

5th Paris Appeal Congress, 18th of May, 2015
Royal Academy of Medicine, Belgium

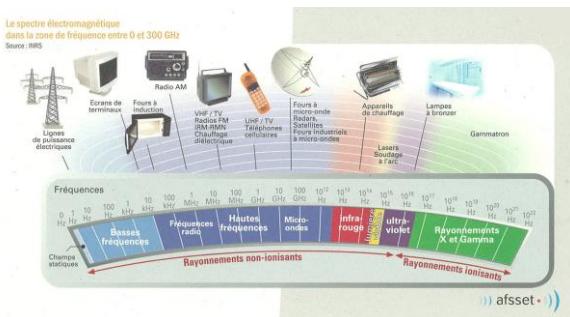
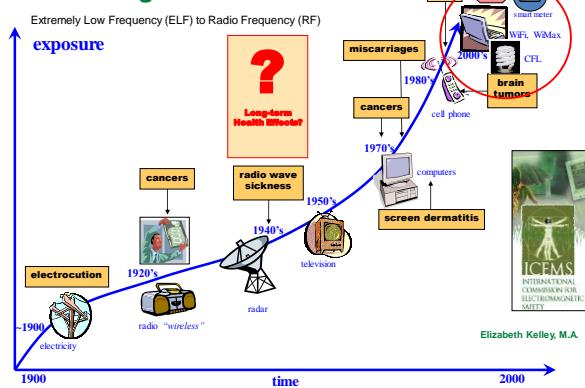
Diagnostic tools and therapy strategies for patients with electrohypersensitivity and/or multiple chemical sensitivity

Pr. Dominique BELPOMME

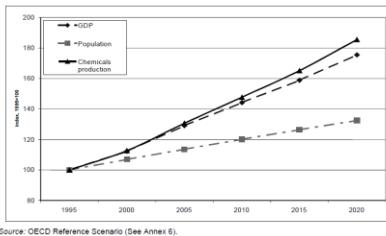
Paris V University, Hospital Paris
European Cancer and Environment Research Institute (ECERI), Brussels



Technological Advances



Projected growth in chemicals production, world GDP and world population (1995-2020)



Source: OECD Reference Scenario (See Annex 6).

Annual global chemical sales doubled in the last ten years (600 billion Euros last year in Europe). Despite the downturn in the global economy beginning in 2007, resulting in negative economic growth in many countries in North America and Europe, the chemical industry grew over 2-fold from 2000 to 2010.

WHO statements

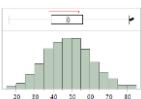
- 2002 (IARC) Extremely low Frequency (ELF) EMFs classified as possibly carcinogenic (Group IIB)
- 2013 (IARC) Radiofrequency (RF) EMFs classified as possibly carcinogenic (Group IIB)

- 1996 (Berlin), self-reported EHS and MCS classified as Idiopathic environmental Intolerance (IEC)
- 1997 (Stockholm): Report of the European Commission
- 1998 (Austria): COST 244 bis international workshop on EHS
- 2004 Prague): WHO workshop on EHS
- 2005 WHO report n°292



EHS and/or MCS-self reporting patients : A prospective clinical study

Total investigated	1216
Total presently analyzed:	839
Neither EHS nor MCS:	29
Not evaluable:	83
Evaluable:	727
EHS:	521
MCS:	52
EHS+MCS:	154
Sex ratio:	
495F (68%)	
232M (32%)	



Age:
Mean: 47.9 +/- 12.4
Median: 47 [16-83]

Origin: Patients from France, Europe, Northern America, Other ...



Age and sex ratio in EHS and/or MCS self-reporting patients

	EHS	MCS	EHS/MCS
n	521	52	154
Mean age	48.2+/-12.9	48.5+/-10.3	46.7+/-11.2
Median age and [extremes]	48[16-83]	47[31-70]	46[22-76]
Sex ratio	344F/177M	34F/18M	117F/37M
percentage	66%	65%	76%



Clinical Description

Phase inaugurale (stress)

- céphalées, acouphènes, hyperacusie
- troubles de la sensibilité superficielle et/ou profonde (faux vertiges)
- déficit d'attention et de la concentration, perte de mémoire immédiate,

Phase d'état (Atteinte fonctionnelle du SNC)

- En plus des symptômes précédents
- Triade : insomnie, fatigue, dépression

Phase d'évolution

- Affection neurodégénérative de type Alzheimer possible



Critères diagnostiques cliniques

Trois critères majeurs

1. Symptômes non expliqués par une pathologie connue
2. Apparition et reproductibilité des symptômes sous l'effet d'une exposition à des champs électromagnétiques de faibles intensités ou à de faibles concentrations de produits chimiques
3. Régression ou disparition des symptômes en cas d'évitement

Trois critères secondaires

1. Tableau clinique évolutif en 3 phases : phase inaugurale, d'état et d'évolution
2. Développement progressif de l'électrosensibilité
3. Association EHS/MCS



- Les critères cliniques sont insuffisants
 - Il faut y associer des critères des critères biologiques et d'imagerie médicale
-
-
-
-
-
-



Histamine in the peripheral blood of EHS and/or self-reporting MCS patients

	EHS	MCS	EHS/MCS
N	521	52	154
Histamine >10 nmol/l	182/491 (37%)	18/44 (36.7%)	59/142 (41.5 %)



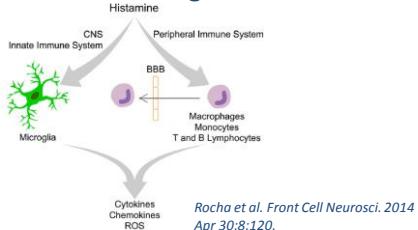
Histamine release by neuroinflammation-associated cells

In the healthy brain the “bulk” concentration of histamine is very low. Upon brain injury, degeneration or infection, the inflammatory response may trigger degranulation of **mast cells**, leading to a massive release of histamine in the blood and in the cerebrospinal fluid, leading to an increase of blood brain barrier (BBB) permeability through oxidative stress.

Rocha et al. *Front Cell Neurosci.* 2014 Apr 30;8:120.



Histamine: a new immunomodulatory player in the neuron-glia crosstalk



Rocha et al. *Front Cell Neurosci.* 2014 Apr 30;8:120.



Auto-antibodies in the peripheral blood of EHS and/or MCS self-reporting patients

	EHS	MCS	EHS/MCS
n	521	52	154
Anti-O-myelin	109/477 (28.8%)	8/47 (17%)	33/140 (23.4%)
Anti-Hsp 70 >5 ng/ml	91/486 (18.7%)	4/52 (7.7 %)	36/142 (7.6%)
Anti-Hsp 27 > 5ng/ml	123/476 (25.8 %)	6/52 (11.5 %)	42/132 (11.5 %)
Anti-O-myelin and/or anti-Hsp70 and/or anti-Hsp27	197/457 (43.1%)	12/48 (25 %)	65/127 (52 %)



How to interpret the increase in anti-O-myelin, anti-Hsp70 and anti-Hsp27 auto-antibodies?

Protein can be modified by oxidation. Extensive oxidative leads to denaturation and loss of biological activity, while initial step of oxidation may change their specificity due to the chemical alteration of the paratope*.

Our hypothesis is that under the influence of electric and/or electromagnetic fields and/or chemicals, oxidation of cerebral proteins may progress to auto-immunoreactivity leading to the occurrence of auto-antibodies against O-myelin and the chaperone proteins Hsp70 and Hsp27, which therefore lose their cell defensive properties.

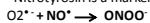
* Bozic B. Ann NY Acad Sci. 2007 Aug;1109:158-66.



S100B protein and nitrotyrosin in the peripheral blood of EHS and/or MCS self-reporting patients

	EHS	MCS	EHS/MCS
N	521	52	154
S100B >0.105 µg/L	73/495 (14.7%)	6/51 (19.7%)	28/142 (10.7%)
NTT* >0.9 µg/ml	77/259 (29.7%)	6/29 (26%)	22/76 (28.9%)
Increased S100B and/or NTT	133/250 (53.2%)	12/22 (54.5%)	46/73 (63%)
Increased histamine, S100B and/or NTT	220/327 (71.8%)	27/36 (75%)	91/125 (79.1%)

*Nitrotyrosin is a marker of peroxinitrite (ONOO⁻) production:



How to interpret S100B and NTT increase?

DATA	interpretation
S100B	BBB opening* (cerebral hypoperfusion)
NTT	BBB opening** (oxidative stress)

*Marchi N et al. Clin Chim Acta. 2004 Apr;342(1-2):1-12;
Koh SX and Lee JK. Sports Med. 2014 Mar;44(3):369-85.

**Tan KH et al. Neurochem Res. 2004 Mar;29(3):579-87.
Phares TW et al. J Immunol. 2007 Jun 1;178(11):7334-43;
Pacher P. Physiol Rev. 2007 Jan;87(1):315-424;
Yang S. J Mol Neurosci. 2013 Oct;51(2):352-63.



Profil biologique Résumé - Interprétation

Marqueurs biologiques		Interprétation
Vitamine D	↗	Anomalies métaboliques (?)
Histamine	↗	Inflammation (mastocytes) Hypoperfusion cérébrale Ouverture de la BHE
Anticorps IgE	↗	Allergie humorale (?)
Anticorps anti-Hsp27 et/ou anti-Hsp70	↗	Autoimmunité secondaire à stress oxydant
Anticorps anti-O-myéline	↗	idem
S100B	↗	Hypoperfusion cérébrale Ouverture de la BHE
NTT	↗	Stress oxydant Ouverture de la BHE
Mélatonine urinaire	↘	Diminution de synthèse

Examens d'imagerie

Normalité des examens d'imagerie courants :

- Scanner Cérébral
- IRM Cérébral
- Angioscan, etc..

Leur normalité ne doit en aucun cas remettre en cause le diagnostic de l'affection. Au contraire.

La négativité de ces examens est un argument diagnostic essentiel.

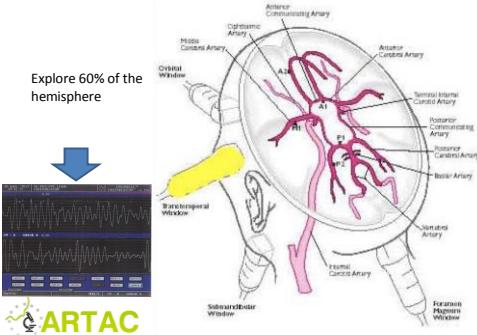


Cerebral hypoperfusion in EHS and/or MCS self-reporting patients

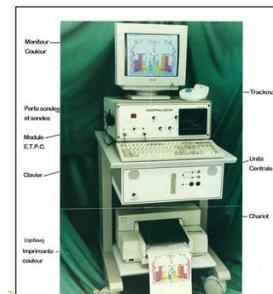
Cerebral hypoperfusion is not specific but is a quasi-constant fundamental abnormality similar to that found in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders



Echodoppler of the middle cerebral artery



Centimetric ultrasound recording of cerebral pulsativity : Encephaloscan



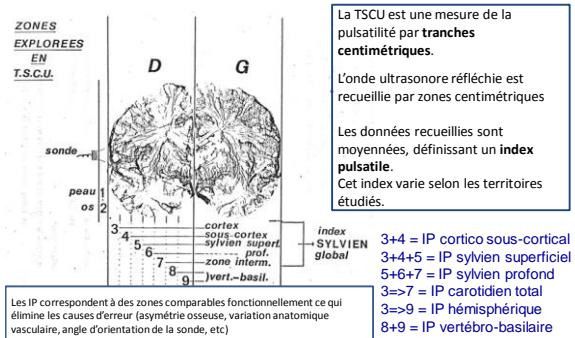
- Combination of a computer with a cerebral tomosphygmograph
- Source emitting pulsed ultrasounds
- Explore the temporal lobes



ECERI
European Cancer and Environment Research Institute

 ARTAC

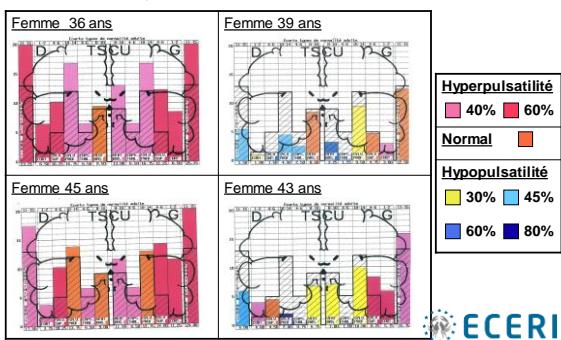
Description de l'encéphaloscan



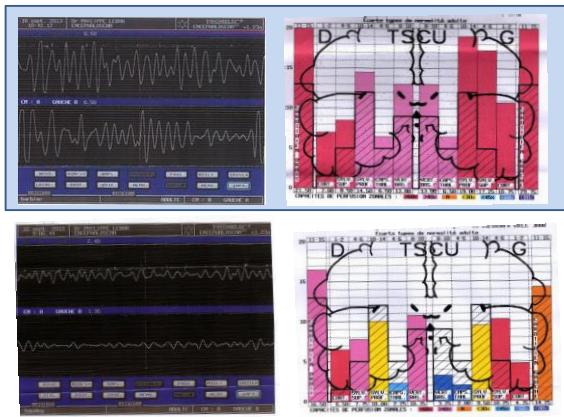
ECERI
European Cancer and Environment Research Institute

Encéphaloscan

Sujets témoins vs atteints de SICEM



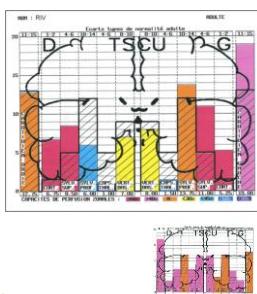
ECERI
European Cancer and Environment Research Institute



Comparaison des résultats obtenus à l'encéphaloscan avec la Scintigraphie Cérébrale de Perfusion



Patient 1



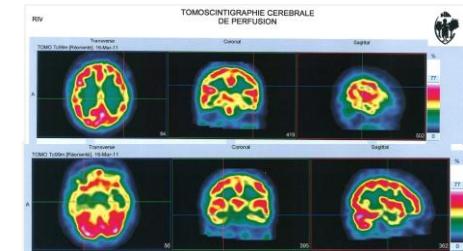
- Femme 40 ans
- Diagnostiquée SICEM et MCS (Hist : 34,2 – HSP 70 : 8,70)
- 1ers symptômes : 2006
- Pas de pathologie associée

Encéphaloscan

- Hypopulsatilité sylvienne profonde droite
- Hypopulsatilité capsulo-thalamique bilatérale
- Hypopulsatilité vertébro-basilaire bilatérale



Patient 1



Scintigraphie cérébrale

- Asymétrie de la fixation du traceur au niveau du cortex pariétal, aux dépens du côté **gauche**
- Asymétrie au niveau du cortex temporal interne, aux dépens du côté **droit**

Patient 1

Encéphaloscan

Hypopulsatilité sylvienne profonde droite

Hypopulsatilité capsulo-thalamique bilatérale

Hypopulsatilité vertébro-basilaire bilatérale

Scintigraphie cérébrale

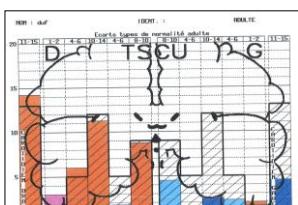
- Asymétrie de la fixation du traceur au niveau du cortex pariétal, aux dépens du côté gauche
Asymétrie au niveau du cortex temporal interne, aux dépens du côté droit



Les deux résultats vont dans le même sens = **Hypoperfusion**
=> plus net au niveau de l'encéphaloscan avec prédominance au niveau de la région limbique



Patient 2



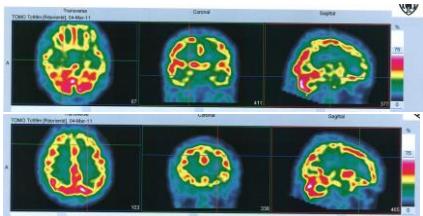
- Homme 54 ans
- Diagnostiqué SICEM (Hist : 25 – HSP 27 : 7,40 – Positivité des anticorps anti O-myéline)
- 1ers symptômes : 2008
- Pas de pathologie associée

Encéphaloscan

- Hypopulsatilité sylvienne profonde gauche
- Hypopulsatilité capsulo-thalamique bilatérale**
- Hypopulsatilité vertébro-basilaire gauche
- Hypopulsatilité carotidienne globale gauche



Patient 2



Scintigraphie cérébrale

Amincissement du cortex visuel associatif gauche
Disrètes hypofixations au niveau du cortex préfrontal dorso-latéral gauche
Disrète hypofixation du thalamus gauche
Amincissement temporal interne bilatéral et pariétal associatif
Atrophie cortico-sous corticale très modérée



Patient 2

Encéphaloscan

Hypopulsatilité sylvienne profonde gauche
Hypopulsatilité capsulo-thalamique bilatérale
Hypopulsatilité vertébro-basilaire gauche
Hypopulsatilité carotidiennne globale gauche

Scintigraphie cérébrale

Amincissement du cortex visuel associatif gauche
Disrètes hypofixations au niveau du cortex préfrontal dorso-latéral gauche
Disrète hypofixation du thalamus gauche
Amincissement temporal interne bilatéral et pariétal associatif
Atrophie cortico-sous corticale très modérée



Les deux résultats vont dans le même sens = Hypoperfusion
Hypoperfusion plus nette au niveau de l'encéphaloscan avec prédominance au niveau de l'hémisphère gauche



Etude comparative

Encéphaloscan

- Méthode non invasive
- Résultats rapides
- Méthode très sensible
- Zonage précis de lhypoperfusion

Limites d'utilisation

- Faible spécificité
- N'exploré que les lobes temporaux
- Pas d'antécédents affectant les résultats de l'encéphaloscan
- Pas de prise médicamenteuse dans les 48-72 h avant l'examen

Scintigraphie cérébrale

- Méthode plus répandue que l'encéphaloscan et reconnue par le corps médical
- Explore l'ensemble du cerveau
- Permet un test au dibromantitol

Limites d'utilisation

- Méthode beaucoup moins sensible que l'encéphaloscan dans le cadre de l'étude sur le SICEM



Résultats similaires

SICEM = hypoperfusion cérébrale

Etude comparative

Encéphaloscan

- Méthode non invasive
- Résultats rapides
- Méthode très sensible
- Zonage précis de l'hypoperfusion

Limites d'utilisation

- Faible spécificité
- N'explique que les lobes temporaux
- Pas d'antécédents affectant les résultats de l'encéphaloscan
- Pas de prise médicamenteuse dans les 48-72 h avant l'examen

Echodoppler de l'artère cérébrale moyenne

- Méthode plus répandue que l'encéphaloscan et reconnue par le corps médical
 - Aussi sensible que l'encéphaloscan
 - Explore 60% de chaque hémisphère
- Limites d'utilisation**
- Conditions identiques à celles de l'encéphaloscan
 - Ne permet pas un zonage précis de l'hypoperfusion
 - Le problème de la définition de la normalité



Critères du diagnostic positif

1. **Liens associatifs avec les champs électromagnétiques et/ou produits chimiques :** Apparition des symptômes en leur présence, disparition en leur absence
2. **Absence de pathologie connue explicative des symptômes**
3. **Echodoppler cérébral pulsé** : hypopulsatilité unilatérale ou bilatérale associée à une hyperpulsatilité compensatrice intra- ou inter-hémisphérique
4. **Augmentation de l'histaminémie**
5. **Ouverture de la barrière hémato-encéphalique** (augmentation de la protéine S100B et de la NTT)
6. **Réponse auto-immune** en faveur d'une oxydation des protéines par la mise en évidence d'auto-anticorps dirigés contre les protéines O-myéline, HSP27 et/ou HSP70 dans le sang
7. **Baisse du rapport mélatonine/créatinine** dans les urines



Pathophysiology

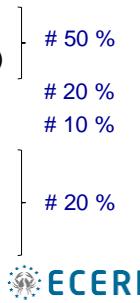


Scientific arguments strongly suggesting that self-reported EHS and/or MCS are causally-related to EMF and/or chemical exposure

1. No already recognized pathology
2. Appearance and disappearance of clinical symptoms as well as imaging and biological abnormalities depending on electromagnetic source exposure
3. Biological abnormalities detected in humans identical or similar to those observed in experimental animals submitted to EMFs
4. Association of MCS with EHS
5. Limited or no value of negative retrospective interview-based epidemiological studies because of a lack of science-based inclusion criteria and immediate and/or retrospective memory deficiencies

Principales sources électromagnétiques incriminées

- Téléphonie mobile
- DECT (téléphone sans fil sur socle)
- WiFi
- Antenne relais
- Lignes à haute tension
- Transformateurs électriques
- Géolocalisation
- Eoliennes



Effets biologiques des CEM

- ♦ Interaction des CEM avec les électrons de l'ADN
Blank et al, *Pathophysiology*. 16(2-3):71-8, 2009
- ♦ Induction de stress oxydant
Meral et al. *Brain Res.* 1169:120-4, 2007
- ♦ Gliose cérébrale
Ammari et al. *Biomed Pharmacother* 62 : 273-81, 2008
- ♦ Augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique chez les rats
Salford et al. *Environ Health Perspect*. 111(7):881-3; disc A408, 2003
Nitby et al, *Pathophysiology*.16 (2-3):103-12, 2009

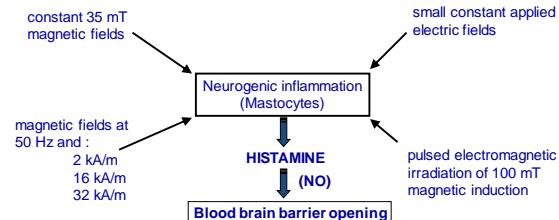


Mécanismes d'action carcinogénique des CEM

- ◆ Mutagénicité directe ?
- ◆ Mutagénicité indirecte +++++
 - Radicaux libres (inflammation, réaction de Fenton, déficit en mélatonine)
 - Mécanismes épigénétiques
 - Très grande vulnérabilité des cellules lors des divisions « gene silencing and aneuploidy »
 - 2^{ème} principe de la thermodynamique
- ◆ Promotion/progression
 - Déficit immunitaire induit et cancérogenèse virale
 - Protéines de stress (HSP 27)
- ◆ Effets cocarcinogénique et de potentialisation : carcinogénèse multifactorielle

Belpomme D, Irigaray P and Hardell L. 2008 Environ. Res. 107, 289-290
 Ledoit G, Belpomme D. 2013 Adv Biol Chem. 3. 177-186

Stress-induced neurogenic inflammation involving histamine synthesis by inflammatory cells and mast cell degranulation - Histamine release as a key mechanism in Electromagnetic field intolerance syndrome (EMFIS)



W.G. Mayhan. Role of nitric oxide in histamine-induced increases in permeability of the blood-brain barrier. Brain Research. 1996, 743, 70-76
 S. Gangi and O. Johansson. A theoretical model based upon mast cells and histamine to explain the recently proclaimed sensitivity to electric and/or magnetic fields in Humans. Medical Hypotheses. 2000, 54, 663-671.

Are EMFIS and MCS two aspects of a unique pathologic disorders involving the limbic system and/or the thalamus?

1. Similar symptomatic pictures
2. Similar biological abnormalities
3. Opening of the Blood Brain Barrier in both cases
4. Association in the same patient
5. Similar therapeutic results

EHS the tip of the iceberg?

Intolerance: Occurrence of multiple clinical and biological symptoms under the influence of EMF exposure. Normal tolerance threshold. But organic responses in the form of numerous pathological consequences?

Susceptibility: Increase in clinical and biological intolerance and sensitivity to EMFs caused by innate (genetic) and/or acquired (epigenetic) inherited factors.

Hypersensitivity: Decrease in the tolerance threshold and extension of intolerance to the whole EMF frequency spectrum



SICEM et MCS :

la même hypothèse physiopathologique et clinique

L'hypothèse thalamo-limbique

- Le Rhinencéphale, siège du cortex **olfactif**, mais aussi contribuant à l'élaboration des **émotions** et de la **mémoire** et en relation avec les hémisphères (**cognition**)
 - Le Thalamus, volumineuse paire du Diencéphale, servant de relais des voies sensorielles vers le cortex cérébral.



Recherches concernant la susceptibilité aux CEM

<u>Caractères acquis</u> (susceptibilité épigénétique)	Endoprothèses et/ou Exoprothèses métalliques Excès de métaux dits lourds (Hg, Pb, Al, etc.) Présence de certains polluants
<u>Caractères innés</u> (susceptibilité génétique)	Familles à risque Magnétosomes *

* J. Kirschvink et al. Magnitite biomineralization in the human brain. Proc Natl Acad Sci USA. 1992. 89:



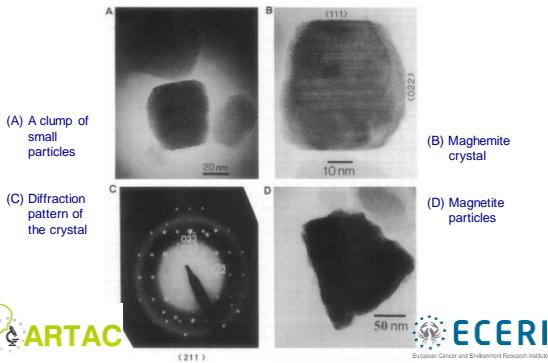
Magnétosomes, magnétoréception et effets biologiques

- Magnétosomes : aggrégation de 50 à 100 cristaux de magnétite (Fe_3O_4) et/ou de greigite (Fe_3S_4) biogéniques
- Bactéries «magnetotactiques», protistes, abeilles, poissons, oiseaux, mammifères (orientation magnétique naturelle)
- **Biominéralisation du cancer et des méninges chez l'homme***
 > 5 millions/g (cerveau)
 > 100 millions/g (dure-mère et pie-mère)
- Saturation des *Magnétisations Permanentes Isothermiques* (MRIs) pour des CEMs de 300 mT. La présence d'un nombre fini de magnétosomes expliquerait les valeurs de T1 et T2 en IRM

* J. Kirschvink et al. Magnetite biominerization in the human brain. Proc Natl Acad Sci USA. 1992; 89:



TEM images and diffraction patterns of representative magnetite and maghemite crystals from the human cerebellum

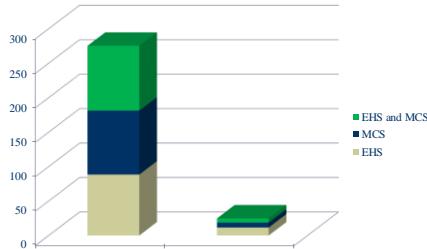


Le problème des alliages dentaires métalliques

L'effet antenne du mercure et de l'induction de courant galvanique en bouche



Dental metallic fillings in EHS and/or MCS patients



Evolution somatisation de la maladie

1. Régression (séquelles minimes)
2. Atteinte dégénérative du SNC faite de :
 - 2.1. Désorientation spatio-temporelle
 - 2.2. Perte de mémoire immédiate ("absences")
 - 2.3. = syndrome confusionnel pouvant conduire à une véritable **maladie d'Alzheimer** du sujet jeune.
 - 2.4. possibilité d'un lien causal ou associatif avec d'autres affections neurodégénératives (maladie de **Parkinson**, **sclérose latérale amyotrophique**, **sclérose en plaques**, et **épilepsie temporal**)
3. Surdité de perception, **neurinome de l'acoustique** ?
4. **Cancer ou rechute de cancer** ?
5. Les risques chez l'enfant : retard scolaire, dyslexie, troubles de l'attention et du comportement

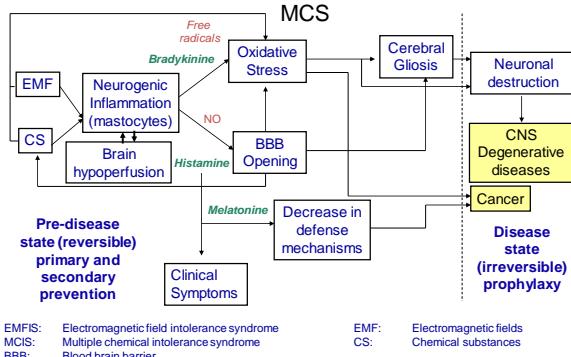


Champs électromagnétiques et maladie d'Alzheimer

- Sobel E, Davanipour Z, Sulkava R, Erkinjuntti T, Wikstrom J, Henderson VW, Buckwalter G, Bowman JD, Lee PJ. **Occupations with exposure to electromagnetic fields: a possible risk factor for Alzheimer's disease.** *Am J Epidemiol.* 142(5):515-24, 1995
- Sobel E, Dunn M, Davanipour Z, Qian Z, Chiu HC. **Elevated risk of Alzheimer's disease among workers with likely electromagnetic field exposure.** *Neurology.* 47(6):1477-81, 1996
- Qiu C, Fratiglioni L, Karp A, Winblad B, Bellander T. **Occupational exposure to electromagnetic fields and risk of Alzheimer's disease.** *Epidemiology.* 15(6):687-94, 2004
- Garcia AM, Sisterraz A, Hoyos SP. **Occupational exposure to extremely low frequency electric and magnetic fields and Alzheimer disease: a meta-analysis.** *Int J Epidemiol.* 37(2):329-40, 2008.
- Davanipour Z, Sobel E. **Long-term exposure to magnetic fields and the risks of Alzheimer's disease and breast cancer: Further biological research.** *Pathophysiology.* 16(2-3):149-56, 2009
- Söderqvist F, Hardell L, Carlberg M, Mild KH. **Radiofrequency fields, transthyretin, and Alzheimer's disease.** *J Alzheimers Dis.* 20(2):599-606, 2010



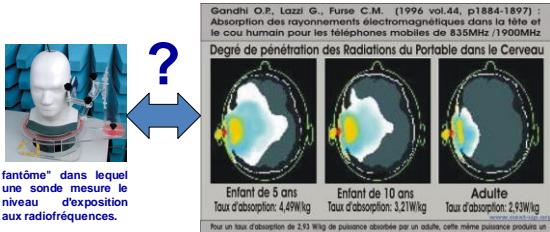
A proposed simplified hypothetic common physiopathologic model accounting for EMFIS and MCS



Les risques chez l'enfant

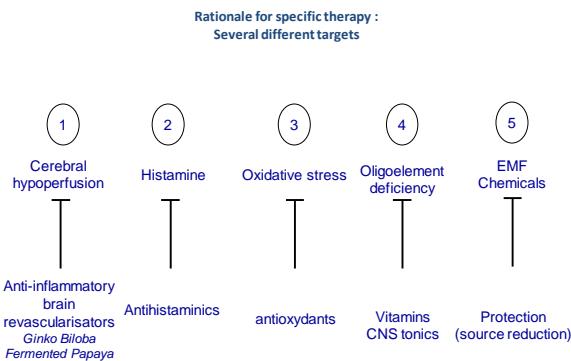


Tout téléphone portable possède un indice de Débit d'Absorption Spécifique (DAS) également connu sous sa dénomination anglaise (SAR, pour Specific Absorption Rate). Il mesure le niveau de radiofréquences émis par le portable vers l'usager lorsqu'il fonctionne à pleine puissance, dans les pires conditions d'utilisation.



fantôme* dans lequel une sonde mesure le niveau d'exposition aux radiofréquences.

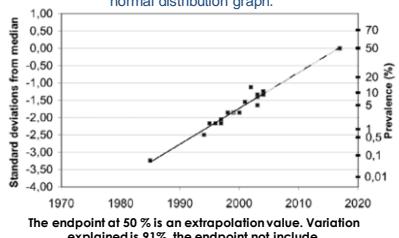




Electrohypersensibilité et santé publique



The prevalence (%) of people around the world who consider themselves to be electrosensitive, plotted over time in a normal distribution graph.



Halberg O and Oberfeld G. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 25: 189–191, 2006

Le problème de santé publique

Coût humain individuel insupportable	Perte d'emploi Changement de domicile Calfeutrage (cage de Faraday) Vie devenue impossible (idées suicidaires) Exclusion sociale
Nombre de malades croissant, coût de la prise en charge considérable	De 1 à 10 % de sujets électrosensibles dans certains Etats Européens (formes larvées d'intolérance)
Risque avéré	PREVENTION Notre politique de santé est-elle à la hauteur du défi ?



Thank for your attention !



E H S & M C S
Research and Treatment European Group
www.ehs-mcs.org