

PRINCIPE DE PRECAUTION

Le principe de précaution a pour but d'anticiper les dangers liés à l'emploi d'une nouvelle technologie.

PRINCIPE DE PRECAUTION

Lorsque des éléments suffisamment étayés suggèrent qu'une activité est sérieusement soupçonnée de pouvoir causer des dommages irréversibles à l'environnement ou à la santé, des mesures doivent être prises, même si la preuve scientifique ultime ou le lien causal n'est pas encore formellement établi avec certitude.

PRINCIPE DE PRECAUTION

Article 5 de la Charte de l'Environnement

Lorsque la réalisation d'un dommage, bien qu'incertaine en l'état des connaissances scientifiques, pourrait affecter de manière **grave et irréversible** l'environnement, les autorités publiques veillent, par application du principe de précaution, et dans leur domaine d'attribution, à la mise en œuvre des procédures d'évaluation des risques et à l'adoption **de mesures provisoires et proportionnées** afin de parer à la réalisation d'un dommage.

APPEL DE PARIS

(7 mai 2004)

Article 1: Le développement de nombreuses maladies actuelles est consécutif à la dégradation de l'environnement

Article 2: La pollution chimique constitue une menace grave pour l'enfant et pour la survie de l'Homme

Article 3: Notre santé, celle de nos enfants et celle des générations futures étant en péril, c'est l'espèce humaine qui est elle-même en danger

APPEL DE PARIS

(7 mai 2004)

La pollution chimique sous toutes ses formes est devenue l'une des causes des fléaux humains actuels tels que :

- Cancers
- Maladies respiratoires en particulier l'asthme
- Malformations congénitales
- Maladies dégénératives du système nerveux central

APPEL DE PARIS

(7 mai 2004)

Certaines substances sont immunotoxiques, induisant des déficits immunitaires, en particulier chez l'enfant.

Ces déficits sont générateurs d'infections, en particulier virales.

VRAIS ET FAUX PROBLEMES

- CHIMIE ET CANCERS

Number of cancer cases and proportions attributed to various different factors in France in year 2000 (1)

<i>Risk factors</i>	Both Sexes	
	<i>Number</i>	<i>% of all cancers</i>
Tobacco	50 562	18.2
Alcohol	22 705	8.2
Infectious agents	9 077	3.3
Obesity and overweight	6 219	2.2
Physical inactivity	5 838	2.1

Number of cancer cases and proportions attributed to various different factors in France in year 2000 (2)

<i>Risk factors</i>	Both Sexes	
	<i>Number</i>	<i>% of all cancers</i>
Ultraviolet light	5 614	2.0
HT-OC	5 159	1.9
Occupation	3 209	1.2
Reproductive factors	2 038	0.7
Pollutants	1 416	0.5

§ Change in reproductive factor between 1980 and 2000

Relative risks associated with the analysis of occupational exposures (1)

<i>Exposure</i>	Prevalence of lifetime exposure		Cancer	RR
	<i>Men</i>	<i>Women</i>		
Asbestos	9.1		Mesothelioma	*
			Lung cancer	1.48
Polycyclic Aromatic Hydrocarbon, combustion fumes, tar and pitch	4.38	0.31	Lung cancer	1.37
			Laryngeal cancer	1.38
			Bladder cancer	1.40

* AF calculated directly, see text

§ estimated for the present work, on the basis of the review quoted in reference

* (x1,000) Number of thousand workers in France among 20,753,000 active workers for men and 22,608,000 for women

§ for women we used the ratio of number of lung cancer to mesothelioma from men, see text

Relative risks associated with the analysis of occupational exposures (2)

<i>Exposure</i>	Prevalence of lifetime exposure		Cancer	RR
	<i>Men</i>	<i>Women</i>		
Chromium VI	0.61	0.12	Lung cancer	3.10
			Sinonasal cancer	5.18
Painters	2.00	¥	Lung cancer	1.29
Nickel	0.33	0.31	Lung cancer	1.80
			Sinonasal cancer	2.09

§ estimated for the present work, on the basis of the review quoted in reference

§ for women we used the ratio of number of lung cancer to mesothelioma from men, see text

¥ Data on prevalence of exposure not available, assumed to be zero

Relative risks associated with the analysis of occupational exposures (3)

<i>Exposure</i>	Prevalence of lifetime exposure		Cancer	RR
	<i>Men</i>	<i>Women</i>		
Benzene	0.88	0.07	Leukemia	3.30
Aromatic amines	0.32	0.17	Bladder cancer	1.60
Cadmium	0.12	0.03	Lung cancer	1.17

§ estimated for the present work, on the basis of the review quoted in reference

§ for women we used the ratio of number of lung cancer to mesothelioma from men, see text

More than 40% of cases of cancer cannot be explained by a known risk factor

ETIOLOGY OF CANCER

Genetic Predisposition

Environement

Chance

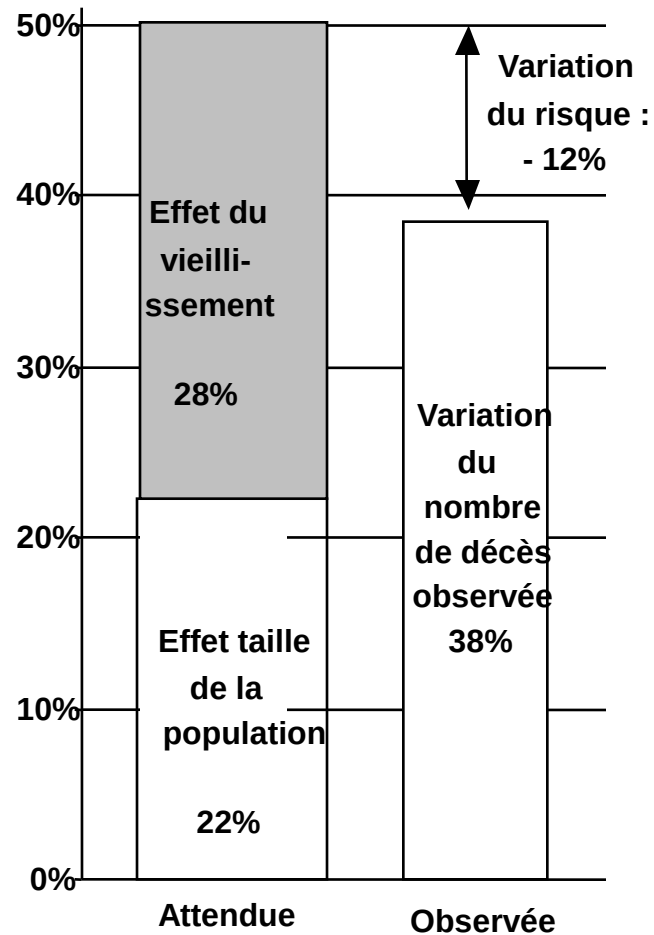
Epigenetics

Nombre de décès par cancer en France en 1960 et en 2002 avec application des taux de mortalité en 1960 sur la population de 2002*

		Hommes	Femmes	Total
Nombre de décès en 1968	(1)	58 857	46 826	105 683
Nombre de décès en 2002	(2)	87 843	58 577	146 420
Variation du nombre de décès en %	(3)=[(2)-(1)]/(1)	49%	25%	38,5%
Taux brut en 1968 p.100 000	(4)	242,1	182,9	211,7
Taux brut en 2002 p. 100 000	(5)	303,9	191,5	246,1

*Données mortalité France (Jougla et coll. 2005) et données démographiques actualisées sur le recensement de 1999

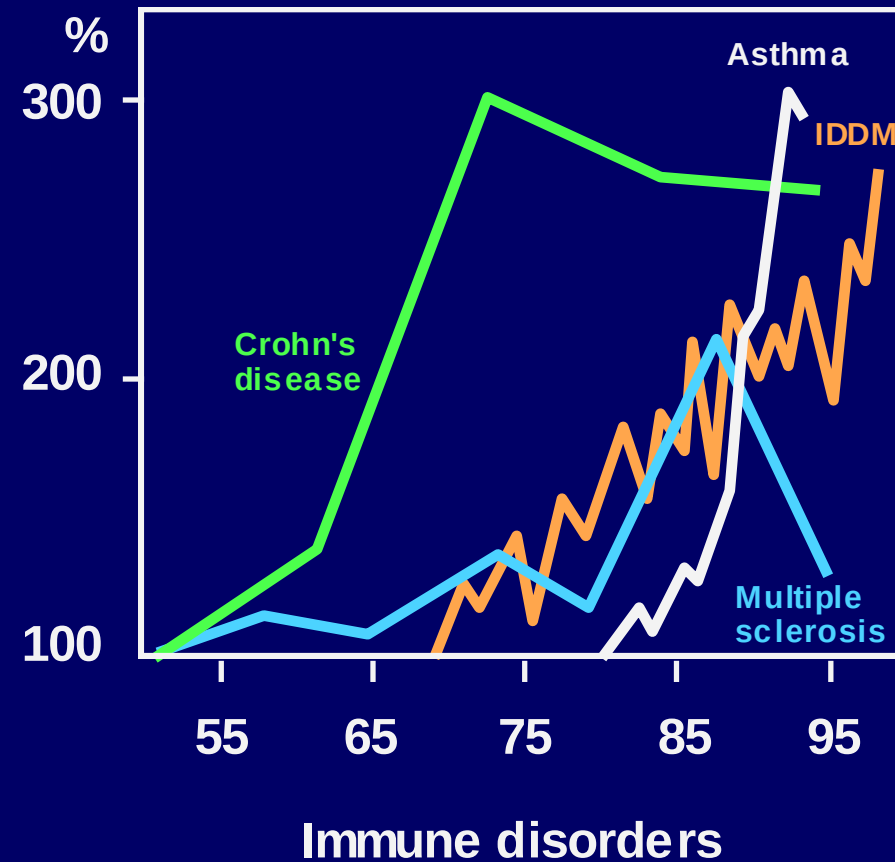
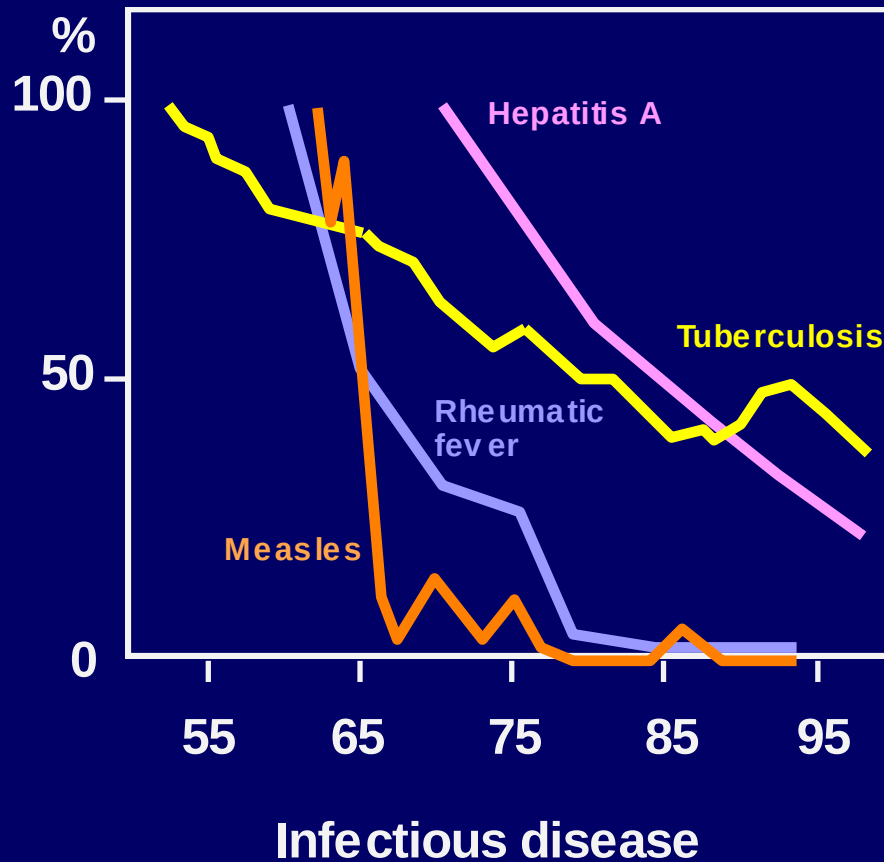
Variation du nombre de décès par cancer entre 1968 et 2002



L'AFFIRMATION GRATUITE

- **ASTHME ET POLLUTION**

Incidence of prototype infectious disease and immune disorders over 4 decades



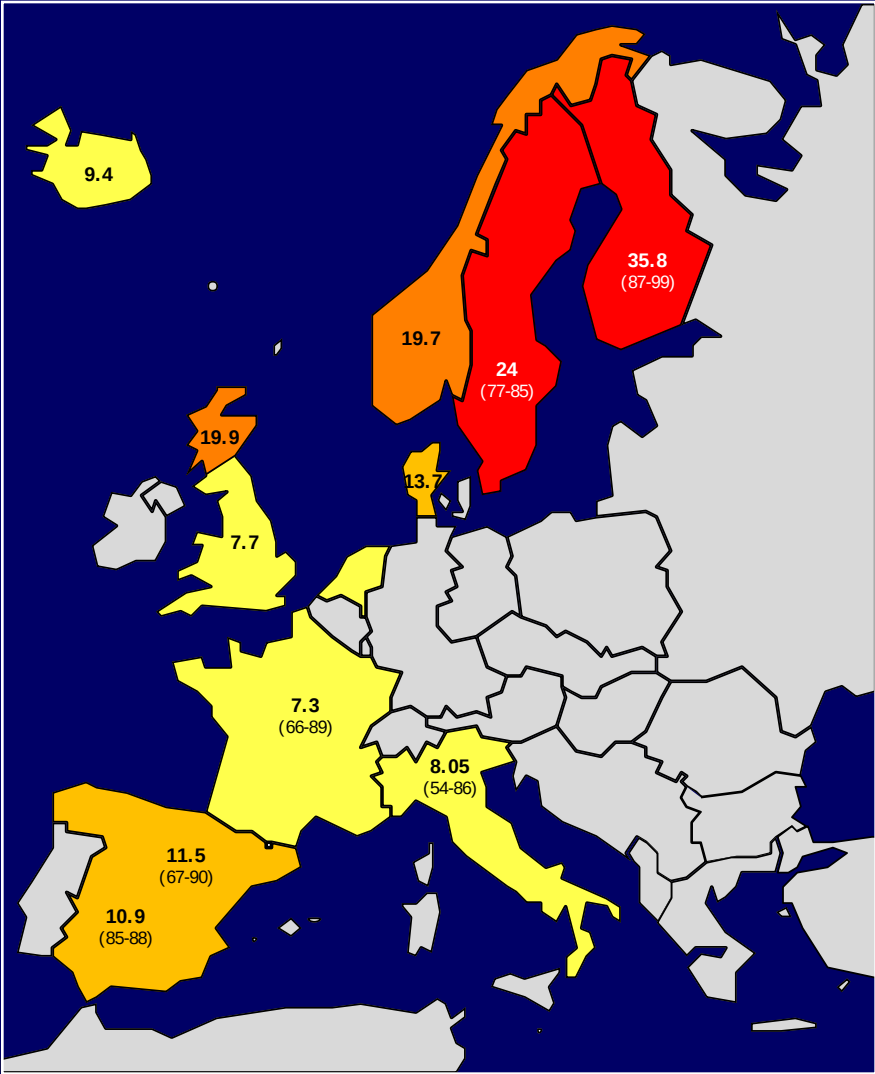
PREVALENCE OF ASTHMA AND ATOPY IN TWO AREAS OF WEST AND EAST GERMANY

	West	East
• ATOPIC SENSITIZATION	36.7%	18.2%
	OR 2.6	
	<u>p<0.0001</u>	
• CURRENT ASTHMA AND HAY FEVER	5.9%	3.9%
	8.6%	2.7%
	OR 1.5 p<0.0001	
	OR 3.4 p<0.0001	

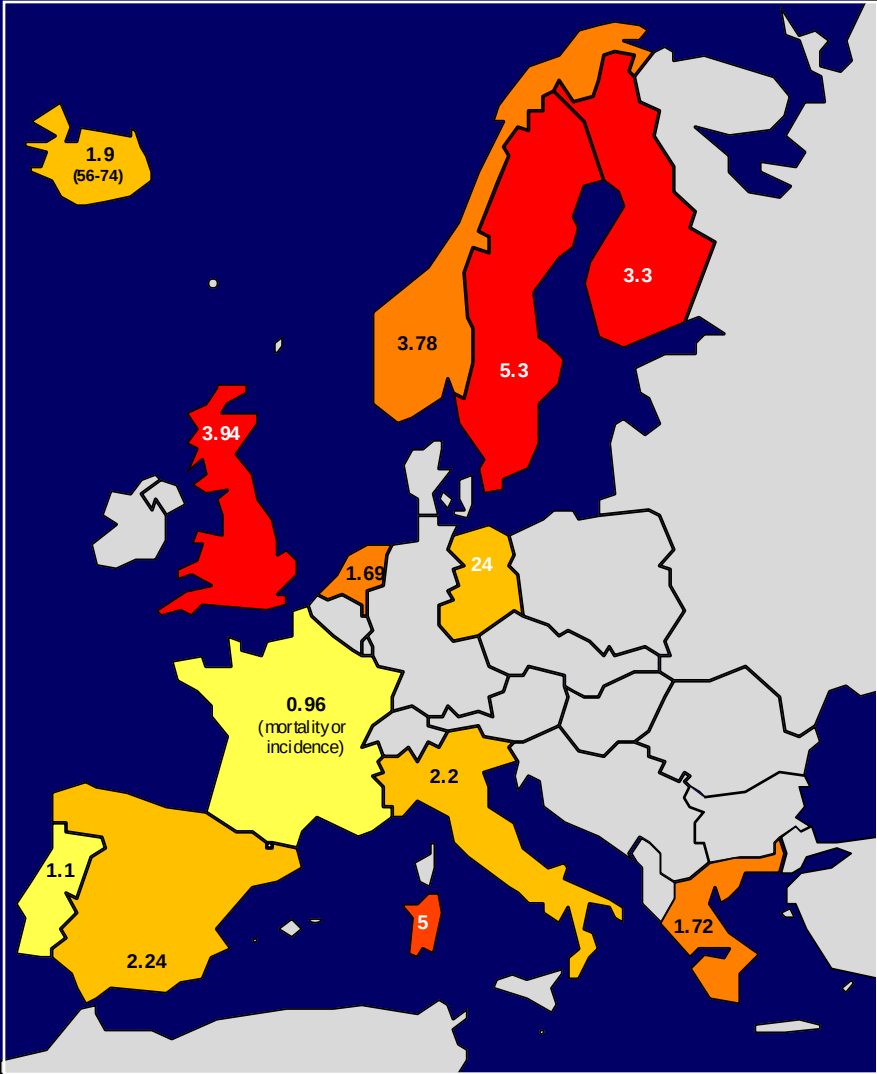
N=5.030 West

N=2.623 East

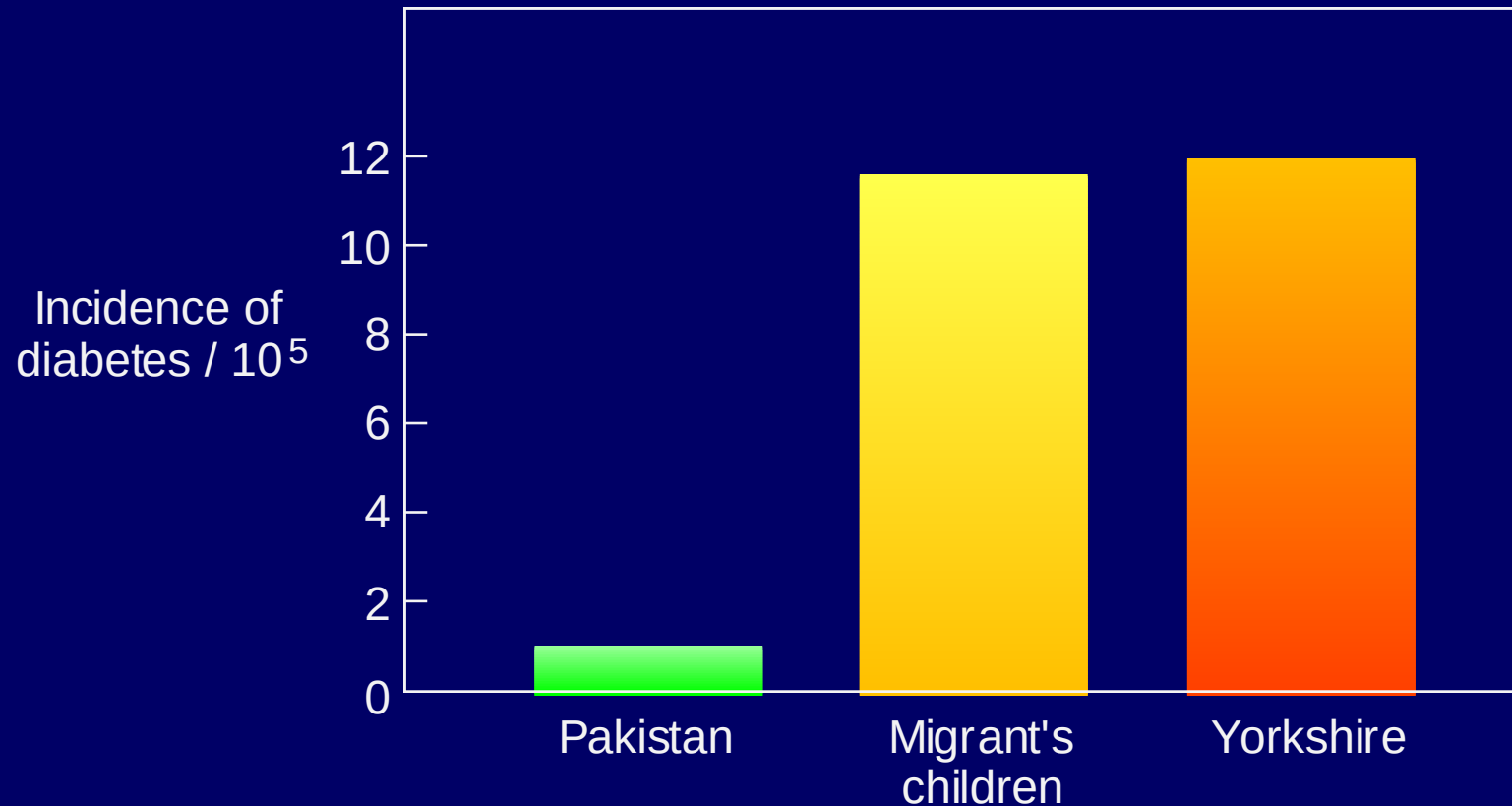
Incidence of IDDM (per 100,000)



Incidence of multiple sclerosis (per 100,000)

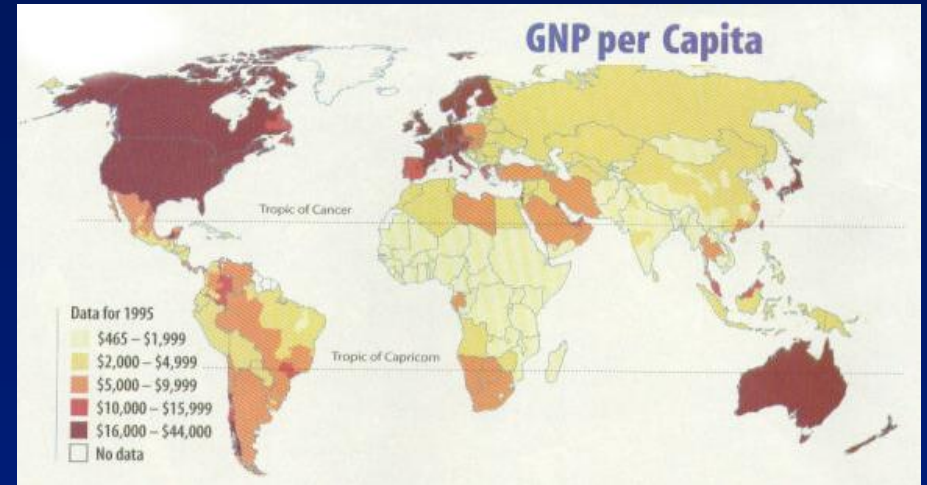
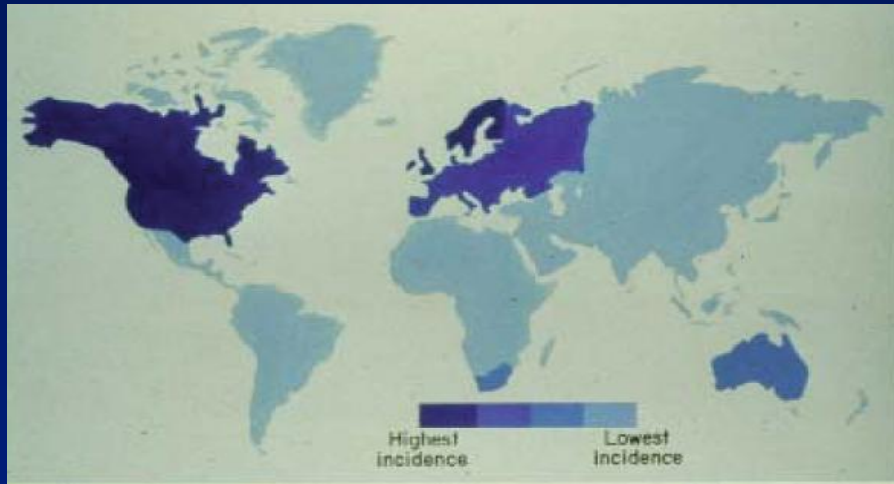


IDDM incidence in children of migrants from Pakistan to Yorkshire

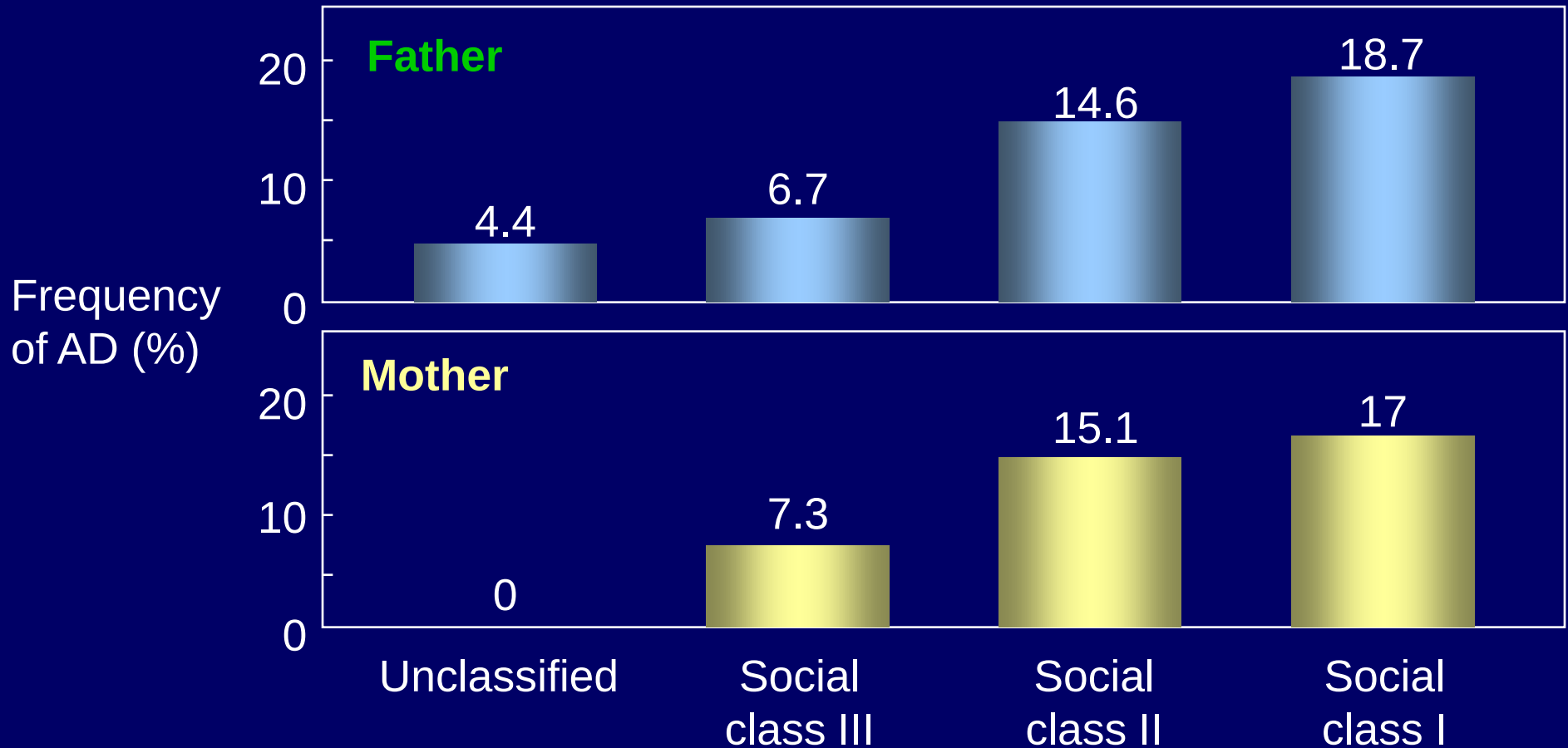


Staines A. (1997) and Bodansky H.J. (1992)

IBD & Industrialization and urbanization



Correlation between incidence of AD and parents' social level



Werner et al., 2002

AGE OF ENTRY TO DAY NURSERY AND ALLERGY IN LATER CHILDHOOD (skin-prick tests, allergen-specific IgE)

	Odd's ratio
6-11 months	1
12-23 months	1.99
>= 24 months	2.72

P <0.05 669 children in small families

FACTORS CONTRIBUTING TO THE APPEARANCE OF INFECTIONS

Sources of pathogenic agents

- drinking water
- food (cold storage)
- climate
- housing conditions
- hygiene (worms....)

Anti-infectious defense

- nutrition
- antibiotics
- vaccination

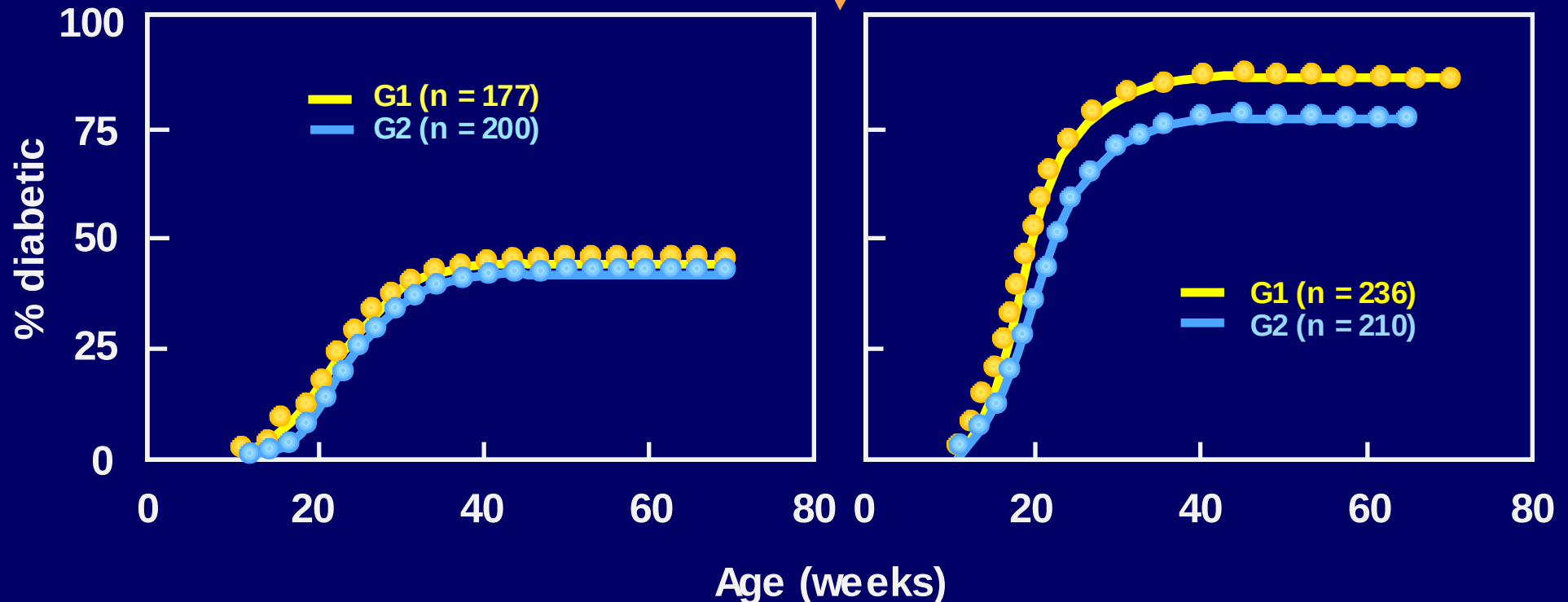
CAUSAL RELATIONSHIP

- ANIMAL MODELS
- CLINICAL TRIALS
(THERAPEUTIC PROOF OF PRINCIPALE)



Effect of infections on diabetes incidence in female NOD mice

Decontamination
(isolation)



PREVENTION OF IDDM IN NOD MICE BY INFECTIOUS AGENTS

Bacteria

streptococci

salmonella

mycobacteria (CFA, BCG, ...)

Viruses

LCMV

MHV

LDHV

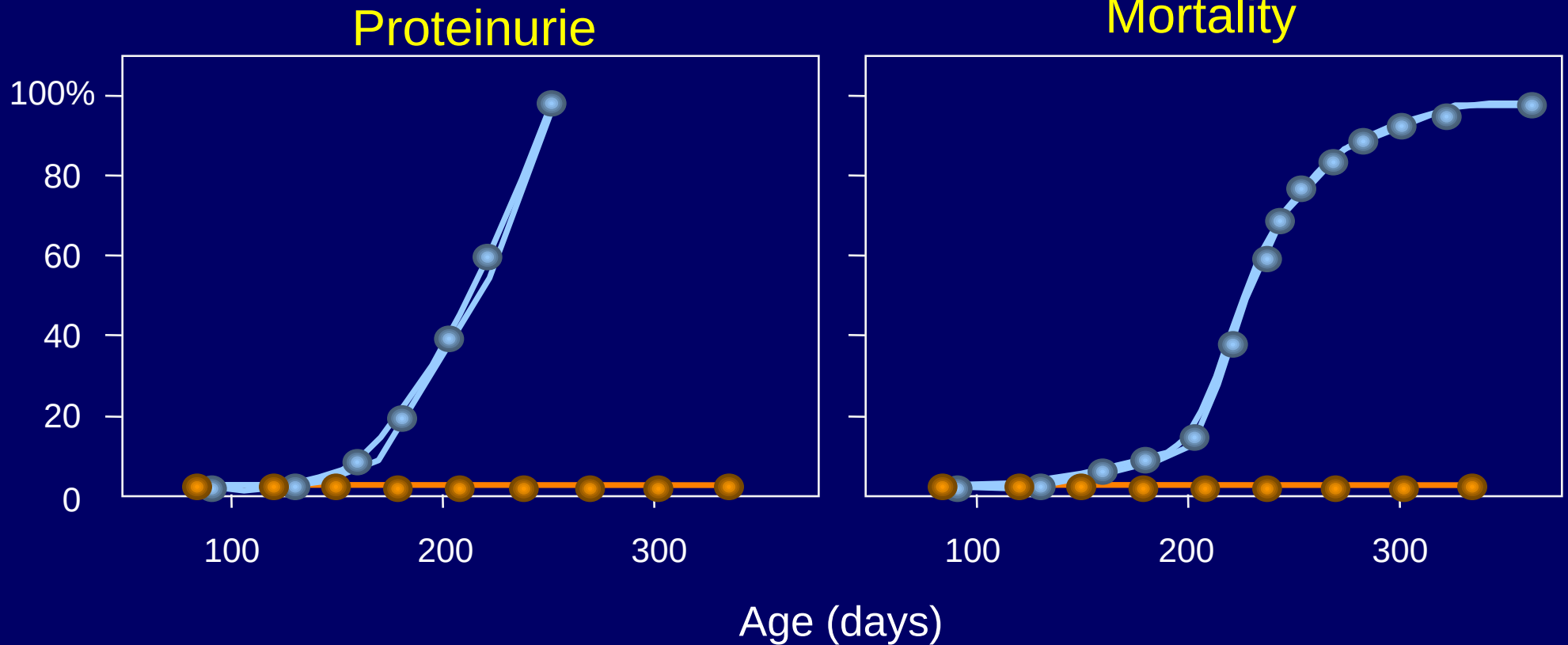
Parasites

schistosoma

oxyures

Effect of malaria in B / W mice

- Controls
- Mice infected



B. M. Greenwood et al, 1970

LES DIVERS ASPECTS DE LA DESINFORMATION SCIENTIFIQUE

- **LES RADIOFREQUENCES**
- **SANTE ET OGM**

RISQUES SANITAIRES DES RADIOFREQUENCES

- **EFFETS DES RADICAUX LIBRES**
- **GENOTOXICITE ET METAGENICITE**
- **APOPTOSE DES CELLULES CEREBRALES**
- **EFFETS CARCINOGENES**
- **INDUCTION DE DEFICITS IMMUNITAIRES**
- **SECRETION DE MELATONINE**

BIENFAITS DES OGM POUR LA SANTE

- 1. Amélioration des rendements agricoles**
- 2. Correction de déficits nutritionnels (vitamine A)**
- 3. Médicaments et vaccins**
- 4. Réduction de l'utilisation des herbicides et des pesticides**



Gold fever. GR2 (*left*) contains more than 20 times more pro-vitamin A than GR1 (*top right*). Ordinary rice (*bottom right*) contains none.

Interprétation de l'absence d'effets secondaires rapportée chez plusieurs centaines de millions d'individus ayant ingéré des OGM

- L'absence de preuve n'est pas la preuve de l'absence
- Le concept de pharmacovigilance

RECHERCHE D'EFFETS SECONDAIRES « IMPREVISIBLES »

- **Suivi des populations ayant consommé l'OGM**
- **Toxicologie (problème des différences d'espèces)**

DEVENIR DES MOLECULES ANTIGENIQUES DANS LE TUBE DIGESTIF APRES INGESTION

- 1. Destruction à pH acide et/ou sous l'action d'enzymes digestives**
- 2. Tolérance (tolérance orale)**
- 3. Allergies alimentaires**

NEO ALLERGENES

- Synthèse chimique
- Génie génétique (ADN recombinant)
- Hybridation génétique conventionnelle
- * À distinguer des antigènes nouvellement rencontrés, par exemple au cours d'un voyage lointain

REACTIONS CROISEES OGM/ALLERGENE

- Recherche d'homologies
- Déterminants antigéniques

séquentiels (cellules T)

conformationels (anticorps)

LA FORCE DE LA RUMEUR

- VACCINS ET MALADIES AUTO-IMMUNES

IMPACT DE LA VACCINATION SUR LA MORTALITE PAR MALADIE INFECTIEUSE – DONNEES FRANCAISES

	Mortalité annuelle (par million)	
	Avant 1950 ¹	Après 1990 ²
Diphtérie	50 – 100	0
Tétanos	20 – 50	0,25 – 0,50
Poliomyélite	5 – 10	0
Tuberculose	300 – 1 000	13
Coqueluche	20 – 50	0,10

¹ Vallin et Mesle, 1988 ² RNSP, 1997

INSUFFISANCES ACTUELLES DES VACCINS

Vaccins manquants

SIDA, Parasites, EBV, RAA...

Efficacité partielle

- . globale**
- . sur certains terrains**

PRINCIPAUX MECANISMES DES EFFETS SECONDAIRES DES VACCINS

1. Maladie infectieuse

2. Mimétisme antigénique

3. Effets pro-inflammatoires de l'adjuvant

MIMICRY BETWEEN GAD65 AND A COXSACKIE VIRUS PROTEIN

(Human GAD65 247 - 280)

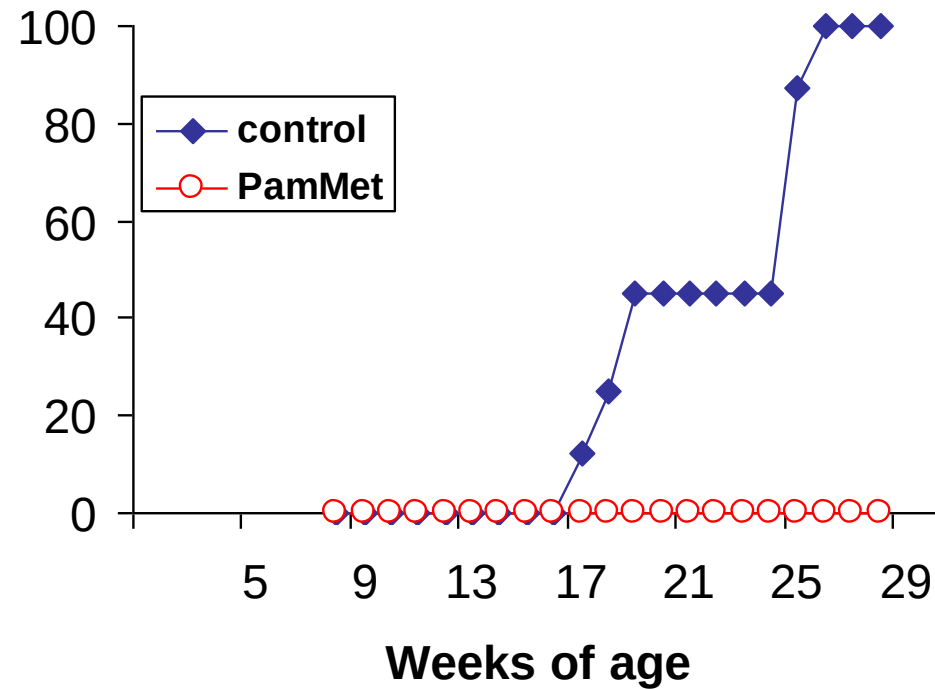
....NMYAMMIARFKMFPEVKEKGMAALPRLIAFTSEHSF..

| | | | |

K PEVKEK

(Coxsackie B4 P2C)

Effect of PamMet treatment on the incidence of diabetes in NOD mice



CRITERES DE CAUSALITE

1. Reproductibilité
2. Force
3. Spécificité
4. Relation temporelle
5. Plausibilité biologique

(GACVS, OMS)

EFFETS SECONDAIRES AVERES

- 1. Encéphalite et vaccin anti-rabique (cerveau de lapin)**
- 2. Bécégites généralisées**
- 3. Paralysie faciale et vaccin anti-grippal nasal**
- 4. Encéphalite et vaccin anti-rougeole**

EFFETS SECONDAIRES EVOQUES MAIS NON PROUVES

1. Vaccin anti-HBV et sclérose en plaques
2. Thiomérosal (Hg) et leucémies aiguës lymphoblastiques
3.
 - Vaccins anti-coqueluche
 - Vaccins anti- oreillons/rubéole/rougeole et autisme
4. Vaccins anti-rotavirus et invaginations intestinales
5. BCG et diabète
6. Hydroxyde d'aluminium et myofasciite à macrophages
7. Syndrome de Guillain-Barré et vaccin anti-grippal (Swine)

HOMOLOGIE DE SEQUENCE D'ACIDES AMINEES ENTRE LA PROTEINE HBs ET LA PROTEINE BASIQUE DE LA MYELINE

	66	75
MBP	Thr-Thr-His-Tyr-Gly-Ser-Leu-Pro-Gln-Lys	
	589	598
HBVP	Ile-Gly-Cys-Tyr-Gly-Ser-Leu-Pro-Gln-Glu	

RELATIVE RISK OF MULTIPLE SCLEROSIS ACCORDING TO VACCINATION STATUS WHEN ANALYSIS INCLUDED ALL STUDY WOMEN*

Vaccination status	Women with multiple sclerosis (N=190)	Healthy controls (N=534)	Relative risk (95% CI)	
	No. (%)		Matched	Multivariate
Not vaccinated or vaccinated after index date	158 (83.2)	450 (84.3)		
Vaccinated > 2 yr before index date	23 (12.1)	54 (10.1)		
Vaccinated ≤ 2 yr before index date	9 (4.7)	30 (5.6)	0.7	0.7
Vaccinated at any time before index date	32 (16.8)	84 (15.7)	0.9 (0.5-1.6)	0.8 (0.5-1.5)

*A. Ascherio et al., 2001

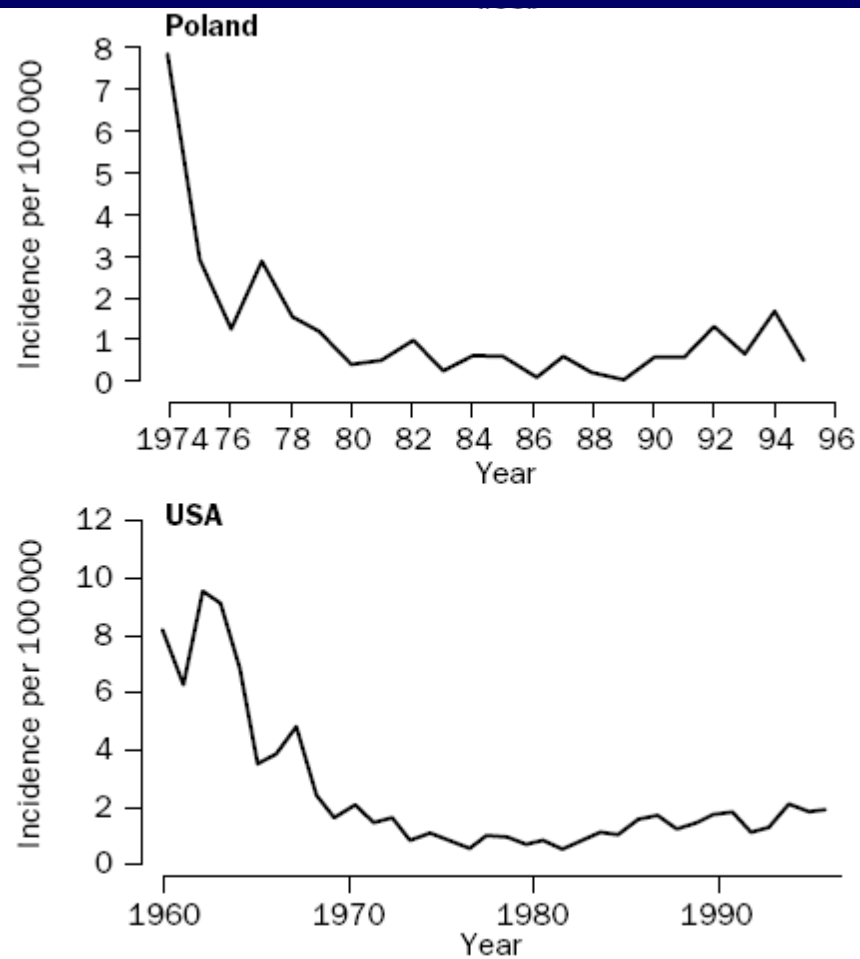
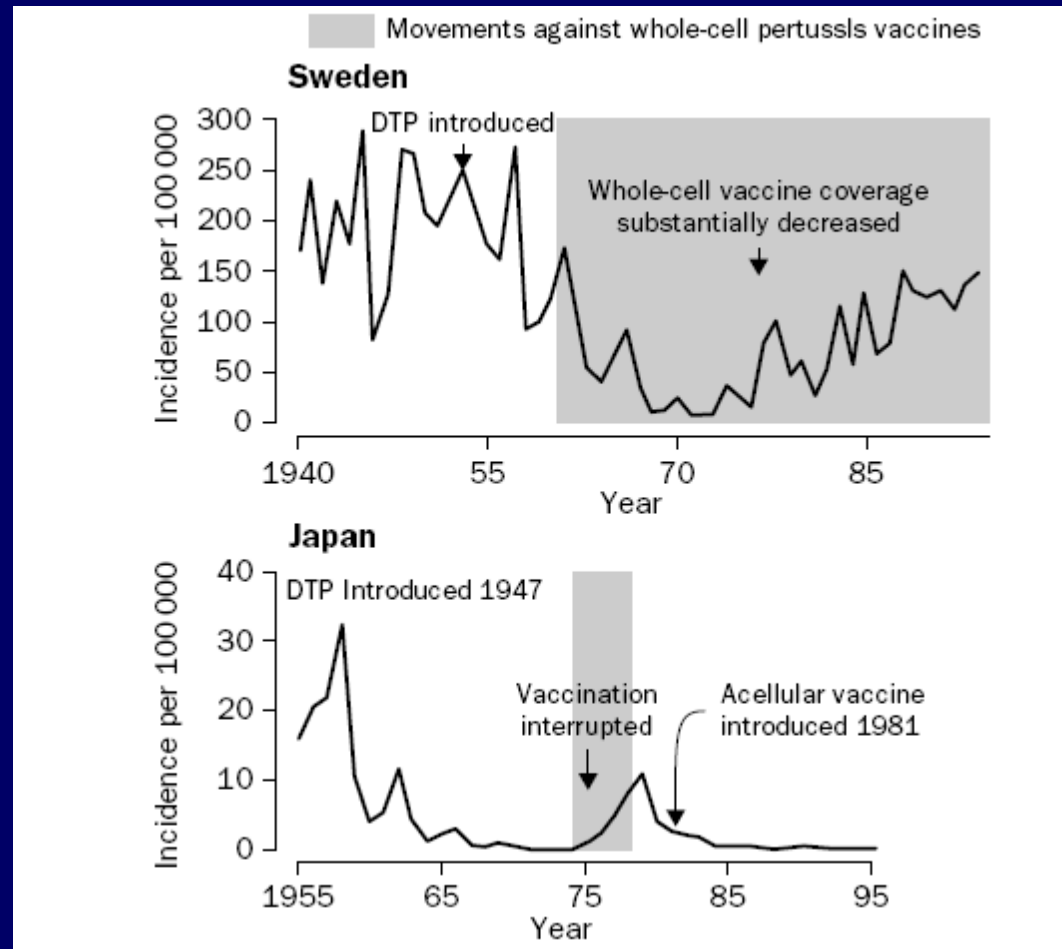


Figure 1: Incidence of pertussis in countries with sustained use of whole-cell vaccines



Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood



Yann Mikaeloff, MD,
PhD
Guillaume Caridade, MSc
Samy Suissa, PhD
Marc Tardieu, MD, PhD

Address correspondence and
reprint requests to Dr. Yann
Mikaeloff, Service de Neurologie
Pédiatrique, CHU Bicêtre,
Assistance Publique-Hôpitaux de
Paris, 78 Avenue du Général
Leclerc, 94275 Le Kremlin-
Bicêtre Cedex, France
yann.mikaeloff@bct.aphp.fr

ABSTRACT

Background: The risk of CNS inflammatory demyelination associated with hepatitis B (HB) vaccine is debated, with studies reporting conflicting findings.

Methods: We conducted a population-based case-control study where the cases were children with a first episode of acute CNS inflammatory demyelination in France (1994–2003). Each case was matched on age, sex, and geographic location to up to 12 controls, randomly selected from the general population. Information on vaccinations was confirmed by a copy of the vaccination certificate. The odds ratios (ORs) of CNS inflammatory demyelination associated with HB vaccination were estimated using conditional logistic regression.

Results: The rates of HB vaccination in the 3 years before the index date were 24.4% for the 349 cases and 27.3% for their 2,941 matched controls. HB vaccination within this period was not associated with an increase in the rate of CNS inflammatory demyelination (adjusted OR, 0.74; 0.54–1.02), neither >3 years nor as a function of the number of injections or brand type. When the analysis was restricted to subjects compliant with vaccination, HB vaccine exposure >3 years before index date was associated with an increased trend (1.50; 0.93–2.43), essentially from the Engerix B vaccine (1.74; 1.03–2.95). The OR was particularly elevated for this brand in patients with confirmed multiple sclerosis (2.77; 1.23–6.24).

Conclusions: Hepatitis B vaccination does not generally increase the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. However, the Engerix B vaccine appears to increase this risk, particularly for confirmed multiple sclerosis, in the longer term. Our results require confirmation in future studies.



Santé

Vaccin contre l'hépatite B : risque non nul chez l'enfant

LE FIGARO

Vaccin de l'hépatite B : des experts rassurants

LE HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE

1. CONSIDERE

- que cette nouvelle publication n'apporte aucun élément scientifiquement fondé en faveur d'un lien entre la vaccination contre l'hépatite B du sous-groupe visé et la survenue d'atteinte démyélinisante du système nerveux central
- que l'hépatite B reste un problème de santé publique en France

LE HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE

2. RECOMMANDE :

- le maintien de la politique vaccinale vis-à-vis de l'hépatite B chez l'enfant, telle qu'elle est définie dans le calendrier vaccinal
- le renforcement de la mise en œuvre de cette politique, compte tenu des faibles couvertures vaccinales actuelles

PUTATIVE RELATIONSHIP BETWEEN INFECTIOUS DISEASES AND GUILLAIN-BARRE SYNDROME

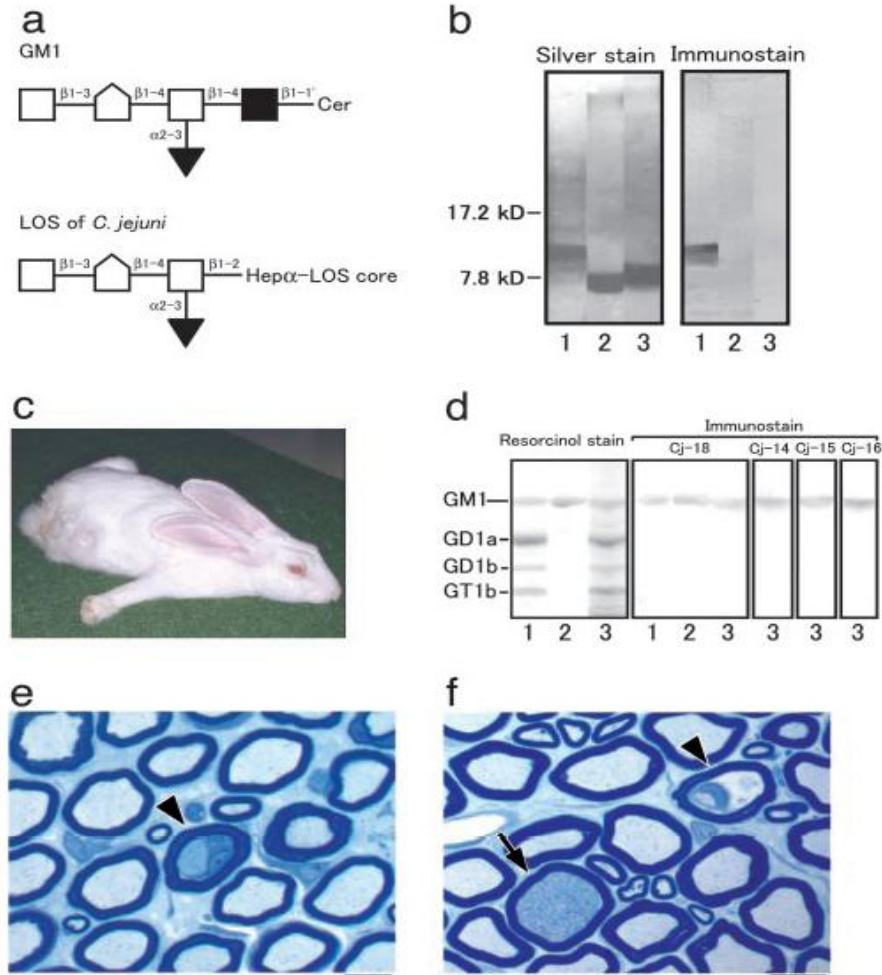
- *Campylobacter jejuni*
- Epstein-Barr virus
- Cytomegalovirus
- human immunodeficiency virus
- Mycoplasma
- Shigella and clostridium

ANTIGEN MIMICRY AND GUILLAIN-BARRE SYNDROME

Gal β 1-3GalNAc β 1-4(NeuAc α 2-3)Gal β 1-
Lipooligosaccharide derived from
Campylobacter jejuni

Human GM1 ganglioside
In human peripheral nerves

(N. Yuki et al, PNAS 2004, 101, 31)



Induction of Guillain-Barré syndrome by immunization against a *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide

Yuki et al, PNAS 2004

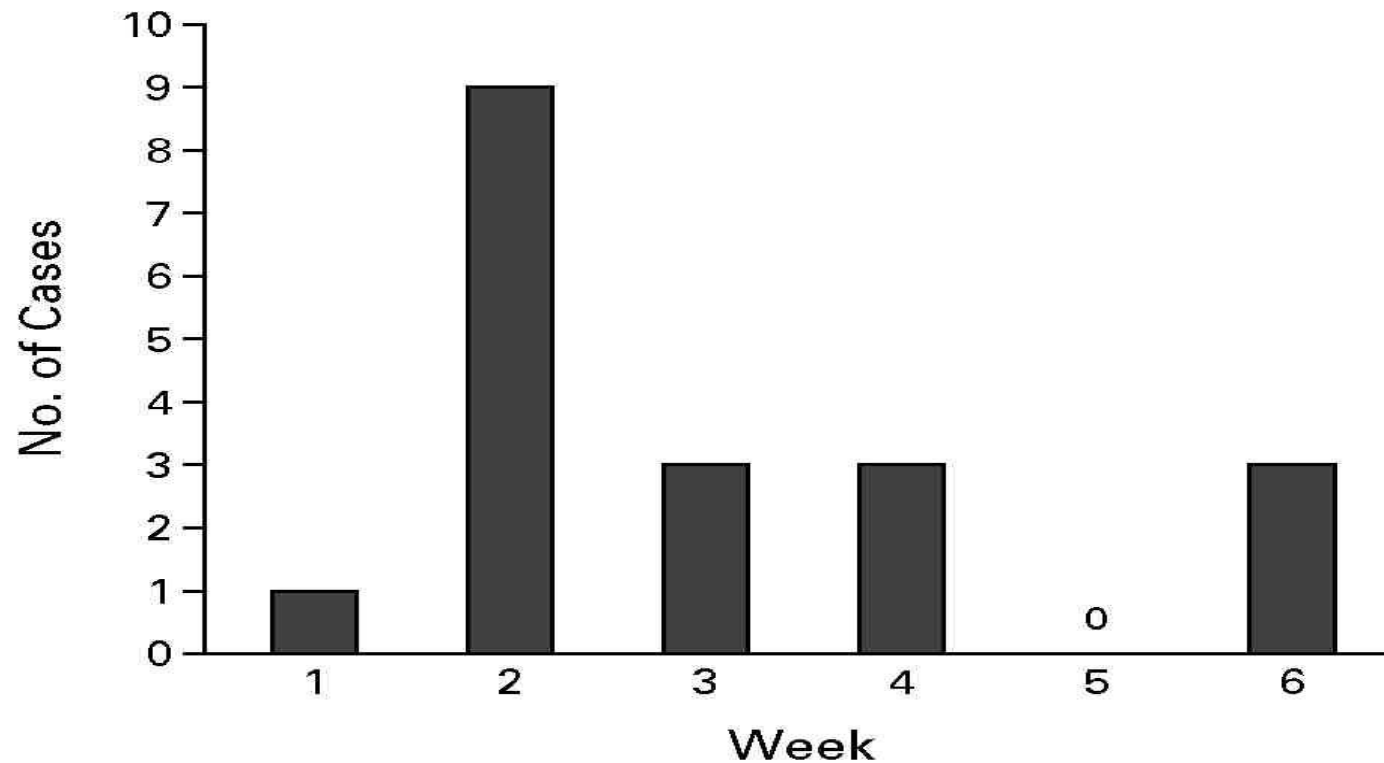


Figure 2. Distribution of Vaccine-Associated Cases of Guillain-Barré Syndrome in the Six Weeks after Influenza Vaccination.

Tamar Lasky and all., NEJM, Dec17, 1998, vol. 339 (25), 1797-1802

No association between immunization and Guillain-Barré Syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000

**Richard. A Hughes, Judith Charlton, Radoslave
Latinovic, Martin C. Gulliford**

Arch Intern Med; vol. 166, June 26, 2006

In the final analysis, it is fair to say that influenza vaccines over the past 30 years or more have carried a minimal risk of inducing the Guillain-Barré syndrome.

Editorial A. Ropper, M. Victor, NEJM, Dec. 1998, Vol. 339 (25): 1845-1846

The same is probably true for the administration of other vaccines that have been followed by sporadic cases of the Guillain-Barré syndrome: tetanus toxoid, bacille Calmette-Guérin, rabies, smallpox, mumps, rubella, poliovirus and hepatitis B vaccines

Editorial A. Ropper, M. Victor, NEJM, Dec. 1998, Vol. 339 (25): 1845-1846