Silicone breast implants and autoimmunity: causation or myth? *Arch Environ Health* 49:151–153
38. Vojdani A (1992) Immune function impairment in immune patients with clinical abnormalities and silicone breast implants. *Toxicol Ind Health* 8:415–429
39. Gotman I (1997) Characteristics of metals used in implants. *J Endourol* 11:383–389
40. Campbell A, Brautbar N, Vojdani A (1994) Suppressed natural killer cell activity in patients with silicone breast implants: reversal upon explantation. *Toxicol Ind Health* 10(3):149–154. <https://doi.org/10.1177/074823379401000304>
41. Brawer A (2017) Is silicone breast implant toxicity an extreme form of a more generalized toxicity adversely affecting the population as a whole? *Int Ann Med*. <https://doi.org/10.24087/IAM.2017.1.10.347>
42. Heinzow HS, Heinzow BGJ (2017) Commentary: severe sequelae of mold-related illness as demonstrated in two Finnish cohorts. *Front Immunol* 2017(8):1694
43. Tuuminen T, Rinne KS (2017) Severe sequelae to mold-related illness as demonstrated in two Finnish cohorts. *Front Immunol* 8:382
44. Nynäs P, Vilpas S, Kankare E et al (2019) Observational cross-sectional study on symptoms associated to moisture damage at workplace: the SAMDAW study protocol. *BMJ Open* 9:e026485
45. Valtonen V (2017) Clinical diagnosis of the dampness and mold hypersensitivity syndrome: review of the literature and suggested diagnostic criteria. *Front Immunol* 8(951):1–6
46. Kilburn KH (2009) Neurobehavioral and pulmonary impairment in 105 adults with indoor exposure to molds compared to 100 exposed to chemicals. *Toxicol Ind Health*. 25(9–10):681–692. <https://doi.org/10.1177/0748233709348390>
47. Bennett JW, Inamdar AA (2015) Are some fungal volatile organic compounds (VOCs) mycotoxins? *Toxins* 7:3785–3804
48. Inamdar AA, Masurekar P, Bennett JW (2010) Neurotoxicity of fungal volatile organic compounds in *Drosophila melanogaster*. *Toxicol Sci* 117(418–26):61
49. Inamdar AA, Hossain MM, Bernstein AI, Miller GW, Richardson JR, Bennett JW (2013) Fungal-derived semiochemical 1-octen-3-ol disrupts dopamine packaging and causes neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:19561–19566
50. Korpi A, Järnberg J, Pasanen AL (2009) Microbial volatile organic compounds. *Crit Rev Toxicol* 39:139–193. <https://doi.org/10.1080/10408440802291497>
51. Al-Maliki HS, Martinez S, Piszczatowski P, Bennett JW (2017) *Drosophila melanogaster* as a model for studying *Aspergillus fumigatus*. *Mycobiology* 45(4):233–239
52. Lemfack MC, Nickel J, Dunkel M, Preissner R, Piechulla B (2013) mVOC: a database of microbial volatiles. *Nucleic Acids Res* 42:D744–D748
53. Nevalainen A, Pasanen AL, Niininen M, Reponen T, Kalliokoski P, Jantunen MJ (1991) The indoor air quality in Finnish homes with mold problems. *Environ Int* 17:299–302. [https://doi.org/10.1016/0160-4120\(91\)90015-1](https://doi.org/10.1016/0160-4120(91)90015-1)
54. Zhang J, Zhang J, Chen Q (2002) Yang X (2002) A critical review on studies of volatile organic compound (VOC) sorption by building materials (RP-1097). *ASHRAE Trans*. 108:162–174
55. Davidoff A, Keyl PM, Meggs W (1998) Development of multiple chemical sensitivities in laborers after acute gasoline fume exposure in an underground tunneling operation. *Arch Environ Health Int J* 53(3):183–189. <https://doi.org/10.1080/00039899809605693>
56. Stanek LW, Brown JS, Stanek J, Gift J, Costa DL (2011) Air pollution toxicology—a brief review of the role of the science in shaping the current understanding of air pollution health risks. *Toxicol Sci* 120:8–27. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq367>
57. Masri S, Li L, Dang A, Chung JH, Chen JC, Fan ZH, Wu J (2018) Source characterization and exposure modeling of gas-phase polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) concentrations in Southern California. *Atmos Environ* 177:175–186. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2018.01.014>
58. Miller CS, Prihoda TJ (1999) A controlled comparison of symptoms and chemical intolerances reported by Gulf War veterans, implant recipients and persons with multiple chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health* 15:386–397
59. Rosenstock L, Keifer M, Daniell WE, McConnell R, Claypoole K (1991) Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication. The Pesticide Health Effects Study Group. *Lancet* 338:223–227
60. Gershon S, Shaw FH (1961) Psychiatric sequelae of chronic exposure to organophosphorus insecticides. *Lancet* 1:1371–1374
61. Savage EP, Keefe TJ, Mounce LM, Heaton RK, Lewis JA, Burcar PJ (1988) Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. *Arch Environ Health* 43:38–45
62. Rosenthal NE, Cameron CL (1991) Exaggerated sensitivity to an organophosphate pesticide. *Am J Psychiatry* 148:270
63. Sherman JD (1995) Organophosphate pesticides—neurological and respiratory toxicity. *Toxicol Ind Health* 11:33–39
64. van Netten C, Leung V (2001) Hydraulic fluids and jet engine oil: pyrolysis and aircraft air quality. *Arch Environ Health* 56(2):181–186
65. Dursa EK, Barth SK, Schneiderman AI, Bossarte RM (2016) Physical and mental health status of Gulf War and Gulf era Veterans: results from a large population-based epidemiological study. *J Occup Environ Med* 58:41–46
66. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016) Gulf War and health: Volume 10: Update of serving in the Gulf War, 2016. The National Academies Press, Washington, DC
67. Briere J, Downes A, Spensley J (1983) Summer in the city: urban weather conditions and psychiatric emergency-room visits. *J Abnorm Psychol*. 92:77–80
68. Evans GW, Colome SD, Shearer DF (1988) Psychological reactions to air-pollution. *Environ Res* 45:1–15

69. Rotton J, Frey J (1985) Air-pollution, weather, and violent crimes—concomitant time-series analysis of archival data. *J Pers Soc Psychol* 49:1207–1220
70. Bell IR, Miller CS, Schwartz GE, Peterson JM, Amend D (1996) Neuropsychiatric and somatic characteristics of young adults with and without self-reported chemical odor intolerance and chemical sensitivity. *Arch Environ Health Int J* 51(1):9–21
71. Khan A, Plana-Ripoll O, Antonsen S, Brandt J, Geels C, Landecker H, Sullivan P, Pedersen CB, Rzhetsky A (2019) Environmental pollution is associated with increased risk of psychiatric disorders in the US and Denmark. *PLoS Biol* 17(8):3000353. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000353>
72. Strahilevitz M, Strahilevitz A, Miller JE (1979) Air-pollutants and the admission rate of psychiatric-patients. *Am J Psychiatry* 136:205–207
73. Allen JG, MacNaughton P, Satish U, Santanam S, Vallarino J, Spengler JD (2016) Associations of cognitive function scores with carbon dioxide, ventilation, and volatile organic compound exposures in office workers: a controlled exposure study of green and conventional office environments. *Environ Health Perspect* 124:805–812
74. Wargocki P, Wyon DP, Sundell J, Clausen G, Fanger PO (2000) The effects of outdoor air supply rate in an office on perceived air quality, sick building syndrome (SBS) symptoms and productivity. *Indoor Air* 10:222–236
75. Wyon DP (2004) The effects of indoor air quality on performance and productivity. *Indoor Air* 14(Suppl 7):92–101
76. Roberts AL, Lyall K, Hart JE, Laden F, Just AC, Bobb JF, Koenen KC, Ascherio A, Weisskopf MG (2013) Perinatal air pollutant exposures and autism spectrum disorder in the children of Nurses' Health Study II participants. *Environ Health Perspect* 121:978–984
77. Kalkbrenner AE, Schmidt RJ, Penlesky AC (2014) Environmental chemical exposures and autism spectrum disorders: a review of the epidemiological evidence. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 44(10):277–318. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2014.06.001>
78. Heilbrun LP, Palmer RF, Jaen CR, Svoboda MD, Miller CS, Perkinsiller J (2015) Maternal chemical and drug intolerances: potential risk factors for autism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Am Board Fam Med* 28(4):461–470. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2015.04.140192>
79. Omotayo OP, Omotayo AO, Mwanza M, Babalola OO (2019) Prevalence of mycotoxins and their consequences on human health. *Toxicol Res* 35(1):1–7. <https://doi.org/10.5487/TR.2019.35.1.001>
80. IOM (1999) Safety of silicone breast implants. In: Bondurant, SVESH (ed.) Institute of Medicine, The National Academies Review on mold and health
81. Bush RK, Portnoy JM, Saxon A, Terr AI, Wood RA (2006) The medical effects of mold exposure. *J Allergy Clin Immunol* 117(2):326–33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.001>. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(6):1373. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1217
82. Inamdar AA, Masurekar P, Bennett JW (2010) Neurotoxicity of fungal volatile organic compounds in *Drosophila melanogaster*. *Toxicol Sci* 117(2):418–426. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq222>
83. Inamdar AA, Bennett JW (2015) Volatile organic compounds from fungi isolated after hurricane Katrina induce developmental defects and apoptosis in a *Drosophila melanogaster* model. *Environ Toxicol* 30(5):614–620. <https://doi.org/10.1002/tox.21933> (Epub 2013 Dec 5 PMID: 24307503)
84. Inamdar AA, Bennett JW (2014) A common fungal volatile organic compound induces a nitric oxide mediated inflammatory response in *Drosophila melanogaster*. *Sci Rep* 10(4):3833. <https://doi.org/10.1038/srep03833>
85. Richardson JR, Miller GW (2010) Environmental health: from global to local. In: Frumkin H (ed) Environmental health: from global to local. Jossey-Bass, San Francisco, p 65
86. Steinemann A (2018) National prevalence and effects of multiple chemical sensitivities. *J Occup Environ Med* 60(3):e152–e156
87. Caress S, Steinemann A (2005) National prevalence of asthma and chemical hypersensitivity: an examination of potential overlap. *J Occup Environ Med* 47(5):518–522
88. Caress S, Steinemann A (2009) Prevalence of fragrance sensitivity in the American population. *J Environ Health* 71(7):46–50
89. Steinemann A (2016) Fragranced consumer products: exposures and effects from emissions. *Air Qual Atmos Health* 9:861–866
90. Hojo S, Mizukoshi A, Azuma K, Okumura J, Ishikawa S, Miyata M, Mizuki M, Ogura H, Sakabe K (2018) Survey on changes in subjective symptoms, onset/trigger factors, allergic diseases, and chemical exposures in the past decade of Japanese patients with multiple chemical sensitivity. *Int J Hyg Environ Health* 221(8):1085–1096
91. Pitot HC (1993) The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer* 72(3 Suppl):962–970
92. Ashford NA et al (2015) Cancer risk: role of environment. Published in Science Express 5 February 2015. <http://www.sciencemag.org/content/early/2015/02/04/science.aaa6246.full.pdf>
93. Yun M, Kang D, Lee K, Kim YK, Kim JE (2013) Multiple chemical sensitivity caused by exposure to ignition coal fumes: a case report. *Ann Occup Environ Med* 25:32
94. Swanson NL, Leu A, Abrahamson J, Wallet B (2014) Genetically engineered crops, glyphosate and the deterioration of health in the United States of America. *J Org Syst* 9(2):6–37
95. Rodríguez-Trigo G, Zock JP, Montes II (2007) Health effects of exposure to oil spills. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)* 43(11):628–635
96. Solomon GM, Janssen S (2010) Health effects of the Gulf oil spill. *JAMA* 304(10):1118–1119
97. Kovats S, Depledge M, Haines A, Fleming L, Wilkinson P, Shonkoff DS, Scovronick N (2014) The health implications of fracking. *Lancet* 383(9919):757–758
98. Noji E (ed) (1997) The public health consequences of disasters. Oxford University Press, New York
99. Aurell J, Gullett BK, Yamamoto D (2012) Emissions from open burning of simulated military waste from forward operating bases. *Environ Sci Technol* 46(20):11004–11012
100. Dobkin C, Shabani R (2009) The health effects of military service: evidence from the Vietnam draft. *Econ Inq* 47(1):69–80
101. Namikoshi T, Yoshima TT, Suga K, Fujii H, Yasuda K (1990) The prevalence of sensitivity to constituents of dental alloys. *J Oral Rehabil* 17(4):337–381
102. Nallon AM, Herity B, Brennan PC (2000) Do symptomatic radiographers provide evidence for 'darkroom disease'? *Occup Med* 50(1):39–42
103. LaMontagne AD, Oakes JM, Lopez Turley RN (2004) Long-term ethylene oxide exposure trends in US hospitals: relationship with OSHA regulatory and enforcement actions. *Am J Public Health* 94(9):1614–1619. <https://doi.org/10.2105/AJPH.94.9.1614>
104. Miller, C. The quick environmental exposure and sensitivity inventory (QEESI). <https://tiltr.esear.ch/qeesi-2/>
105. Palmer RF, Jaén CR, Perales RB, Rincon R, Forster JN, Miller CS (2020) Three questions for identifying chemically intolerant individuals in clinical and epidemiological populations: The Brief Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (BRESI). *PLoS ONE* 15(9):e0238296. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238296>

Notes de l'éditeur

Springer Nature reste neutre en ce qui concerne les revendications juridictionnelles dans les cartes publiées et les affiliations institution.

Submit your manuscript to a SpringerOpen[®] journal and benefit from:

- ▶ Convenient online submission
- ▶ Rigorous peer review
- ▶ Open access: articles freely available online
- ▶ High visibility within the field
- ▶ Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ▶ [springeropen.com](https://www.springeropen.com)
