

L'électrohypersensibilité en tant qu'affection neurologique nouvellement identifiée et caractérisée : comment en faire le diagnostic, la traiter et la prévenir.

Dominique Belpomme * et 1, 2,3, Philippe Irigaray 1,2

¹ Association pour la recherche contre le cancer (ARTAC), 57/59 rue de la Convention 75015 Paris, France; philippe.artac@gmail.com

² Institut européen de recherche sur le cancer et l'environnement (ECERI), 1000 Bruxelles, Belgique

³ Hôpital universitaire Paris V, 75005 Paris, France

* Correspondance: contact.belpomme@gmail.com

Reçu 05 Février 2020; Accepté 05 Mars 2020; Date de publication

Résumé: Depuis 2009, notre groupe de recherche a constitué une base de données qui comprend actuellement plus de 2000 cas d'électrohypersensibilité (EHS) et/ou de sensibilité chimique multiple (MCS). *{Cette base de données est unique au monde}*

En interrogeant de façon rétrospective cette base de données, nous avons montré que l'EHS et la MCS sont associées l'une à l'autre chez les malades dans 30 % des cas et que lorsqu'elles sont associées, la MCS précède la survenue de l'EHS dans 37% des cas. Cliniquement l'EHS et la MCS sont caractérisées par une symptomatologie similaire et biologiquement par une inflammation de bas grade ainsi que dans 20% des cas par une réponse auto-immune impliquant la présence d'auto-anticorps anti-O-myéline. En outre, 80% des malades atteints d'EHS présentent un stress oxydant et/ou nitrosé, mis en évidence par la détection d'un, deux ou trois biomarqueurs dans le sang périphérique, ce qui signifie que ces patients présentent objectivement une véritable pathologie somatique et non comme l'affirment certains, une pathologie d'origine purement psychologique. De plus, grâce à la tomosphygmographie cérébrale ultrasonore (TSCU) [encore appelée « encéphaloscanner »] et à l'échodoppler transcrânien (TDU), nous avons montré que ces malades présentent des anomalies pulsatiles de l'artère cérébrale moyenne (TDU) et un déficit des pulsations cérébrales des tissus neurovasculaires situées dans la région capsulothalamique des lobes temporaux (TSCU), ce qui suggère l'implication du cerveau et plus particulièrement du système limbique et du thalamus dans la genèse de l'une et l'autre de ces deux affections.

Au total ces données suggèrent fortement que l'EHS, comme la MCS, sont des affections neurologiques, qui peuvent être diagnostiquées, traitées et prévenues. Parce qu'en raison de sa prévalence croissante, l'EHS est aujourd'hui devenue un nouveau fléau sanitaire mondial, frappant des millions de personnes, nous demandons instamment à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) d'inclure l'EHS dans la classification internationale des maladies (CIM).

Mots clés: électrohypersensibilité ; sensibilité chimique multiple ; maladie neurologique ; stress oxydatif ; mélatonine ; O-myéline ; inflammation ; histamine ; fréquence radio ; extrêmement basse fréquence ; Champs électromagnétiques.

1. Introduction

Le terme d'hypersensibilité électromagnétique ou « électrosensibilité » (EHS) a été créé en 1991 par William Rea, afin d'identifier l'état clinique des patients signalant l'existence d'effets sur la santé des champs électromagnétiques (CEM) [1]. Par la suite, ce terme a été repris en 1997 dans un rapport présenté par un groupe européen d'experts mandaté par la Commission européenne pour décrire cliniquement cette pathologie inhabituelle, relevant d'une exposition possible aux champs électromagnétiques [2].

En France en 2002, Santini et al. rapportent des symptômes similaires d'intolérance chez les utilisateurs de téléphones portables ainsi que chez les personnes vivant à proximité des stations de base de communication sans fil [3,4].

En 2004, en raison de l'augmentation de prévalence mondiale des cas d'EHS, un colloque international est organisé par l'OMS à Prague, afin de définir et de caractériser l'EHS. Sans pour autant reconnaître que l'EHS puisse être causée par l'exposition à des CEM, le groupe de travail de Prague a défini clairement l'EHS comme « un phénomène par lequel les individus éprouvent des effets néfastes sur leur santé lors de l'utilisation ou de la proximité des dispositifs émettant des champs électriques, magnétiques ou électromagnétiques » [5]. L'OMS a alors reconnu l'EHS comme un état pathologique [6].

Cependant, en faisant état lors d'un précédent Programme international de conférence sur la sécurité chimique (PISC) impliquant la sensibilité multiple aux produits chimiques (MCS) [7] ayant eu lieu à Berlin en 1996, plutôt que de parler d'électrohypersensibilité, il fut recommandé de nommer cette nouvelle affection pathologique d'« intolérance environnementale idiopathique (IEI) ». C'est ainsi que, faisant suite au groupe de travail de Prague, en se référant à l'absence de lien de causalité prouvé entre EHS et exposition aux champs électromagnétiques et à l'absence de mécanisme physiopathologique démontré liant l'exposition aux CEM aux symptômes cliniques observés, il fut alors proposé d'utiliser le terme d'« intolérance environnementale idiopathique attribuée aux champs électromagnétiques (IEI-CEM) » plutôt que celui d'« EHS » pour nommer cette affection pathologique particulière.

C'est d'ailleurs ce qu'a officiellement déclaré l'OMS dans sa fiche 2005 n°296 [6], indiquant que « l'EHS ressemble à la MCS, une autre affection associée à une exposition à de faibles concentrations de produits chimiques ... » puisqu' en raison des «symptômes non spécifiques» et « de l'absence de critères diagnostiques clairs », cette nouvelle « condition invalidante » ne pouvait pas être diagnostiquée médicalement.

En fait, en 2002 puis en 2013, l'OMS a respectivement classé les extrêmement basses fréquences (ELF) et les radiofréquences (RF) comme cancérigènes possibles (groupe IIB), ce qui signifie que les champs électromagnétiques peuvent être à l'origine de cancers. L'histoire de cette évolution scientifique est résumée dans le tableau 1.

Tableau 1. Réunions et déclarations sur l'électrosensibilité (EHS), la sensibilité chimique multiple (MCS) et le cancer, effectuées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ou pour le compte de l'OMS.

| | |
|------|---|
| 1996 | Berlin: atelier-parrainé par l'OMS; MCS classée comme intolérance environnementale idiopathique (IEI) |
| 1997 | Stockholm : rapport préparé par un groupe européen d'experts de la Commission européenne : possibles conséquences pour la santé de l'exposition au champ électromagnétique; |
| 1998 | Autriche: atelier international centré sur l'EHS, COST 244 bis |
| 1998 | Atlanta (États-Unis): réunion de consensus sur la MCS 1999 |
| 2002 | CIRC: Fréquences extrêmement basses (ELF) classées comme cancérigènes possibles (Groupe IIB) |
| 2004 | Prague: atelier de l'OMS; identification de l'intolérance environnementale idiopathique attribuée aux champs électromagnétiques |
| 2005 | OMS: Fiche d'information n ° 292 visant à définir EHS |
| 2013 | CIRC: Radiofréquences (RF) classées comme cancérigènes possibles (Groupe IIB) |
| 2015 | Bruxelles: Quatrième colloque de l'appel de Paris concernant les effets sanitaires induits par les champs électromagnétiques et les produits chimiques (EHS et MCS) |

COST : action pour la coopération dans le domaine de la science et de la recherche technologique sur les effets biologiques des champs électromagnétiques; EMF : champ électromagnétique; CIRC : centre international pour la recherche sur le cancer (OMS).

Cependant, depuis la déclaration de 2005 de l'OMS, sur l'EHS et son rapport de 2014 sur les risques du téléphone mobile en matière de santé publique [8], de nombreux progrès ont été accomplis dans l'identification et la caractérisation clinique et biologique de l'EHS. Ceux-ci ont fait l'objet d'une précédente réunion de consensus scientifique international sur l'EHS et la MCS s'étant tenu en mai 2015 à l'Académie royale de médecine de Belgique à Bruxelles [9].

En constatant que la prévalence de l'EHS augmentait dans le monde, nous avons donc constitué et entretenu, depuis 2009, une base de données internationale qui a été enregistrée par le Comité français pour la protection des personnes (RPC), sous le numéro d'enregistrement 2017-A02706-47, et par « la base de données européennes d'essais cliniques » (« EudraCT »), sous le numéro d'enregistrement 2018-001056-36. Cette base de données [qui a en outre bénéficié de l'autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL)] comprend actuellement plus de 2000 cas d'EHS et / ou de MCS. Tous les patients inclus dans cette base ont donné leur consentement éclairé pour les enquêtes de recherche clinique et biologique. En outre, tous ces patients ont été enregistrés dans la base de données de façon anonyme.

En interrogeant cette base de données, nous avons montré pour la première fois que l'EHS est fréquemment associée à la MCS [10], et qu'EHS et MCS se caractérisent

par un tableau clinique similaire, et qui peut être identifié objectivement par la détection des mêmes biomarqueurs dans le sang périphérique et l'urine [10,11], ainsi que par la présence d'anomalies pulsométriques dans le cerveau [10,12] notamment au niveau de la région capsulothalamique des lobes temporaux. Il apparaît ainsi qu'EHS et MCS pourraient s'avérer, être en fait, deux aspects étiopathogéniques d'un même syndrome pathologique d'intolérance environnemental [10]. Nous voudrions ici passer en revue nos différentes découvertes et discuter le fait que l'EHS relève en vérité d'une véritable pathologie neurologique, elle-même relevant d'un mécanisme physiopathologique commun avec la MCS.

On notera par ailleurs que l'EHS – quelle qu'en soit l'origine causale – est devenue un fléau mondial. Comme nous l'avons montré, cette affection peut être diagnostiquée, médicalement traitée, et éventuellement prévenue. Ce qui par conséquent conduit à demander à l'OMS d'inclure l'EHS dans la classification internationale des maladies (CIM).

2. Démographie

Dans une approche prospective, impliquant la pratique *de visu* d'interviews à l'aide d'un questionnaire préétabli associé à un examen clinique systématique et rigoureux de nombreux patients faisant partie de la base de données que nous avons créée, nous avons montré pour la première fois que l'EHS était en fait une entité clinico-biologique bien définie [10].

Le tableau 2 présente les données démographiques que nous avons obtenues par l'analyse des 726 premiers cas consécutifs de cette base de données. A cette époque, aucun enfant n'avait été inclus. L'âge médian et les moyennes sont de 48 ans pour le groupe EHS, 47 ans pour le groupe MCS, et 46 ans pour le groupe EHS-MCS. La répartition par sexe révèle une nette prédominance féminine, atteignant deux tiers pour les groupes EHS et MCS, et trois quarts pour le groupe des patients présentant les deux pathologies. Ces données suggèrent fortement que les femmes sont génétiquement plus sensibles que les hommes à l'intolérance environnementale attribuée aux champs électromagnétiques et / ou aux produits chimiques.

Tableau 2. L'Âge, le sexe et le ratio chez les patients EHS et / ou MCS, selon la référence [10].

| Données démographiques | EHS | MCS | ESS / MCS |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------|
| n (%) | 521 (71,7%) | 52 (7,1%) | 154 (21,2%) |
| Âge (moyenne ± écart-type) | 48,2 ± 12,9 | 48,5 ± 10,3 | 46,7 ± 11,2 |
| Âge (médiane (plage)) | 48 (16-83) | 47 (31-70) | 46 (22-76) |
| Ratio femmes/hommes) | 344/177 | 34/18 | 117/37 |
| Femmes (%) | 66 | 65 | 76 |

3. Description clinique

Le tableau 3 présente de façon détaillée les symptômes cliniques que nous avons recensés au cours des entretiens et examens cliniques que nous avons réalisés pour les groupes de patients EHS, MCS et EHS-MCS. Les symptômes des patients EHS ont été comparés à ceux d'une série de sujets témoins, apparemment normaux, n'ayant montré aucun signe clinique d'EHS et / ou de MCS. Comme indiqué dans le tableau, l'EHS se caractérise par l'apparition de symptômes neurologiques, comprenant des maux de tête, des acouphènes, de l'hyperacousie, des vertiges, des troubles de l'équilibre, des anomalies de la sensibilité superficielle et/ou profonde, de la fibromyalgie, un dysfonctionnement neurovégétatif, une réduction des capacités cognitives, comprenant une perte de mémoire immédiate, un déficit d'attention et de concentration, et éventuellement des épisodes de désorientation spatio-temporelle. Ces anomalies ont été associées à une triade symptomatique faite d'insomnie, de fatigue chronique, et de tendance dépressive. Et cela en plus d'une labilité émotionnelle et parfois d'irritabilité. Il est important de préciser que les symptômes rapportés par l'ensemble des patients surviennent à chaque fois que ceux-ci déclarent être exposés à des sources électromagnétiques - même de faible intensité - et qu'ils régressent voire disparaissent au décours de la fin présumée de cette exposition. A l'exception des symptômes d'arthralgie et de l'émotivité, qui ont été observées fréquemment au sein du groupe témoin, tous les symptômes cliniques survenant chez les patients EHS se sont avérés être significativement beaucoup plus fréquents que ceux chez les sujets apparemment normaux.

Contrairement à ce que proclament les études ayant rapporté l'existence de symptômes cliniques qui seraient en quelque sorte « produits » par les patients eux-mêmes [2,5,6,13], ces derniers ne sont pas tous subjectifs. Dans de nombreux cas, ils ont été confirmés par les membres de la famille. De plus, l'examen physique nous a permis de détecter un signe de Romberg (test de posture objectif) dans 5% des cas et la présence de lésions cutanées dans 16% des cas. Dans l'ensemble, bien que la littérature scientifique considère que nombre de ces symptômes sont non-spécifiques, le tableau clinique observé fait état de leur association et d'une fréquence caractéristiques, suggérant fortement que l'EHS peut en fait être reconnue et identifiée comme une pathologie neurologique typique, comme c'est également le cas pour la MCS et l'association EHS-MCS.

Tableau 3. Symptômes cliniques observés chez les patients se disant EHS par rapport à ceux des sujets témoins et par rapport à ceux des patients se disant MCS ou EHS / MCS *, selon la référence [11].

| Les symptômes cliniques | EHS (%) | Les contrôles normaux (%) | p^{**} | MCS (%) | p^{***} | EHS / MCS (%) | p^{****} |
|--|---------|---------------------------|----------|---------|-----------|---------------|------------|
| Mal de crâne | 88 | 0 | <0,0001 | 80 | 0,122 | 96 | 0,065 |
| dysesthésies | 82 | 0 | <0,0001 | 67 | 0,0149 | 96 | 0,002 |
| myalgie | 48 | 6 | <0,0001 | 48 | 1 | 76 | <0,0001 |
| arthralgie | 30 | 18 | 0,067 | 24 | 0,611 | 56 | <0,001 |
| chaleur oreille / otalgie | 70 | 0 | <0,0001 | 16 | <0,0001 | 90 | <0,001 |
| Acouphène | 60 | 6 | <0,0001 | 35 | <0,001 | 88 | <0,0001 |
| hyperacousie | 40 | 6 | <0,0001 | 20 | <0,001 | 52 | 0,118 |
| Vertiges | 70 | 0 | <0,0001 | 52 | 0,0137 | 68 | 0,878 |
| troubles de l'équilibre | 42 | 0 | <0,0001 | 40 | 0,885 | 52 | 0,202 |
| Déficit de concentration et d'attention | 76 | 0 | <0,0001 | 67 | 0,210 | 88 | 0,041 |
| Perte de la mémoire immédiate | 70 | 6 | <0,0001 | 56 | 0,040 | 84 | 0,028 |
| Confusion | 8 | 0 | 0,007 | 0 | 0,0038 | 20 | 0,023 |
| Fatigue | 88 | 12 | <0,0001 | 72 | 0,0047 | 94 | 0,216 |
| Insomnie | 74 | 6 | <0,0001 | 47 | <0,0001 | 92 | 0,001 |
| Tendance dépressive | 60 | 0 | <0,0001 | 29 | <0,0001 | 76 | 0,022 |
| Idées suicidaires | 20 | 0 | <0,0001 | 9 | 0,027 | 40 | 0,003 |
| Anomalies cardiovasculaires transitoires | 50 | 0 | <0,0001 | 36 | 0,046 | 56 | 0,479 |
| Déficit oculaire | 48 | 0 | <0,0001 | 43 | 0,478 | 56 | 0,322 |
| Anxiété / panique | 38 | 0 | <0,0001 | 19 | 0,003 | 28 | 0,176 |
| Emotivité | 20 | 12 | 0,176 | 16 | 0,461 | 20 | 1 |
| Irritabilité | 24 | 6 | <0,001 | 14 | 0,071 | 24 | 1 |
| Lésions cutanées | 16 | 0 | <0,0001 | 14 | 0,692 | 45 | <0,0001 |
| Dysthermie corporelle globale | 14 | 0 | <0,0001 | 6 | 0,236 | 8 | 0,258 |

* Ces données résultent de l'analyse clinique de 150 cas consécutifs cliniquement évaluables, émis à partir de la base de données incluant une série de patients EHS et / ou MCS déjà publiés qui ont été étudiés pour les marqueurs biologiques [10]. Les symptômes chez les patients auto déclarés EHS ont été comparés avec ceux d'une série de 50 sujets apparemment normaux, utilisés comme témoins. Ces symptômes ont également été comparés à ceux des patients se disant MCS et EHS / MCS. Les pourcentages de patients présentant des symptômes ont été comparés en utilisant le test de distribution χ^{2**} .

**Différence statistique entre les patients se disant EHS et les sujets normaux.

***Différence statistique entre les patients auto déclarés MCS et les patients auto déclarés EHS.

**** Différence statistique entre les patients auto déclarés EHS et les patients auto déclarés EHS / MCS.

En outre, le tableau 3 révèle que concernant les maux de tête, les myalgies et arthralgies, les vertiges et troubles de l'équilibre, les troubles de la concentration et

les déficits d'attention, l'émotivité et l'irritabilité, les lésions cutanées, ainsi que la dysthermie corporelle globale, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les patients EHS et MCS, du point de vue ni du type de symptômes cliniques ni de leur fréquence. Alors que, pour les dysesthésies, la chaleur à l'oreille / les douleurs à l'oreille (otalgie), les acouphènes, l'hyperacousie, les étourdissements, la perte de mémoire immédiate, l'insomnie et la fatigue, ainsi que la tendance dépressive et les idées suicidaires, ces symptômes sont statistiquement plus fréquents chez les patients EHS que chez les patients MCS. En outre, dans le cas des patients à la fois atteints d'EHS et de MCS, la plupart des symptômes - tels que les maux de tête, les dysesthésies, les myalgies et arthralgies, les acouphènes, et surtout, les capacités cognitives, y compris la perte de mémoire immédiate, les déficits de concentration et d'attention et la confusion spatio-temporelle, se sont révélés être significativement plus fréquents que chez les malades atteints d'EHS seul ; ce qui suggère le rôle aggravant de l'intolérance chimique associée à l'intolérance attribuée à l'exposition aux CEM et par conséquent, que les patients atteints d'EHS-MCS présentent une pathologie plus sévère. Il s'agit particulièrement du cas des lésions cutanées, présentes dans 45% des cas (au lieu de 16%), et de la souffrance physique et mentale, les idées suicidaires étant observées dans 40% des cas (au lieu de 20%).

Notons que les lésions cutanées sont plus fréquentes sur les membres supérieurs des patients, et plus fréquemment sur les mains, en particulier sur la main qui tient le téléphone portable (comme le montre la figure 1A). Notons également que les lésions cutanées sont non seulement plus fréquentes dans le groupe des patients atteints d'EHS-MCS (45%) que dans le groupe de patients EHS (16%), et qu'elles sont également plus étendues et persistantes (figure 1B).

Figure 1. Exemples de lésions cutanées observées sur la main d'un patient EHS (A) et d'un patient EHS/MCS (B). (Les photographies sont issues de la base de données).



Ces observations cliniques suggèrent donc fortement que l'EHS et l'EHS / MCS sont des troubles somatiques objectifs, qui ne peuvent donc être considérés comme relevant de certaines conditions psychiatriques ou psychologiques, ni comme étant liés à d'éventuels effets nocébo [11] (voir plus loin).

4. Identification des Biomarqueurs

Sur la base des données expérimentales disponibles publiées antérieurement, nous avons sélectionné et identifié plusieurs biomarqueurs dans le sang périphérique et les urines des patients EHS et/ou MCS ; Ces biomarqueurs peuvent donc permettre aux médecins de porter le diagnostic d'EHS et de MCS, et de les caractériser objectivement en tant que véritables troubles pathologiques somatiques [10], discréditant ainsi l'hypothèse selon laquelle l'EHS et la MCS pourraient être caractérisées et même causées par un processus psychosomatique ou par un effet nocebo [11]. Comme indiqué dans le tableau 4, il y a une augmentation similaire des valeurs moyennes des marqueurs biologiques liés à l'inflammation de bas grade dans le sang périphérique des patients EHS, MCS, ou atteints des deux affections. En outre, nous avons trouvé que la protéine réactive C (CRP) hypersensible (CRP_{us}) était augmentée dans 12-15% des cas, l'histamine dans 30% à 40% des cas, l'immunoglobuline E (IgE) dans 20% à 25%, et la protéine de choc thermique 27 (HSP 27) et Hsp 70 dans 12% à 30%. Notons que, parmi ces marqueurs, l'IgE et l'histamine se sont révélées être augmentées chez des patients sans allergie prouvée. Ainsi, dans le cas où aucune allergie n'est associée, l'histamine semble être le biomarqueur le plus souvent impliqué dans l'EHS, ainsi que dans la MCS, ce qui suggère qu'un processus inflammatoire de bas grade est impliqué dans la genèse de ces deux

affections. Par conséquent, nous suggérons fortement qu'en tant que médiateur de l'inflammation, l'histamine joue un rôle clé, contribuant ainsi au mécanisme physiopathologique pouvant expliquer l'apparition des deux affections [11,14] (voir plus loin). Notons également qu'à l'exception de la protéine HSP 70, qui a été observée être moins souvent augmentée dans le groupe MCS, il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes de patients pour les pourcentages de malades présentant des valeurs supérieures à la normale, ni aucune différence significative dans l'augmentation des valeurs moyennes par rapport aux valeurs normales pour l'ensemble des biomarqueurs utilisés dans les trois groupes étudiés ; ce qui signifie que l'EHS, la MCS et l'association EHS/MCS peuvent avoir dans leur genèse un mécanisme physiopathologique commun impliquant une inflammation de bas grade.

Tableau 4. Augmentation des biomarqueurs d'inflammation de bas grade dans le sang périphérique des patients atteints d'EHS et / ou de MCS, selon les références [9,10].

| Groupes de patients | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|------------------------|--|--|------------------------|--|--|---------------------------------|--|-------------|------|
| Marqueur valeurs normales | EHS moyenne ± SE | Au- dessus de la normale (%) | | MCS moyenne ± SE | Au- dessus de la normale (%) | | EHS / MCS moyenne ± SE | Au- dessus de la normale (%) | | |
| | | | | | | | | <i>p</i> * | <i>p</i> ** | |
| CRPus <3 mg/L | 10,3 ± 1,9 | 15 | | 5,3 ± 1,7 | 12 | | 0,50 | 6,9 ± 1,7 | 14,3 | 0,36 |
| Histamine <10 nmol/L | 13,6 ± 0,2 | 37 | | 23,5 ± 4,5 | 33 | | 0,91 | 13,6 ± 0,4 | 41,5 | 0,52 |
| IgE <100 UI/mL | 329,5 ± 43,9 | 22 | | 150,9 ± 18,3 | 20 | | 0,23 | 385 ± 70 | 24,7 | 0,53 |
| HSP 70 <5 ng/mL | 8,2 ± 0,2 | 18,7 | | 5,9 ± 0,5 | 12 | | 0,03 | 8 ± 0,3 | 25,4 | 0,72 |
| HSP 27 <5 ng/mL | 7,3 ± 0,2 | 25,8 | | 6,8 ± 0,1 | 6 *** | | 0,59 | 7,2 ± 0,3 | 31,8 | 0,56 |

SE : erreur standard; CRPus : protéine C réactive ultrasensible; IgE : immunoglobuline E; HSP : protéines de choc thermique.

* La comparaison entre les groupes de patients EHS et MCS pour les valeurs moyennes des marqueurs a été effectuée à l'aide du test t Bilatéral. À l'exception de la protéine HSP 70, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les patients EHS et MCS pour l'augmentation des valeurs moyennes des différents marqueurs biologiques analysés, ce qui suggère qu'EHS et MCS partagent en réalité un mécanisme physiopathologique commun pour leur genèse.

** Comparaison entre les groupes EHS et EHS / MCS des patients en utilisant le test t Bilatéral. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les patients EHS et EHS / MCS pour l'augmentation des valeurs moyennes des différents biomarqueurs analysés.

*** A l'exception des patients MCS, pour lesquels il existe une baisse statistiquement significative du pourcentage des malades présentant une augmentation de la protéine HSP 27, aucune différence significative n'a été mise en évidence dans les groupes EHS et EHS/MCS, les pourcentages de malades présentant une augmentation de tous les autres paramètres étudiés sur la base du test de distribution X².

En outre, comme indiqué dans le tableau 5, nous avons pu montrer que, dans le sang périphérique, il existe une augmentation de la protéine S100B chez 15 à 20% des patients et une augmentation du stress nitrosé dans 8 à 30 % des cas pour l'EHS et/ou la MCS, la nitrotyrosine (NTT) ayant été dosée en tant que biomarqueur de ce stress, ce qui suggère que ces biomarqueurs pourraient refléter l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) chez ces patients, quel que soit le groupe de patients considéré, car il a été montré que la protéine S100B [15,16] et la nitrotyrosine [17-20] sont des marqueurs associés à l'ouverture de cette BHE. De plus, nous avons détecté la présence d'auto-anticorps anti-O-myéline dans presque 20 % des cas, que ce soit chez les malades atteints d'EHS, de MCS, ou des deux affections, ce qui signifie qu'une réponse auto-immune contre la substance blanche du système nerveux se produit chez ces patients : une situation qui, en fait, peut être la conséquence de l'apparition d'un stress oxydatif/nitrosatif [10,21], induit par les champs électromagnétiques ou les produits chimiques (voir plus loin).

Tableau 5. Augmentation des valeurs moyennes de la protéine S100B, de la nitrotyrosine (NTT) et des autoanticorps anti-O-myéline décelés dans le sang périphérique des patients EHS et/ou MCS, selon les références [10,11].

| Marqueurs valeurs normales | Groupes de patients | | | | | | | |
|-----------------------------------|------------------------|-----------------------------------|------------------------|-----------------------------------|------------|---------------------------------|-----------------------------------|-------------|
| | EHS moyenne ± SE | Dessus de la normale (%) | MCS moyenne ± SE | Dessus de la normale (%) | <i>p</i> * | EHS / MCS moyenne ± SE | Dessus de la normale (%) | <i>p</i> ** |
| S100B <0,105 ug / L | 0,20 ± 0,03 | 14.7 | 0,25 ± 0,05 | 21,15 | 0,56 | 0,17 ± 0,03 | 19,7 | 0.69 |
| NTT * > 0,9 pg / ml | 1,36 ± 0,12 | 29.7 | 1,26 ± 0,13 | 8 | 0,85 | 1,40 ± 0,12 | 28,9 | 0,86 |
| O-myéline (test qualitatif) | Positif | 22.8 | Positif | 13.6 | – | Positif | 23.6 | – |

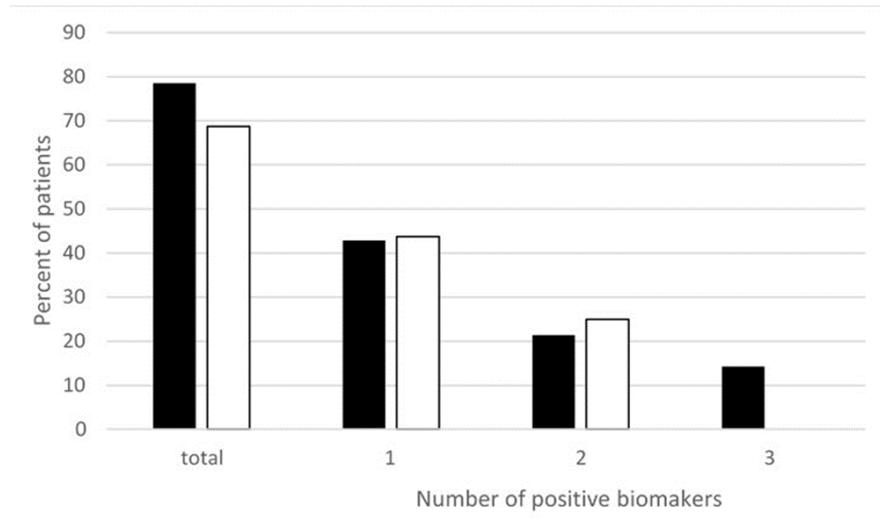
* Comparaison entre les groupes des patients EHS et MCS utilisant le test t Bilatéral. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de patients EHS et MCS pour l'augmentation des valeurs moyennes des deux biomarqueurs analysés, ce qui suggère que l'EHS et la MCS ont, là aussi, pour leur genèse un mécanisme physiopathologique commun.

** Comparaison entre les groupes des patients EHS et EHS / MCS utilisant le test t Bilatéral. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les patients EHS et EHS / MCS pour l'augmentation des valeurs moyennes des différents marqueurs biologiques utilisés, ce qui suggère là aussi que l'EHS et la MCS partagent pour leur genèse un mécanisme physiopathologique commun.

En outre, plus récemment, nous avons mesuré différents marqueurs biologiques liés aux stress oxydatif et nitrosatif, tels que les substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique (TBARS), le glutathion oxydé (GSSG), et la NTT dans le sang périphérique de patients EHS. Comme indiqué dans la figure 2, nous avons constaté que près de 80% des patients EHS présentent une augmentation des biomarqueurs

liés au stress oxydatif/nitrosatif, plus précisément, un seul de ces trois biomarqueurs chez 43% des patients, deux de ces biomarqueurs chez 21% d'entre eux, et tous les trois chez 15% [22]. Ce qui indique clairement qu'en plus de l'inflammation de bas grade et de la réponse auto-immune vis-à-vis de la substance blanche, l'EHS peut également être diagnostiquée par la présence d'un stress oxydatif/nitrosatif.

Figure 2. Pourcentage de patients se disant EHS ayant une augmentation des substances réactives positives à l'acide thiobarbiturique (TBARS), du glutathion oxydé (GSSG), et/ou de la Nitrotyrosine (NTT) biomarqueurs de stress oxydatif nitrosés dans le sang périphérique, selon la référence [22].



■ Correspondent à NTT, TBARS, et GSSG les trois biomarqueurs mesurés chez 14 des 32 patients inclus.

□ Correspond à TBARS et GSSG analysés dans les 32 patients inclus.

« Positive biomarkers » correspond à des patients ayant un, deux ou trois marqueurs à des niveaux supérieurs à la normale, et «total » correspond aux patients ayant au moins un des biomarqueurs positif, à savoir, ayant un, deux, voire trois marqueurs supérieurs à la normale.

Enfin, nous avons également constaté que, par rapport aux valeurs normales de référence, le rapport de la 6-hydroxymélatonine (6-OHMS) par rapport à la créatinine mesurée dans les urines de 24 heures était normal ou diminué de manière significative dans 88% des cas, tandis qu'en raison d'un processus encore inexpliqué, ce rapport s'est avéré être considérablement augmenté dans 12% des cas, quel que soit le groupe de patients considéré. La 6-OHMS est un métabolite de la mélatonine. A la suite d'une exposition prolongée aux CEM, une diminution de la production de mélatonine a été mise en évidence expérimentalement, aussi bien chez les animaux que chez l'homme [23,24]. Toutefois, étant donné que l'exposition aux CEM a été rapportée ne pas modifier la synthèse et la sécrétion de mélatonine [25], une autre explication plausible pourrait être qu'une diminution de l'excrétion de 6-OHMS dans les urines pourrait résulter d'une diminution de biodisponibilité métabolique de la mélatonine en raison de l'augmentation de la consommation et de l'utilisation de celle-ci en tant que piègeur de radicaux libres [26,27]. Cela pourrait en effet être le cas des patients ayant une diminution du rapport 6-OHMS/créatinine dans les urines de

24h, puisque, comme indiqué ci-dessus, la plupart des patients EHS présentent un stress oxydatif/nitrosatif. Ainsi, une diminution de 6-OHMS dans l'urine pourrait être une conséquence de l'effet « antistress » de cette hormone antioxydante plutôt que celle d'une diminution de sa synthèse au niveau de la glande pinéale. Par conséquent, une telle réduction de biodisponibilité pourrait contribuer non seulement à l'apparition des troubles cliniques du sommeil chez ces patients, mais aussi, à une diminution de leurs mécanismes de défense exposant ainsi ces patients à des risques de maladies neurodégénératives et de cancers [28,29].

En outre, le développement de la réponse auto-immune liée au stress oxydatif/nitrosatif pourrait également contribuer à affaiblir l'effet de protection sanitaire des protéines chaperonnes HSP70 et HSP 27 [30]. Actuellement, rien ne permet d'expliquer clairement pourquoi, dans 12% des cas, le rapport 6-OHMS/créatinine s'est avéré être augmenté de façon significative dans les urines de 24 heures, au lieu d'être normal ou diminué. Dans certains cas, comme indiqué dans le tableau 6, cela pourrait être dû à une augmentation de la production de sérotonine dans le cerveau, étant donné que la sérotonine est un neurotransmetteur précurseur de la mélatonine.

Tableau 6. Données préliminaires non publiées basées sur la mesure des neurotransmetteurs et de leurs métabolites dans l'urine de 42 patients atteints d'EHS.

| neuromédiateurs | Nombre de patients | % de patients |
|----------------------------------|--------------------|---------------|
| Augmentation de la Dopamine | 17/42 | 31 |
| Diminution de la 3-4 DOPAC | 18/42 | 43 |
| Augmentation de la noradrénaline | 11/42 | 26 |
| Augmentation de l'adrénaline | 8/42 | 19 |
| Diminution de l'Adrénaline | 12/42 | 22 |
| Augmentation de la sérotonine | 4/42 | 9.5 |
| Diminution de la sérotonine | 5/42 | 12 |

3-4 DOPAC-3,4- acide dihydroxyphénylacétique.

En fait, comme indiqué dans le tableau 6, les changements quantitatifs relevés dans les niveaux urinaires de neurotransmetteurs ont révélé que l'EHS est associé à différents profils anormaux des neurotransmetteurs, mais confirme que l'EHS est bel et bien une affection neurologique ayant lieu dans le cerveau.

5. Identification radiologique des anomalies neuro-vasculaires cérébrales

Les techniques classiques d'imagerie du cerveau, y compris la tomodensitographie du cerveau (le scanner cérébral) (TDM), l'imagerie par résonance magnétique nucléaire du cerveau (IRM), et l'angioscanner cérébral, sont habituellement normaux chez les patients EHS, MCS ou EHS / MCS ; ce qui signifie qu'une telle normalité ne peut être un argument contre le diagnostic de ces affections. Fort heureusement, nous avons pu montrer que l'utilisation d'autres

techniques d'imagerie médicale pouvait se révéler utile pour caractériser objectivement l'EHS et la MCS. Ainsi, comme indiqué dans le tableau 7, à partir de notre base de données, en utilisant l'échographie Doppler transcrânien (TDU) chez les patients EHS, avons-nous pu montrer une diminution de l'indice de pulsatilité moyen de l'une voire des deux artères cérébrales moyennes ; soit plus précisément dans 25% des cas pour une artère et dans 50% des cas pour les deux artères. De même, pour le groupe de patients atteints à la fois d'EHS et de MCS, c'est une seule artère qui est atteinte dans 20% des cas et les deux artères qui le sont dans 50% des cas. De plus, en ce qui concerne le flux sanguin (BBF), nous avons pu observer que, chez les patients EHS, la résistance au BBF est augmentée dans une artère dans 6,25% des cas, et pour les deux artères dans 18,75% des cas. Pour les patients EHS/MCS, la résistance est augmentée dans une artère dans 5-10% des cas et dans les deux artères dans 25% des cas. On notera également qu'en fonction du groupe considéré (EHS ou EHS/MCS) la vitesse moyenne d'écoulement du sang est en dessous des valeurs normales dans 9,75 à 40% des cas, tandis qu'elle est au-dessus des valeurs normales dans 5% à 18,75% (voir le tableau 7). Cela suggère que, pour les patients atteints d'EHS et/ou de MCS, le flux sanguin peut être diminué dans une ou deux de ces artères cérébrales.

Tableau 7. Résultats de l'indice de résistance, de l'indice de pulsatilité et de la vitesse d'écoulement moyenne évalués par rapport aux valeurs normales dans les artères cérébrales moyennes gauche et droite à l'aide de l'échographie Doppler transcrânien dans 32 cas d'EHS et 20 cas d'EHS / MCS (données non publiées).

| EHS n = 32 | | | | | | | | | |
|------------------------------|------------------|--------------|--------------|------------------------------|------------------|-------|-----------------------------|------------------|-------|
| | Valeur normale | Moyenne ± SE | | Au-dessous de la normale (%) | | | Au-dessus de la normale (%) | | |
| | Droite et gauche | Droite | Gauche | Droite seulement | Gauche seulement | Les 2 | Droite seulement | Gauche seulement | Les 2 |
| Indice de résistance | <0,75 | 0,62 ± 0,03 | 0,65 ± 0,04 | – | – | – | 6,25 | 6,25 | 18,75 |
| Indice de pulsatilité | > 0,60 | 0,55 ± 0,02 | 0,55 ± 0,03 | 25 | 31,25 | 50 | – | – | – |
| Vitesse d'écoulement moyenne | 62 ± 12 | 59,56 ± 5,98 | 61,35 ± 5,27 | 9,75 | 9,75 | 31,25 | 3,12 | 9,25 | 18,75 |
| EHS / MCS n = 20 | | | | | | | | | |
| | Valeur normale | Moyenne ± SE | | Au-dessous de la normale (%) | | | Au-dessus de la normale (%) | | |
| | Droite et gauche | Droite | Gauche | Droite seulement | Gauche seulement | Les 2 | Droite seulement | Gauche seulement | Les 2 |
| Indice de résistance | <0,75 | 0,79 ± 0,09 | 0,64 ± 0,04 | – | – | – | 5 | 10 | 25 |
| Indice de pulsatilité | > 0,60 | 0,48 ± 0,03 | 0,61 ± 0,02 | 20 | 0 | 65 | – | – | – |
| Vitesse d'écoulement moyenne | 62 ± 12 | 53,03 ± 9,09 | 51,77 ± 7,63 | 20 | 20 | 40 | 10 | 10 | 5 |

De plus, en utilisant la tomosphygmographie cérébrale à ultrasons (UCTS) appliquée aux lobes temporaux [12], nous avons pu montrer l'existence d'une diminution significative de l'indice pulsométrique moyen dans les zones tissulaires dépendants de l'artère cérébrale moyenne dans ces lobes, en particulier dans la zone

capsulo-thalamique, qui correspond au système limbique et au thalamus [12]. Comme le montre la figure 3, cette hypo-pulsatilité, principalement située dans la zone capsulo-thalamique de ces lobes, suggère que l'EHS et la MCS sont caractérisées par une diminution du BBF capillaire dans ces deux structures du cerveau, ce qui conduit à l'hypothèse que celles-ci pourraient être associées à des troubles vasculaires et / ou neuronaux [10-12]. Bien que ces anomalies ne soient pas spécifiques, puisqu'elles peuvent être semblables à celles décelées dans la maladie d'Alzheimer et d'autres affections neurodégénératives, nous avons récemment confirmé que l'UCTS était l'une des techniques d'imagerie les meilleures pour diagnostiquer l'EHS et/ou la MCS ainsi que pour suivre objectivement les patients traités.

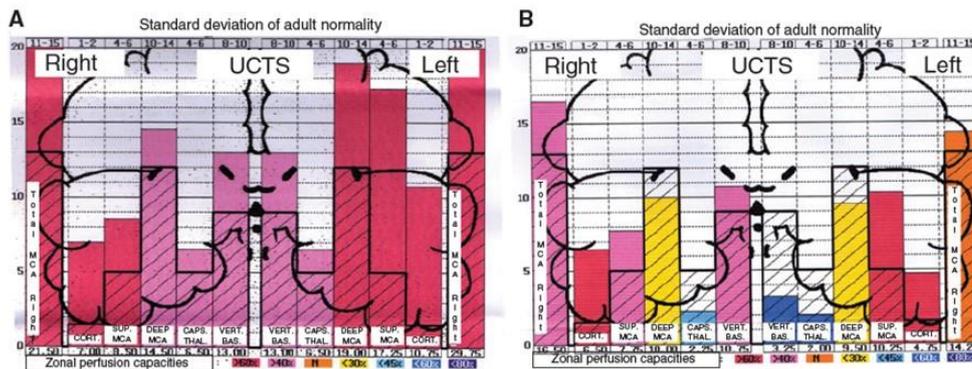


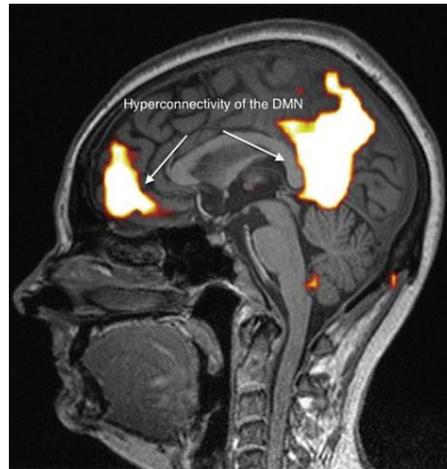
Figure 3. Exemples de diagrammes obtenus à partir de la base de données précitée en utilisant la tomosphygmographie cérébrale à ultrasons (UCTS), explorant la pulsatilité tissulaire échographique centimétrique globale dans les deux lobes temporaux d'un sujet normal (A) et d'un patient EHS (B), selon les références [11,12].

Les mesures sont exprimées en indice pulsométrique (PI). Il sera noté que, dans les cas A et B, les valeurs moyennes de PI dans chaque zone explorée sont enregistrées du cortex à la partie interne de chaque lobe temporal (à savoir, de gauche à droite pour le lobe droit, et de droite à gauche pour le lobe gauche). De plus, il sera noté que, pour A (sujet normal), dans l'exemple choisi, toutes les valeurs sont supérieures aux valeurs PI médianes normales, alors que, pour B (patient se disant EHS), les valeurs dans lesdites zones capsulo-thalamiques (la cinquième et la deuxième colonne pour les lobes temporaux droit et gauche, respectivement) sont significativement en dessous des valeurs médianes normales, ce qui suggère que le système limbique et le thalamus au sein de chaque lobe temporal peuvent être impliqués dans l'EHS, tel qu'illustré pour ce patient.

Cependant, il apparaît que ces anomalies cérébrales ne se limitent pas au système limbique et au thalamus, puisqu'en utilisant le TDU (comme indiqué ci-dessus), nous avons montré que, pour les patients EHS et / ou MCS, le BBF dans les artères cérébrales moyennes peut être anormal. De plus, en utilisant l'IRM fonctionnelle (IRMf) chez des patients EHS exposés de façon chronique à des rayonnements à extrêmement basse fréquences (ELF), des changements régionaux de BBF ont également été rapportés par Heuser et Heuser, principalement dans les lobes frontaux, en tant que réseau en mode par défaut anormal (DMN) (notamment en tant qu'hyper-connectivité de ce DMN), associé à une diminution de la BBF cérébrale et à des processus métaboliques dans les deux fragments individualisés de ces composants hyper-connectés [31]. Par exemple, sur la figure 4, le DMN anormal est

représenté avec une hyper-connectivité fragmentée de la composante antérieure et postérieure, ce qui peut mener à une BBF diminuée et/ou un métabolisme diminué dans les lobes pré-frontaux.

Figure 4. IRM fonctionnelle cérébrale anormale chez les patients se plaignant d'EHS après une exposition à long terme aux champs électromagnétiques, selon la référence [31].



6. Critères diagnostiques

Sur la base des investigations cliniques, biologiques et radiologiques réalisées et rapportées ci-dessus, il apparaît donc clairement qu'il y a actuellement des arguments scientifiques suffisamment solides autorisant l'identification et la caractérisation objective de l'EHS en tant que nouvelle affection neurologique. En conséquence, les patients qui rapportent d'eux-mêmes qu'ils souffrent d'EHS doivent être reconnus en utilisant les examens d'imagerie précédents et le dosage des marqueurs biologiques dans le sang et les urines tels que nous les avons mis en évidence.

Au plan clinique, les symptômes isolés (tels que maux de tête, acouphènes, vertiges ou troubles cognitifs), bien qu'ils puissent être présentés par les patients comme étant secondaire à une exposition aux champs électromagnétiques ou aux produits chimiques, sont insuffisants pour que le diagnostic puisse être porté en toute certitude, car ils peuvent refléter l'existence d'une autre pathologie. Les arguments cliniques pour un diagnostic d'EHS sont néanmoins les suivants: (1) l'absence d'une pathologie connue manifestée par les symptômes cliniques observés; (2) l'association caractéristique des symptômes tels que maux de tête, acouphènes, hyperacousie, perte de mémoire immédiate, et déficit d'attention / concentration ; (3) la reproductibilité des symptômes sous l'influence des CEM invoqués ; (4) la régression ou la disparition des symptômes dans le cas d'évitement des CEM invoqués; (5) enfin et surtout, l'association avec une MCS, puisque comme nous l'avons montré, la MCS est associée à l'EHS dans 30% des cas. Puisque la MCS a bel et bien été définie lors de la réunion de consensus international de 1999 [32], cette

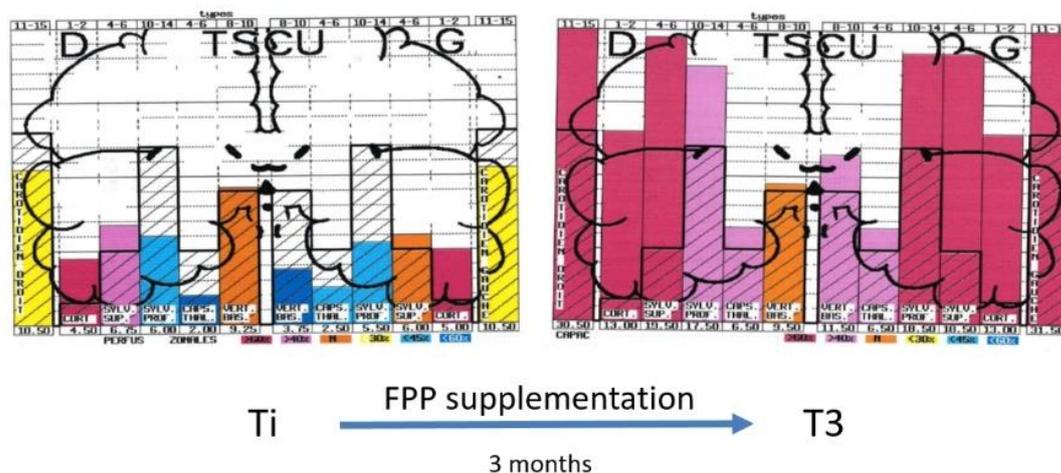
dernière association pourrait finalement être le meilleur critère clinique pour diagnostiquer l'EHS.

Cependant, parce que certains de ces critères cliniques sont subjectifs, ils ne suffisent pas à prouver objectivement l'affection et, par conséquent, à établir le diagnostic. Parmi les marqueurs biologiques et sous réserve qu'aucune allergie ne soit associée, la détection d'un taux d'histamine élevé dans le sang est actuellement le meilleur marqueur et le plus facile à mesurer régulièrement en pratique médicale. De plus, la détection dans le sang d'une augmentation des protéines S100B et des biomarqueurs de stress oxydant et/ou nitrosé tels que le GSSG et la NTT peut également constituer un élément objectif contribuant au diagnostic. Notons toutefois que, dans 30% des cas, il n'y a pas de biomarqueurs positifs décelables dans le sang. En addition des critères cliniques, le diagnostic d'EHS pourra alors être porté en utilisant des techniques d'imagerie, telles que le TDU, l'IRMf, et, si possible, l'UCTS. Dans l'ensemble, en utilisant cette approche, nous avons été capables de diagnostiquer objectivement une EHS chez à peu près 90% des patients se disant en être atteints.

7. Traitement, pronostics et évolution

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun traitement standard reconnu de l'EHS. Il existe cependant certains traitements qui peuvent être indiqués, sur la base des investigations biologiques réalisés. Par exemple, nous avons montré, que les patients souffrant d'EHS présentent souvent un important déficit en vitamines et oligo-éléments, en particulier en vitamine D et en zinc, ce qui doit être corrigé [10,11,22]. Des médicaments antihistaminiques peuvent également être utilisés en cas d'augmentation anormale du taux d'histamine dans le sang. De plus, des antioxydants comme le glutathion et, plus particulièrement, certains médicaments anti-stress peuvent également être utilisés en cas de stress oxydatif/nitrosatif. En outre, comme illustré sur la figure 5, nous avons montré que certains produits naturels tels que la papaye fermentée (FPP) et le ginkgo biloba commercialisés sous la forme de compléments alimentaires, pouvaient restaurer une pulsativité normale du cerveau dans les différents territoires dépendants de l'artère cérébrale moyenne, améliorant ainsi l'hémodynamique du cerveau et, par conséquent, son oxygénation [33]. Etant donné qu'il a été démontré que la FPP possède des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, et immunomodulatrices [34-36], nous recommandons l'utilisation de ce produit naturel qui est aujourd'hui largement disponible.

Figure 5. Exemple de diagrammes obtenus à partir de la base de données en utilisant l'UCTS, explorant la pulsativité à ultrasons global centimétrique dans les deux lobes temporaux d'un sujet EHS à l'inclusion (Ti) et trois mois plus tard (T3) après supplémentation par de la papaye fermenté (PPF) (9 g par jour divisés en deux doses), selon la référence [33].



En l'absence de traitement et de protection vis-à-vis des facteurs de stress environnementaux tels que les CEM et les produits chimiques, l'EHS peut évoluer vers une maladie neurodégénérative et même psychiatrique, et ainsi conduire éventuellement à certains états s'apparentant à une maladie d'Alzheimer. Cependant, en soignant et protégeant les patients le plus tôt possible, nous n'avons jamais observé de véritable maladie d'Alzheimer, chez les patients inclus dans la base de données. Par contre, une régression et même une disparition des symptômes d'intolérance peuvent se produire après traitement et protection des patients. Cependant, dans notre expérience et à notre connaissance, l'hypersensibilité aux champs électromagnétiques et/ou liée à la sensibilité chimique multiple ne disparaît qu'exceptionnellement, ce qui signifie que, contrairement à une simple intolérance symptomatique, l'EHS et la MCS semblent être associés à un état pathologique neurologique irréversible, requérant une prévention persistante à l'encontre de ces facteurs environnementaux. Ainsi, contrairement à certains discours récents, nous pensons que ces affections ne peuvent pas être considérées comme de simples altérations fonctionnelles, mais sont en réalité comme de véritables affections pathologiques.

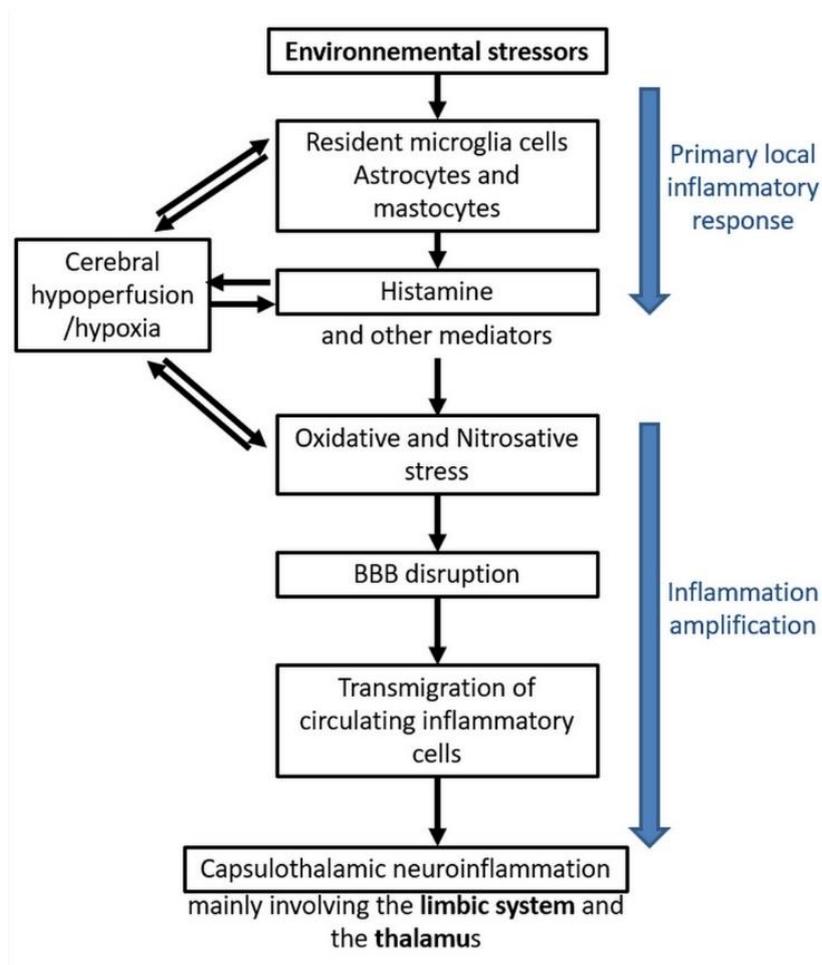
8. Mécanisme physiopathologique proposé

Dans sa déclaration officielle de 2005 sur l'EHS, l'OMS indiquait qu'il n'y avait « aucune preuve scientifique permettant de relier la survenue des symptômes à l'exposition aux CEM », et indiquait qu'il n'y avait pas de mécanisme physiopathologique mis en évidence pour relier ces symptômes à une cause environnementale de la maladie. Ce n'est plus le cas. L'inflammation de bas de grade et les états de stress oxydatifs/nitrosatif que nous avons observé chez les patients EHS [10,11,22] sont remarquables car ils confirment les effets néfastes sur la santé (1)

des rayonnements non ionisants non thermiques ou thermiques faibles, tels qu'ils ont été prouvés expérimentalement chez les animaux [37-39] et chez l'homme [11] en cas d'exposition à des facteurs de stress environnementaux différents, tels que les ELF et RF, mais aussi à des produits chimiques multiples [40-42], ces facteurs agissant plus particulièrement sur le cerveau [43, 44].

La figure 6 résume les différentes étapes du modèle que nous avons été en mesure de construire, à partir des données actuellement disponibles de la littérature scientifique, et à partir des nôtres. Sur la base des processus d'inflammation et de stress oxydatif/nitrosatif que nous avons mis en évidence chez les patients EHS et / ou MCS, ce modèle représente les mécanismes par lesquels les effets physiopathologiques pourraient avoir lieu dans le cerveau et, par conséquent, comment pourrait se produire la genèse de l'EHS et/ ou de la MCS.

Figure 6. Modèle physiopathologique de la genèse de l'EHS / et de la MCS basé sur la neuro-inflammation de bas grade et la rupture de la barrière hémato-encéphalique induite par le stress oxydatif/nitrosatif, selon la référence [10].



Dans un premier temps, il pourrait y avoir une réponse inflammatoire locale face aux facteurs de stress environnementaux, quels qu'ils soient. Les cellules de la

microglie résidentes, les astrocytes, et d'autre part, les mastocytes pourraient être les premières cellules du cerveau localement impliquées dans le processus inflammatoire, ces cellules libérant des médiateurs inflammatoires tels que l'histamine. Sur la base de nos données [10-12, 22,33], il est spéculé que l'histamine est un médiateur clé, qui contribuerait à l'induction du stress oxydatif/nitrosatif et, par conséquent, à l'hypoperfusion cérébrale, conduisant ainsi à une hypoxie cérébrale locale.

Dans un second temps, une amplification de l'inflammation pourrait se produire grâce à une rupture de la BHE liée au stress oxydatif/nitrosatif, ce qui permettrait la transmigration des cellules inflammatoires circulantes à partir du sang périphérique vers le cerveau. Ainsi, la neuro-inflammation s'amplifierait au sein du cerveau concernant principalement la région capsulo-thalamique des lobes temporaux, à savoir, le système limbique et le thalamus.

L'intérêt majeur de ce modèle physiopathologique est qu'il permet d'expliquer les principaux symptômes cliniques survenant chez les patients EHS et / ou MCS. En effet, l'implication du système limbique pourrait expliquer tant les altérations pathologiques émotionnelles que cognitives (en particulier la perte de mémoire), tandis que l'implication du thalamus pourrait expliquer les anomalies de la sensibilité tant superficielle que profonde. Bien entendu, l'extension possible de la neuro-inflammation dans les lobes frontaux et possiblement dans l'hypothalamus [45] pourrait, en outre, expliquer les autres symptômes cliniques associés, notamment ceux de nature neuro-végétative.

9. Etiopathogénie et prévention

La cause originelle de l'EHS est encore débattue et le message institutionnel actuel est qu'il n'existe aucune preuve que la genèse de l'EHS soit causalement liée à l'exposition aux CEM. Il y a cependant dans la littérature scientifique actuelle, une grande confusion dans la façon d'aborder cette question. Ainsi, aucune distinction claire n'est opérée d'une part entre la cause de l'apparition des symptômes cliniques chez les patients EHS, c'est à dire une fois que l'EHS est déclarée, et d'autre part la cause environnementale originelle de l'EHS elle-même. En réalité, comme indiqué dans le tableau 8, en interrogeant la base de données et en analysant rétrospectivement les expositions antérieures des patients EHS- et EHS / MCS aux champs électromagnétiques et / ou aux produits chimiques, nous avons trouvé qu'il existe actuellement plusieurs arguments directs et indirects qui suggèrent fortement que l'exposition aux CEM et même aux produits chimiques peuvent causer ou contribuer à causer l'EHS.

Tableau 8. Analyse clinique de l'exposition excessive aux CEM et produits chimiques précédant l'apparition de l'électrohypersensibilité (données non publiées).

| Sources | EHS (%) | Bandes de fréquence |
|--|---------|---------------------|
| Téléphone portable | 37 | RF |
| Téléphone portable / DECT | 8 | |
| DECT | 7 | |
| Ecran à tube cathodique | 9 | |
| Wifi | 16 | |
| Antennes relais | 3 | |
| Ampoules à économie d'énergie/ Téléphone mobile * | 1.4 | RF et ELF |
| Lignes électriques à haute ou très haute tension | 2.7 | ELF |
| Transformateurs électrique | 1.7 | |
| Voies ferrées | 0,8 | |
| Produits chimiques | 11 | |
| Sans cause décelable (idiopathiques)** | 2.4 | |

* Risques d'exposition excessive à la fois liée à des basses fréquences (LF) et des radiofréquences (RF);

** susceptibilité génétique possible [DECT – Téléphone numérique sans fil ; RF-Radiofréquence ; ELF-extrêmement basses fréquences]

De plus, il convient de distinguer plus précisément le terme général d'«intolérance», qui fait référence aux symptômes cliniques et / ou aux anomalies biologiques qui se produisent dans une situation environnementale particulière, et le terme plus spécifique d' « hypersensibilité », qui devrait en réalité être défini comme un état physiopathologique endogène, caractérisé par une diminution du seuil de tolérance environnementale à un tel point critique que les patients deviennent intolérants aux facteurs de stress de faible intensité. Une telle distinction est déjà opérée en médecine, comme, par exemple, l'atopie existante chez les patients allergiques.

Ainsi, si nous nous référons à cette distinction, l'EHS pourrait être caractérisée par une diminution du seuil de tolérance expliquant que les patients deviennent intolérants à de faibles intensités de CEM ; alors que la MCS (comme déjà indiqué dans le rapport de la réunion de consensus de 1999 à Atlanta) doit l'être comme un état physiopathologique similaire dans lequel les patients deviennent intolérants à des faibles doses de produits chimiques [32]. Cette distinction peut expliquer pourquoi la plupart des études utilisant des tests de provocation visant à reproduire les symptômes cliniques liés aux champs électromagnétiques chez les patients EHS rapportent des résultats négatifs. En effet, en réalité ces résultats négatifs peuvent être dus à différents défauts méthodologiques inacceptables au plan scientifique : (1) l'absence de critères d'inclusion objectifs, (en raison de la non-utilisation de biomarqueurs ni d'imagerie médicale pour définir l'EHS chez les patients testés) ; (2) La non prise en compte que les patients EHS peuvent être sensibles à certaines

fréquences sans l'être nécessairement à d'autres; (3) la durée d'exposition généralement trop courte et l'évaluation réalisée trop tôt; (4) la non prise en compte d'une possible association à une MCS ; (5) la non prise en compte des anomalies cognitives et, par conséquent, la possibilité d'erreurs dans la distinction entre exposition réelle aux CEM et exposition simulée; (6) et surtout, le fait que les patients peuvent répondre positivement dans le cas d'exposition fictive en raison d'une diminution de leur seuil de tolérance environnementale, et de leur conditionnement psychologique causé par leur passé de souffrance cérébrale.

Par conséquent, sur cette base, et en raison des preuves expérimentales fournies par les études réalisées chez les animaux [37-39, 43,44] et chez l'homme [11, 14,23,24] ayant montré les effets néfastes des champs électromagnétiques sur la santé, nous estimons qu'il n'y a actuellement aucune donnée scientifique suffisamment solide pour écarter le rôle de l'exposition aux champs électromagnétiques en tant que cause des symptômes cliniques et des altérations biologiques décrites précédemment.

Dès lors, l'origine causale de l'EHS devrait être établie en utilisant une approche scientifique différente. Les RF et ELF se sont avérés être la cause d'effets biologiques délétères persistants non seulement chez les animaux [46,47], mais aussi chez les plantes [48,49] et les micro-organismes [50]. De telles observations écartent ici l'hypothèse d'un effet nocébo. En réalité, les états d'inflammation et d'oxydation / nitrosation que nous avons montré chez les patients EHS sont remarquables car ils confirment les données obtenues expérimentalement chez les animaux exposés à ces deux types de fréquences non-ionisantes [37-39], en particulier dans le cerveau [43,44] sans faire intervenir un tel effet nocébo, comme cause initiale. De plus, les anomalies capsulo-thalamiques associés au système limbique que nous avons montré être caractéristiques de ces patients [12,33] pourraient correspondre aux altérations neuronales hippocampiques causées par l'exposition aux CEM chez le rat [51-53].

Nous considérons donc que les effets biologiques observés chez les patients EHS peuvent être dus aux champs électromagnétiques à la fois pulsés et polarisés émis par les technologies électriques ou électromagnétiques sans fil, différent en cela des émissions continues et non-polarisées des champs électromagnétiques naturels terrestres [54- 56].

En outre, comme indiqué dans le tableau 9, nous avons montré que, dans 30% des cas d'EHS, celle-ci était associée à une MCS. Or, étant donné qu'en cas d'association, cette dernière précède l'apparition de l'EHS dans 37% des cas, il apparaît qu'au sein même de ce groupe de malades EHS/MCS, l'EHS a évolué vers une MCS dans 63% des cas. Il est donc suggéré, comme l'indique le tableau 9, que les produits chimiques pourraient être aussi causalement impliqués dans la genèse de l'EHS dans environ 11% de l'ensemble des cas d'EHS.

Tableau 9. Pourcentage de patients MCS ayant par la suite souffert d'EHS, et inversement.

| | Total des patients EHS / MCS | Total des patients EHS y compris les patients EHS / MCS * |
|---|-------------------------------------|--|
| Pourcentage de patients MCS qui ont souffert plus tard d'EHS | 37 | 11 |
| Pourcentage de patients EHS qui ont souffert plus tard de MCS | 63 | 19 |

* les patients EHS / MCS représentent 30% du nombre total de patients EHS.

Ces diverses considérations ne devraient pas être négligées, car pour éviter tout risque sanitaire, leur connaissance pourrait conduire à des mesures de protection ciblées chez les patients EHS et / ou MCS. De telles mesures devraient comprendre l'évitement des produits chimiques toxiques mis sur le marché et des CEM, l'utilisation de vêtements anti-ondes, et la détoxification des charges électriques emmagasinées dans le corps grâce à la mise du corps à la terre (« earthing »). En outre, des mesures de prévention incluant des mesures de santé publique devraient être prises pour les populations les plus à risque, en particulier pour les femmes enceintes, les nourrissons, les enfants et les adolescents, de façon à limiter, voire à éviter totalement l'utilisation des technologies sans fil. De telles mesures de protection devraient également être prises et mises en œuvre chez les patients particulièrement vulnérables, à savoir les malades cardiaques chez lesquels a été implanté un stimulateur cardiaque, les sujets portant des prothèses auditives, et tous les patients atteints de maladies neurodégénératives.

10. Un fléau sanitaire mondial

Un autre argument incriminant le rôle des nouvelles technologies sans fil et possiblement des produits chimiques introduits dans l'environnement [57,58] consiste à constater que l'augmentation de la prévalence de l'EHS (et de la MCS) dans le monde ne se limite pas à un pays, mais est actuellement un fléau mondial touchant l'ensemble de la planète et que ce dernier est apparu depuis que ces technologies industrielles ont été introduites, tel qu'indiqué dans le tableau 10. La prévalence de l'EHS est estimée entre 0,7% à 13,3% de la population des différentes régions ou pays explorés, soit en moyenne environ 3% à 5% de la population de nombreux pays (tableau 10), ce qui signifie que des millions de personnes sont en réalité aujourd'hui atteints d'EHS dans le monde.

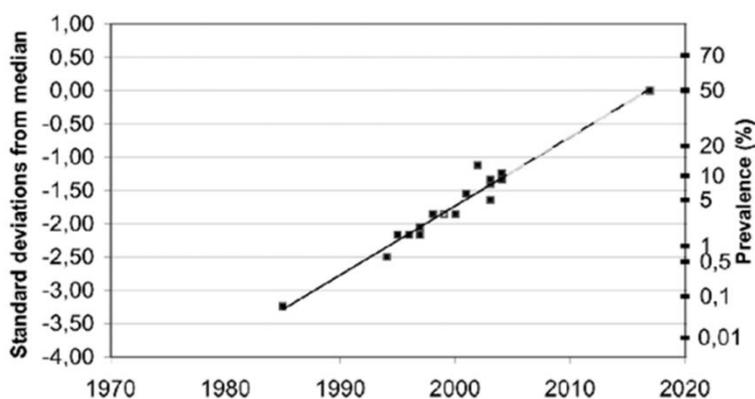
Tableau 10. Estimation de la prévalence des personnes auto déclarées EHS dans différents pays dans le monde entier. USA-Etats-Unis d'Amérique.

| Pays | Date | Taille de l'échantillon | Contribution des gens (%) | Taux | Estimation% des personnes EHS | Les références |
|-------------------------|------------|-------------------------|---------------------------|------|-------------------------------|----------------------------------|
| Suède | 1997 | 15 000 (19-80) * | 73 | | 1.5 | Hillert et al., 2002 [59] |
| Suède | 2010 | 3406 | 40 | | 2.7 | Palmquist et al., 2014 [60] |
| Suisse | 2004 | 2048 (> 14) * | 55,1 | | 5 | Schreier et al., 2006 [61] |
| Suisse | 2008 | 1122 (30-60) * | 37 | | 8.6 | Röösli et al., 2010 [62] |
| Suisse | 2009 | 1122 (30-60) * | 37 | | 7.7 | Röösli et al., 2010 [62] |
| Allemagne | 2004 | 30047 | 58,6 | | 10.3 | Blettner et al., 2009 [63] |
| Allemagne | 2004 | 30047 | 58,4 | | 8.7 | Kowall et al., 2012 [64] |
| Allemagne | 2006 | 30047 | 58,4 | | 7.2 | Kowall et al., 2012 [64] |
| Etats-Unis (Californie) | 1998 | 2072 | 58,3 | | 3.2 | Levallois et al., 2002 [65] |
| Finlande | 2002 | 6121 | 40,8 | | 0,7 | Korpinen et al., 2009 [66] |
| Grande Bretagne | avant 2007 | 3633 | 18.2 | | 4 | Eltiti et al., 2007 [67] |
| Taïwan | 2007 | 1251 | 11.5 | | 13.3 | Tseng et al., 2011 [68] |
| L'Autriche | avant 2008 | 460 | 88 | | 3.5 | Schröttner et Leitgeb, 2008 [69] |
| Japon | avant 2009 | 2472 | 62,3 | | 1.2 | Furubayashi et al., 2009 [70] |
| Hollande | 2011 | 5789 | 39,6 | | 3.5 | Batiatsas et al., 2014 [71] |
| Hollande | avant 2013 | 1009 | 60 | | sept | Vabn Dongen et al., 2014 [72] |

* Lorsque précisés, les intervalles d'âge des patients inclus sont indiqués entre parenthèses.

De plus, bien que les prévalences ainsi rapportées soient des estimations, et non des évaluations, en raison à l'époque d'un manque de critères objectifs pour définir l'EHS, il est possible que, comme indiqué sur la figure 7, la prévalence de l'EHS puisse continuer de croître à l'avenir, dans des proportions comparable à l'accroissement de la mise à disposition du public des technologies sans fil et de la poursuite de la pollution de notre environnement par les produits chimiques toxiques mis sur le marché.

Figure 7. Evolution de la prévalence estimée de l'EHS dans le monde (%) en fonction du temps. La deuxième partie de la courbe est purement spéculative, selon la référence [73].



11. Conclusions

En résumé, nous avons montré qu'il existe actuellement suffisamment de preuves cliniques, biologiques et radiologiques pour que l'EHS soit reconnue comme une pathologie neurologique objectivement identifiée et caractérisée. *En conséquence, les patients souffrant d'EHS devraient être diagnostiqués et traités sur la base des tests biologiques actuellement disponibles, y compris donc grâce à la détection de biomarqueurs périphérique dans le sang et dans les urines, et à l'utilisation de techniques d'imagerie médicale telles que l'IRMf, le TDU, et, lorsque cela est possible, l'UCTS.* De plus, parce que nous avons montré que l'EHS est fréquemment associé à la MCS et que ces deux entités clinico-biologiques sont générées par un mécanisme physiopathologique commun, il apparaît clairement que leur ensemble constitue un nouveau syndrome neurologique impliquant causalement l'environnement. En outre, comme il a été montré que la genèse de la MCS peut être attribuée à l'exposition à des produits chimiques multiples, et que la genèse de l'EHS pourrait l'être à une exposition potentiellement excessive aux CEM et /ou aux produits chimiques, des mesures contre ces deux types de facteurs environnementaux devraient être prises.

Quelle que soit son origine causale, l'EHS doit donc être désormais reconnue comme une nouvelle affection neurologique identifiée et caractérisée au plan physiopathologique. Comme l'EHS est devenue un véritable fléau sanitaire frappant des millions de personnes dans le monde, cette affection devrait être reconnue comme tel par l'OMS, et donc incluse dans la classification internationale des maladies (CIM). *Comme indiqué lors de la réunion de consensus scientifique international sur l'EHS et la MCS que nous avons organisé en 2015 à Bruxelles, les participants à cette réunion ont demandé à l'unanimité à l'OMS d'assumer de toute urgence ses responsabilités, en classant l'EHS et la MCS sous forme de codes distincts dans la CIM ou encore sous la forme d'un syndrome d'hypersensibilité environnementale rassemblant ces deux affections.* Ainsi, cette inscription permettrait d'accroître la sensibilisation du grand public et

des responsables politiques aux risques encourus, et d'accroître la prise de conscience de la communauté médicale sur l'existence de ces deux entités pathologiques, de favoriser la recherche, de former les médecins à diagnostiquer, traiter et prévenir efficacement l'EHS et la MCS, ces deux entités constituant, en fait, un unique syndrome neurologique bien défini et identifié.

Le financement: Cette étude a été principalement financée par des dons en provenance de l'ARTAC, un centre de recherche privé à but non lucratif (Paris, France; www.artac.info), et par l'ECERI (Europe) et pour partie par l'Osato Research Institute (Japon). A noter que les dons sont provenus de France, Suisse, Belgique, Luxembourg, Allemagne, Canada et Japon.

Remerciements: Les auteurs remercient chaleureusement Marie Anne Barros de l'ARTAC pour son assistance clinique, ainsi que les docteurs Sylvie Barbier du Laboratoire Barbier-Metz et Natalio Awaida du Labo XV-Paris pour la collecte de sang et la réalisation des dosages des marqueurs sanguins et urinaires. Ils remercient également Tony Tweedale de RISQUE Conseil à Bruxelles pour son examen scientifique attentif et la révision du manuscrit.

Conflits d'intérêts: Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts. Les bailleurs de fonds n'ont joué aucun rôle dans la conception de l'étude, la collecte, l'analyse ou l'interprétation des données, l'écriture du manuscrit et dans la décision de publier les résultats.

Les abréviations

| | |
|---------|---|
| 6-OHMS | 6-hydroxymélatonine |
| BBB | barrière hémato-encéphalique |
| BBF | le flux sanguin cérébral |
| CT scan | la tomodensitométrie (TDM) |
| DECT | télécommunications numériques sans fil |
| DMN | réseau en mode par défaut |
| EHS | électrosensibilité |
| EHS / | hypersensibilité électromagnétique et la sensibilité |
| MCS | chimique multiple |
| EMF | Champ électromagnétique |
| ELFE | fréquences extrêmement basses |
| IRMf | imagerie par résonance magnétique fonctionnelle |
| GSSG | le glutathion oxydé (GSSG) |
| CRPus | protéine C réactive ultrasensible |
| CIM | Classification internationale des maladies |
| IEI-CEM | intolérance environnementale idiopathique attribuée aux champs électromagnétiques |
| IgE | immunoglobuline E |
| IPCS | Programme international sur la sécurité chimique |
| MCS | sensibilité chimique multiple |
| IRM | imagerie par résonance magnétique |
| NTT | nitrotyrosine |
| PI | indice pulsométrique |
| RF | fréquences radio |
| TBARS | substances réactives acide thiobarbiturique |
| TDU | échographie Doppler transcrânien |
| UCTS | tomosphygmographie cérébrale ultrasonore |
| QUI | Organisation mondiale de la santé |
| Wifi | Wireless Fidelity |

Références

1. Rea, W.J.; Pan, Y.; Fenyves, E.F.; Sujisawa, I.; Suyama, H.; Samadi, N.; Ross, G.H. Electromagnetic field sensitivity. *J. Bioelectricity* 1991, 10, 214–256.
2. Bergqvist, U.; Vogel, E. Possible health implications of subjective symptoms and electromagnetic fields. In *A Report Prepared by a European Group of Experts for the European Commission, DGV; Arbete Och Hälsa, 19; Swedish National Institute for Working Life: Stockholm, Sweden, 1997.* Available online: <http://www2.niwl.se/forlag/en/> (accessed on 6 December 2019).
3. Santini, R.; Seigne, M.; Bonhomme-Faivre, L.; Bou et, S.; Defrasme, E.; Sage, M. Symptoms experienced by users of digital cellular phones: A study of a French engineering school. *Electromagn. Biol. Med.* 2002, 21, 81–88.
4. Santini, R.; Santini, P.; LeRuz, P.; Danze, J.M.; Seigne, M. Survey study of people living in the vicinity of cellular phone base stations. *Electromagn. Biol. Med.* 2003, 22, 41–49.
5. Mild, K.H.; Repacholi, M.; van Deventer, E.; Ravazzani, P. (Eds.) *Electromagnetic hypersensitivity.* In *Proceedings of the WHO International Seminar and Working Group Meeting on EMF Hypersensitivity, Prague, Czech Republic, 25–27 October 2004; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2006.* ISBN 92-4-159412-8.
6. WHO (World Health Organization). *Electromagnetic Fields and Public Health, Electromagnetic Hypersensitivity; WHO Fact Sheet No. 296; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2005.*
7. *Report of the Workshop on Multiple Chemical Sensitivities (MCS), Berlin, Germany, 21–23 February 1996.* Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/26723/browse?authority=Multiple+Chemical+Sensitivity&type=mesh> (accessed on 6 December 2019).
8. WHO (World Health Organization). *Electromagnetic Fields and Public Health: Mobile Phones; Fact sheet No. 193; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2014.*
9. Royal Belgium Academy of Medicine. *2015 Brussels International Scientific Declaration on Electromagnetic Hypersensitivity and Multiple Chemical Sensitivity; Royal Belgium Academy of Medicine: Brussels, Belgium, 2015.* Available online: eceri-institute.org/fichiers/1441982765_Statement_EN_DEFINITIF.pdf (accessed on 6 December 2019).
10. Belpomme, D.; Campagnac, C.; Irigaray, P. Reliable disease biomarkers characterizing and identifying electrohypersensitivity and multiple chemical sensitivity as two etiopathogenic aspects of a unique pathological disorder. *Rev. Environ. Health* 2015, 30, 251–271.
11. Belpomme, D.; Hardell, L.; Belyaev, I.; Burgio, E.; Carpenter, D.O. Thermal and non-thermal health effects of low intensity non-ionizing radiation: An international perspective. *Environ. Pollut.* 2018, 242, 643–658.
12. Irigaray, P.; Lebar, P.; Belpomme, D. How Ultrasonic Cerebral Tomosphygmography can Contribute to the Diagnosis of Electrohypersensitivity. *J. Clin. Diagn. Res.* 2018, 6, 143.
13. Seitz, H.; Stinner, D.; Eikmann, T.; Herr, C.; Röösl, M. Electromagnetic hypersensitivity (EHS) and subjective health complaints associated with electromagnetic fields of mobile phone communication—A literature review published between 2000 and 2004. *Sci. Total Environ.* 2005, 349, 45–55.
14. Gangi, S.; Johansson, O. A theoretical model based upon mast cells and histamine to explain the recently proclaimed sensitivity to electric and/or magnetic fields in humans. *Med. Hypotheses* 2000, 54, 663–671.
15. Marchi, N.; Cavaglia, M.; Fazio, V.; Bhudia, S.; Hallene, K.; Janigro, D. Peripheral markers of blood-brain barrier damage. *Clin. Chim. Acta* 2004, 342, 1–12.
16. Koh, S.X.; Lee, J.K. S100B as a marker for brain damage and blood-brain barrier disruption following exercise. *Sports Med.* 2014, 44, 369–385.
17. Tan, K.H.; Harrington, S.; Purcell, W.M.; Hurst, R.D. Peroxynitrite mediates nitric oxide-induced blood-brain barrier damage. *Neurochem. Res.* 2004, 29, 579–587.
18. Phares, T.W.; Fabis, M.J.; Brimer, C.M.; Kean, R.B.; Hooper, D.C. A peroxynitrite-dependent pathway is responsible for blood-brain barrier permeability changes during a central nervous system inflammatory response: TNF-alpha is neither necessary nor sufficient. *J. Immunol.* 2007, 178, 7334–7343.
19. Pacher, P.; Beckman, J.S.; Liaudet, L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol. Rev.* 2007, 87, 315–424.
20. Yang, S.; Chen, Y.; Deng, X.; Jiang, W.; Li, B.; Fu, Z.; Du, M.; Ding, R. Hemoglobin-induced nitric oxide synthase overexpression and nitric oxide production contribute to blood-brain barrier disruption in the rat. *J. Mol. Neurosci.* 2013, 51, 352–363.

21. Bozic, B.; Cucnik, S.; Kveder, T.; Rozman, B. Autoimmune reactions after electro-oxidation of IgG from healthy persons: Relevance of electric current and antioxidants. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007, 1109, 158–166.
22. Irigaray, P.; Caccamo, D.; Belpomme, D. Oxidative stress in electrohypersensitivity self-reporting patients: Results of a prospective in vivo investigation with comprehensive molecular analysis. *Int. J. Mol. Med.* 2018, 42, 1885–1898
23. Burch, J.B.; Reif, J.S.; Yost, M.G.; Keefe, T.J.; Pitrat, C.A. Nocturnal excretion of a urinary melatonin metabolite among electric utility workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 1998, 24, 183–189.
24. Pflugger, D.H.; Minder, C.E. Effects of exposure to 16.7 Hz magnetic fields on urinary 6-hydroxymelatonin sulfate excretion of Swiss railway workers. *J. Pineal Res.* 1996, 21, 91–100.
25. Reiter, R.J. Melatonin in the context of the reported bioeffects of environmental electromagnetic fields. *Bioelectroch. Bioener.* 1998, 47, 135–142.
26. Reiter, R.J.; Pablos, M.I.; Agapito, T.T.; Guerrero, J.M. Melatonin in the context of the free radical theory of aging. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1996, 786, 362–378.
27. Reiter, R.; Tang, L.; Garcia, J.J.; Muñoz-Hoyos, A. Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. *Life Sci.* 1997, 60, 2255–2271.
28. The Bioinitiative Report 2012. A Rationale for Biologically based Public Exposure Standards for Electromagnetic Fields (ELF and RF). Available online: www.bioinitiative.org (accessed on 6 December 2019).
29. Girgert, R.; Hanf, V.; Emons, G.; Gründker, C. Signal transduction of the melatonin receptor MT1 is disrupted in breast cancer cells by electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics* 2010, 31, 237–245.
30. Ozturk, A.; Degirmenci, Y.; Tokmak, B.; Tokmak, A. Frequency of migraine in patients with allergic rhinitis. *Pak. J. Med. Sci.* 2013, 29, 528–531.
31. Heuser, G.; Heuser, S.A. Functional brain MRI in patients complaining of electrohypersensitivity after long term exposure to electromagnetic fields. *Rev. Environ. Health* 2017, 32, 291–299.
32. Bartha, L.; Baumzweiger, W.; Buscher, D.S.; Callender, T.; Dahl, K.A.; Davido, A.; Donnay, A.; Edelson, S.B.; Elson, B.D.; Elliott, E.; et al. Multiple chemical sensitivity: A 1999 consensus. *Arch. Environ. Health* 1999, 54, 147–149.
33. Irigaray, P.; Garrel, C.; Houssay, C.; Mantello, P.; Belpomme, D. Beneficial effects of a Fermented Papaya Preparation for the treatment of electrohypersensitivity self-reporting patients: Results of a phase I-II clinical trial with special reference to cerebral pulsation measurement and oxidative stress analysis. *Funct. Foods Health Dis.* 2018, 8, 122–144.
34. Aruoma, O.I.; Hayashi, Y.; Marotta, F.; Mantello, P.; Rachmilewitz, E.; Montagnier, L. Applications and bioactivity of the functional food supplement fermented papaya preparation. *Toxicology* 2010, 278, 6–16.
35. Somanah, J.; Aruoma, O.I.; Gunness, T.K.; Kowlessur, S.; Dambala, V.; Murad, F.; Googoolye, K.; Daus, D.; Indelicato, J.; Bourdon, E.; et al. Effects of a short-term supplementation of a fermented papaya preparation on biomarkers of diabetes mellitus in a randomized Mauritian population. *Prev. Med.* 2012, 54, S90–S97.
36. Murakami, S.; Takayama, F.; Egashira, T.; Imao, M.; Morio, A. Protective effect of fermented papaya preparation on stress-induced acute gastric mucosal lesion. *J. Biophys. Chem.* 2012, 3, 311–316
37. Esmekaya, M.A.; Ozer, C.; Seyhan, N. 900 MHz pulse-modulated radiofrequency radiation induces oxidative stress on heart, lung, testis and liver tissues. *Gen. Physiol. Biophys.* 2011, 30, 84–89.
38. Burlaka, A.; Tsybulin, O.; Sidorik, E.; Lukin, S.; Polishuk, V.; Tsehmistrenko, S.; Yakymenko, I. Overproduction of free radical species in embryonal cells exposed to low intensity radiofrequency radiation. *Exp. Oncol* 2013, 35, 219–225.
39. Li, Z.Q.; Zhang, Y.; Wan, Y.M.; Zhou, Q.; Liu, C.; Wu, H.X.; Mu, Y.Z.; He, Y.F.; Rauniyar, R.; Wu, X.N. Testing of behavioral and cognitive development in rats after prenatal exposure to 1800 and 2400 MHz radiofrequency fields. *J. Radiat. Res.* 2020, 11, rrz097.
40. Bell, I.R.; Rossi, J.; Gilbert, M.E.; Kobal, G.; Morrow, L.A.; Newlin, D.B.; Sorg, B.A.; Wood, R.W. Testing the neural sensitization and kindling hypothesis for illness from low levels of environmental chemicals. *Environ. Health Perspect.* 1997, 105, 539–547.
41. Friedman, A.; Kaufer, D.; Shemer, J. Pyridostigmine brain penetration under stress enhances neuronal excitability and induces early immediate transcriptional response. *Nat. Med.* 1996, 2, 1382–1385.
42. Sorg, B.A.; Tschirgi, M.L.; Swindell, S.; Chen, L.; Fang, J. Repeated formaldehyde effects in an animal model for multiple chemical sensitivity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2001, 933, 57–67.

43. Megha, K.; Deshmukh, P.S.; Banerjee, B.D.; Tripathi, A.K.; Ahmed, R.; Abegaonkar, M.P. Low intensity microwave radiation induced oxidative stress, inflammatory response and DNA damage in rat brain. *Neurotoxicology* 2015, 51, 158–165.
44. Kesari, K.K.; Kumar, S.; Behari, J. 900-MHz microwave radiation promotes oxidation in rat brain. *Electromagn.Biol. Med.* 2011, 30, 219–234.
45. LeRuz, P. Contribution à l'étude des Effets Biologiques des Rayonnements non Ionisants. Effets Spécifiques (non Thermiques) de sondes Électromagnétiques, de haute Fréquence, sur les Fonctions Corticotrope et Gonadotrope chez le rat. Thèse de 3e Cycle: Sciences Biologiques et Fondamentales Appliquées. Psychologie: Rennes 1: 1980. Available online: <https://www.worldcat.org/title/contribution-a-letude-des-effets-biologiques-des-rayonnements-nonionisants-effets-specifiques-non-thermiques-des-ondes-electromagnetiques-de-haute-frequence-sur-lesfonctions-corticotrope-et-gonadotrope-chez-le-rat/oclc/490795001> (accessed on 6 December 2019).
46. Frey, A.H. Electromagnetic field interactions with biological systems. *FASEB J.* 1993, 7, 272–281.
47. Balmori, A.; Hallberg, O. The urban decline of the house sparrow (*Passer domesticus*): A possible link with electromagnetic radiation. *Electromagn. Biol. Med.* 2007, 26, 141–151.
48. Roux, D.; Vian, A.; Girard, S.; Bonnet, P.; Paladian, F.; Davies, E.; Ledoigt, G. High frequency (900 MHz) low amplitude (5 V m⁻¹) electromagnetic field: A genuine environmental stimulus that affects transcription, translation, calcium and energy charge in tomato. *Planta* 2008, 227, 883–891.
49. Maffei, M.E. Magnetic field effects on plant growth, development, and evolution. *Front. Plant. Sci.* 2014, 5,445.
50. Fojt, L.; Strasak, L.; Vetterl, V.; Smarda, J. Comparison of the low-frequency magnetic field effects on bacteria *Escherichia coli*, *Leclercia adecarboxylata* and *Staphylococcus aureus*. *Bioelectrochemistry* 2004, 63, 337–341.
51. Bas, O.; Odaci, E.; Kaplan, S.; Acer, N.; Ucok, K.; Colakoglu, S. 900 MHz electromagnetic field exposure affects qualitative and quantitative features of hippocampal pyramidal cells in the adult female rat. *Brain Res.* 2009, 1265, 178–185.
52. Furtado-Filho, O.V.; Borba, J.B.; Maraschin, T.; Souza, L.M.; Henriques, J.A.; Moreira, J.C.; Sa, J. Effects of chronic exposure to 950 MHz ultra-high frequency electromagnetic radiation on reactive oxygen species metabolism in the right and left cerebral cortex of young rats of different ages. *Int. J. Radiat. Biol.* 2015, 91, 891–897.
53. Deshmukh, P.S.; Megha, K.; Banerjee, B.D.; Ahmed, R.S.; Chandna, S.; Abegaonkar, M.P.; Tripathi, A.K. Detection of low level microwave radiation induced deoxyribonucleic acid damage vis-a-vis genotoxicity in brain of fischer rats. *Toxicol. Int.* 2013, 20, 19–24.
54. Blackman, C. Cell phone radiation. Evidence from ELF and RF studies supporting more inclusive risk identification and assessment. *Pathophysiology* 2009, 16, 205–216.
55. Belyaev, I. Biophysical mechanisms for nonthermal microwave effects. In *Electromagnetic Fields in Biology and Medicine*; Markov, M., Ed.; CRC Press: Boca. Raton, FL, USA; London, UK; New York, NY, USA, 2015; Volume 2015, pp. 49–68.
56. Panagopoulos, D.J.; Johansson, O.; Carlo, G.L. Polarization: A Key Difference between Man-made and Natural Electromagnetic Fields, in regard to Biological Activity. *Sci. Rep.* 2015, 12, 14914.
57. Belpomme, D.; Irigaray, P.; Hardell, L.; Clapp, R.; Montagnier, L.; Epstein, S.; Sascio, A.J. The multitude and diversity of environmental carcinogens. *Environ. Res.* 2007, 105, 414–429.
58. Irigaray, P.; Belpomme, D. Basic properties and molecular mechanisms of exogenous chemical carcinogens. *Carcinogenesis* 2010, 31, 135–148.
59. Hillert, L.; Berglind, N.; Arnetz, B.B.; Bellander, T. Prevalence of self-reported hypersensitivity to electric or magnetic fields in a population-based questionnaire survey. *Scand. J. Work Environ. Health* 2002, 28, 33–41.
60. Palmquist, E.; Claeson, A.S.; Neely, G.; Stenberg, B.; Nordin, S. Overlap in prevalence between various types of environmental intolerance. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2014, 217, 427–434.
61. Schreier, N.; Huss, A.; Rösli, M. The prevalence of symptoms attributed to electromagnetic field exposure: A cross-sectional representative survey in Switzerland. *Soz. Prax.* 2006, 51, 202–209.
62. Rösli, M.; Mohler, E.; Frei, P. Sense and sensibility in the context of radiofrequency electromagnetic field exposure. *Comptes Rendus Phys.* 2010, 11, 576–584.

63. Blettner, M.; Schlehofer, B.; Breckenkamp, J.; Kowall, B.; Schmiedel, S.; Reis, U.; Pottho, P.; Schüz, J.; Berg-Beckho, G. Mobile phone base stations and adverse health effects: Phase 1 of a population-based, cross-sectional study in Germany. *Occup. Environ. Med.* 2009, 66, 118–123.
64. Kowall, B.; Breckenkamp, J.; Blettner, M.; Schlehofer, B.; Schüz, J.; Berg-Beckho, G. Determinants and stability over time of perception of health risks related to mobile phone base stations. *Int. J. Public Health* 2012, 57, 735–743.
65. Levallois, P.; Neutra, R.; Lee, G.; Hristova, L. Study of self-reported hypersensitivity to electromagnetic fields in California. *Environ. Health Perspect.* 2002, 110, 619–623.
66. Korpinen, L.H.; Pääkkönen, R.J. Self-report of physical symptoms associated with using mobile phones and other electrical devices. *Bioelectromagnetics* 2009, 30, 431–437.
67. Eltiti, S.; Wallace, D.; Zougkou, K.; Russo, R.; Joseph, S.; Rasor, P.; Fox, E. Development and evaluation of the electromagnetic hypersensitivity questionnaire. *Bioelectromagnetics* 2007, 28, 137–151.
68. Meg Tseng, M.C.; Lin, Y.P.; Cheng, T.J. Prevalence and psychiatric comorbidity of self-reported electromagnetic field sensitivity in Taiwan: A population-based study. *J. Formos. Med. Assoc.* 2011, 110, 634–641.
69. Schröttner, J.; Leitgeb, N. Sensitivity to electricity – Temporal changes in Austria. *BMC Public Health* 2008, 8, 310.
70. Furubayashi, T.; Ushiyama, A.; Terao, Y.; Mizuno, Y.; Shirasawa, K.; Pongpaibool, P.; Simba, A.Y.; Wake, K.; Nishikawa, M.; Miyawaki, K.; et al. Effects of short-term W-CDMA mobile phone base station exposure on women with or without mobile phone related symptoms. *Bioelectromagnetics* 2009, 30, 100–113.
71. Baliatsas, C.; van Kamp, I.; Hooiveld, M.; Yzermans, J.; Lebret, E. Comparing non-specific physical symptoms in environmentally sensitive patients: Prevalence, duration, functional status and illness behavior. *J. Psychosom Res.* 2014, 76, 405–413.
72. Van Dongen, D.; Smid, T.; Timmermans, D.R.M. Symptom attribution and risk perception in individuals with idiopathic environmental intolerance to electromagnetic fields and in the general population. *Perspect. Public Health* 2014, 134, 160–168.
73. Hallberg, O.; Oberfeld, G. Letter to the editor: Will we all become electrosensitive? *Electromagn. Biol. Med.* 2006, 25, 189–191.