

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de JIJEL

Faculté des Sciences de la Nature et de La
vie

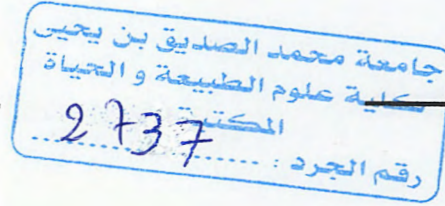
Département de Biologie Moléculaire et
Cellulaire



جامعة جيجل

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية



Mémoire de Fin d'Etude Pour L'Obtention du Diplôme

Des Etudes Supérieures En Biologie

Option : Biochimie

Intitulé

***L'hypersensibilité chimique : traitement
naturel et médicamenteux***

Membres de Jury :

Examineur: M^{ame} BENSEGHIER SALIMA

Encadreur: M^{ame} ROUIBAH HASSIBA

Présenté par :

BOUMESHAL AMINA

DJELLIL RADIA

Année Universitaire : 2012 - 2013


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

REMERCIEMENT

Nous rendons grâce à Dieu qui nous a donné la volonté, l'aide, la patience et le courage pour accomplir ce modeste travail.

Ce dernier n'aurait pas vu le jour sans la contribution de plusieurs personnes, tant avec leurs conseils qu'avec leurs critiques.

Nous remercions en particulier : l'examineur Madame BENSEGHIER SALIMA et Madame ROUIBEH HASSIBA notre promoteur pour ses orientations et ses conseils. Toutes les personnes qui ont participé de près et de loin à la réalisation de ce projet. Sans oublier les membres de jury d'avoir accepté de se porter juges de ce travail.





Dédécace

Je dédie ce travail,

*A mes très chers parents « **Makhlouf** et **Halima** qui m'a tant donnée sans rien à prendre, ceux qui ont vraiment octroyée la lumière pour un aveugle et la richesse pour un pauvre, je remercie infiniment pour leurs aide et leurs soutien moral .*

et mes chers frères : Khaled, Yahya, Ala .

A mes amies qui m'ont accompagné pendant mes études spécialement : Radia, Ziko, Lamia, Samira, Hadjer, Ibtissem, Khadija, Soumia, Amina, Chafika, Loubna et Kanza

A toutes mes oncles et mes tantes et ses enfants.

*A mon binôme et ma chère amie Radia.
ainsi que sa famille.*

A toute les familles Boumeshal, et Bouhaloufa.


*A tous mes collègues de la promotion 4eme année
Biochimie 2012/2013.*

A ceux qui ont cru en moi,

A ceux qui croient en moi

et A ceux qui croiront toujours en moi

Amina





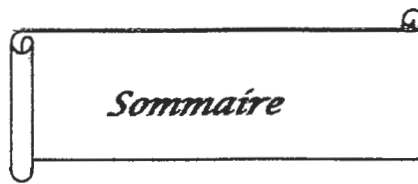
Dédicace

Avec mon grand amour et mes profonds sentiments je dédie ce modeste travail :

- A mon père qui m'a toujours encourager pour continuer mes études et réalisé mes butes.*
- A ma très chère mère, symbole de tendresse, mélodie d'amour ; qui est à l'origine de mon espoir infini dans mes études et dans ma vie.*
- A mes frères, Hakim, Khaled, Bilal, Cherif, chouaib, et Hani.*
- A mes sœurs, Hayat et son mari Sofien, et Iman.*
- A toutes mes oncles et mes tantes et ses enfants.*
- A ma collègue dans ce travail : Amina.*
- A toutes mes enseignants surtout: Saad allah Younes, Adel laboudi, Abd ennaser Telbi, et Elaib Mouhammed.*
- Un grand remerciement à Medina , Miri et Madjda.*
- A mes amies qui m'ont accompagné pendant mes études spécialement : Chadia, Amina, Houria, et Mouna*
- A mes chères amies qui je ne jamais les oublié : Amina, Chadia, et Abba, Mouna, Hadjer, Manel, Houria, et Asma,*
- Enfin, je dédie cette mémoire à tous ce qui m'aiment et surtout à tous qui j'aime, et à mes collègues biochimistes et microbiologiste de la promotion 2012/2013.*



Radia



Introduction	1
Chapitre I : Généralités sur l'hypersensibilité	
I.1. Définition de l'hypersensibilité	2
I.2. Les types des l'hypersensibilité	2
I.2.1. L'hypersensibilité de type I (immédiate).....	2
I.2.1.1. Définition.....	2
I.2.1.2. Mécanisme de l'hypersensibilité de type I.....	3
I.2.1.3. Les médiateurs de la réaction.....	3
I.2.2. L'hypersensibilité de type II cytotoxique.....	5
I.2.2.1. Définition.....	5
I.2.3.2. Mécanisme de l'hypersensibilité de type II.....	5
I.2.3. L'hypersensibilité de type III ou réaction à complexes immuns.....	6
I.2.3.1. Définition.....	6
I.2.3.2. Mécanisme de l'hypersensibilité de type III.....	6
I.2.4. L'hypersensibilité de type IV retardée.....	7
I.2.4.1. Définition.....	7
I.2.4.2. Mécanisme de l'hypersensibilité type IV.....	7
Chapitre II : L'hypersensibilité chimique	
II.1. Historique.....	9
II.2. Définition de l'hypersensibilité chimique.....	9
II.3. Symptômes de l'hypersensibilité chimique.....	9
II.4. Etiologie d'hypersensibilité chimique.....	11
II.4.1. Les organophosphorés (OP) et les pesticides carbamates.....	12
II.4.2. Les pyréthrinoides.....	12
II.4.3. Les solvants organiques.....	13
II.5. Aperçu possible du mode d'action d'hypersensibilité chimique.....	13
II.5.1. Le cycle NO/ONOO.....	13
II.5.1.1. Les modifications liées au cycle NO/ONOO.....	15
II.5.2. Le dérèglement immunologique.....	15
II.5.3. Trouble respiratoire / inflammation neurogène.....	15
II.5.4. La sensibilisation et l'embrassement du système limbique neural.....	16
II.6. Implication des gènes dans le métabolisme des produits chimiques.....	16
Chapitre III : Le traitement médicamenteux et naturel	
III.1. L'éviction et le contrôle de l'environnement.....	18
III.2. Le traitement médicamenteux (symptomatique).....	18
III.2.1. Les glucocorticoïdes.....	18
III.2.2. Les antihistamines.....	19
III.2.3. Les bronchodilatateurs.....	19
III.2.3.1. Les agonistes des récepteurs β 2-adrénergiques.....	19
III.2.3.2. Les anticholinergiques.....	20
III.3. Immunothérapie : la désensibilisation.....	21

III.4. Le traitement naturel	22
III.4.1 Les antioxydants.....	22
III.4.1.1. Les flavonoïdes, l'acide ellagique, et d'autres antioxydants phénoliques.....	22
III.4.1.2. Ascorbate (vitamine C).....	22
III.4.1.3. Glutathion.....	23
III.4.2. Vitamine B12 (hydrocobalamine).....	23
III.4.3. Folate (methyltetrahydrofolate 5MTHF).....	23
III.4.4. Thérapie de sauna.....	23
Conclusion	25
Références bibliographiques	I

Liste des abréviations

- AChE:** Acetyl Choline Esterase
- ADN:** Acide DéoxyriboNucléique
- Ag:** Antigène
- AMPC:** Adenosine MonoPhosphate-Cyclique
- ARN:** Acide RiboNucléique
- ATPase:** Adenosine TriPhosphatase
- ATP:** Adenosine TriPhosphate
- B2:** Recepteur adrenergique type 2
- BH4:** TetraHydroBiopterine
- C:** Complement
- Ca⁺²:** Calcium
- CD:** Determinant de Complémentarité
- CMH :** Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- CPA:** Cellule Presentatrice d'Antigène
- EI:** Idiopathic Environmental
- eNOs:** Oxide Nitrique synthase endothelial
- Fab:** Fragment Antigen binding
- Fc:** Fragment Cristalisable
- GABA:** Acide Gamma Amino Butirique
- GSTT1:** Gluthation-S-Transférase Téth1
- GSTM1:** Gluthation-S-Transferase Mu1
- GTP:** Guanosine Tri-Phosphate
- H1:** Recepteur d'Histamine type 1

IgE: Immunoglobuline E

IgG: Immunoglobuline G

IgM: Immunoglobuline M

IFN- γ : InterFeroN-gamma

IL: Interleukin

iNOs: Oxide Nitrique Synthase Inducible

M: Recepteur Muscarinique

MCS: Multiple Chemical Sensitivity

MTHF: MethylTetraHydroFolate

NAT: N- Acetyl Transferase

NCF-A: Facteur Chimique des Neutrophiles-A

NMDA: N-Methyl D- Aspartate

NK: Natural Killer

nNOS: Oxide Nitrite Synthase neuronal

NO\ONOO: Oxide Nitrique\ peroxynitrique

OMS: Organisation Mondiale de Santé

OP: OrganoPhosphoré

PKA: Proteine Kinase A

PKG: Proteine Kinase G

PON: ParaOxoNase

PRN: Peroxynitrite

SFC: Syndrome de Fatigue Chronique

SIOC: Syndrome d'Intolérance aux Odeurs Chimique

SRS-A: Sequence de Signal de Recombinaison A

TCD4: Thymocyte à determinant de Complementarité

Th: Thymocyt helper

TNF: Tumor Nicrosis Factor

TRPV1: Transient Receptor Potential Valinoid 1

TRPA1: Transient Receptor Potential Ankyrin 1

VIP: Peptide Intestinal Vasoactif

FM: FibroMyalgie

Liste des figures

Figure 1 : Les types d'hypersensibilité selon le mécanisme immunologique.....	2
Figure 2 : Le mécanisme d'hypersensibilité immédiate.....	5
Figure 3 : Le mécanisme d'hypersensibilité cytotoxique.....	6
Figure 4 : Le mécanisme d'hypersensibilité des complexes immuns.....	7
Figure 5 : Les mécanismes immunologiques des quatre types d'hypersensibilité.....	8
Figure 6 : Le mode d'action des pesticides et des solvants organiques dans le MCS...	12
Figure 7 : Représentation schématique du cycle NO\ONOO.....	14
Figure 8 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes et leurs effets sur le système immunitaire.....	19
Figure 9 : L'action des agonistes des récepteurs β 2-adrénergiques.....	20
Figure 10 : Mécanisme d'action de l'immunothérapie : la désensibilisation.....	21

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les médiateurs de la réaction d'hypersensibilité immédiate.....	4
Tableau 2 : Symptômes/réactions liés à l'hypersensibilité chimique.....	10
Tableau 3 : Implication des gènes dans le métabolisme des produits chimiques.....	17
Tableau 4 : Les agents qui abaissent le cycle NO\ONOO.....	24

Introduction

Chapitre I

Généralités Sur

l'hypersensibilité

L'augmentation des substances chimiques dans l'environnement aux quelles les gens sont quotidiennement exposés représente un réel problème de santé publique et responsable de l'apparition de diverses pathologies tel que la maladie de syndrome d'hypersensibilité chimique. Ces produits chimiques affectent les réseaux de communication du corps ; les systèmes neurologique, immunologique et endocrinien.

Une fois qu'une personne est devenue hypersensible, elle est susceptible de réagir à une gamme plus vaste de facteurs à des niveaux d'exposition qu'elle était auparavant en mesure de tolérer et qui causent généralement peu de problèmes chez une majorité de gens. Les symptômes se présentent de nouveau lorsque l'exposition se répète, et disparaissent avec l'évitement des facteurs environnementaux.

Les personnes atteintes du syndrome d'hypersensibilité chimique souffrent d'un ensemble de réaction d'hypersensibilité dont les symptômes se ressemblent à ceux d'allergie dans la mesure où ils apparaissent ou disparaissent. La maladie se développe par l'intoxication à un produit et exposé ou prédisposé à des futures réactions. Cependant de symptômes se déclenchent par l'apparition d'un cycle vicieux qui va rendre les personnes plus en plus sensible au nombre infini de composés chimiques. Plusieurs hypothèses ont été émises pour bien comprendre le mécanisme biologique de cette maladie telle que les changements immunitaire et l'inflammation neurologique.

Le traitement cette maladie est de lutter contre ces symptômes. Des critères diagnostiques, qui sont établis de telle façon que l'examen d'un patient donné aboutira en mêmes conclusions, et un traitement afin d'abaisser les symptômes ont été mis en évidence. Le traitement semble un traitement médicamenteux qui fait appel au traitement symptomatique qui a pour but d'abaisser les symptômes, la désensibilisation supprime l'allergène et donc d'éviter les futurs symptômes et un traitement naturel qui contient des agents agissant efficacement sur le cycle NO\ONOO ; la cause d'apparition de la maladie.

Dans ce cadre, la présente recherche bibliographique résume les différents mécanismes de cette maladie et les agents qui peuvent jouer un rôle dans le traitement et qui permettent aux personnes atteintes d'assurer la disparition des symptômes.

I.1. Définition de l'hypersensibilité

L'hypersensibilité est la capacité d'un organisme à répondre à l'introduction d'antigènes auxquels il a été préalablement sensibilisé, il se développe alors une réaction immunologique spécifique d'une ampleur telle qu'elle conduit à un débordement de sa fonction protectrice et à des altérations indésirables. Elle consiste en des symptômes reproductibles en réponse à un stimulant défini appliqué à une dose tolérée par des sujets normaux est aussi une réponse anormale et excessive vis-à-vis d'une substance étrangère présente dans l'environnement, appelés « allergène » en tant que tels : protéines des pollens, les produits de beauté. On distingue les réactions d'hypersensibilité selon qu'elles font appel ou non à des mécanismes immunologiques (**Figure1**) (**Benveniste, 1980 ; Denis, 2005**).

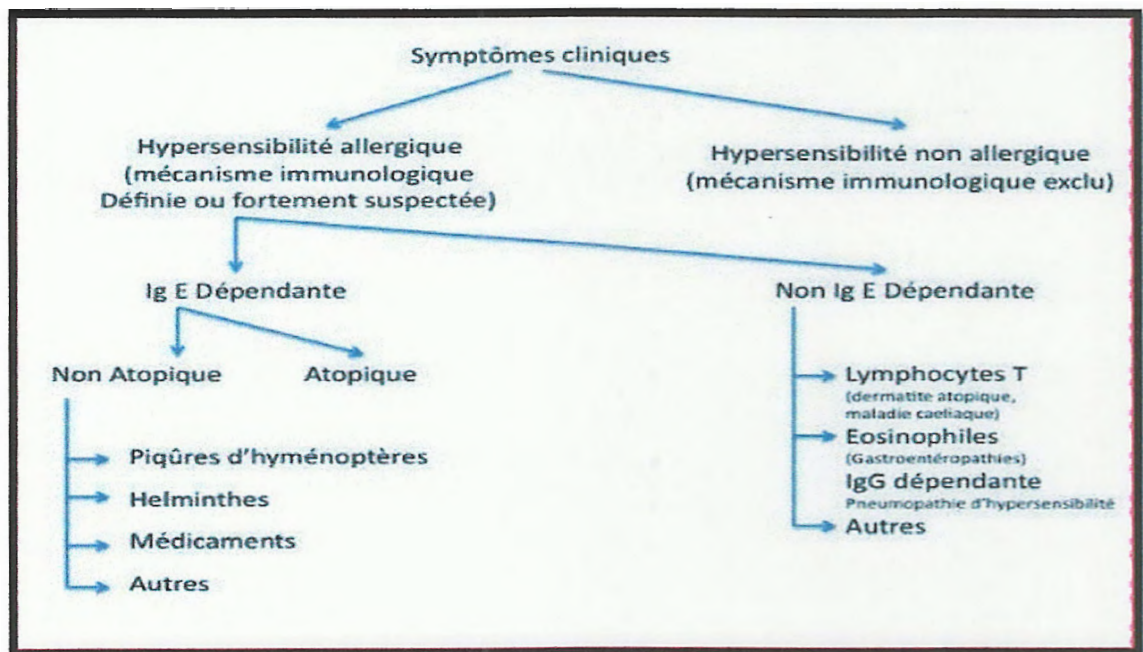


Figure1 : Les types d'hypersensibilité selon le mécanisme immunologique (**Bourdin et al., 2010**).

I.2. Les types de l'hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité ont été classées par Gell et Coombs en fonction de la vitesse de la réaction et du mécanisme impliqué. Cette classification n'implique pas que ces différentes formes de réactions interviennent indépendamment les unes des autres (**Pale, 1998**).

I.2.1. L'hypersensibilité de type I (immédiate)

I.2.1.1. Définition

L'hypersensibilité immédiate est définie par Bach (1993) comme l'association de manifestations cliniques d'hypersensibilité et de la production excessive d'IgE. Elle survient dans les minutes qui suivent la rencontre avec l'antigène et dépend de l'activation des mastocytes provoquant la libération des médiateurs de l'inflammation aiguë. Elle a toutes les caractéristiques d'une réponse humorale normale. Cette réponse conduit à la création de

plasmocytes sécréteurs d'anticorps et de cellules mémoires. Ces réactions d'intolérance chimique provoquent divers signes cliniques comme l'asthme, la rhinite et l'anaphylaxie (**Bicker et al., 1983 ; Pale, 1998 ; Kouassi et al., 2003**).

I.2.1.2. Mécanisme de l'hypersensibilité de type I

L'hypersensibilité immédiate se déroule en différentes phases pour chaque allergène. Les antigènes inhalés (pollens, poussières, squames...) seraient transportés à partir des poumons via le sang et la lymphe jusqu'à la peau. On pense également que les allergènes pourraient pénétrer dans l'organisme par voie percutanée. Après une première phase de rencontre avec l'allergène, appelée sensibilisation, une réponse immunitaire préférentielle de type Th2 s'engage. La réponse immunitaire Th2 est caractérisée par la production de certaines cytokines polarisant la réponse immune et conduisant, entre autre à la production d'immunoglobulines d'isotype IgE, spécifiques de l'allergène (**Baudeau, 1995 ; Dolnik et Liu, 2005 ; Peng et al., 2008**).

Les anticorps IgE déclenchent des réactions allergiques grâce à leur affinité exceptionnellement élevée pour leur récepteur Fc et la distribution cellulaire de ceux-ci. La fixation de la région constante d'IgE à son récepteur de haute affinité, Fc ϵ 1, est la plus forte des interactions anticorps- récepteurs Fc connus. Le récepteur Fc ϵ 1 est exprimé par les mastocytes et les basophiles de façon constitutive et par les éosinophiles quand ils ont été activés par des cytokines. Lors des expositions ultérieures à l'allergène, celui-ci va se lier aux fragments Fab de deux IgE spécifiques fixées sur les mastocytes, créant un pontage entre les deux anticorps. Ce pontage est à l'origine d'une modification structurale et fonctionnelle de la membrane cellulaire, conduisant rapidement à des réactions en chaîne qui aboutissent à la libération de médiateurs de l'inflammation et aux manifestations cliniques de l'atopie. Les symptômes liés à cette réaction apparaissent très rapidement (en 10 à 20 minutes) (**Figure 2**) (**Tillie, 1996 ; Parham, 2003**).

I.2.1.3. Les médiateurs de la réaction

Les médiateurs libérés par les mastocytes, à la suite d'une stimulation, provoquent une réponse inflammatoire locale, à la fois directement et indirectement, par le biais du recrutement et de l'activation de cellules effectrices secondaires. Les éosinophiles, neutrophiles et monocytes, à leur tour, libèrent des facteurs intensifiant et entretenant la réponse inflammatoire.

On classe les médiateurs de l'inflammation en médiateurs primaires (ou préformés, c'est-à-dire synthétisés et stockés dans les granules cellulaires) et les médiateurs secondaires (c'est-à-dire issus de la membrane cellulaire par les voies de la cyclo-oxygénase et de la lipo-oxygénase du métabolisme de l'acide arachidonique) (**Tableaux 1**) (**Roitt et al., 1997**).

Tableaux 1 : Les médiateurs de la réaction d'hypersensibilité immédiate (Kindt et *al.*, 2008).

Médiateurs	Effets
Primaires	
-Histamine, héparine.	-Perméabilité vasculaire accrue ; contraction des muscles lisses.
- Sérotonine (vongeurs)	-Perméabilité vasculaire accrue ; contraction des muscles lisses.
-Facteurs chimiotactique des éosinophiles (NCF-A)	- Chimiotaxie des éosinophiles
-Protéases (tryptase , chynase)	-Sécrétion des mucus bronchique ; dégradation de la membrane basale des vaisseaux sanguines ; création de produits de coupure du complément
Secondaires	
-Facteur d'activation des plaquettes	-Agrégation et dégradation des plaquettes
-Leucotriènes (substance réactive lente de l'anaphylaxie (SRS-A)	-Perméabilité vasculaire accrue
-prostaglandines	-Vasodilatation, contraction des muscles pulmonaires
-bradykinine	-Perméabilité vasculaire accrue Anaphylaxie systémique Augmentation de la production IgE

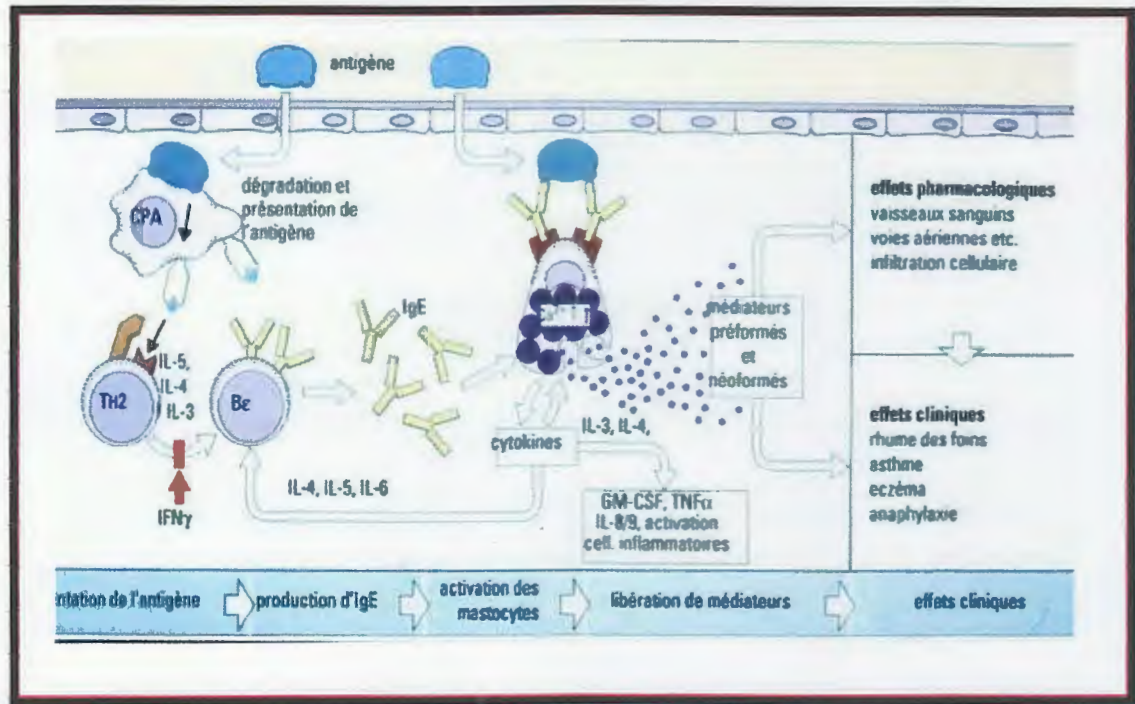


Figure 2 : Le mécanisme de l'hypersensibilité immédiate (Berard, 2010).

I.2.2. L'hypersensibilité de type II cytotoxique

I.2.2.1. Définition

Elle est dite cytotoxique, c'est une réaction entre un allergène lié à la surface des cellules et des anticorps circulants de type IgG et IgM. Ces anticorps sont alors capables d'entraîner la destruction de leur cible par activation du complément ou des cellules NK. L'hypersensibilité de type 2 est la réaction observée dans les hémolyses post-transfusionnelles et dans la maladie hémolytique du nouveau-né (Pale, 1998 ; Bach et Chatenoud, 2002 ; Nemni et *al.*, 2006).

I.2.2.2. Mécanisme de l'hypersensibilité de type II

Les réactions d'hypersensibilité de type 2 impliquent la lyse des cellules induite par des anticorps. Lorsque l'antigène est présent à la surface d'une cellule, sa combinaison à des anticorps entrainera la mort de la cellule en favorisant le contact avec les phagocytes par adhérence opsonique aux récepteurs Fc et, souvent aux récepteurs de C3b à la suite de l'activation du complément par la voie classique. La mort cellulaire peut également se produire par activation de l'ensemble du système jusqu'à C8 et C9, ce qui produit des dommages directs à la membrane (Delves et *al.*, 2008 ; Kindt et *al.*, 2008).

La capacité d'induction de la lyse cellulaire par un mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. Dans ce processus, les cellules cytotoxiques qui possèdent des récepteurs Fc se lient à la région Fc des anticorps sur les cellules cibles et provoquent la destruction de ces cellules (Figure3) (Kindt et *al.*, 2008).

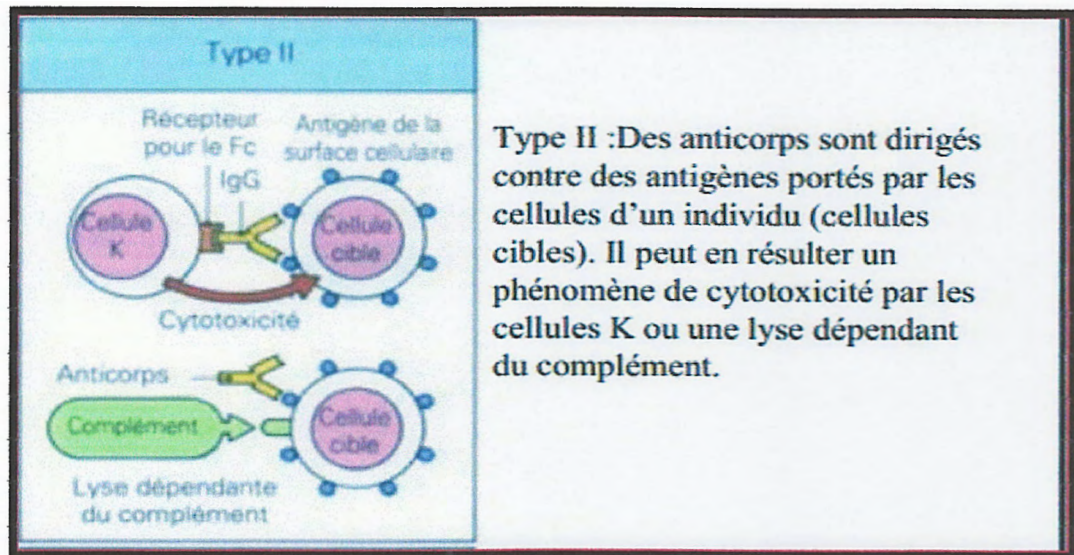


Figure 3: Le mécanisme d'hypersensibilité cytotoxique (Pale, 1998).

I.2.3. L'hypersensibilité de type III ou réaction à complexes immuns

I.2.3.1. Définition

Ce type de réaction est rarement impliqué dans l'allergie. Il est causé par le dépôt de complexe antigène – anticorps capables d'activer et de fixer le complément dans les tissus et les vaisseaux. Ce phénomène est l'un des moyens physiologiques les plus efficaces de l'organisme pour éliminer l'antigène en cause. Les complexes immuns sont captés préférentiellement par les phagocytes, ingérés et détruits. Cependant, dans certaines circonstances, la stimulation excessive de ces phagocytes, ou l'absence d'élimination des complexes immuns, peut aboutir à des manifestations d'hypersensibilité dite « à complexes immuns » (Wells, 1981 ; Kurimoto et al., 1982 ; Pale, 1998 ; Denis, 2005).

I.2.3.2. Mécanisme de l'hypersensibilité de type III

La formation du complexe entre l'antigène et l'anticorps peut déclencher des réactions inflammatoires aiguës par divers mécanismes. Ces complexes peuvent activer les plaquettes et les basophiles via leur récepteurs pour le Fc. Ceci provoque la libération d'amines vasoactives qui induisent la contraction des cellules endothéliales, l'augmentation de la perméabilité vasculaire, et donc le dépôt de nouveau complexes. Ceux-ci peuvent aussi activer le complément. L'activation de ce dernier produit les composants C3a et C5a. Le premier stimule la libération d'histamine par les mastocytes, ce qui cause de l'urticaire, tandis que le second recrute les cellules inflammatoires dans le site concerné. Les plaquettes s'accumulent autour du site du dépôt des complexes immuns, des caillots se forment, les parois vasculaires sont endommagées et des hémorragies cutanées apparaissent (Figure 4) (Pale, 1998 ; Parham, 2003 ; Delves et al., 2008).

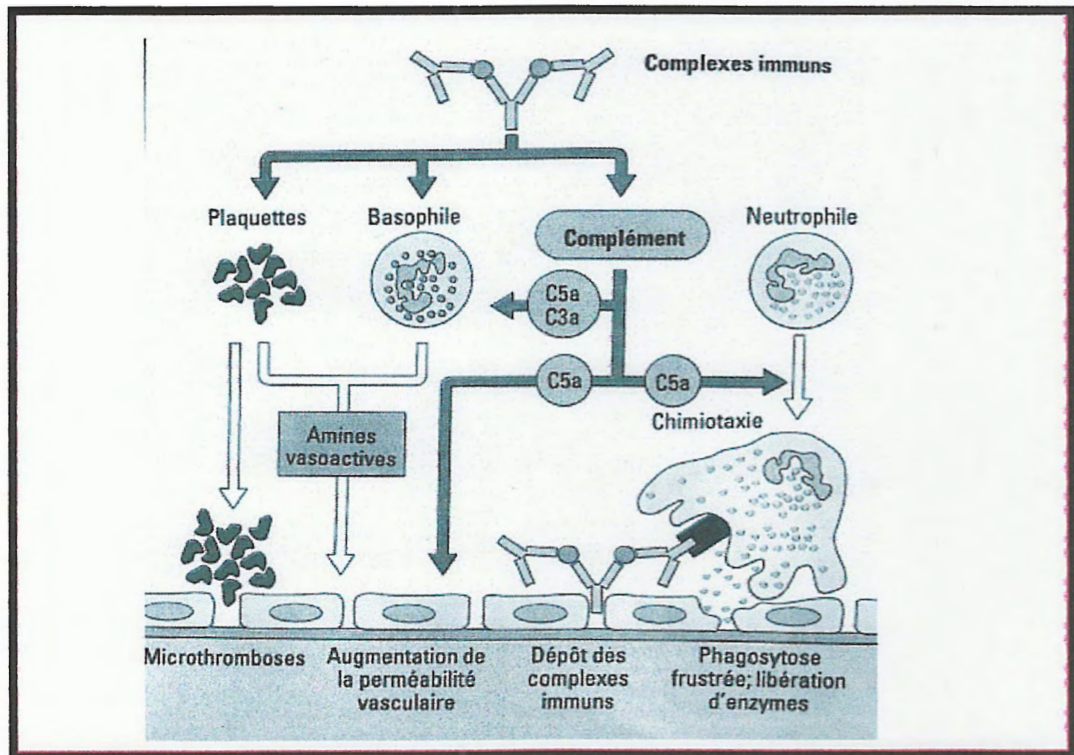


Figure 4 : Le mécanisme d'hypersensibilité des complexes immuns (Male, 1999).

I.2.4. L'hypersensibilité de type IV retardée

I.2.4.1. Définition

C'est une réaction entre l'antigène et un lymphocyte T qui, après transformation en lymphoblaste, libère des médiateurs appelés lymphokines ou cytokines, attirent et activent les macrophages. La réaction immunitaire est indépendante de la formation des anticorps, et elle est lente et se manifeste après 24 à 48 heures. Ce type de réaction joue un rôle dans l'eczéma de contact, le rejet de greffe, la surveillance et l'élimination de cellules cancéreuses ainsi que la formation de granulomes dans les infections à des germes intracellulaires (Nemni et al., 2006).

I.2.4.2. Mécanisme de l'hypersensibilité de type IV

➤ La phase de sensibilisation :

Elle est d'une à deux semaines après le premier contact avec l'Ag. Durant cette phase, on note une activation, et une exposition clonale des LTh. Après présentation de l'Ag par des CPA. Généralement les LT qui sont activés pendant la phase de sensibilisation sont des TCD4.

➤ La phase effectrice :

Une exposition ultérieure à l'antigène déclenche cette phase, les Th1 sécrètent des cytokines qui recrutent et activent des macrophages ainsi d'autres cellules non spécifiques, donc cette étape apparaît environ 24 h après le second contact avec l'antigène. Les cytokines produites par les cellules Th1 induisent l'adhésion des monocytes sanguins aux cellules endothéliales et leur

migration du sang vers les tissus. Durant cette phase les monocytes se différencient en macrophages activés (Kindt et al., 2008).

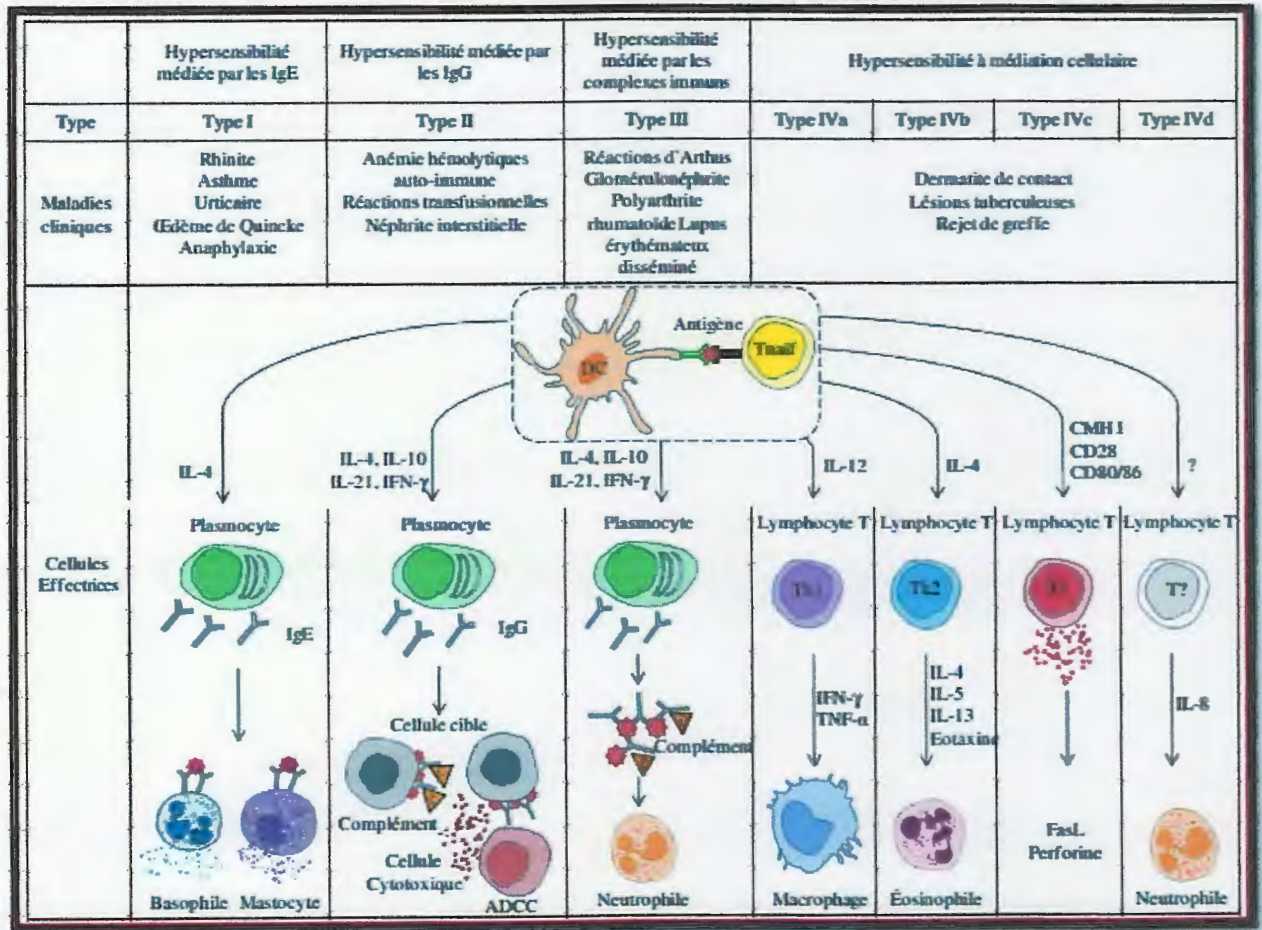


Figure 5 : Les mécanismes immunologiques des quatre types d'hypersensibilité (Thomas Cunningham, 2001; Pichler, 2004).

L'hypersensibilité peut être provoquée par toute une gamme de facteurs environnementaux, et une fois que le problème est apparu, les réactions peuvent être déclenchées par un ensemble grandissant d'éléments. Les personnes hypersensibles présentent des susceptibilités individuelles à divers facteurs environnementaux telle que les produits chimiques qui provoquent la maladie d'hypersensibilité chimique donc l'allergie ressemble à l'hypersensibilité chimique multiple dans la mesure où elle résulte d'une hypersensibilité de l'organisme qui se manifeste après des expositions aux allergènes et provoque des symptômes du même ordre. Les deux maladies peuvent coexister, et dans ce cas l'allergie majeure les symptômes de l'hypersensibilité chimique multiple. (Miller, 2001; Pall, 2001 ; Pall, 2007).

Chapitre II

L'hypersensibilité

chimique

II.1. Historique

En 1950, Le syndrome d'hypersensibilité chimique multiple (MCS) a été décrit pour la première fois par un allergologue américain, le Dr Theron G. Randolph.

En 1930, le Dr Theron Randolph réalisa que plusieurs personnes avaient acquis une hypersensibilité à certains aliments ainsi qu'à certains produits chimiques domestiques. Cet allergologue fut le premier médecin américain à traiter une foule de maladies dont l'alcoolisme, qui selon lui cachait une dépendance à un aliment allergisant en recommandant ses patients d'éviter les substances qui les incommodaient.

En 1956, il fut démontré que les hydrocarbures, qui contiennent notamment les pesticides de synthèse, pouvaient déclencher la dépression. Il est également reconnu que les mélanges pétrochimiques ont des effets synergiques sur le corps humain : la toxicité de chaque substance est alors multipliée plutôt qu'additionnée.

En 1999, 34 chercheurs nord-américains adoptèrent la première définition consensuelle de la MCS bien qu'elle ne soit pas reconnue officiellement par l'OMS (Collomb, 2008 ; Pall, 2009).

II.2. Définition de l'hypersensibilité chimique

Le syndrome d'hypersensibilité chimique multiple (MCS), aussi connu sous le nom de syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques (SIOC) ou blessure environnementale (EI) (ou perte de tolérance induite par les produits toxiques) est une affection acquise, constituée de symptômes touchant de multiples organes et survenant à la suite d'une exposition à des substances chimiques dans des concentrations nettement inférieures à celles nécessaires pour entraîner des effets notoires dans la population générale. Seule une sous-population dite « chimiquement hypersensible » est atteinte. Elle fait référence à une affection caractérisée par un large éventail de plaintes en réaction à une exposition à de faibles doses de substances chimiques dans l'environnement (Cullen, 1987 ; Miller, 1997).

II.3. Symptômes de l'hypersensibilité chimique

Les réactions aux produits chimiques peuvent être différentes selon qu'il s'agit d'expositions aiguës ou chroniques. Une seule exposition isolée à un faible niveau peut causer des symptômes importants comme un mal de tête, la confusion, des difficultés respiratoires ou la perte de l'équilibre. Ces symptômes peuvent prendre des minutes, des heures ou des jours à disparaître.

Tout d'abord, les plaintes se manifestent au niveau de différents systèmes organiques.

En second lieu, les symptômes se manifestent en réaction à des substances qui ne sont pas liées chimiquement entre elles et ils apparaissent déjà à des concentrations nettement inférieures au seuil connu de nocivité.

Troisièmement, le lien causal entre ces substances et les plaintes étant contesté, le syndrome génère facilement des divergences de vue entre les scientifiques concernés (tels que les

toxicologues, immunologistes, épidémiologistes, psychiatres, psychologues, expert en « écologie clinique ») (Tableau 2) (Miller, 2001 ; Gibson *et al.*, 2003).

34 médecins et chercheurs du nord-américains ayant examiné les profils de symptômes de milliers de patients en sont arrivés à un consensus au sujet des critères permettant de poser un diagnostic :

- Les symptômes sont répétées;
- L'affection est chronique;
- Le syndrome se manifeste à de faibles niveaux d'exposition (plus bas que les niveaux qui étaient tolérés auparavant ou qui sont tolérés habituellement);
- Réaction à de multiples produits chimiques ;
- Symptômes s'étendant à plusieurs organes ou systèmes ;
- Symptômes s'atténuant ou disparaissant quand cesse l'exposition (Lacour *et al.*, 2005).

Tableau 2 : Symptômes/réactions liées à l'hypersensibilité chimique (Bourbeau *et al.*, 1997 ; Mckeown *et al.*, 2001 ; Saijo *et al.*, 2004).

Partie de corps	Symptômes
Systeme nerveux	Exacerbation du sens de l'odorat Difficulté à se concentrer Problème de mémoire Variabilité apparente des processus mentaux Sentiment de morosité et faiblesse Avoir le sentiment de « planer » Maux de tête Nervosité hyperactivité , agitation, insomnie Dépression, Manque de coordination ou d'équilibre Anxiété Consultions Acouphènes
Appareil respiratoire supérieur	Nez bouché démangeaisons nasales Oreilles bouchée Congestion douleurs ou infection au niveau des sinus
Appareil respiratoire inférieur	Toux Respiration sifflante, difficulté respiratoire, oppression thoracique Asthme Bronchites ou pneumonies fréquentes
Yeux	Rougeur des yeux et larmoiement Cernes sous les yeux Douleurs aux yeux trouble de Vision, perturbée

Appareil digestif	Brûlures d'estomac Nausée Ballonnement Constipation Diarrhée Douleurs abdominal
Système endocrinien	Fatigue, léthargie Fluctuations de la glycémie
Appareil locomoteur	Douleurs articulaires et musculaires dans les extrémités et\ ou le dos Secousses ou spasmes musculaire Faiblesse musculaire
Système cardiovasculaire	Rythme cardiaque rapide ou irrégulier Extrémités froides Hypertension ou hypotension
Peau	Rougisement (sur tout le corps ou sur des régions isolées comme les oreilles, le nez ou les joues) Urticaire Eczéma Autres éruptions cutanées Démangeaisons
Appareil génito-urinaire	Besoin fréquent et urgent d'uriner Spasmes douloureux de la vessie

II.4. Etiologie de l'hypersensibilité chimique

Il est généralement reconnu que le MCS est une maladie au cours du quelle les individus ont une hypersensibilité aiguë à des niveaux bas de produits chimiques qui peuvent pénétrer dans l'organisme par ingestion, par inhalation ou par absorption cutanée. Les personnes hypersensibles à l'environnement identifient souvent l'exposition aux produits chimiques, tant aiguë que chronique. Ces produits présents dans des substances de la vie courante comme les détergents domestiques, produits parfumés, produits d'entretien, lessives, assouplissants, cosmétiques, pesticides, insecticides, huiles essentielles, nettoyage à sec, essence et diesel, matériaux de construction, encres, peintures, et de façon générale de tout ce qui contient des solvants (Davidoff et al, 2000 ; Miller, 2001 ; Caress et Steinemann, 2004 ; Huppe et al, 2009).

Le Professeur Martin Pall, biochimiste américain, distingue sept catégories d'agents chimiques pouvant provoquer le MCS chez les personnes génétiquement prédisposées : les solvants organiques volatils, le monoxyde de carbone, le mercure, l'hydrogène sulfuré et les trois types des pesticides (organochloré, organophosphorés et pyréthrinoides). Ces sept catégories de produits chimiques produisent la même réponse de l'organisme (Pall, 2002 ; Pall, 2003).

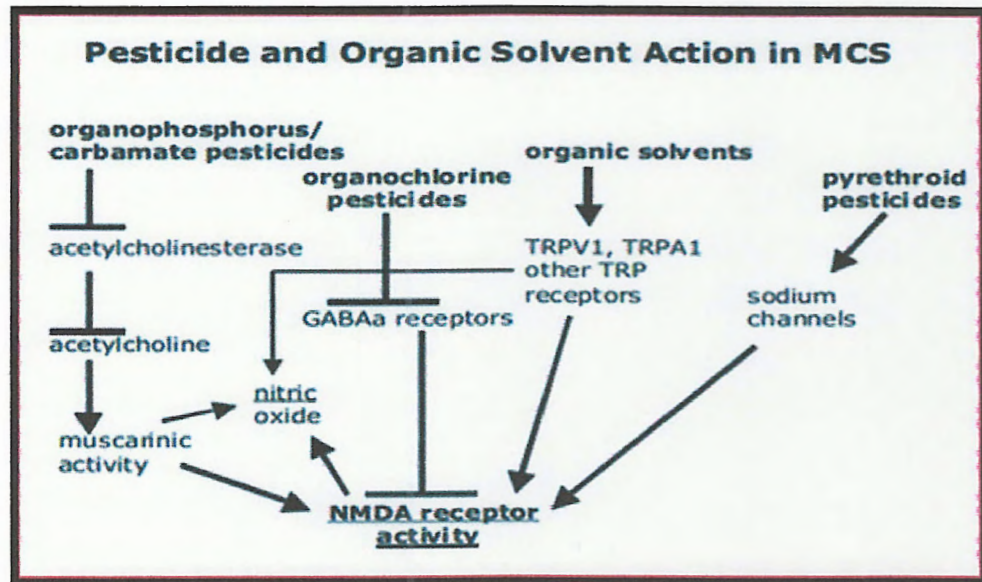


Figure 6 : Le mode d'action des pesticides et des solvants organiques dans le MCS (Pall, 2007).

Chacune de ces flèches représente un mécanisme par lequel un élément du schéma en stimule un autre. Les T à l'envers représentent des mécanismes inhibiteurs. On peut observer que chacune des quatre catégories de composés conduit à une augmentation de l'activité des Récepteurs N-méthyle-D-aspartate (NMDA).

II.4.1. Les organophosphorés (OP) et les pesticides carbamates

Les organophosphorés sont des toxiques létaux, à action systémique prédominante, dont le mécanisme d'action principale est de bloquer la dégradation d'acétylcholine au niveau des synapses cholinergiques par inhibition irréversible des cholinestérases. Les esters organophosphorés vont se fixer sur l'enzyme, essentiellement par l'intermédiaire du site estérasique, formant ainsi une enzyme phosphorylée relativement stable, empêchant d'agir la cholinestérase et provoquant de l'accumulation d'acétylcholine au niveau des récepteurs cholinergiques, muscariniques et nicotiniqes. Celle-ci provoque d'abord une hyperactivité des ganglions du système nerveux autonome, des terminaisons nerveuses parasympathiques, des jonctions neuromusculaire et des synapses de système nerveux centrale (Buffat et al., 1989 ; Sidell et al., 1992 ; Bouta et Viala, 2007).

Les carbamates agissent aussi en inhibant l'AChE, leur effet sur l'enzyme sont beaucoup plus facilement réversible que des organophosphorés (Frank, 1992).

II.4.2. Les pyréthrinoides

Les pyréthrinoides agissent chez les mammifères à plusieurs niveaux cellulaires : membranaires (canaux ioniques à sodium et enzyme Na^+/K^+ et $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ ATP ases dépendantes), synaptique (action sur les récepteurs GABA et nicotinique) et des cellules neurosécrétrices (catécholamines entre autres).

Le véritable mode d'action des pyréthrinoides chez les mammifères est encore mal élucidée (Efthymiou, 1996).

II.4.3. Les solvants organiques

En 1984, Spencer et Schaumburg ont décrit les effets des solvants sur le tissu nerveux selon plusieurs mécanismes : action toxique sur le neurone (membrane excitable, système de neurotransmission et structure interne du neurone), sur les cellules sensorielles, sur la vascularisation du système nerveux ou par dégénération de la gaine de myéline (démýélinisation) et/ou sur des cellules mastocyte (Falcý et Chouanière, 2007).

Les TRPV1, TRPA1 et d'autres récepteurs TRP (Transient Receptors Potentiel) sont activés par l'action des oxydants. Les solvants organiques et les autres produits qui agissent via ces récepteurs TRP, comme certaines toxines de moisissure, pourraient avoir une activité stimulée à cause de l'activation de ces récepteurs TRP (Pall et Anderson, 2004).

II.5. Aperçu possible du mode d'action d'hypersensibilité chimique

Il existe effectivement de nombreuses hypothèses sur les mécanismes biologiques impliqués « Ceux-ci comprennent des changements immunologiques, une inflammation respiratoire/neurologique, une sensibilisation limbique et une activité élevée des récepteurs NMDA » (Pall, 2003).

II.5.1. Le cycle NO/ONOO

Le Pr Martin a longtemps travaillé sur les mécanismes de régulation biologiques. Ses recherches ont porté sur une théorie qu'il a développé concernant les causes des syndromes de fatigue chronique et autres syndromes qui y sont reliés à savoir : le syndrome MCS, la fibromyalgie et le stress post-traumatique. Ses travaux ont montré que les produits chimiques initient un mécanisme biochimique dans le cerveau qui marque l'entrée dans un « cercle vicieux » : le cycle NO/ ONOO. C'est l'initiation de ce cycle qui cause la maladie (Pall, 2009).

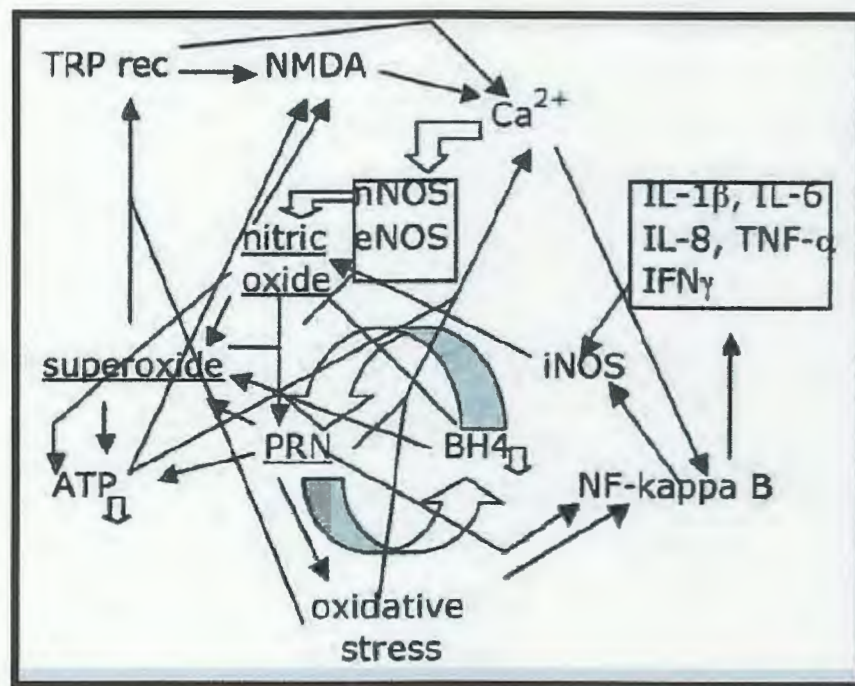


Figure 7 : Représentation schématique du cycle NO/ONOO⁻ (Dawson, 2004 ; Forder et Tymianski, 2009).

Chacune de 7 classes d'agents chimiques impliquées dans le MCS agit indirectement en augmentant l'activité des récepteurs NMDA (récepteurs au glutamate qui contrôlent la plasticité synaptique et la fonction de mémorisation). Cette activité conduit elle-même à de rapides élévations des taux de calcium intracellulaire (Ca²⁺). Ce qui exacerbe l'activité de deux synthases de l'oxyde nitrique qui dépendent du calcium : NO-synthase neuronal (nNOS) et NO-synthase endothéliale (eNOS), qui à leur tour, produisent plus d'oxyde nitrique, agissant comme un messager rétrograde, stimulant la libération du neurotransmetteur (glutamate) et conduisant à une augmentation de l'activité des récepteurs NMDA. L'oxyde nitrique réagit avec le superoxyde pour former le peroxyde d'azote qui induit à une sensibilité accrue des récepteurs NMDA et augmente la perméabilité hémato-encéphalique ce qui conduit à l'amélioration d'accès des produits dans le système nerveux central. Le peroxyde d'azote peut augmenter le stress oxydatif, qui stimule le facteur de transcription NF-Kappa B qui peut augmenter la production des cytokines inflammatoires et la synthèse de l'oxyde nitrique inductible (iNOS) qui peut à son tour, augmenter l'oxyde nitrique (Pall, 2004 ; 2007 ; 2009 ; 2010).

Les interactions se trouvent entre le peroxyde d'azote et la diminution de tétrahydrobioptérine (BH4) et également la diminution d'ATP (énergie) causée par les conséquences du peroxyde d'azote, du superoxyde et de l'oxyde nitrique sur la fonction mitochondriale (Figure 7) (Pall, 2009).

Ce cycle est responsable de l'initialisation de conditions chroniques, de la génération de symptômes et de maladies. La nature localisée du cycle signifie que divers tissus peuvent être affectés d'un individu à l'autre et qu'ils peuvent ainsi produire toute une variation de symptômes différents selon les personnes. Bien d'autres maladies chroniques inflammatoires

pourraient être causées par ce mécanisme selon la nature des tissus atteints et par d'autres facteurs (Levin et Byers, 1992).

II.5.1.1. Les modifications liées au cycle NO/ONOO

Les modifications liées au cycle NO/ONOO observées lors d'études internationales sur l'homme et sur l'animal montrent les paramètres suivants (certains étant partagés à la fois par l'homme et par l'animal):

- Activité élevée NMDA ;
- Taux élevé d'oxyde nitrique et de peroxyde nitrite ;
- Augmentation de l'induction d'iNOS.,
- Elévation des niveaux de cytokines inflammatoires ;
- Perméabilité de la barrière sanguine cérébrale ;
- Inflammation neurogène ;
- Activité élevée des récepteurs TRPV1 (transient receptor potential vanilloïde 1) récepteurs qui permettent, en réponse à un stimulus, l'entrée des ions Ca^{++});
- Dysfonctionnement du métabolisme énergétique ;
- Sensibilisation nerveuse ;

par ailleurs il existe les paramètres suivants :

- Implication de 6 gènes (ayant un rôle dans la métabolisation des pesticides) ;
- Stress oxydatif élevé ;
- Niveau élevé de calcium intracellulaire ;
- Modification du flux sanguin cérébral ;
- Perte en tétrahydrobioptérine (BH4) (**Pall, 2009**).

II.5.2. Le dérèglement immunologique

Le dérèglement immunitaire propose que le MCS est causée par une perturbation du système immunitaire. À l'intérieur de cette théorie, une distinction est faite entre les mécanismes immunitaires induisant une sensibilité chimique accrue au MCS et ceux qui sont impliqués dans les réactions allergique classique. Une réaction allergique classique implique des résultats dans la modification de certains paramètres immunologiques tels que l'augmentation des IgE sérique, IgG, taux de complément ou de lymphocytes. Cette réaction est immédiate et résulte d'une seconde exposition à l'antigène (ou exposition ultérieure). La première exposition à cet antigène produit des anticorps IgE. Les expositions suivantes au même antigène provoquent le relargage de molécules préexistantes comme l'histamine, l'héparine, la sérotonine et des molécules néoformées. Les agents allergiques sont de plusieurs types par exemple des métaux (nickel, béryllium, dérivées de platine), des pesticides (pyréthre) et certains produits chimiques (**Terr, 1986; Frank, 1992 ; Levin et Byers, 1992 ; Meggs, 1993**).

II.5.3. Trouble respiratoire / inflammation neurogène

Trouble respiratoire / inflammation neurogène suggère que le MCS peut être initiée par l'interaction des irritants chimiques avec les nerfs sensoriels. Cette théorie suggère que les produits chimiques inhalés se lient à des récepteurs sur les nerfs sensoriels dans la muqueuse respiratoire qui déclenchent la libération locale de médiateurs de l'inflammation des terminaisons nerveuses, conduisant à une fonction altérée de l'appareil respiratoire. Les voies respiratoires

sont particulièrement sensibles aux dommages causés par les substances chimiques en suspension, les particules et les agents infectieux (Bascom, 1992 ; Meggs, 1999 ; Sorg, 1999).

II.5.4. La sensibilisation et l'embrassement du système limbique neural

Le système limbique est un groupe de structures cérébrales interconnectées impliquées dans l'olfaction, les émotions, l'apprentissage et la mémoire. Le système limbique participe à la régulation de nombreuses fonctions cognitives, endocrines et des fonctions immunitaires. Un examen de la sensibilité chimique multiple est particulièrement vulnérable aux processus de sensibilisation, avec des expositions répétées à un stimulant donné dans le temps conduisant à une réactivité accrue. Le système limbique du cerveau est directement affecté par l'entremise du nerf olfactif présent dans le nez, et par les produits chimiques inhalés qui contournent la barrière hémato-encéphalique (Bell et al., 1997 ; Bell et al., 1999 ; Heuser, 2001).

Le système limbique a été identifié comme une cible pour l'embrassement. Ce dernier est une forme de sensibilisation et se définit comme la capacité d'un stimulant électrique ou chimique répété (qui était auparavant incapable d'induire une réponse), d'induire l'activité de saisie dans les applications ultérieures. Dans le cadre du MCS, plusieurs chercheurs ont proposé que l'embrassement limbique est une forme de sensibilisation en fonction du temps, de sorte que les facteurs de stress chimiques doux (pharmacologiques ou environnementaux) sont capables d'induire des effets physiologiques qui sont ensuite amplifiés avec le passage du temps, et que du bois d'allumage limbique peut jouer un rôle dans l'étiologie de MCS (Bell et al., 1992 ; Antelman, 1994).

II.6. Implication des gènes dans le métabolisme des produits chimiques :

L'action toxique des produits chimiques chez les malades du MCS a été confirmée par une série d'études irréfutables qui montrent que les gènes qui déterminent le métabolisme de ces produits chimiques influencent la prédisposition au MCS.

Il n'existe qu'une seule interprétation compatible avec un tel rôle pour ces six gènes : les produits chimiques ont une action toxique lors du déclenchement de la maladie MCS et par conséquent, les enzymes qui influencent le métabolisme de ces composés, en les transformant en composés plus ou moins actifs, déterminent la prédisposition de chaque individu à déclencher le MCS. Deux classes des réactions enzymatiques peuvent intervenir pour transformer un produit en un métabolite. Les enzymes de phase I comprennent essentiellement des hydrolases et des oxydoréductases. Les enzymes de phase II sont des transférases qui utilisent une fonction pour ajouter un groupement, généralement très hydrophile. Les réactions de phase 2 sont la glucuroconjugaison (glucuronyl-transférase), la conjugaison avec la glutathion (glutathion transférase), l'acétylation (n-acétyltransférase) et la méthylation (non-o-méthyltransférase) (Nebert, 1997 ; Meyer et Zanger, 1997 ; Ashford et Miller, 1998).

Tableau 3. Implication des gènes dans le métabolisme des produits chimiques (Haley et Billecke, 1999 ; Müller, 2008).

Gène	Fonction- métabolisme chimique	Commentaires
PON1	Détoxification des toxiques organophosphorés, dont les pesticides	<p>Soupçonner d'augmenter l'activité de solvants strictement hydrophobes sur le récepteur TRPV1</p> <p>Peut avoir une activité plus ou moins importante en fonction du substrat</p> <p>Devrait augmenter la détoxification et l'excrétion.</p>
CYP2D6	Hydroxylation des composés hydrophobes	
NAT2	Acétylation	
GSTM1	Fournit moins de glutathion pour la conjugaison	
GSTT1	Conjugaison du glutathion	
UGT1A1	Glucuronisation conduisant à une augmentation de l'excrétion	

Chapitre III

Le traitement

naturel et

médicamenteux

d'hypersensibilité

chimique

Il existe un chevauchement important des allergies avec l'hypersensibilité chimique dans le traitement. Les propositions du traitement des maladies allergiques, quelque soit l'organe atteint, reposent sur des publications fondées sur des preuves, c'est -à-dire des études contrôlées avec placebo sur un nombre suffisant de patients. Il existe plusieurs méthodes pour traiter l'allergie ; l'éviction totale de l'allergène quand cela est possible, les traitements qui agissent sur les symptômes de l'allergie sous forme de médicament (antihistaminiques, corticoïdes, bronchodilatateurs) qui soulagent la crise allergique et les traitements qui agissent sur le système immunitaire en le modulant : la désensibilisation (Orriols et al., 2009 ; Anonyme, 2010).

III.1. L'éviction et le contrôle de l'environnement

L'éviction représente la première étape du traitement antiallergique, mais nécessite l'identification de l'allergène incriminé. C'est une étape essentielle de la prise en charge des malades allergiques. Le contrôle de l'environnement contribue à éviter les contacts des patients avec l'allergène et les facteurs aggravants. L'éviction et le contrôle de l'environnement peuvent favoriser la diminution de la fréquence des symptômes du patient allergique qui reste cependant sujet à de nouvelles crises, dès qu'il entre à nouveau en contact avec l'allergène (Didier, 2001).

Cette prévention se décompose en 3 étapes :

Prévention primaire : avant l'apparition des manifestations allergiques.

Prévention secondaire : éviction des allergènes identifiés.

Prévention tertiaire : toute thérapeutique visant à modifier la cour naturelle de la maladie, éviction, médicaments et immunothérapie spécifique (Flabbee et al., 2011).

III.2. Le traitement médicamenteux (symptomatique)

Les patients qui ont connaissance de leur maladie, dont les symptômes sont légers, occasionnels et apparaissant dans des conditions bien définies peuvent prendre certains traitements symptomatiques, disponible avec ou sans ordonnance. Le traitement repose sur les corticoïdes (anti-inflammatoires) utilisés en spray contre l'asthme et en crème pour la dermatite ou eczéma, sur les antihistaminiques (médicaments qui luttent contre une grande variété de symptômes allergiques sauf l'asthme), et des bronchodilatateurs, médicaments qui améliorent la fonction respiratoire des asthmatiques (Flabbee et al., 2001; Magnan, 2012).

III.2.1. Les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes interviennent dans le processus inflammatoire et la réponse immunitaire cellulaire de multiple façons : ils inhibent la migration des leucocytes aux foyers inflammatoires, diminuent la production des médiateurs inflammatoires et modulent divers fonctions effectrices. Le mécanisme actif varie selon la dose utilisée et implique plusieurs systèmes cellulaires. Il existe un récepteur membranaire de glucocorticoïde avec un effet rapide (Rudiger et al., 1998).

Les molécules de corticostéroïdes diffusent à travers la membrane cytoplasmique et se lient à un récepteur cytoplasmique. Ce récepteur est un complexe multi-protéique se trouvant dans les kératinocytes et les fibroblastes. L'hormone stéroïdienne liée au récepteur pénètre dans le noyau. En se liant à une certaine séquence d'ADN, elle active ou inhibe la transcription de protéines

importantes pour la réponse immunologique. La production d'IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α et interféron- γ s'en trouve inhibée. La synthèse de lipocortine inhibe en outre la phospholipase A₂, avec pour résultat une inhibition de la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes (Figure 8) (Weber et Schlager, 2006).

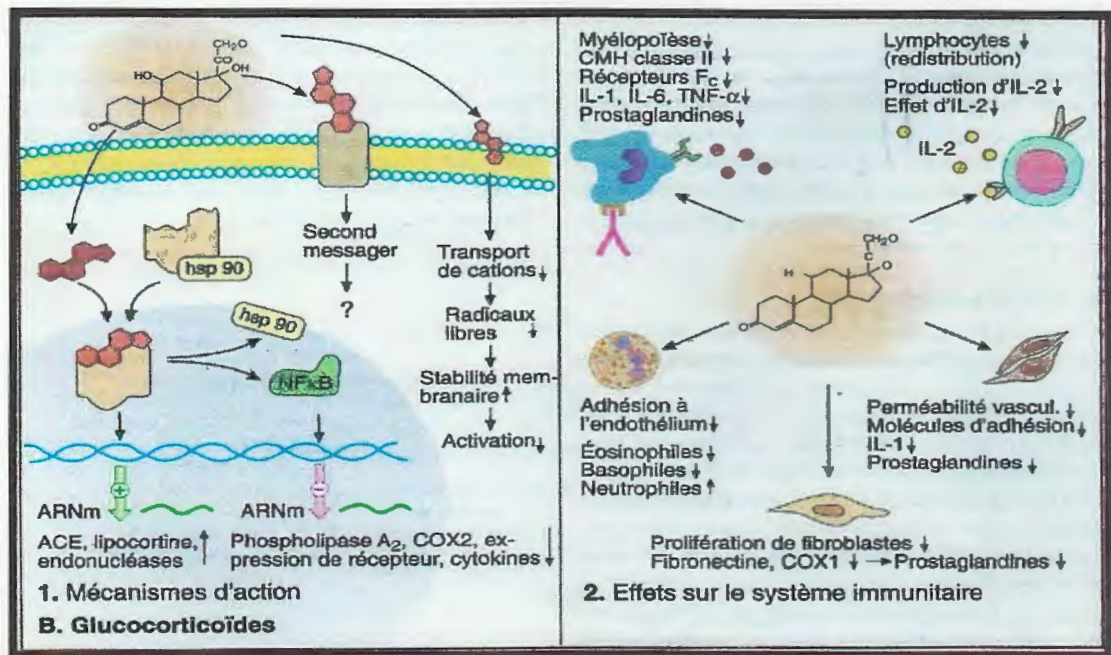


Figure 8 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes et leur effets sur le système immunitaire (Rudiger et al., 1998).

III.2.2. Les antihistaminiques

Les antihistaminiques sont des antagonistes des récepteurs H1 de l'histamine, et sont depuis longtemps révélés utiles dans le traitement symptomatique. D'un point de vue pharmacologique, on distingue deux classes distinctes : les antihistaminiques H1 de première génération, anti-cholinergique et sédatifs et les antihistaminiques H1 de deuxième génération, généralement dépourvus d'effet anti-cholinergique et peu ou pas sédatifs (Taytard, 2007; Delves et al., 2008).

III.2.3. Les bronchodilatateurs

Les anti-cholinergiques et les agonistes des récepteurs β 2-adrénergiques sont deux classes de bronchodilatateurs efficaces pour diminuer l'obstruction réversible des voies respiratoires (Carrier et Dostie, 2007)

III.2.3.1. Les agonistes des récepteurs β 2-adrénergiques

Un progrès important a été l'introduction des β 2-mimétiques à long terme comme le salmétérol et le formotérol qui protègent contre la bronchoconstriction pendant plus de 12 heures. Les β 2-mimétiques à courte durée d'action comme la ventoline, dont le principe actif est

l'albutérol (salbutamol), sont inhalées pour soulager les symptômes légers à modérés de l'asthme (Delves et al., 2008).

La liaison et la stimulation des récepteurs β_2 provoquent la stimulation d'AMP cyclique. L'augmentation d'AMPc va induire l'activation de protéines kinases qui vont déclencher une cascade de réactions de phosphorylation de protéines régulatrices du tonus musculaire lisse. Les principaux événements biochimiques sous-jacents à la stimulation du récepteur β_2 adrénergique sont résumés sur (la figure9).

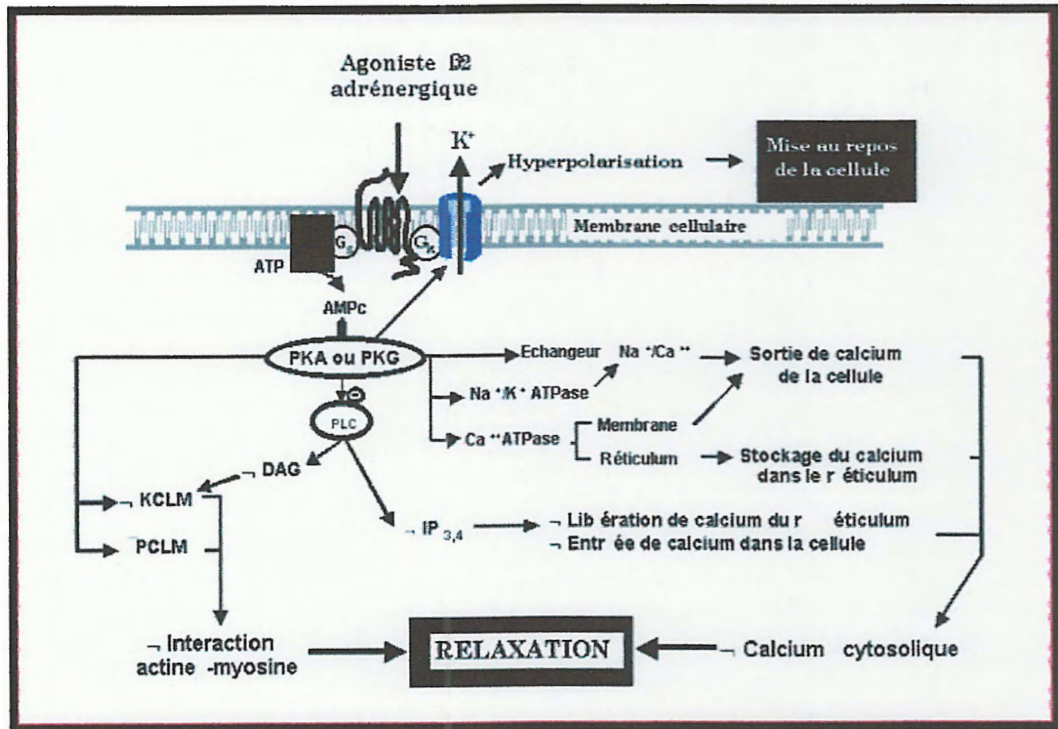


Figure 9 :L'action des agonistes des récepteurs β_2 -adrénergiques (Devillier, 1996).

AC : adénylyclase ; DAG : diacylglycérol ; IP3 inositol triphosphate ; IP4 : inositol tétra Phosphate ; PKA et PKG : protéines kinases A et G ; PLC : Phospholipase C ; KCLM ; Kinase des chaînes légères de la myosine ; PCLM : phosphatase des chaînes légères de la myosine Mode.

III.2.3.2. Les anti-cholinergiques

Dans la classe des agents anti-cholinergiques, se trouve l'ipratropium (Atrovent) et le tiotropium (Spiriva) . Le tiotropium est un ammonium quaternaire qui agit comme bronchodilatateur en dilatant les muscles lisses bronchiques et en bloquant les récepteurs muscariniques (M) au niveau des poumons. Le tiotropium possède une grande affinité et se dissocie plus lentement des récepteurs M1 et M3 comparativement aux récepteurs M2 ce qui contribue à prolonger sa durée d'action et ainsi à permettre une utilisation unique quotidienne (Carrier et Dostie, 2007).

III.3. Immunothérapie: La désensibilisation

La désensibilisation, encore appelée immunothérapie spécifique est le seul moyen, avec l'éviction des allergènes, de supprimer l'allergie, au moins pour plusieurs années. Le but de la désensibilisation est de diminuer les conséquences d'une exposition ultérieure à l'allergène et donc d'éviter de futurs symptômes (Rufin, 2005 ; Magnan, 2012).

La désensibilisation est utilisée pour détourner la réponse immunitaire de la réponse en anticorps IgE conduite principalement par Th2 et favoriser la réponse en IgG conduite par Th1. Les patients reçoivent une série d'injection de l'allergène, la dose initiale très faible étant suivie d'une augmentation progressive. L'injection répétée de l'allergène a pour but de provoquer une réponse en IgG en stimulant les cellules B spécifique à un allergène qui n'ont pas encore entrepris de commutation de classe. En particulier, les cellules Th1 spécifiques à un allergène devraient fournir une aide à ces cellules B provoquant la commutation de classe en IgG. Cette IgG devrait être produite en plus grande quantité que l'IgE et la concurrencer efficacement lorsque l'allergène est réintroduit, empêchant de stimuler les cellules B à mémoire produisant l'IgE et de le supprimer avant qu'il ne se lie à l'IgE sur les mastocytes. Ces anticorps entreraient en compétition avec les IgE pour la liaison avec l'antigène et bloqueraient l'activation des cellules effectrices induite par l'allergène (Figure 10) (Fanger et al., 2001 ; Parham, 2003 ; Tayterd, 2007).

Il existe deux types de désensibilisation :

- La voie sous cutanée : c'est la désensibilisation classique, qui consiste en des injections sous la peau, au niveau des bras. Ces injections sont indolores, mais nécessitent une surveillance médicale de 30 minutes au cabinet de médecin. Les injections doivent être pratiquées à un rythme régulier et sur une durée de 3 ans en moyenne.

-La voie sublinguale : consiste à des gouttes à déposer sous la langue. Le traitement ne nécessite pas des consultations fréquentes chez le médecin, car il est pris chez soi quotidiennement (Magnan, 2012).

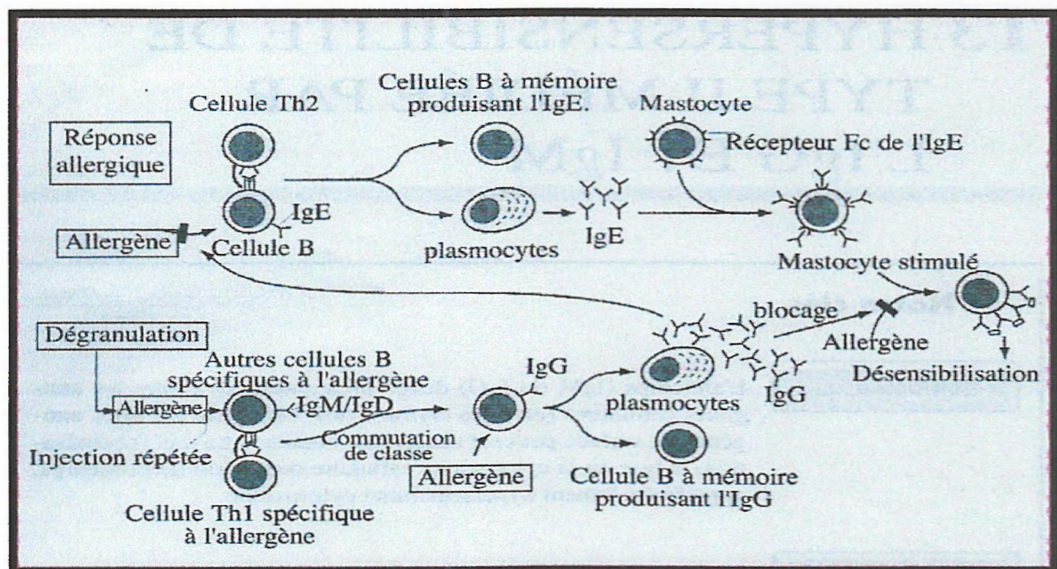


Figure 10 : Le mécanisme d'action de l'immunothérapie : la désensibilisation (Fanger, 2001).

III.4. Le traitement naturel

La maladie d'hypersensibilité chimique doit être aussi traitée par l'abaissement des éléments du cycle NO\ONOO. Il ya deux aspects à cette approche : éviter les facteurs du stress qui seront par ailleurs mis à réguler le cycle et l'utilisation des agents qui abaissent le cycle. Le mécanisme proposé du MCS suggère certain nombre d'approches de thérapie. Il s'agit notamment de l'utilisation de divers antioxydants, comprend également les agents comme des suppléments de magnésium, vitamine B12 (hydroxocobalamine) et l'utilisation de la L-carnitine ou des mélanges nutritionnels complexes ou des suppléments de coenzyme Q10 (Ellis et Nasser, 1973 ; Plioplys, 1997 ; Pall, 2001).

III.4.1 Les antioxydants

Un antioxydant se définit comme toute substance qui, lorsqu'elle est présente à une faible concentration comparée à celle d'un substrat oxydable, retarde ou prévient significativement l'oxydation de ce substrat. Les antioxydants sont des molécules de bas poids moléculaires qui se lient aux radicaux libres en diminuent la toxicité. De nombreux antioxydants ont été rapportés à avoir certaine activité nettoyeuse de péroxynitrite comme autre antioxydants qui peuvent être utilisé, ça inclut un nombre de flavonoïdes et des caroténoïdes (Halliwell et Gutteridge, 1988 ; Pall, 2009).

III.4.1.1. Les flavonoïdes, l'acide ellagique, et d'autres antioxydants phénoliques

Tous les polyphénols sont capables de piéger les radicaux libres générés en permanence par notre organisme ou formés en réponse à des agressions de notre environnement. Un certain nombre de flavonoïdes a été montré d'agir comme des charognards de peroxynitrite, et aussi son précurseur superoxyde, il a été suggéré qu'ils peuvent être actifs en abaissant les effets médias de peroxynitrite (Vita, 2005 ; Mccarty, 2008).

D'autres antioxydants phénoliques peuvent également avoir des rôles importants. L'acide ellagique peut être l'un des plus importants qui balaye le peroxynitrite. Il n'est pas clair quelles sources des composées phénoliques sont les plus suxeptibles d'être utiles, mais peut être l'extrait de grenade qui contient des quantités importants d'acide ellagique. La liste de Ghosh et Scheapens : cacao, vin, pépin de resin, les baies, thé, les tomates, le soja, l'aubépine et la grenade peuvent diminuer l'hypertension et améliorer la dysfonction endothéliale vasculaire. A la liste de Shmitt et Dirsch : cacao, la grenade, le thé vert et noir, huile d'olive, de soja, extraits de chacun de ceux -ci devaient être considérés comme des agents pour éventuellement abaisser le cycle NO\ONOO (Ippoushi et al., 2008 ; Schmitt et Dirsch, 2009 ; Romero et al., 2009 ; Ghosh et Scheepens, 2009).

III.4.1.2. L'ascorbate (vitamine C)

L'ascorbate a été utilisé avec succès pour traiter le MCS. Trois effets de l'ascorbate peuvent être entendus de se produire en réponse à de tels niveaux (Heuser et Vojdani, 1997 ; Patel et al., 2002 ; Kuzkaya et al., 2003 ; Kodama, 2006).

L'ascorbate nettoyée le peroxynitrite et ses produits de dégradations bien qu'il soit pas très efficace aux niveaux sanguins habituels obtenus par utilisation des suppléments oral, par ce que

l'ascorbate peut générer des niveaux de sang sur l'ordre de 30 fois ou plus par rapport à ceux habituellement obtenus à partir du suppléments oral, mais il agit efficacement seulement à des concentration élevés de manière efficace sur les niveaux inférieur de peroxy-nitrite (**Kuzkaya et al., 2003 ; Padayatty et al., 2004 ; Duconge et al., 2008 ; Ferroni et al., 2008 ; Pall, 2010**).

Lorsque BH4 est oxydé par le peroxy-nitrite, il est tout d'abord converti en BH3, qui est lui-même instable. Cependant BH3 peut être réduit à BH4 par l'ascorbate et avec des niveaux élevés d'ascorbate, on peut s'attendre à une efficacité moins de BH4 avant qu'il soit converti en d'autres produits d'oxydation de plus hauts niveaux, ainsi avec des hautes doses d'ascorbate, on peut permettre la récupération d'une grande quantité de BH4 qui a été oxydé par le peroxy-nitrite. (**Clément et al., 2001 ; Patel et al., 2002 ; Kuzkaya et al., 2003 ; Chen et al., 2005**).

L'ascorbate agit chimiquement pour réduire la molécule d'oxygène au peroxyde d'hydrogène, ce dernier est connu pour induire l'enzyme GTP cyclohydrolase, limitant le débit enzymatique dans la voie de synthèse BH4 (**Pall, 2010**).

Ces ensembles mécanismes produisent collectivement une justification de l'utilisation de l'ascorbate dans le traitement des maladies multi-systèmes (MCS) (**Rees et al., 1993**).

III.4.1.3. Glutathion

Le BH4 oxydé par le peroxy-nitrite en BH2. BH2 peut être réduite en BH4 par la glutathion et d'autres composés thiol. Par conséquent l'augmentation des niveaux du glutathion peut être utilisée dans la restauration de BH4 disponible. La glutathion a plusieurs d'autres propriétés antioxydantes qui devraient le rendre utile dans le traitement des maladies du cycle NO\ONOO-, il devrait être considéré comme un agent thérapeutique (**Kuzkaya et al., 2003 ; Teitelbaum et al., 2006**).

III.4.2. Vitamine B12 (hydrocobalamine)

La forme hydroxocobalamine de vitamine B12 et la forme aquacobalamine sont des capteurs efficaces d'oxyde nitrique, en abaissant leur effet. Hydrocobalamine a été utilisée pendant plus de 70 ans pour diminuer la fatigue chez les personnes atteintes de fatigue chronique (**Romero et al., 2009 ; Pall, 2010**).

III.4.3. Folate (methyltétrahydrofolate 5MTHF)

Il est connu depuis des années que l'acide folique à haute dose peut réduire une partie de l'oxyde nitrique synthase. Le 5MTHF est un piègeur de peroxy-nitrite de sorte que le mécanisme probable d'action est l'abaissement de peroxy-nitrite et ses produits de dégradation (**Verhaar et al., 1998 ; Hyndman et al., 2002 ; Antoniadis et al., 2006**).

III.4.4. La thérapie de sauna

Sauna est une pièce isolée chauffée utilisée pour le nettoyage et la désintoxication. La thérapie de sauna élimine les produits chimiques de l'environnement qui sont stockés dans les cellules adipeuses en chauffant le corps à mobiliser les produits chimiques par la sueur. La thérapie de

sauna a été rapporté pour être utile dans le traitement de la MCS, FM et SFC\EM, ainsi qu'avec d'autres maladies caractérisées par épuisement de BH4 (Gibson et al., 2003 ; Pall, 2010).

Tableau 4 : Les agents qui abaissent le cycle NO\ONOO (Pall, 2009).

agent	dosage	Mécanisme présumé
Ascorbate	7-50 mg répété	-Agit comme fixateur de peroxy-nitrite -Réduit B à BH4, aidé à rétablir les niveaux de BH4
Thérapie de sauna	Répété	-Induit GTP cyclohydrolase I, conduisant à une augmentation la synthèse de BH4.
Glutathion réductase	150-500 mg par jour	-Réduit le BH2 en BH4 contribuant ainsi à la restauration des niveaux normaux de BH4.
Inosine, ARN, D-ribose	Varie	-Chacun deux a la capacité de produire deux réponses : restauration des nucléotides d'adénine et une augmentation des taux d'acide urique dans le sang, ce dernier abaisse les produits de dégradation de peroxy-nitrite ; le radical NO2 et le radical carbamate.
Tétrahydréméthylfolat (5MTHF) ou précurseurs folique ou l'acide folinique	300 mg par jour pour les 5mthf et des doses plus élevés pour les précurseurs	-Agit comme piègeur de peroxy-nitrite, donc aidé également de restaurer de BH4. -Haute dose de précurseurs Folate ou de l'acide folinique agit pour aider à amasser le 5MTHF.
Tétrahydrobioptérine (BH4) ou précurseur de BH4 bioptérine ou sépiaptérine	Au moins 5 mg oral quotidienne	-Aide de restaurer le BH4. -Agit également comme charognard de peroxy-nitrite.
Le peptide intestinal vasoactif VIP	Par inhalation	-Induit GTP cyclohydrolase pour augmenter la synthèse de BH4.
Flavonoïdes, l'acide éllagique, autre antioxydants phénolique.	oral	-Probablement agit pour piéger le peroxy-nitrite et des produits de dégradation. -Peuvent aussi agir directement pour aider à rétablir BH4.
B12	Par injection pulvérisation nasale Ou par inhalation	Est un capteur efficace d'oxyde nitrique

Conclusion

Comme dit précédemment, le syndrome d'hypersensibilité chimique est une maladie sérieuse, chronique et invalidante, déclenché par l'exposition à des faibles concentrations de diverses substances chimiques. Ces produits chimiques initient un mécanisme biochimique dans le cerveau qui marque l'entrée dans un cercle vicieux : le cycle NO/ONOO.

Les symptômes de l'hypersensibilité chimique peuvent être extrêmement différents, ils peuvent toucher plusieurs organes. Les symptômes les plus fréquents sont : maux de tête fatigue, vertiges, difficultés respiratoires et douleurs musculaires.

Ce syndrome a des traitements symptomatiques et des agents qui abaissent le taux des paramètres qui sont déjà modifiées par cette maladie.

A ce jour, il n'existe pas du traitement pour guérir l'hypersensibilité chimique, la seule solution efficace consiste à supprimer les sources chimiques qui déclenchent les symptômes. Pour cela, il est indispensable d'adapter le milieu de vie ou de travail des malades et faire comprendre à leur entourage l'importance de limiter ou mieux de supprimer les substances chimiques.

A l'avenir, les avancées de recherche permettront peut-être d'identifier les causes et les mécanismes exacts de cette maladie. Les médecins pourront alors venir en aide à un patient MCS voire même lui prescrire un traitement adapté à son cas afin qu'il puisse enfin de retrouver une vie normale.

*Références
bibliographiques*

- Anonyme.** Prévention éducation de la santé. (2010). Les allergies. *Mutuelle du trésor*. 26: 1-4.
- Antelman S.M.** (1994). Time dependent sensitisation in animals: A possible model of multiple Chemical Sensitivity in Humans. *Toxicol Ind Health*. 10:335-341.
- Antoniades C., Shirodaria C., Warrick N.** (2006). 5-MTHF rapidly improves endothelial function and decreases superoxide production in human vessels: effects on vascular endothelial nitric oxide synthase coupling and endothelial nitric oxide synthase availability and endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation*. 114:1193-1201.
- Ashford N., Miller C.** (1998). Chemical Exposures: Low Levels and High Stakes. 2^{ème} édition John Wiley & Sons. New York. Pp: 12-33.
- Bach J.F., Chatenoud L.** (2002). Immunologie : la biologie à la clinique. Médecine/Science Flammarion. Paris. Pp: 1-3.
- Bascom R.** (1992). Multiple chemical sensitivity: A respiratory disorder. *Toxicol Ind Health*. 8:221-8.
- Bell I.R., Baldwin C.M., Fernandez M., Schwartz G.E.** (1999). Neural sensitization model for multiple chemical sensitivity: overview of theory and empirical evidence. *Toxicol Ind Health*. 15:295-304.
- Bell I.R., Miller C.S., Schwartz G.E.** (1992). An olfactory-limbic model of multiple chemical sensitivity syndrome: possible relationships to kindling and affective spectrum disorders. *Biol Psychiatry*. 32:218-242.
- Bell I.R., Schwartz G.E., Baldwin C.M., Hardin E., Klimas N.G., Kline J.P., Patarca R., Song Z.Y.** (1997). Individual differences in neural sensitization and the role of context: illness from low-level environmental chemical exposures. *Environ Health Perspect*. 102 (Suppl 2):457-466.
- Benvaniste J.** (1980). Allergologie : l'hypersensibilité immédiate. Flammarion Médecine science. Pp: 80-92.
- Berard F.** (2010). Hypersensibilité immédiate. Service d'immunologie clinique et allergologie. UFR de médecine. Pp: 30-33
- Bicker U., Schaumann W., Haas V.** (1983). Optimizing the lymphocyte transformation test: whole blood optimum conditions for thymidine incorporation. *Immunopharmacol*. 5 (1-2):1-12.
- Bourbeau J., Brisson C., Allaire S.** (1997). Prevalence of the sick building syndrome symptoms in office workers before and six months and three years after being exposed to a building with an improved ventilation system. *Occup Environ Med*. 54:49-53.
- Bourdeau P., W.S.D.** (1995). L'atopie et les pneumallergènes majeurs chez le chien: Journée parisiennes d'allergologie. Paris. P :5

- Bourdin G., Charpin I., Tillie I., Raheison M.** (2010). Allergie et hypersensibilité allergie respiratoires. 115:1-5.
- Bouta A., Viala A.** (2007). Les pesticides : Toxicologie. 2^{ème} édition. Lavoisier. Pp: 951-993.
- Buffat j., Bonsignour J., Diraison I., Ricordel I., Diraison Y.** (1989). Toxicité des gaz de combat: la reanimation respiratoire préhospitalière . Paris .Arnette . Pp: 67-91.
- Caress S.M., Steinemann A.C.** (2004). Prevalence of multiple chemical sensitivities: a population-based study in the southeastern United States. *Am J Public Health*. 94:746-747.
- Carrier M., Dostie C.** (2007). Traitement de BPCO. *Midecin du Qué bec*. 42:73-76.
- Chen Q., Espey M.G., Krishna M.C., Mitchell J.B., Corpé C.P., Buettner G.R., Shacter E., Levine M.** (2005). Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*. 102:13604-13609.
- Clément M.V., Ramalingam. J., Long L.H., Halliwell B.** (2001). The in vitro cytotoxicity of ascorbate depends on the culture medium used to perform the assay and involves hydrogen peroxide. *Antioxid Redox Signal*. 3:157-163
- Collomb A.** (2008). Hypersensibilité Chimique Multiple. *l'ASEP Association Santé et Environnement Provence*. p:3
- Cullen M.R.** (1987). The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup Med*. 2:655-61.
- Davidoff AL., Fogarty L., Keyl P.M.** (2000). Psychiatric inferences from data on psychological/psychiatric symptoms: multiple chemical sensitivities syndrome. *Arch Environ Med*. 55:163-175.
- Dawson V.L.** (2004). Deadly conversations: nuclear-mitochondrial cross-talk. *J Bioenerg Biomembr*. 36:287-294.
- Delves P.J., Martin S.J., Burton D.R., Roitt I.M.** (2008). L'hypersensibilité: fondements d'immunologie. 7^{ème} éd De Boek. Pp : 336-360.
- Denis C.** (2005). Allergie et hypersensibilité chez l'enfant et l'adulte : aspects épidémiologique, diagnostiques et principes de traitement. *Faculté de médecine de marseille*. 113: 1-23.
- Devillier A.** (1996). La Lettre du Pharmacologue. 10 (6):118-125.
- Didier A.** (2001). Traitement de la rhinite allergique .Allergie et immunologie. XxxII (7):265-270.
- Dolnik V., Liu S.J.** (2005). Allérgie. *Sep Sci*. 28:1994-2000.
- Duconge J., Miranda Massari J.R., Gonzalz M.J., Jackson J.A., Warnok W., Riordan N.H.** (2008). Pharmacokinetics of vitamin C: insights into the oral intravenous administration of ascorbate. *PR Health Sci J*. 27:7-19.

- Efthymiou M.L.** (1996). Toxicité des pyréthrés : toxicité des insecticides. ed Markting. Pp: 1-13.
- Ellis F.R., Nasser S.** (1973). A pilot study of vitamin B12 in the treatment of tiredness. *Br J Nutre.* 30:277-283.
- Falecy M., Chouanière D.** (2007). Affections engendrées par le solvant organique liquide à usage Professionnel. Documents pour le médecin du travail. 110:265-276.
- Fanger M., Hydyard P., Whelain A.** (2001). L'hypersensibilité du système immunitaire : immunologie. éd de boeck. Bruxelles. Pp : 295-303.
- Ferroni F., Maccaglia A., Rietraforte D., Turco L., Minetti M.,** (2008). Phenolic antioxidants and the protection of low density lipoprotein for peroxynitrite: mediated oxidation at physiologie CO2. *J Agric Food Chem.* 52:2866-2874.
- Flabbe j., Kanny G., Beaudouin E.** (2001). Traitements symptomatique des malaies allergique. *Encycl Méd Chir (éditions scientifique et médicales Elsevier SAS. Paris. AKOS).*2-0080:4
- Forder J.P., Tymianski M.** (2009). Postsynaptic mechanisms of excitotoxicity: Involvement of postsynaptic density proteins, radicals, and oxidant molecules. *Neuroscience.* 158 :293-300.
- Frank G.L.U.** (1992). Pesticides : toxicologie données generals procédures d'évaluation organs cibles evaluation du risqué. Masson. Pp : 277-293.
- Gibson P.R., Elsm A.N.M., Ruding L.A.** (2003). Perceived treatment efficacy for conventional and alternative therapies reported by persons with multiple chemical sensitivity. *Environ Health Perspect.* 111 (12):1498-1504.
- Ghosh D., Scheepens A.** (2009). Vascular action of poly phenols. *Mol Nutr Food Res.* 53:322-331.
- Haley R.W., Billecke S.** (1999). Association of low PON1 type Q (type A) arylesterase activity with neurologic symptom complexes in Gulf War veterans. *Toxicol Appl Pharmacol* 157:227-233.
- Halliwell B., Gutteridge J.** (1988). Free radicals and antioxidant protection.mechanismes and significance in toxicology and disease. *hum toxicol.*7:7-13.
- Heuser G.** (2001). Deep Subcortical (Including Limbic) Hypermetabolism in Patients with Chemical Intolerance: Human PET Studies. *Annals of the New York Academy of Sciences.*933:319-322.
- Heuser G., Vojdani A.** (1997). Enhancement of natural killer cell activity and T and B cell fuction by buffered vitamin C in patients exposed to toxic: the rol of protein kinase C immunopharmacol immunotoxicol.19:291-312.
- Huppe M., Müller J., Schulze J., Wernze H., Ohnsorge P.** (2009). Traitement des patients atteints par des toxines lipophiliques . Un essai aléatoire contrôlé . *Activités Nervosa Superior Rediviva.*51:3-4, 133-14.

Hyndman M.E., Verna S., Rosenfeld R.J., Paxcons H.G. (2002). Interaction of 5-methyltetrahydrofolate and tétrahydrobioptérine on endothelial function. *Am J physiol Hearth Circ physiol.* 282(6):2167-172.

Ippoushi K., Takeucki A., Azumak D. (2008). Prevention of peroxy nitrite induced oxidation and nitration reaction by ellagic acid. *Food chem.* 70:170-181.

Kindt T.J., Richard A., Goldspy., Barbara A., Osborne. (2008). L'hypersensibilité : immunologie. Le cours de Janis Kuby avec question de revision .6^{ème} éd. Dunod paris. Pp: 316-319.

Kodama M. (2006). Four problems with the clinical control of interstitial pneumonia ,or chronic fatigue syndrome ,using the megadose vitamin C infusion system with dehydroepiandrosterone,cortisol annex in vivo.20:285-291.

Kouassi E., Revillard J.P., Fournier M., Ayotte P., Roy R., Brousseau P., Hadji L. (2003). Systèmes immunitaire : environnement et santé publique- fondements et pratique. éd de Boeck . Pp 687-698.

Kurimoto T.A.A., Ikeda A., tanaka A. (1982). Purification and identification of horse serum Ig. *Vet.Sci.*44:661-668.

Kuzkaya N., Weissaman N., Harrison D.G., dikalov S. (2003). Interactions of peroxy nitrite,tétrahydrobioptérine, ascorbic acid and thiol: implication for uncoupling of endothelail nitric oxide synthase. *JBiol chem.* 278:22546-22554.

Lacour M., Zunder T., Schmidtke K., Vaith P., Scheidt C. (2005) .Multiple chemical sensitivity syndrome (MCS) suggestions for an extension of the U.S. MCS-case definition. *Int J Hyg Environ Health.* 208:141-151.

Levin A.S., Byers V.S. (1992). Multiple chemical sensitivities: a practicing clinician's point of view- clinical and immunologic research findings. Proceedings of the AOEC Workshop on Multiple Chemical Sensitivity. *Toxicol Ind Health.* 8(4):95-109.

Magnan A. (2012). Les allergies. *Ed fondation recherche médicale.*130:14-20.

Male D. (1999). Immunologie: aide-mémoire illustré. De Boeck. Belin Bruxelles. Pp:104-112.

Mccarty M.F. (2008). Scavenging of peroxy nitrite-derived radicals by flavonoids may support endpihelial NO synthase activity, contributing to the vascular protection associated with high fruit and vegetable in takes.*med hypoth.* 70:170-181.

Mckeown G.E., Baines C.J., Marshall L.M., Jazmaji V., Sokoloff E.R. (2001). Multiple chemical sensitivity: discriminant validity of case definitions. *Arch Environ Health.* 56:406-412.

Meggs W.J. (1999) Mechanisms of allergy and chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health.* 15: 331-338.

Meggs W.J., (1993). Neurogenic inflammation and sensitivity to environmental chemicals. *Environ Health Perspect.*101: 234-8.

- Meyer U.A., Zanger U.** (1997). Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 37:269-296.
- Miller C.S.** (1997). Toxicant-induced loss of tolerance—an emerging theory of disease?. *Environmental Health Perspectives.* 105:445–453.
- Miller C.S.** (2001). The Compelling anomaly of Chemical Intolerance. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 933:1-23.
- Müller K.E.** (2008). Die Bedeutung der Glukuronidierung bei umweltmedizinischen Erkrankungen am Beispiel der UDP-Glukuronosyltransferase 1A1. *Umwelt Medizin Gesellschaft.* 21(4): 295-300.
- Nebert D.W.** (1997). Polymorphisms in drug metabolizing enzymes: what is their clinical relevance and why do they exist?. *Am Hum Genet.* 60:265-271.
- Nemni A., Grimfeld A., Just J.** (2006). Allergie alimentaire chez l'enfant : Décision thérapeutique en médecine général. 31:2-7.
- Orriols R., Costa R., Cubera G., Jacas C., Castell J., Sunyer J.** (2009). Brain dysfunction in multiple chemical sensitivity. *Journal of the neurological sciences.* 287:72-8.
- Padayatty S.J., Sun H., Wang Y., Riordan H.D., Hewitt S.M., Katz A., Wesley R. A., Levine M.** (2004). Vitamin C pharmacokinetics: implication for oral and intravenous use. *Ann Intern Med.* 140:533-537.
- Pale D.** (1998). Immunopathologie : immunologie aide mémoire illustré. Ed de boeck.bruxelle. P: 104.
- Pall M.L.** (2001). Cobalamin used in chronic fatigue syndrome therapy is a nitric oxide scavenger .8(2):39-44.
- Pall M.L.** (2002). NMDA sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide and organic solvents at the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. *FASEB J.* 16:1407-1417.
- Pall M.L.** (2003). Elevated nitric oxide/peroxynitrite theory of multiple chemical sensitivity central role of N-methyl-D-aspartate receptors in the sensitivity mechanism. *Environ Health Perspect.* 111:1461-1464.
- Pall M.L., Anderson J.H.** (2004). The vanilloid receptor as a putative target of diverse chemicals in multiple chemical sensitivity. *Arch Environ Health.* 59:363-372.
- Pall M.L.** (2007). Explaining “Unexplained Illnesses”: Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others. Harrington Park (Haworth) Press. New York. Pp: 12-33
- Pall M.L.** (2009). Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological Questions and Mechanisms. in General and Applied Toxicology, Bryan Ballantyne, Timothy C. Marrs, Tore Syversen, Eds. John Wiley & Sons, London. Pp: 10-25
- Pall M.L.** (2010). High dose therapy with ascorbate, niacin, folate and B12. 25(3):148-156.

- Parham P.** (2003). Les réaction des l'hypersensibilité : le systeme immunitaire.ed de boeck. Bruxelles. Pp: 269-297.
- Patel K.B., Stratford M.R.L., Wardman P.** (2002). Oxidation of tetrahydrobiopterin by biological radicals and scavenging trihydrobiopterin radical by ascorbate. *Free Rad Med.* 32:203-211.
- Peng Y., Pallandre A., Tran N. T., Taverna M.** (2008). Electrophoresis. 29:157-178.
- Pichler W.J.** (2004). Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am.* 24:373-97.
- Plioplys A.V.** (1997). L-carnitine treatment of chronic fatigue. *neuropsychobiology.* 35:39-44.
- Ress D.C., Kelsey H., Richards J.D.** (1993). Acute haemolysis induced by high dose ascorbic acid in glucose6-phosphate dehydrogenase deficiency. *BMJ.* 306:841-842.
- Roitt I., Brostoff D., Male J.** (1997). Immunologie. 4 éditions. M.Y.B.europe. Paris, Bruxelles.Pp :65-74
- Romero M., Jimenez R., Sanchez M.** (2009). Quercetin inhibits vascular superoxide productuio induced by endothelin rol of NADPH oxidase un copled NOS and PKC atherosclerosis . 202:58-67.
- Rudiger G., pezzutto A., Wirth J.G.** (1998). Pharmacologie immunologique :immunologie. éd flamarion. Paris. Pp : 254-262.
- Rufin p.** (2005). La rhinite allergique de l'enfant. *Archives de pédiatrie.* 12 :333-336.
- Saijo Y., Kishi R., Sata F.** (2004). Symptoms in relation to chemicals and dampness: newly built dwellings. *Int Arch Occup Environ Health.* 77:461-470.
- Schmitt C.A., Dirsch V.M.** (2009). Modulation of endothelial nitric oxid by plantderived products . Nitric oxide .21:77-91.
- Sidell F.R., Borak J., Wirth J.G.** (1992). Chimical warfare agent. *Ann Emerg Med.* 21:865-71.
- Sorg B.A.** (1999) .Multiple chemical sensitivity: potential role for neural sensitization. *Crit Rev Neurobiol.* 13(3):283-316.
- Taytard A.** (2007). Traitments dans l'asthme,bronchodilatateur, corticoïdes , antihistamine . immunotherapie specifique. .respir. p:26.
- Teitelbaum J.E., Johnson C., Steyr J.** (2006). The use of D ribose in chronic fatigue and fibromyalgia : a pilot stady. *J Altern complement Med.* 12:857-862.
- Terr A.I.** (1986). Environmental illness: A clinical review of 50 cases. *Arch. Internal Med.* 146:145-149.
- Thomas W.R., Cunningham P.T.** (2001). Hypersensitivity: Immunological. LS John Wiley & Sons, Ltd. Pp:13-35
- Tillie L.** (1996). Les asthmes allergiques. *La revue du praticien.* 46:949-954.

- Verhaar M.C., Wever R.M., Kastelein J.J., van Dam T., Koomans H.A., Rabelink T.J.** (1998). 5-methyltetrahydrofolate, the active form of folic acid, restores endothelial function in familial hypercholesterolemia. *Circulation. Jan.* 97(3):237–241.
- Vita J.A.** (2005). Polyphenols and cardiovascular disease :effects on endothelial and platelet function. *AmJ Clin Nutr.* 81:292-297.
- Weber M., Shlager S.** (2006). Traitement dermatologique . Steroides topique. 6:341-348.
- Wells P.W.** (1981). Equine immunology :an introduction review .*equine vet.* 13: 28- 222.

Thème

L'hypersensibilité chimique : traitement naturel et médicamenteux

Noms et Prénoms des étudiantes :
DJELLIL RADIA
BOUMASHEL AMINA

Date de soutenance :
19/06/2013

Résumé

Le syndrome d'hypersensibilité chimique(MCS) est le terme le plus couramment utilisé pour décrire un ensemble de symptômes complexes liés à l'exposition aux produits chimiques, les symptômes ressentis par les individus sont variés et impliquent de multiples systèmes organiques. De nombreuses modes d'action ont été avancées pour la MCS, il s'agit notamment à des changements immunologiques, inflammation de voie respiratoire, la sensibilisation limbique et l'activité des récepteurs. Plusieurs tentatives ont été faite pour établir des critères diagnostiques de ce trouble, le diagnostic de la MCS est basé souvent sur les symptômes rapportés et des histoires d'exposition aux produits chimiques. Il n'existe aucun traitement standard pour la MCS, les traitements actuels ont plaidé pour la MCS, incluent des changements alimentaires, des suppléments nutritionnels, les techniques de désintoxication et de désensibilisation.

Les mots clé : hypersensibilité chimique, symptôme, mode d'action, diagnostique, traitement, produit chimique,

Abstract

Multiple chemical sensitivity (MCS) is the term most commonly used to describe a state with such a complex set of symptoms associated with exposure to low level chemical, the symptoms experienced by individuals are divers and involve multiple organ systems . Many mode of action have been proposed for the MCS, these include immunological changes, inflammation of the respiratory tract the limbic awareness and receptor activity. Several attempts have been made to establish diagnostic criteria, for these resorder the diagnosis of MCS is often based on reported symptoms and histories of exposures to chemicals, there is no a standard treatment called for the MCS, a current treatments called for the MCS include dietary changes, nutritional supplements, the detoxification techniques and desensitization.

Key words: sensitivity chimical, symptoms, mode of action, diagnostic, traitment, low level chemical

المخلص

متلازمة الحساسية الكيميائية هو المصطلح الأكثر استخداما لوصف مجموعة من الأعراض المعقدة الناجمة عن التعرض للمواد الكيميائية. هذه الأعراض متنوعة وتشمل أنظمة متعددة. تم اقتراح العديد من تفاعلات متلازمة الحساسية الكيميائية وتشمل تغيرات مناعية التهاب في الجهاز التنفسي، ونشاط مستقبلات الوعي. عدة محاولات بدلت لوضع معايير لتشخيص هذا الخلل، و غالبا ما يعتمد تشخيص هذا المرض على الأعراض المتحصل عليها منذ التعرض للمواد الكيميائية. لا يوجد علاج محدد لمتلازمة الحساسية، فالعلاجات الحالية قياسية بالنسبة لهذا المرض وتشمل تغيرات و مكملات غذائية، تقنيات إزالة السموم والحساسية.

الكلمات المفتاحية

الحساسية الكيميائية، الأعراض، التفاعل، تشخيص، المواد الكيميائية، العلاج.