

Effets sanitaires thermiques et non thermiques des rayonnements non ionisants de faible intensité : un état des lieux international^{* **}

Dominique Belpomme^{a, b, 1}, Lennart Hardell^{a, c, 1, 2}, Igor Belyaev^{a, d, e, 1}, Ernesto Burgio^{a, f}, David O. Carpenter^{a, g, h, *, 1}

^a European Cancer Environment Research Institute, Brussels, Belgium

^b Paris V University Hospital, Paris, France

^c Department of Oncology, Orebro University Hospital, Faculty of Medicine, Orebro, Sweden

^d Department of Radiobiology, Cancer Research Institute, Biomedical Research Center, Slovak Academy of Science, Bratislava, Slovak Republic

^e Laboratory of Radiobiology, Institute of General Physics, Russian Academy of Science, Moscow, Russian Federation

^f Istituto Scientifico Biomedico Euro Mediterraneo, Mesagne, Italy

^g Institute for Health and the Environment, University at Albany, Albany, NY, USA

^h Child Health Research Centre, The University of Queensland, Faculty of Medicine, Brisbane, Australia

INFORMATION

Historique de l'article :

Reçu le 6 avril 2018

Reçu sous une forme révisée le 31 mai 2018

Accepté le 4 juillet 2018

Disponible en ligne au 6 juillet 2018

RESUMÉ

L'exposition aux champs électromagnétiques basses fréquences et radiofréquences de faible intensité représente un risque considérable pour la santé qui n'a pas été convenablement abordé par les organisations nationales et internationales telles que l'Organisation mondiale de la Santé. Il existe de solides preuves que l'exposition prolongée aux fréquences de téléphonie mobile sur de longues périodes augmente le risque de cancer du cerveau à la fois chez les humains et les animaux. Le(s) mécanisme(s) responsable(s) implique(nt) une formation de dérivés réactifs de l'oxygène, une modification de l'expression des gènes et altération de l'ADN à travers des processus épigénétiques et génétiques. Des études *in vivo* et *in vitro* démontrent des effets néfastes sur la reproduction masculine et féminine, s'expliquant probablement par la production de dérivés réactifs de l'oxygène. De plus en plus d'éléments tendent à montrer que les expositions peuvent provoquer des déficits neurocomportementaux et que certaines personnes développent un syndrome d'"électrohypersensibilité" ou "maladie des micro-ondes", qui est l'un des différents syndromes communément classés sous "intolérance environnementale idiopathique". Bien que les symptômes ne soient pas spécifiques, de nouveaux indicateurs biochimiques et des techniques d'imagerie permettent des diagnostics qui excluent que les symptômes soient seulement psychosomatiques. Malheureusement, les normes établies par la plupart des organismes nationaux et internationaux ne visent pas la protection de la santé humaine. Ceci est particulièrement préoccupant chez les enfants, compte tenu de la rapide expansion de l'usage des nouvelles technologies sans fil, de la plus grande sensibilité de leur système nerveux en développement, de l'hyperconductivité de leurs tissus cérébraux, de la plus grande pénétration des radiofréquences par rapport à la taille de leur tête et d'une exposition potentielle durant toute la durée de leur vie.

© 2018 Publié par Elsevier Ltd

1. Introduction

Les champs électromagnétiques (CEM) sont des paquets d'énergie qui n'ont pas de masse. Ils varient en fréquence et en longueur d'onde. À l'extrémité supérieure du spectre électromagnétique, se trouvent les rayons cosmiques et les rayons X qui ont une énergie suffisante pour provoquer une ionisation et, par conséquent sont désignés sous le nom de champs électromagnétiques ionisants.

À des niveaux de fréquence et d'énergie inférieurs se situent les ultraviolets, la lumière visible et les infrarouges. Une exposition excessive aux ultraviolets représente un danger évident pour la santé humaine, mais la vie sur la terre n'aurait pu être possible sans la lumière visible et les infrarouges. En dessous de ces types de champs électromagnétiques se trouvent ceux utilisés pour les communications (radiofréquences ou RF, de 30 kHz à 300 GHz) et ceux générés par l'électricité (très basses fréquences, de 3 Hz à 3 KHz). Ces champs électromagnétiques ne sont pas suffisants en énergie pour provoquer directement une ionisation, et sont par conséquent désignés sous le nom de rayonnements non ionisants. Les radiofréquences à une intensité suffisante provoquent un échauffement des tissus, qui est la base du fonctionnement du four à micro-ondes. Cependant, la question qui se pose ici est celle des effets sanitaires sur la santé humaine dus aux expositions aux rayonnements non ionisants de faible intensité qui ne provoquent pas d'échauffement mesurable.

* Cet article a été préconisé pour acceptation par Payam Dadvand

** Auteur correspondant Institute for Health and the Environment, University at Albany, Rensselaer, NY 12144, USA

Adresse e-mail : dcarpenter@albany.edu (D O Carpenter)

¹ Ces auteurs ont contribué de manière égale à cet article

Adresse actuelle : The Environment and Cancer Research Foundation, Orebro, Sweden

Malgré un grand nombre de données scientifiques montrant un risque pour la santé humaine des champs électromagnétiques non ionisants à des intensités qui ne causent pas un échauffement mesurable des tissus, comme résumé sous une forme encyclopédique dans le rapport BioInitiative (www.bioinitiative.org), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et les organismes gouvernementaux de nombreux pays n'ont ni pris des mesures pour avertir des dangers pour la santé de l'exposition aux champs électromagnétiques de faible intensité non thermiques, ni établi de normes d'exposition protégeant suffisamment la santé. En 2001, l'Agence internationale pour la recherche sur le cancer de l'OMS (CIRC, 2002), a classé les très basses fréquences comme « *peut-être cancérigène pour l'Homme* », et en 2011, les radiofréquences (Baan et al., 2011 ; CIRC, 2013). La classification des radiofréquences comme « *possible* » carcinogène chez l'Homme s'est fondée principalement sur la base d'un risque accru de cancer du cerveau associé à l'utilisation à long terme du téléphone portable au niveau de la tête. Une des principales raisons pour ne pas avoir conclu à la classification « *probable* » ou « *connue* » était le manque d'études animales parfaitement probantes sur l'exposition conduisant au cancer. Le Programme National Toxicologique américain (NTP) a publié les résultats préliminaires d'une étude sur l'exposition à long terme chez des rats aux rayonnements des téléphones portables qui montre une augmentation statistiquement significative de gliome, un type de cancer malin du cerveau associé aux à l'utilisation à long terme du téléphone portable par des personnes et de schwannomes, une tumeur similaire au neurinome acoustique également constatée après une utilisation intensive du téléphone mobile (Wyde et al., 2016). Des résultats similaires chez les rats ont été rapportés dans une étude indépendante de l'Institut Ramazzini avec des expositions similaires à celles d'une station de base de téléphone mobile (Falcioni et al., 2018). Cette preuve, combinée avec les études chez l'Homme, démontre de façon concluante que l'exposition excessive aux radiofréquences est associée à une augmentation du risque de développer un cancer. À la lumière de ces nouvelles données sur le cancer chez les rongeurs en réponse à une exposition prolongée à des fréquences de téléphonie mobile, la classification du CIRC devrait être requalifiée au minimum en « *probable* » (groupe 2A) voire « *connue* » (groupe 1).

Malheureusement, le projet international de l'OMS sur les champs électromagnétiques, qui fait partie du Département Santé publique, déterminants sociaux et environnementaux de la santé à Genève, a toujours minimisé les conséquences sur la santé des champs électromagnétiques non ionisants à des intensités qui ne provoquent pas un échauffement des tissus (OMS, 2014). À cet égard, l'OMS n'a pas réussi à fournir une analyse précise de protection des risques sanitaires pour l'Homme, en particulier pour la santé des enfants, en cas d'exposition à des champs électromagnétiques non thermiques. Le Département de l'OMS *Santé publique, déterminants sociaux et environnementaux de la santé*, base son avis sur les problématiques relatives champs électromagnétiques non ionisants sur la santé humaine auprès de la Commission internationale de protection contre les rayonnements non ionisants (ICNIRP). Presque tous les membres du groupe de base travaillant sur le document des nouveaux critères de santé environnementale (EHC) pour l'OMS sont membres de l'ICNIRP (Starkey, 2016 ; Hardell, 2017), organisation non-gouvernementale (ONG) dont les membres sont nommés par les autres membres. Malgré de récents efforts de contrôle sur les conflits d'intérêts, l'ICNIRP a une longue histoire de liens étroits avec l'industrie (Maisch, 2006). Interrogée sur la question de savoir pourquoi l'OMS prendrait des recommandations d'un tel groupe, le personnel de l'OMS a répondu que l'ICNIRP est une ONG officielle qui travaille en étroite collaboration avec l'OMS. Les raisons d'exclure les autres groupes de chercheurs scientifiques et les professionnels de la santé publique ne sont pas claires, en particulier eu égard au fait que la plupart des membres de l'ICNIRP ne sont pas des chercheurs actifs dans ce domaine. Nous sommes particulièrement préoccupés par un nouveau document EHC de l'OMS sur les radiofréquences devant être publié prochainement, et par les membres du Groupe de base EHC ainsi que d'individus dont l'implication est reconnue comme un déni des graves effets non thermiques des radiofréquences malgré l'accumulation écrasante de preuves scientifiques (Starkey, 2016 ; Hardell, 2017).

D'autres ont rejeté la preuve forte des dommages causés par les très basses fréquences et les radiofréquences en faisant valoir que le mécanisme par lequel ces champs électromagnétiques de faible énergie pourraient causer le cancer et d'autres maladies n'était pas connu. Il y a des preuves formelles que l'utilisation d'un téléphone portable entraîne des changements dans le métabolisme du cerveau (Volkow et al., 2011). Nous savons que les radiofréquences et les très basses fréquences de faible intensité génèrent des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS), modifient le métabolisme du calcium et

l'expression des gènes par des mécanismes épigénétiques, n'importe lequel d'entre eux pouvant se traduire par l'apparition de cancers et/ou d'autres maladies ou par des changements physiologiques (voir www.bioinitiative.org pour de nombreuses références). De nombreux cancérigènes humains reconnus ont des mécanismes d'action sous-jacents non connus, les dioxines et l'arsenic en étant deux exemples. Compte-tenu de la force de la preuve d'un préjudice pour l'être humain, il est impératif de réduire l'exposition humaine aux champs électromagnétiques. Telle est l'essence du "principe de précaution".

Notre préoccupation s'explique par un certain nombre de raisons. Dans le passé, la principale source d'exposition de la population générale aux radiofréquences provenait des signaux de radio et de télévision. Désormais, il y a presque autant de téléphones portables que de gens dans le monde, chacun d'entre eux étant exposé aux radiofréquences. Les antennes-relais de téléphonie mobile sont partout, et dans de nombreux pays en développement, il n'existe pas de lignes terrestres qui permettrait une communication sans exposition aux radiofréquences. L'installation de petits dispositifs de transmission (5G) fonctionnant à des fréquences plus élevées (24-70 GHz) environ tous les 300 m le long des trottoirs dans les quartiers résidentiels s'est accélérée dans les pays développés. Il existe d'autres sources significatives d'exposition, provenant de la WiFi, des compteurs intelligents et bientôt des voitures autonomes sans conducteur. Par conséquent, l'exposition des humains a augmenté de façon spectaculaire au cours des dernières années, et continue d'augmenter rapidement. Bien que les dommages de ces expositions soient déjà constatés, le degré de gravité va augmenter principalement avec le temps en raison de la latence connue entre l'exposition et le développement de maladies tel que le cancer.

Les normes de protection des champs électromagnétiques en santé humaine varient considérablement dans le monde entier. De nombreux pays fixent des normes fondées sur l'hypothèse erronée selon laquelle il n'y a pas d'effets néfastes sur la santé des radiofréquences autres que ceux causés par un échauffement des tissus. Tel est le cas en Amérique du Nord, en Australie et dans certains pays européens. De nombreux pays de l'ex-Union soviétique ont des normes beaucoup plus restrictives. Toutefois, les informations provenant des études sur les cellules et chez l'humain montrent des effets biologiques qui constituent des risques pour la santé humaine à des niveaux d'exposition qui sont souvent dépassés dans la vie quotidienne.

Le présent article fait suite à une récente réunion non-officielle à Genève avec des représentants de l'OMS, où les auteurs ont appelé l'OMS à reconnaître les effets de faible intensité des basses fréquences et des effets sanitaires non thermiques des radiofréquences. Cet article n'a pas pour objectif de présenter un aperçu complet du sujet [se référer au rapport BioInitiative (www.bioinitiative.org)], mais plutôt de fournir une vision globale des processus expliquant la plupart ou l'ensemble des effets néfastes des expositions aux champs électromagnétiques. Il résume les données sur le cancer résultant de l'exposition aux champs électromagnétiques, et identifie d'autres maladies ou états pathologiques tels que la maladie d'Alzheimer et hypofertilité qui se sont révélés être associés à l'exposition excessive aux champs électromagnétiques de faible intensité. Nous accordons également une grande importance sur l'électrohypersensibilité (EHS) à la fois chez les enfants et les adultes, ainsi que les problèmes cognitifs et comportementaux chez les enfants résultant d'une exposition croissante. Enfin, nous discutons de ce que l'on sait sur les mécanismes par lesquels les rayonnements électromagnétiques non thermiques peuvent provoquer une maladie avec une référence particulière à la production de radicaux libres et aux mécanismes épigénétiques et génétiques associés aux champs électromagnétiques.

2. Téléphone portable et risque de gliome, de méningiome et de neurinome acoustique

Le cerveau est la principale cible en cas d'exposition aux rayonnements des radiofréquences lors de l'utilisation de la téléphonie sans fil : téléphones portables et téléphones sans fil (Cardis et al., 2008 ; Gandhi et al., 2012). Un risque accru de tumeurs cérébrales est une préoccupation de longue date. Les résultats du registre national suédois des patients hospitalisés ont documenté

une augmentation de l'incidence des tumeurs cérébrales au cours des dernières années (Carlberg et Hardell, 2017). En mai 2011, le rayonnement radiofréquence dans la gamme de fréquences de 30 kHz - 300 GHz a été évalué

comme appartenant au groupe 2B, soit un « possible » cancérigène pour l'homme, par le CIRC (Baan et al., 2011 ; CIRC, 2013). Cette décision s'est fondée sur des études épidémiologiques montrant un risque accru de gliome et de neurinome acoustique. Dans ce qui suit, un résumé actualisé est donné, concernant des études cas-témoins sur les tumeurs cérébrales et de la tête ; gliome, méningiome et neurinome acoustique. L'étude de cohorte danoise sur les utilisateurs de téléphones portables (Johansen et al., 2001 ; Schüz et al., 2006) n'est pas incluse en raison d'importantes insuffisances méthodologiques dans la conception de l'étude, y compris des erreurs dans la classification de l'exposition (voir Söderqvist et al., 2012a).

2.1. Gliome

Le gliome est la tumeur cérébrale maligne la plus fréquente et représente environ 60% de l'ensemble des tumeurs du système nerveux central (SNC). La plupart sont des tumeurs astrocytaires qui peuvent être divisées en bas grade (grades OMS I-II) et en haut grade (grades OMS III-IV). Le type de gliome le plus fréquent est le glioblastome multiforme (grade IV de l'OMS) avec un pic d'incidence dans le groupe d'âge des 45-75 ans et dont la survie médiane est de moins d'un an (Ohgaki et Kleihues, 2005). Trois groupes de recherche ont donné des résultats d'études cas-témoins sur gliome (Interphone, 2010 ; Coureau et al., 2014 ; Hardell et Carlberg, 2015). Hardell et ses collègues ont publié les résultats d'études cas-témoins sur l'utilisation des téléphones sans fil et sur le risque de tumeur cérébrale depuis la fin des années 1990 (Hardell et al., 1990 ; pour une discussion plus approfondie voir Carlberg et Hardell, 2017).

Un modèle à effets aléatoires a été utilisé pour la méta-analyse d'études publiées, basées sur un test d'hétérogénéité dans l'ensemble du groupe (« tous les téléphones »). A noter que seul le groupe de Hardell a également évalué l'utilisation des téléphones sans fil. Ainsi, leur groupe de référence inclut des cas et des témoins sans utilisation de téléphones sans fil contrairement aux autres études portant seulement sur l'utilisation du téléphone portable. Le Tableau 1 montre les résultats d'une utilisation cumulative de téléphones portables la plus élevée en nombre d'heures. Toutes les études ont rapporté un risque accru statistiquement significatif de gliome et la méta-analyse a abouti à un odds ratio (OR) de 1,90 [intervalle de confiance (IC) à 95%, 1,31-2,76]. En cas d'utilisation ipsi-latérale du téléphone portable le risque est augmenté avec un OR à 2,54 (IC à 95%, 1,83-3,52) d'après la méta-analyse basée sur 247 cas exposés et 202 témoins de contrôle.

Carlberg et Hardell (2014) ont trouvé une survie plus courte chez les patients avec glioblastome multiforme associé à l'utilisation de la téléphonie sans fil, en comparaison avec les patients ne l'utilisant pas. De façon intéressante, la mutation du gène p53 impliqué dans la progression de la maladie a été signalée chez les patients avec glioblastome utilisant le téléphone portable 3 heures par jour. Les mutations étaient corrélées de façon statistiquement significative avec une durée de survie globale plus courte (Akhavan-Sigari et al., 2014). Aussi, le risque accru de gliome associé à l'utilisation du téléphone mobile a été montré dans des analyses supplémentaires de l'étude Interphone (Cardis et al., 2011 ; Grell et al., 2016 ; Momoli et al., 2017).

2.2. Méningiome

Le méningiome est une tumeur encapsulée, bien démarquée et rarement maligne. Il s'agit de la tumeur bénigne la plus fréquente et représente environ 30% des néoplasmes intracrâniens. Le méningiome se développe à partir des membranes pi-mère et arachnoïde recouvrant le système nerveux central. Le méningiome se développe lentement et donne des symptômes neurologiques par compression des structures adjacentes. Les symptômes les plus fréquents sont maux de tête et convulsions. L'incidence est environ deux fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Le méningiome se développe principalement chez les personnes d'âge moyen et les personnes âgées (Cea-Soriano et al., 2012). Carlberg et Hardell (2015) ont inclus les méningiomes dans leurs études cas-témoins. Les gliomes de la méta-analyse de l'exposition cumulée dans la catégorie la plus élevée sont présentés au Tableau 2. Au total, il y avait une augmentation de risque (non statistiquement significative) en cas d'exposition cumulée, mais le risque augmenté est statistiquement significatif en cas d'utilisation ipsilatérale de téléphones portables (OR=1,49, IC à 95%, 1,08-2,06).

2.3. Neurinome de l'acoustique

Le neurinome de l'acoustique, également appelé schwannome vestibulaire, est une tumeur bénigne située sur le huitième nerf crânien reliant l'oreille interne au cerveau. Il est généralement encapsulé et se développe sur la branche auditive et vestibulaire de ce nerf. L'extension de la tumeur est lente et, en raison de l'étroit espace anatomique, peut comprimer les structures vitales du tronc cérébral. Les premiers symptômes du neurinome acoustique sont généralement acouphènes et problèmes auditifs. Les résultats sur l'utilisation du téléphone portable de l'étude Interphone (2011) et de Hardell et al. (2013) sont présentés au Tableau 3. Une augmentation du risque statistiquement significative du risque a été trouvée chez les sujets ayant une utilisation cumulée (≥ 1640 heures) du téléphone du même côté de la tête que celui de leur tumeur avec un odds-ratio (OR) à 2,71 (IC à 95%, 1,72-4,28).

L'étude de Moon et al. (2014) n'a pas été incluse dans la méta-analyse en raison de l'absence de données sur la durée d'appel cumulée sur un nombre de cas et sur les témoins. Les données observées dans l'étude de Moon et al. (2014) ainsi que dans le rapport de Sato et al. (2011) montrent une augmentation de risque. Pettersson et al. (2014) ont réalisé une étude cas-témoins sur le neurinome de l'acoustique en Suède ne faisant pas double emploi avec celle de Hardell et al. (2013). Un risque accru a été trouvé chez les sujets avec la plus forte utilisation cumulée, à la fois du téléphone portable (680 h OR= 1,46, IC à 95%, 0,98-2,17) et du téléphone sans fil (900 h OR=1,67, IC à 95%, 1,13-2,49). L'étude de Pettersson et al. (2014) n'a pas été incluse dans la méta-analyse en raison de nombreuses lacunes de l'étude sur le plan scientifique, par exemple l'analyse de la latéralité n'était pas faite pour les téléphones sans fil, les chiffres de l'analyse de latéralité des téléphones portables ne sont pas cohérents entre le texte et les tableaux, et la catégorie de référence « non exposée » incluait des sujets utilisant soit un téléphone portable soit un téléphone sans fil, ce qui est clairement incorrect (Hardell et Carlberg, 2014).

Tableau 1

Nombre de cas exposés (Ca) et de témoins (T) ; et odds ratio (OR) à 95% d'intervalle de confiance (IC) de gliomes issus d'études cas-témoins dans la catégorie la plus élevée d'heures cumulées d'utilisation de téléphone portable

	Tous			Utilisation ipsilatérale		
	Ca/T	OR	95% IC	Ca/T	OR	95% IC
Interphone 2010						
Utilisation cumulée ≥ 1640 h	210/154	1 40	1 03-1 89	100/62	1 96	1 22-3 16
Coureau et al., 2014						
Utilisation cumulée ≥ 896 h	24/22	2 89	1 41-5 93	9/7	2 11	0 73-6 08
Carlberg and Hardell, 2015						
Utilisation cumulée ≥ 1640 h	211/301	2 13	1 61-2 82	138/133	3 11	2 18-4 44
Méta-analyse						
Utilisation cumulée la plus longue	445/477	1 90	1 31-2 76	247/202	2 54	1 83-3 52

Tableau 2

Nombre de cas exposés (Ca) et de témoins (T) ; et odds ratio (OR) à 95% d'intervalle de confiance (IC) de méningiomes issus d'études cas-témoins dans la catégorie la plus élevée d'heures cumulées d'utilisation de téléphone portable

	Tous			Utilisation ipsilatérale		
	Ca/T	OR	95% IC	Ca/T	OR	95% IC
Interphone 2010						
Utilisation cumulée ≥ 1640 h Coureau et al., 2014	130/107	1.15	0.81-1.62	46/35	1.45	0.80-2.61
Utilisation cumulée ≥ 896 h Carlberg and Hardell 2015	13/9	2.57	1.02-6.44	6/4	2.29	0.58-8.97
Utilisation cumulée ≥ 1640 h Meta-analyse	141/301	1.24	0.93-1.66	67/133	1.46	0.98-2.17
Utilisation cumulée la plus longue	284/417	1.27	0.98-1.66	119/172	1.49	1.08-2.06

Table 3

Nombre de cas exposés (Ca) et de témoins (T) ; et odds ratio (OR) à 95% d'intervalle de confiance (IC) de neurinome de l'acoustique issus d'études cas-témoins dans la catégorie la plus élevée d'heures cumulées d'utilisation de téléphone portable

	Tous			Utilisation ipsilatérale		
	Ca/T	OR	95% IC	Ca/T	OR	95% IC
Interphone 2011						
Utilisation cumulée ≥ 1640 h Hardell et al., 2013	77/107	1.32	0.88-1.97	47/46	2.33	1.23-4.40
Utilisation cumulée ≥ 1640 h Meta-analysis	27/301	2.40	1.39-4.16	19/133	3.18	1.65-6.12
Utilisation cumulée la plus longue 1640 h	104/408	1.73	0.96-3.09	66/179	2.71	1.72-4.28

2.4. Résumé

Les études cas-témoins montrent de façon constante un risque accru de gliome et de neurinome acoustique associé à l'utilisation des téléphones portables. Des résultats similaires ont été trouvés pour les téléphones sans fil dans les études du groupe Hardell, bien que cette utilisation n'ait pas été reportée par les autres groupes d'études. Les résultats sont moins cohérents pour le méningiome, bien qu'un risque accru soit observé dans la méta-analyse sur l'utilisation du téléphone du même côté de la tête que celui de la tumeur. Un suivi à plus long terme doit être réalisé pour ce type de tumeur à croissance lente.

Les résultats sur le gliome et le neurinome acoustique sont appuyés par les résultats d'études chez l'animal montrant que les radiofréquences favorisent le développement de co-cancers et de tumeurs (Tillmann et al., 2010 ; Lerchl et al., 2015). Les récents résultats de l'étude du Programme National de Toxicologie américain (NTP) ont montré la génotoxicité du rayonnement chez le rat et la souris exposés aux radiofréquences (Smith-Roe et al., 2017). Ce résultat va dans le sens de précédentes constatations de cassures de brins d'ADN dans les cellules cérébrales de rats exposés aux RF (Lai et Singh, 1997).

Dans ce contexte, il est important de souligner que les résultats des études du NTP et de Ramazzini ont démontré une augmentation de l'incidence des mêmes types de tumeurs de même type, gliome et schwannome malin, comme observé avec l'utilisation des téléphones portables chez l'Homme (Wyde et al., 2016; Falcioni et al., 2018). Le neurinome acoustique (schwannome vestibulaire) est un type de tumeur semblable au schwannome malin, bien que bénin. En réalité, les taux de tumeurs cérébrales sont en augmentation en Suède et l'utilisation du téléphone sans fil a été suggéré comme en étant la cause (Hardell et Carlberg, 2017).

3. Autres maladies et états pathologiques attribués à l'exposition aux champs électromagnétiques de faible intensité

La preuve de la dangerosité des radiofréquences résultant de l'utilisation intensive du téléphone portable est la plus forte pour le cancer, en particulier gliomes, glioblastomes et neurinomes acoustiques. Toutefois, il apparaît aussi des preuves d'augmentation du risque de leucémie chez les enfants vivant à proximité des antennes radio de très hautes intensité (Michelozzi et al., 2002; Ha et al., 2007). Ceci est particulièrement intéressant parce que la leucémie est le cancer le plus associé à une exposition élevée aux extrêmement basses fréquences provenant des lignes électriques (Ahlbom et al., 2000 ; Groenland et al., 2000).

Il existe des preuves d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes qui portent leur téléphone portable dans leur soutien-gorge (West et al., 2013). L'utilisation intensive du téléphone portable a été associée à une hausse significative des taux de tumeurs ipsilatérales de la parotide dans des études en Israël (Sadetzki et al., 2007) et en Chine (Duan et al., 2011). Aucun risque accru n'a été trouvé dans une étude suédoise, mais les résultats ont été limités par un faible nombre de participants et le manque de données sur l'utilisation intensive et à long terme des téléphones sans fil (Söderqvist et al., 2012b).

Il y a d'autres sources de préoccupation importante pour la santé humaine. Il existe de solides preuves chez l'animal et chez l'Homme que l'exposition aux radiofréquences ainsi qu'aux très basses fréquences réduit la fertilité tant chez les hommes (souligné par McGill et Agarwal, 2014) que chez les femmes (Roshangar et al., 2014). Une association entre avortement spontané et exposition aux champs électromagnétiques non thermiques, y compris très basses fréquences, a été rapporté dans plusieurs études cas-témoins (Dodge, 1970 ; Juutilainen et al., 1993 ; Li et al., 2017). Le développement rapide de l'utilisation des téléphones portables et l'augmentation de l'exposition issue de la WiFi, de smart meters et d'autres appareils sans fil ont été corrélés dans le temps avec hypofertilité masculine et anomalies des spermatozoïdes (Rolland et al., 2013). Ces effets peuvent être liés à un ordinateur portable sans fil posé sur leurs genoux ou à un téléphone portable allumé porté à la ceinture, bien que des études complémentaires soient nécessaires. Il est prouvé que le sperme humain isolé, exposé aux radiofréquences est endommagé par la génération de dérivés réactifs de l'oxygène (Agarwal et al., 2009).

Il existe d'autres maladies ou altérations physiologiques qui ont été signalées comme étant associées à l'exposition aux champs électromagnétiques non thermiques chez les humains et chez les animaux (Belyaev et al., 2016). Des études épidémiologiques prospectives ont démontré que la maladie d'Alzheimer était largement associée à une exposition professionnelle chronique aux très basses fréquences (García et al., 2008 ; Davanipour et Sobel, 2009). L'exposition aux radiofréquences peut augmenter les troubles neuropsychiatriques et comportementaux (Johansson et al., 2010 ; Et al Divan., 2012), elle peut provoquer la modification du rythme cardiaque et l'instabilité de la pression artérielle périphérique (Havas 2013 ; Saillet et al., 2015), elle peut induire des changements dans la fonction du système immunitaire (Lyle et al., 1983 ; Grigoriev et al., 2010 ; Sannino et al., 2011, 2014) et peut modifier la fonction salivaire (Augner et al., 2010) et thyroïdienne (Koyu et al., 2005; Mortavazi et al., 2009; Pawlak et al., 2014). Il est urgent de réaliser des études

complémentaires sur une association entre ces maladies ou altérations physiologiques et l'exposition aux très basses fréquences et aux radiofréquences.

4. Problèmes cognitifs et neurocomportementaux chez les enfants : une nouvelle préoccupation

Les enfants, et surtout les fœtus, sont plus vulnérables que les adultes à la plupart des expositions environnementales (Sly et Carpenter, 2012). Les raisons étant que leurs cellules se divisent rapidement et que leurs organes ne sont pas matures. En conséquence, les événements qui perturbent la fonction cellulaire dès le début de la vie peuvent entraîner des anomalies durables. Un ensemble de preuves indique que l'exposition aux radiofréquences a des effets néfastes sur la cognition et le neurocomportement, en particulier chez les enfants et les adolescents. Cette préoccupation de la sensibilité particulière des enfants aux radiofréquences émises par le téléphone portable a été soulevée pour la première fois en 2000 par un groupe britannique d'experts indépendants (IEG, 2000) lequel a noté que la sensibilité accrue des enfants aux champs électromagnétiques pourrait être due non seulement à la vulnérabilité naturelle du système nerveux en développement, mais aussi à la moindre taille de la tête et à la moindre épaisseur du crâne. Ces facteurs, ajoutés à la plus haute conductivité du système nerveux en développement chez l'enfant, se traduisent par une plus grande pénétration des radiofréquences dans le cerveau (Gandhi et al., 1996). Il est préoccupant de constater que tout effet indésirable au cours du développement peut entraîner des séquelles à vie et que les jeunes, parce qu'ils auront une vie plus longue, recevront une plus grande exposition cumulée que les adultes (Kheifets et al., 2005 ; Hansson Mild et al., 2006).

Il y a plusieurs sources préoccupantes. Des études animales ont montré que l'exposition *in utero* aux radiofréquences des téléphones portables affecte la programmation fœtale et conduit à une altération du neurodéveloppement et du comportement sur les descendants (Aldad et al., 2012 ; Zhang et al., 2015). L'exposition de jeunes rats à des intensités non thermiques altère l'apprentissage et la mémoire spatiale consécutivement aux effets délétères des champs électromagnétiques sur les neurones hippocampiques, pyramidaux ou corticaux. Des conséquences dommageables similaires au niveau cognitif et comportemental ont également été observés chez les animaux adultes exposés à une faible intensité. Champs électromagnétiques (Bas et al., 2009 ; Deshmukh et al., 2015 ; Kumari et al., 2017 ; Shahin et al., 2017).

L'exposition induit des marqueurs de stress oxydatif et d'inflammation dans le cerveau (Dasdag et al., 2012 ; Megha et al., 2015).

Il existe des données humaines comparables avec ces études animales. Divan et al (2008) ont rapporté que l'exposition prénatale et, à moindre degré, post-natale, aux téléphones portables est associée à des problèmes émotionnels et d'hyperactivité chez les enfants âgés de 7 ans. Ce résultat a été confirmé en refaisant l'étude avec des participants différents (Divan et al., 2012). Birks et al. (2017) ont utilisé des données de cinq études de cohortes issues de cinq pays différents (83 884 enfants) et ont conclu que l'utilisation du téléphone portable pendant la grossesse augmente le risque de problèmes d'hyperactivité et d'inattention de l'enfant. Une méta-analyse portant sur 125 198 enfants (âge moyen de 14,5 ans) a montré des associations statistiquement significatives entre l'accès et l'utilisation d'appareils multimédias portables à écran (par exemple, téléphones portables et tablettes) et une qualité et quantité de sommeil insuffisantes, ainsi que l'excès de somnolence diurne (Carter et al., 2016). L'exposition en bas âge, au plomb, a longtemps été connu pour provoquer une diminution de la fonction cognitive et une durée d'attention réduite (Needleman et al., 1979). Deux études ont démontré que l'exposition prénatale (Choi et al., 2017) ou post-natale (Byun et al., 2017) au téléphone portable avait pour conséquence des effets neurocomportementaux plus importants chez les enfants ayant des niveaux élevés de plomb que ceux observés chez les enfants présentant uniquement de tels niveaux de plomb. Ces résultats soulèvent des inquiétudes sur le fait que les champs électromagnétiques peuvent avoir des actions synergiques avec d'autres contaminants environnementaux connus pour provoquer une réduction du quotient intellectuel (QI) et de l'attention, tels que polychlorobiphényles (PCB), mercure méthylé, fumée de tabac ambiante et probablement d'autres encore (Carpenter, 2006).

Enfin, le problème devrait être considéré au niveau de la société, au niveau mondial. De nombreux adolescents (Lenhart, 2015) et même de très jeunes enfants et nourrissons (Kabali et al., 2015) utilisent les technologies sans fil de façon excessive, au point que l'utilisation intensive générale des dispositifs chez les enfants et les adolescents a été considérée comme une dépendance (Paz de la Puente et Balmori 2007 ; Roberts et al., 2014).

Les valeurs limites de débit d'absorption spécifique (DAS) de l'ICNIRP ont été établies sur la base de simulation d'absorption d'énergie des champs électromagnétiques sur des fantômes adultes masculins standardisés et conçus pour protéger les personnes uniquement des effets thermiques des champs électromagnétiques. Ces hypothèses ne sont pas valables pour deux raisons. Non seulement ils ne tiennent pas compte des vulnérabilités morphologiques et biocliniques spécifiques des enfants, mais ignorent aussi les effets connus se produisant à des intensités non thermiques. Les mêmes critiques s'appliquent à d'autres groupes consultatifs ou organismes soi-disant "indépendants", tels que le Groupe consultatif sur les rayonnements non ionisants au Royaume-Uni (AGNIR, 2012), l'Agence nationale française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES 2013), et le Comité scientifique des risques sanitaires émergents et nouveaux (CSRSSEN, 2009), qui tous nient l'existence des effets néfastes sur la santé de l'exposition aux champs électromagnétiques de faible intensité, non thermiques et font des recommandations basées uniquement sur les considérations thermiques du DAS.

Bien que plusieurs autorités scientifiques, comme l'Académie américaine de pédiatrie (AAP, 2013), et le Comité national russe sur la protection contre les rayonnements non-ionisants (RNCNIRP 2011) ont émis des recommandations spécifiques pour interdire l'utilisation des téléphones portables chez les enfants et la limitation de leur utilisation chez les adolescents, malheureusement, ces catégories d'âge restent une cible de promotion des appareils de la téléphonie mobile [<http://www.who.int/peh-emf/project/mapnatreps/RUSSIE%20Report%202008.pdf>]. Le RNCNIRP a mis en garde quant au fait que si aucune limite de sécurité rationnelle fondée sur la santé n'était adoptée pour les enfants et les adolescents et si aucune mesure n'est prise pour limiter l'utilisation des appareils sans fil, nous pouvons nous attendre à une perturbation de la mémoire, une diminution des capacités d'apprentissage et cognitives, une augmentation de l'irritabilité, des troubles du sommeil, et la perte de l'adaptation au stress de cette population. Il y aura aussi des effets à long terme, notamment une augmentation du cancer du cerveau, de l'infertilité, de l'EHS, de la maladie d'Alzheimer et d'autres maladies neurodégénératives (RNCNIRP 2011 ; Markov et Grigoriev, 2015). Les organismes nationaux et internationaux, en particulier l'OMS, porteront la majeure responsabilité pour leur manque de donner des directives et recommandations scientifiques spécifiques en vue d'éviter de telles menaces sanitaires mondiales.

5. Electrohypersensibilité, syndrome des microondes ou intolérance environnementale idiopathique attribuée aux champs électromagnétiques

Une partie de la population humaine est particulièrement intolérante aux champs électromagnétiques. Le terme « *hypersensibilité électromagnétique* » ou « *électrohypersensibilité (EHS)* » pour décrire les conditions cliniques chez ces patients a été utilisé pour la première fois dans un rapport préparé par un groupe européen d'experts de la Commission européenne (Bergqvist et al., 1997). Santini et al. (2001, 2003) ont signalé des symptômes similaires survenant chez les utilisateurs de téléphones portables numériques et chez les personnes vivant à proximité des antennes-relais de téléphonie mobile.

En 2004, en raison de la prévalence mondiale ne cessant d'augmenter, l'OMS a organisé un séminaire scientifique international à Prague pour la définition et la caractérisation de l'EHS. Bien que ne reconnaissant pas l'EHS comme étant causée par l'exposition aux champs électromagnétiques, le rapport du groupe de travail de Prague a clairement défini l'EHS comme « *un phénomène où les individus éprouvent des effets indésirables sur leur santé lors de l'utilisation ou au voisinage de dispositifs émettant des champs électriques, magnétique ou électromagnétiques* » (www.who.int/pehemf/EHS_Proceedings_June2006.pdf). À la suite de cette réunion, l'OMS a reconnu l'EHS comme étant une condition nocive pour la santé (OMS, 2005).

Selon les recommandations du séminaire de Prague, il a été proposé d'utiliser le terme « *intolérance environnementale idiopathique (IEI) attribuée aux champs électromagnétiques* » (IEI-CEM) en raison de l'absence d'un lien prouvé de cause à effet à une exposition aux champs électromagnétiques (Hansson Mild et al., 2006). Ce trouble pathologique est identique à ce qui avait été précédemment décrit sous le terme de « *maladie des micro-ondes* » (Carpenter, 2015).

Ce syndrome se caractérise par de la fatigue, des douleurs chroniques et une détérioration des fonctions cognitives (voir l'appel de Paris, <http://appel-deparis.com/?lang=en>). Le(s) mécanisme(s) précis par lesquels l'exposition environnementale aux très basses fréquences ou aux radiofréquences peut provoquer le développement de ce syndrome sont encore incertains. Cependant, plusieurs données expérimentales et cliniques sont suffisamment claires pour indiquer que l'exposition aux très basses fréquences et radiofréquences est associée à des effets indésirables biologiques et cliniques sur la santé humaine ainsi que sur celle des animaux (Rea et al., 1991 ; McCarty et al., 2011 ; Belpomme et al., 2015 ; Hedendahl et al., 2015 ; Irigaray et al., 2018a). La prévalence de l'électrohypersensibilité est estimée entre 1 et 10% dans les pays développés (Hallberg et Oberfeld, 2006) mais elle apparaît aujourd'hui à environ 3% (Huang et al., 2018).

Depuis les rapports officiels de l'OMS sur l'exposition au téléphone portable et la santé publique (OMS, 2014) et plus particulièrement sur l'EHS (OMS, 2005), de nombreux progrès clinique et biologique ont été accomplis pour identifier et caractériser objectivement l'EHS, comme cela a été résumé au cours de la réunion de consensus scientifique internationale du 5^{ème} Colloque de l'Appel de Paris qui s'est déroulé en mai 2015 à l'Académie Royale de Médecine de Belgique à Bruxelles (DSI, 2015). L'EHS a de nombreuses caractéristiques communes avec d'autres troubles pathologiques IEI, notamment le syndrome de fatigue chronique, la fibromyalgie, la maladie de la guerre du Golfe et en particulier le syndrome d'hypersensibilité chimique multiple (MCS), qui, selon Belpomme et al. (2015), est associé à l'EHS chez de nombreux patients déclarant une électrohypersensibilité.

5.1. Identification et caractérisation biocliniques de l'électrohypersensibilité

Dans une étude prospective portant sur des interviews systématiques en face-à-face et des examens physiques cliniques de près de deux mille patients se déclarant EHS ou EHS et MCS, Belpomme et ses collègues ont rapporté que l'EHS est une entité clinico-biologique bien définie, caractérisée par l'apparition progressive de symptômes neurologiques, notamment maux de tête, acouphènes, hyperacousie, superficielles et/ou profondes anomalies de la sensibilité, fibromyalgie, dysfonctionnement nerveux végétatif et capacité cognitive réduite. Ces symptômes sont régulièrement signalés par les patients comme se manifestant chaque fois qu'ils sont exposés à des champs électromagnétiques, même de faible intensité. Ils donnent lieu à de l'insomnie chronique, fatigue, instabilité émotionnelle et tendance dépressive (Belpomme et al., 2015 ; Irigaray et al., 2018b).

Le Tableau 4 présente de façon détaillée le tableau clinique symptomatique obtenu à partir des entretiens en face-à-face avec des sujets EHS par rapport à ceux se déclarant EHS et MCS, et par rapport à une série de témoins visiblement en bonne santé et ne montrant aucun signe d'EHS et/ou de MCS. Comme le montre le Tableau, les symptômes rapportés sont cohérents avec ceux d'autres études publiées basées sur des questionnaires de patients EHS (Dodge, 1970 ; Johansson et al., 2010 ; Nordin et al., 2014 ; Medeiros et Sanchez, 2016 ; Rössli, 2008). Les symptômes cliniques observés chez les patients EHS ou EHS/MCS sont statistiquement significativement beaucoup plus fréquents que ceux observés chez les témoins visiblement sains. Bien qu'un certain nombre de ces symptômes soient non spécifiques, le tableau clinique général résultant de leur association et de leur fréquence suggère fortement que l'EHS peut être reconnue et identifiée comme un trouble neurologique spécifique.

En raison des symptômes multiples et relativement communs, ainsi qu'en raison de l'absence de critères de diagnostic objectifs reconnus, des études sur l'EHS se sont perpétuées sur la base de la seule autodéclaration du patient pendant de nombreuses années. En conséquence, l'EHS a malheureusement été considérée comme une maladie psychiatrique d'origine inconnue. Cela contribue à expliquer pourquoi la plupart des organismes de santé publique et des organismes de santé publique et organes sociaux prétendent qu'il n'y a pas

suffisamment de données prouvant que les symptômes cliniques expérimentés et rapportés par les patients EHS sont causés par l'exposition aux champs électromagnétiques. C'est pourquoi ils refusent de reconnaître l'EHS comme un véritable trouble neuropathologique. Ce point de vue négatif a été appuyé par des études en simple ou double aveugle montrant que la plupart des personnes déclarant souffrir d'EHS ne sont pas en mesure d'identifier quand elles sont exposées à des champs électromagnétiques réels ou simulés (Rubin et al., 2011 ; Eltiti et al., 2015). En revanche, d'autres études ont montré que les patients EHS sont capables d'identifier l'exposition aux champs électromagnétiques de manière statistiquement significative lorsqu'ils ne savent pas si l'exposition est enclenchée ou non (Rea et al., 1991 ; McCarty et al., 2011).

Pour tenir compte de ces résultats apparemment négatifs, un effet nocebo a été suggéré (ANSES, 2017). Cependant, il n'existe actuellement aucun consensus sur un mécanisme biologique par lequel un effet nocebo pourrait se produire (Medeiros et Sanchez, 2016 ; Chrousos et al., 1992 ; Jakovljevic, 2014). De plus, les résultats obtenus dans une étude psychoclinique prudemment conçue chez des patients EHS auto-déclarés ne sont pas compatibles avec une réponse nocebo initiale à l'exposition perçue aux champs électromagnétiques, bien qu'il soit plausible qu'après l'apparition de la maladie de tels phénomènes puissent intervenir secondairement par un apprentissage acquis et un processus de conditionnement (Dieudonné 2016). En outre, une méta-analyse d'études transversales a documenté un risque accru de 38% de développer des maux de tête chez les utilisateurs de téléphones mobiles par rapport aux non-utilisateurs, et un risque accru de maux de tête avec la durée la plus longue d'appels quotidiens (Wang et al., 2017).

Belpomme, Irigaray et ses collègues ont récemment identifié plusieurs biomarqueurs chez les patients EHS et/ou MCS qui permettent aux médecins d'identifier et de caractériser objectivement l'EHS comme un véritable trouble pathologique somatique, écartant ainsi l'hypothèse d'un processus causal psychosomatique ou lié à un effet nocebo. Ces observations proviennent en partie d'une analyse prospective clinique et biologique de séries de plusieurs centaines de cas consécutifs de personnes déclarant souffrir d'EHS, ou d'EHS et de MCS (Belpomme et al., 2015) et plus récemment de l'analyse prospective d'une série supplémentaire de patients EHS (Irigaray et al., 2018a). Le Tableau 5 résume les différents marqueurs biologiques qui ont été mesurés dans le sang périphérique de ces patients et les résultats qui ont été obtenus sur la base de groupes de patients EHS et EHS/MCS. À noter que parmi les différents marqueurs, le ratio 6-hydroxymélatonine sulfat / créatinine dans l'urine semble être le meilleur marqueur à utiliser dans la pratique médicale car il a été constaté que ce dernier était diminué dans tous les cas étudiés à ce jour (Belpomme et al., 2015).

En mesurant différents marqueurs biologiques majeurs de stress oxydatif, tels que les substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique (TBARS), le glutathion oxydé (GSSG) et la nitrotyrosine (NTT) chez les patients EHS, Irigaray et al. (2018b) ont récemment montré que près de 80% des patients EHS présentent des biomarqueurs détectables du stress oxydatif (Schéma 1). Plus de 40% des patients EHS présentent au moins un biomarqueur positif, 20% deux et 15% les trois biomarqueurs étudiés. Cela indique que, en plus des biomarqueurs de l'inflammation précédemment associés à l'EHS, les patients EHS sont également caractérisés par la présence des biomarqueurs du stress oxydatif (Belpomme et al., 2015 ; Irigaray et al., 2018a,b).

Ces résultats significatifs sur les différents biomarqueurs mesurés dans le sang périphérique des patients EHS et EHS/MCS montre que ces patients présentent un certain degré de stress oxydatif / nitrosatif, une inflammation et une réponse auto-immune. Des niveaux accrus de plusieurs de ces marqueurs (notamment la protéine S100B et NTT) peut refléter une ouverture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) induite par le stress oxydatif associé à l'hypoxie. Il a été précédemment émis l'hypothèse que l'ouverture de la BHE peut être causée par des facteurs de stress

Tableau 4

Symptômes cliniques des patients EHS et EHS/MCS comparés à ceux des témoins normaux^a

	EHS	EHS/MCS	p ^b	Témoins normaux	p ^c	p ^d
Maux de tête	88%	96%	0 065	0%	<0 0001	<0 0001
Dysesthesie	82%	96%	0 002	0%	<0 0001	<0 0001
Myalgie	48%	76%	<0 0001	6%	<0 0001	<0 0001
Arthralgie	30%	56%	<0 001	18%	0 067	<0 0001
Echauffement de l'oreille/otalgie	70%	90%	<0 001	0%	<0 0001	<0 0001
Acouphènes	60%	88%	<0 0001	6%	<0 0001	<0 0001
Hyperaccousie	40%	52%	0 118	6%	<0 0001	<0 0001
Vertiges	70%	68%	0 878	0%	<0 0001	<0 0001
Trouble de l'équilibre	42%	52%	0 202	0%	<0 0001	<0 0001
Mauvaise concentration/attention	76%	88%	0 041	0%	<0 0001	<0 0001
Perte de mémoire immédiate	70%	84%	0 028	6%	<0 0001	<0 0001
Confusion	8%	20%	0 023	0%	0 007	<0 0001
Fatigue	88%	94%	0 216	12%	<0 0001	<0 0001
Insomnie	74%	92%	0 001	6%	<0 0001	<0 0001
Tendance dépressive	60%	76%	0 022	0%	<0 0001	<0 0001
Idées suicidaires	20%	40%	0 003	0%	<0 0001	<0 0001
Anomalies cardiovasculaires transitoires	50%	56%	0 479	0%	<0 0001	<0 0001
Déficience oculaire	48%	56%	0 322	0%	<0 0001	<0 0001
Anxiété/Panique	38%	28%	0 176	0%	<0 0001	<0 0001
Emotivité	20%	20%	1	12%	0 176	0 176
Irritabilité	24%	24%	1	6%	<0 001	<0 001
Lésions cutanées	16%	45%	<0 0001	0%	<0 0001	<0 0001
Dysthermie corporelle globale	14%	8%	0 258	0%	<0 0001	<0 007

^a Ces données proviennent de l'analyse clinique des 100 premiers cas cliniquement évalués issus de séries déjà publiées de patients EHS et/ou MCS dont les marqueurs biologiques ont été analysés [Belpomme et al., 2015]. Ces symptômes ont été comparés avec ceux d'une série de 50 sujets témoins apparemment normaux appariés sur l'âge et le sexe.

^b Niveaux de signification (valeurs p) obtenus par comparaison entre les groupes EHS et EHS/MCS

^c Niveaux de signification (valeurs p) obtenus par comparaison entre les groupes EHS et témoins normaux

^d Niveaux de signification (valeurs p) obtenus par comparaison entre les groupes EHS/MCS et témoins normaux

Table 5

Valeurs moyennes des patients et standards de déviation des niveaux de biomarqueurs en comparaison avec les valeurs normales de référence ainsi que le pourcentage de patients ayant des valeurs anormales dans le sang périphérique chez les EHS ou à la fois EHS et MCS (Belpomme et al., 2015)

Biomarker valeurs normales de référence	Groupes de patients			
	Moyenne EHS ± SD % au-dessus de la norme		Moyenne EHS/MCS ± SD % au-dessus de la norme ^a	
hs-CRP < 3 mg/l	10 3 ± 1 9	15%	6 9 ± 1 7	14 3%
Vitamine D > 30 ng/ml	20 6 ± 0 5	69 3%	14 5 ± 1 3	70 1%
Histamine < 10 nmol/l	13 6 ± 0 2	37%	13 6 ± 0 4	41 5%
IgE < 100 UI/ml	329 5 ± 43 9	22%	385 ± 70	24 7%
S100B < 0 105 mg/l	0 20 ± 0 03	14 7%	0 17 ± 0 03	19 7%
Hsp 70 < 5 ng/ml	8 2 ± 0 2	18 7%	8 ± 0 3	25 4%
Hsp 27 < 5 ng/ml	7 3 ± 0 2	25 8%	7 2 ± 0 3	31 8%
Anti-O-myelin auto-antibodies ^b	Positive	22 9%	Positive	23 6%
24-h urine 6-OHMS/creatinine ratio > 0 8 ^c	0 042 ± 0 003	100%	0 048 ± 0 006	100%

hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; IgE, Immunoglobulin E; S100B, S 100 calcium binding protein B; Hsp 27, heat shock protein 27; Hsp 70, heat shock protein 70; anti-O-myelin auto-antibodies, auto-antibodies against O-myelin; 6-OHMS, 6-hydroxymelatonin sulfate

^a Il n'y a pas de différence statistique significative entre les deux groupes de patients pour les différents biomarqueurs analysés, suggérant que l'EHS et la MCS partagent un mécanisme de genèse pathologique commun

^b Test qualitatif

^c Les données ont été limitées aux sujets sans médication neuroleptique car l'utilisation simultanée de plusieurs médicaments psychothérapeutiques peut être associée à une diminution du ratio dans les urines sur 24h, par la modification du métabolisme de la mélatonine

environnementaux, qu'ils soient de type chimiques ou de type champs électromagnétiques. Ceci peut s'être produit chez ces patients, comme cela a été montré dans plusieurs (mais pas toutes) expériences sur des animaux exposés aux champs électromagnétiques (Oscar et Hawkins, 1977 ; Persson et al., 1997 ; Eberhardt et al., 2008 ; Sirav et Seyhan, 2009). Des données comparables utilisant des biomarqueurs métaboliques et génétiques ont également été obtenus dans une autre importante série de patients EHS (De Luca et al., 2014). Dans l'ensemble, ces données indiquent que l'utilisation clinique de marqueurs biologiques permet la caractérisation objective et l'identification des EHS et MCS comme deux facettes étiopathogéniques d'un unique trouble

pathologique, et permet également un aperçu de la genèse de ces deux maladies.

Le développement de nouvelles techniques d'imagerie a également augmenté considérablement la capacité à caractériser objectivement l'EHS et la MCS. Par tomographie cérébrale Ultrasonore (TSCU) (Parini et al., 1984), il a été constaté que les patients EHS ou EHS/MCS ont une diminution statistiquement significative de l'indice pulsométrique moyen dans plusieurs zones des lobes temporaux dépendant de l'artère cérébrale centrale, en particulier dans la région capsulo-thalamique, qui fait partie du système

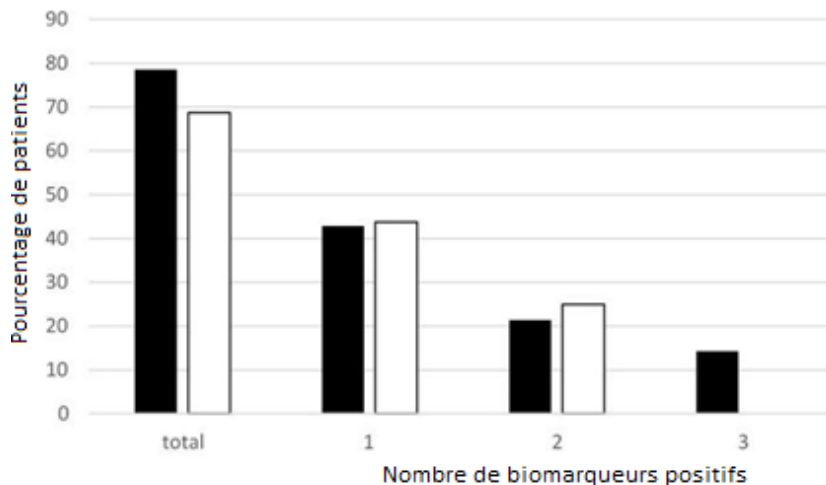


Schéma. 1. Pourcentage de patients EHS auto-déclarés ayant des biomarqueurs de stress oxydatif positif TBAR, GSSG et/ou NTT mesurés dans le sang périphérique. Des biomarqueurs "positifs" correspondent à des niveaux de marqueurs au-dessus de la valeur normale supérieure ; le terme "total" correspond aux patients avec un ou plusieurs niveaux de biomarqueurs positifs. Les colonnes noires représentent le pourcentage de patients avec un, deux ou trois des biomarqueurs TBAR, GSSG and NTT. Les colonnes blanches représentent le pourcentage de patients avec un marqueur de stress soit TBAR soit GSSG.

limbique et du thalamus. Ceci suggère que l'EHS et l'EHS/MCS peut-être associée à une mauvaise circulation du sang dans le cerveau et/ou à un dysfonctionnement neuronal de ces structures cérébrales (Belpomme et al., 2015 ; Irigaray et al., 2018a, b). Irigaray et al. (2018c) ont récemment confirmé que la TSCU est la meilleure technique d'imagerie pour diagnostiquer l'EHS et pour le suivi des patients traités pour l'EHS et/ou MCS.

En outre, en utilisant la tomographie par émission de positrons (PET), il a été montré que l'exposition à court terme aux radiofréquences pulsées affecte de façon causale le débit sanguin cérébral chez des sujets normaux utilisant un téléphone portable (Aalto et al., 2006 ; Huber et al., 2005), découverte qui peut expliquer les modifications observées sur les tracés des électroencéphalogramme (EEG) de sommeil et de veille (Huber et al., 2002). Par l'utilisation de l'IRM fonctionnelle (IRMf) chez les patients EHS exposés de façon chronique aux très basses fréquences, des changements dans le débit sanguin cérébral ont été signalés dans les lobes frontaux, comme un réseau par anormal par défaut et plus particulièrement une diminution de la circulation sanguine dans le cerveau et une diminution du métabolisme cérébral. Ces observations indiquent que l'IRMf peut aussi être un outil de diagnostic de l'EHS et de suivi clinique des patients (Heuser et Heuser, 2017). Une diminution de la circulation du sang dans le cerveau associée à une diminution de l'indice pulsométrique dans les deux hémisphères a également été observée récemment par le groupe de Belpomme en utilisant l'écho-doppler transcrânien (Purlauastja et Sorond, 2012) sur l'artère cérébrale centrale dans une étude sur 120 patients EHS et/ou MCS. Cette étude a révélé une diminution de l'indice de pulsativité et une augmentation de la vitesse du flux diastolique dans 70% des 120 cas examinés à ce jour.

En résumé, les auteurs ont une forte opinion sur le fait qu'il y a actuellement des données cliniques, biologiques et radiologiques suffisantes, provenant de différents groupes de recherches scientifiques internationales indépendantes sur l'EHS et ce quelle que soit son origine causale, permettant la reconnaissance d'un trouble pathologique bien défini, objectivement caractérisé. En conséquence, les patients déclarant souffrir d'EHS doivent être diagnostiqués et traités en utilisant des tests biologiques objectifs actuellement disponibles, parmi lesquels la concentration des biomarqueurs sanguins périphériques et l'utilisation de techniques d'imagerie telles que la TEP, l'IRM fonctionnelle et TDU (échodoppler transcrânien) et, lorsque possible, la TSCU. Quelle que soit son origine étiologique et son mécanisme d'action, l'EHS doit être reconnue par l'OMS comme un véritable trouble neurologique et pathologique distinct (McCarty et al., 2011 ; Hedendahl et al., 2015) et doit donc être inscrite dans la Classification internationale des maladies (CIM).

5.2. Processus étiopathogéniques possibles impliqués dans la genèse de l'électrohypersensibilité

Les CEM à des intensités non thermiques, aussi bien les radiofréquences que les très basses fréquences, provoquent des effets biologiques néfastes persistants chez les micro-organismes (Fojt et al., 2004), les plantes (Roux et al., 2008 ; Maffei, 2014), les oiseaux (Balmori 2005 ; Balmori et Hallberg, 2007 ; Frey, 1993) et les mammifères. Par conséquent, les effets observés chez l'Homme ne peuvent pas être seulement dus à un effet nocebo ou psychosomatique. Ces effets biologiques peuvent être dus à la fois aux caractéristiques pulsées et à celles de polarisation des champs électromagnétiques artificiels émis par les technologies électriques ou sans fil, par opposition aux champs électromagnétiques naturels terrestres non polarisés et émis de manière continue (Blackman, 2009 ; Belyaev, 2015 ; Panagopoulos et al., 2015).

Les états inflammatoires et oxydatifs/nitrosatifs qui ont été documentés chez les patients EHS sont remarquables car ils confirment les données obtenues expérimentalement chez les animaux exposés à des champs électromagnétiques non thermiques (Esmekaya et al., 2011 ; Burlaka et al., 2013), et en particulier dans le cerveau (Megha et al., 2015 ; Kesari et al., 2011). Les anomalies capsulo-thalamiques associées au système limbique que le groupe de Belpomme a observé par TSCU chez les patients EHS et/ou MCS (Belpomme et al., 2015 ; Irigaray et al., 2018a, c) correspond probablement aux altérations neuronales hippocampiques causées par l'exposition aux CEM chez les rats (Bas et al., 2009 ; Furtado-Filho et al., 2015 ; Deshmukh et al., 2013). Le Schéma 2 résume notre hypothèse concernant les mécanismes d'inflammation et de stress oxydatif pouvant expliquer les effets sanitaires des champs électromagnétiques et/ou les effets chimiques dans le cerveau et par conséquent la genèse de l'EHS.

6. Mécanismes des effets et dommages biologiques causés par les champs électromagnétiques de faible intensité

Les arguments utilisés dans le passé pour tenter d'écarter les éléments de preuve démontrant des effets délétères sur la santé de l'exposition aux très basses fréquences et radiofréquences à des niveaux DAS non thermiques étaient basés sur les difficultés rencontrées dans la compréhension des effets biologiques sous-jacents et l'absence de mécanismes moléculaires de base reconnus représentant ces effets. Ce n'est plus le cas. Il y a un certain nombre d'effets bien documentés des champs électromagnétiques de faible intensité qui sont la base mécaniste derrière les effets biologiques documentés au-dessus (www.bioinitiative.org).

Ceux-ci comprennent l'induction de stress oxydatif, les lésions de l'ADN, les modifications épigénétiques, la modification de l'expression des gènes et l'induction, y compris l'inhibition de la réparation de l'ADN et les changements dans le métabolisme du calcium intracellulaire. Les très basses fréquences de faible intensité et les radiofréquences non thermiques dépendent d'un certain nombre de paramètres physiques et de variables biologiques, pouvant expliquer la variabilité des résultats cliniques (Belyaev, 2015 ; Belyaev et al., 1999). Fait important, les effets sur la santé les plus graves sont observés avec des expositions chroniques prolongées, même si les intensités sont très faibles (Belyaev, 2017). La physique des systèmes non équilibrés et non-linéaires ainsi que la mécanique quantique sont au moins en partie le fondement des mécanismes physiques responsables des effets moléculaires et biologiques des champs électromagnétiques non-thermiques (Belyaev, 2015), bien qu'un rapport détaillé sur ces mécanismes dépasse le cadre de la présente synthèse.

Les radiofréquences de plus basse intensité ne sont pas nécessairement moins bioactives ou moins nocives. Les effets non thermiques des champs électromagnétiques peuvent être observés à des intensités qui sont très proches des niveaux de base et très similaires à des intensités émises par les antennes relai de téléphonie mobile. Il existe des fenêtres temporelles pour l'observation des effets non thermiques des champs électromagnétiques pouvant dépendre de l'effet mesuré, du type de cellule et de la durée et de la densité de puissance de l'exposition. Les effets non thermiques des radiofréquences sont affectés par les champs magnétiques statiques et les champs électromagnétiques parasites, ce qui résulte en une variation des effets des champs électromagnétiques non thermiques des téléphones portables en fonction des appareils électriques situés à proximité, des lignes électriques et autres sources de très basses fréquences et de champs magnétiques statiques, y compris des changements dans le champ géomagnétique (Gapeev et al., 1999a et b).

Les interactions cellulaires potentialisent la réponse aux champs électromagnétiques non thermiques (Belyaev et al., 1996). Les réponses biologiques aux CEM sont fonction du sexe et de l'âge (Zhang et al., 2015 ; Sirav et Seyhan, 2016). Les paramètres physiologiques tels que le stade de croissance cellulaire, l'oxygène, les ions divalents et la température sont d'importantes variables qui influencent les réponses cellulaires aux CEM (Liburdy et Vanek, 1987 ; Sannino et al., 2011).

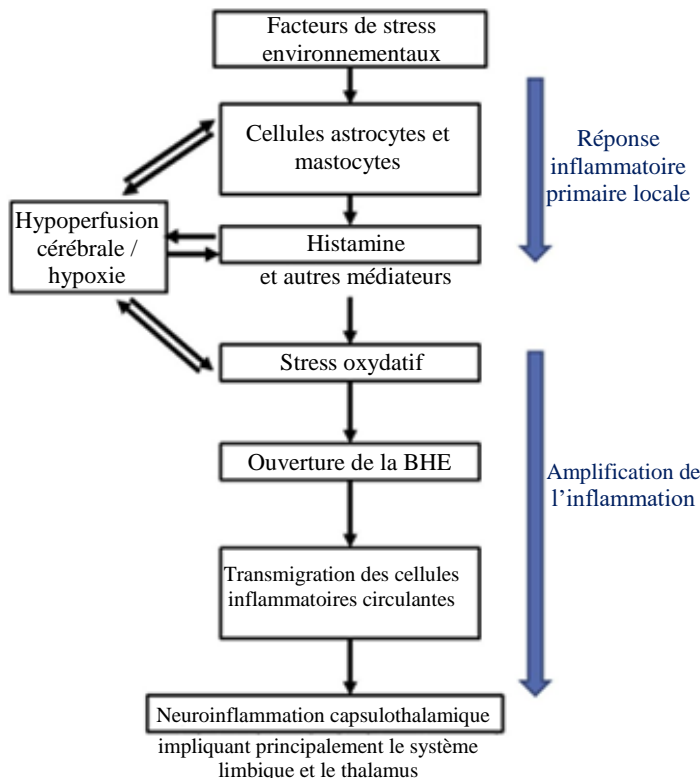


Fig. 2. Hypothèse de modèle commun étiopathogénique de l'EHS/MCS basé sur la neuro-inflammation et le stress induit oxydatif/nitrosatif sur l'ouverture de la barrière hématoencéphalique (BHE) (Belpomme et al., 2015)

6.1. Expositions combinées

Les champs électromagnétiques d'intensités non thermiques peuvent interférer avec d'autres facteurs de stress environnementaux, montrant une interaction de voies moléculaires et entraînant soit des effets bénéfiques sur la santé, soit des effets nuisibles, selon la nature et les conditions des co-expositions (Novoselova et al., 2017 ; Ji et al., 2016). Un exemple est la démonstration selon laquelle l'exposition aux radiofréquences module les dégâts et la réparation d'ADN induits par les rayonnements ionisants (Belyaev et al., 1993). Un autre exemple est la synergie de l'exposition au plomb et aux CEM sur les fonctions cognitives chez les enfants décrits plus haut (Choi et al., 2017 ; Byun et al., 2017). Ces facteurs de co-exposition devraient être pris en considération lors de l'évaluation des effets néfastes, y compris de la cancérogénicité.

Tous les effets des champs électromagnétiques sur le système nerveux et autres organes ne sont pas nécessairement nuisibles. Le meilleur exemple d'un effet positif est le bénéfice bien documenté et cliniquement utile de champs magnétiques appliqués pour favoriser la cicatrisation osseuse (Bassett, 1994). Les très basses fréquences (Zhang et al., 2015) et les radiofréquences (Arendash et al., 2010) ont été mentionnées comme ralentissant le déclin cognitif chez des modèles de rongeurs sujets à la maladie d'Alzheimer. Certaines études sur l'Homme font état d'un effet facilitant les performances cognitives (Lee et al., 2001) tandis que Koivisto et al. (2000) fait état d'une augmentation du temps de réponse et des tâches de vigilance, avec toutefois une diminution des tâches mentales d'arithmétique. Ces études montrent clairement que les champs électromagnétiques ont des effets biologiques à des intensités non thermiques, mais suggèrent que tous les effets biologiques ne sont pas nécessairement nuisibles.

6.2. Durée d'exposition et dose

Des paramètres tels que la densité de puissance, la dose et la durée d'exposition ont été analysés pour le développement de normes de sécurité fiables, qui protégeraient des effets néfastes sur la santé d'une exposition chronique aux radiofréquences d'intensités non thermiques. **Certaines études ne montrent pas d'effet pour des expositions à un court terme déterminé, mais cela n'implique pas qu'il n'y ait pas d'effets pour des expositions à plus long terme** (Choi et al., 2014). L'exposition dans des études montrant des effets des radiofréquences durait en moyenne deux fois plus longtemps que celles sans effets significatifs (Cucurachi et al., 2013). La réponse aux champs électromagnétiques non thermiques dépend à la fois de la densité de puissance et de la durée d'exposition. Fait important, la même réponse est observée avec une densité de puissance plus faible mais pour une exposition prolongée, par rapport à une plus haute densité de puissance mais pour une durée d'exposition plus courte (Nordenson et al., 1994). Bien que le DAS soit un bon substitut des effets thermiques des radiofréquences d'expositions aiguës, de nombreuses études ont montré que le DAS devrait être soit remplacé par les notions de "dose d'absorption spécifique" ou de densité de puissance complétée par la durée d'exposition pour la description des effets non thermiques des radiofréquences (Belyaev, 2015). **Des études récentes ont mis davantage en évidence la plus grande importance de la dose et de la durée d'exposition en comparaison avec le DAS seul pour les effets biologiques et sanitaires de l'exposition à long terme aux radiofréquences non thermiques** (Furtado-Filho et al., 2015).

6.3. Stress oxydatif

Les rayonnements non ionisants n'ont pas d'énergie suffisante pour rompre directement les liaisons chimiques, et donc la lésion de l'ADN qui se produit avec l'exposition aux CEM non ionisants est principalement une conséquence de la production de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS), dont il résulte un stress oxydatif. Il existe de nombreuses expériences sur les animaux qui démontrent clairement que les champs électromagnétiques non thermiques peuvent causer un stress oxydatif (Esmekaya et al., 2011 ; Burlaka et al., 2013), en particulier dans le cerveau (Shahin et al., 2017 ; Dasdag et al., 2012 ; Megha et al., 2015 ; Furtado-Filho et al., 2015). Le stress oxydatif est connu pour jouer

un rôle central dans le développement du cancer et du vieillissement et il est un agent de signalisation de la réponse inflammatoire (Holmstrom et Finkel, 2014).

Le cerveau est un organe particulièrement sensible aux champs électromagnétiques. Le cancer du cerveau résultant d'exposition aux champs électromagnétiques est une grave préoccupation et l'EHS est une maladie du système nerveux central. Plusieurs mécanismes cellulaires et moléculaires ont été signalés comme pouvant être à la base de ces effets non thermiques des radiofréquences sur le fonctionnement du cerveau. L'exposition aux très basses fréquences et/ou aux radiofréquences à des stades embryonnaires ou post-natales précoces peuvent altérer *in vivo* l'efficacité synaptique et la plasticité des neurones (Balassa et al., 2014), une découverte qui a été davantage étayée par des études *in vitro* montrant une diminution significative de la différenciation des cellules souches neurales en neurones (Eghlidospour et al., 2017), la modification des niveaux de transcription des gènes liés à la différenciation des neurones et des troubles de la croissance des neurites des cellules souches neuronales embryonnaires exposés aux très basses fréquences et aux radiofréquences (Ma et al., 2014). Ces observations soutiennent la conclusion selon laquelle l'exposition aux champs électromagnétiques non thermiques de faible intensité mais d'une manière prolongée peut avoir des effets néfastes sur la neurogenèse au cours du développement et indique combien il est important de protéger le fœtus et le jeune enfant d'une exposition excessive à tous les appareils mobiles.

Les études animales ont démontré que l'exposition à des radiofréquences non thermiques de 900MHz ou 2,45 GHz chez les rats, que ce soit de court terme ou chronique, peut déclencher un dysfonctionnement neuronal et même l'apoptose des cellules pyramidales hippocampiques (Bas et al., 2009 ; Shahin et al., 2017) et des cellules de Purkinje du cervelet (Sonmez et al., 2010) par induction de stress oxydatif. L'exposition de femelles en gestation au stress oxydatif des CEM a provoqué des changements pathologiques neuronales chez les descendants (Odaci et al., 2016). Ces changements pathologiques pourraient être dus à l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique induite par les dérivés réactifs de l'oxygène (Nordal et Wong, 2005) et/ou à l'hypoxie cérébrale associée aux dérivés réactifs de l'oxygène provoquée par une diminution du débit sanguin cérébral induite par les CEM et/ou la désoxygénation de l'hémoglobine induite par les CEM (Mousavy et al., 2009 ; Muehsam et al., 2013). L'hypoxie qui en résulte peut induire un dysfonctionnement métabolique neuronal comme dans le cas des patients EHS (Belpomme et al., 2015), mais aussi la mort des cellules neuronales par apoptose ou nécrose, comme dans le cas de la maladie d'Alzheimer et autres formes de démence (Bell et Zlokovic 2009).

Alors que certains considèrent les données de laboratoire sur les champs électromagnétiques comme irréguliers, montrant soit des effets préjudiciables soit l'absence d'effets et parfois même des effets bénéfiques, la grande majorité montrent cependant des effets néfastes. Par exemple Henry Lai dans le résumé de recherche du rapport BioInitiative mise à jour en novembre 2017, chapitre 6 sur les effets génotoxiques, a rapporté que i) parmi 46 études sur la génotoxicité des très basses fréquences avec le test des comètes comme point final, 34 études (74%) ont montré des effets néfastes, ii) sur 189 études au total sur les très basses fréquences et le stress oxydatif, 162 (87%) ont montré une corrélation positive, et iii) sur 200 études sur les radiofréquences et les radicaux libres, 180 (90%) montraient des effets néfastes. L'une des raisons de la variabilité entre les études de laboratoire est la forte dépendance des effets des champs électromagnétiques à faible seuil sur un certain nombre de variables physiques et biologiques (Belyaev, 2010).

6.4. Mécanismes génétiques et épigénétiques

Les effets génétiques sont la cause la plus directe de cancérogénicité. Cela est vrai aussi bien pour les changements génotoxiques causés par l'exposition aux champs électromagnétiques que pour les différences génétiques polymorphiques existantes au sein d'une population qui augmentent la susceptibilité au cancer. L'ADN ne peut plus être considéré comme non affecté par les niveaux des champs électromagnétiques environnementaux, puisque de nombreuses études ont montré que l'ADN peut être activé et endommagé par les champs électromagnétiques à des niveaux considérés comme sûrs (Blank et Goodman, 1999).

Le principal mécanisme par lequel les champs électromagnétiques de faible intensité peuvent altérer l'ADN est la production de dérivés réactifs d'oxygène (ROS). Lai et Singh (2004) ont été les premiers à rapporter qu'une

exposition de 2 heures à des CEM de 60 Hz à 0,1-0,5 mT donne lieu à des cassures de brins d'ADN dans les neurones chez le rat, et a fourni des preuves que cet effet était d'une part médié par la formation de radicaux libres, et d'autre part bloqué par des capteurs de radicaux libres. Vijayalaxmi et Prihoda (2009) dans une méta-analyse de 87 publications ont trouvé une différence biologique petite mais statistiquement significative, entre les lésions de l'ADN dans les cellules somatiques exposés aux très basses fréquences et les cellules témoins, et ont rapporté la preuve de changements épigénétiques pour certains résultats. Quant aux très basses fréquences, cet effet de rupture était plus fort lorsque l'exposition était intermittente plutôt que continue (Nordenson et al., 1994).

Yang et al. (2008) ont rapporté un OR de 4,31 (IC à 95%, 1,54-12,08) pour la leucémie chez les enfants vivant à moins de 100m d'une ligne électrique à haute tension s'ils avaient un certain polymorphisme d'un gène impliqué dans la réparation de l'ADN.

L'exposition aux radiofréquences peut également provoquer des lésions de l'ADN sous des conditions spécifiques (Markova et al., 2005). Tice et al. (2002) et Vijayalaxmi et al. (2013) ont rapporté des dommages de l'ADN et une formation de micronoyaux dans les leucocytes et lymphocytes humains cultivés lors d'exposition à des signaux de radiofréquences d'au moins 5 W/kg. Tous les types de cellules ne montrent pas des réponses similaires. Schwartz et al. (2008) ont fait état de variations des micronoyaux de fibroblastes mais pas des lymphocytes exposés à des CEM de 1950MHz. Kesari et al. (2014) ont également mis en évidence des ruptures de brins d'ADN dans le cerveau des rats exposés 2 heures par jour pendant 60 jours à un téléphone portable en 3G. Les changements de la structure secondaire de l'ADN (Semin, 1995 ; Diem et al., 2005) et de l'instabilité chromosomique (Mashevich, 2003) ont été observés lors d'exposition aux radiofréquences émises par les téléphones portables.

Des changements épigénétiques, plutôt que des changements génétiques dans l'ADN, peuvent être à la base de certains, voire même de la plupart des effets biologiques des champs électromagnétiques non thermiques (Sage et Burgio, 2017). Les CEM non thermiques sont des facteurs de stress épigénétiques qui peuvent altérer l'expression génique en agissant par des procédés physiques ou biochimiques et refléter sur le remodelage de la chromatine (Belyaev et al., 1997), la modification de l'histone (Wei et al., 1990) ou modifier les microARN (Dasdag et al., 2015) à des intensités bien inférieures à celles qui provoquent un échauffement mesurable des tissus.

La chromatine joue un rôle régulateur clé dans le contrôle de l'expression des gènes et, plus particulièrement, dans l'accès des facteurs de transcription à l'ADN. Il a été montré que l'exposition à des radiofréquences d'intensité très faible comparables à celle du téléphone portable et des antennes relais, entraîne des changements dans la conformation de la chromatine et dans son expression génétique (Belyaev et al., 1997 ; Belyaev et Kravchenko, 1994 ; Belyaev et al., 2006 ; Belyaev et al., 2009). Dans un grand nombre de cellules et de tissus, le compactage de la chromatine en des localisations spécifiques peut conduire à l'inactivation du gène, à la perte d'effets régulateurs des histones et de la capacité de réparation de l'ADN (Wei et al., 1990). Belyaev et ses collaborateurs (Markova et al., 2005 ; Belyaev et al., 2009) ont montré que l'exposition aux radiofréquences émises par un téléphone portable modifie la conformation de la chromatine des lymphocytes humains et inhibe la formation de la protéine p53 se fixant sur la protéine 1 (53BP1) et sur les foyers de réparation de l'ADN de l'histone phosphorylé H2AFX.

Les très basses fréquences et les radiofréquences peuvent affecter par épigénétique l'ADN en induisant l'expression de gènes de réponse au stress et par conséquent la synthèse de protéines de stress chaperonnes (Blank et Goodman, 2011a et b). Une séquence spécifique de gène a été identifiée comme agissant telle un type d'antenne, spécifiquement sensible et réagissant aux champs électromagnétiques (Blank et Goodman, 2011b). Il s'agit d'une séquence de gène codant HSP70, protéine appartenant à une famille conservée, exprimée de manière ubiquitaire par « les protéines de choc thermique » captant les signaux de danger et protégeant les cellules des conditions de stress les plus diverses. Ceci est une démonstration sans équivoque que l'exposition aux CEM, même à des intensités ne chauffant pas les tissus, a le potentiel d'être nocive pour les cellules et les organismes. Le promoteur HSP70 contient différentes régions d'ADN qui sont spécifiquement sensibles à des facteurs de stress divers, thermique et non thermique. Les champs électromagnétiques sont spécifiquement perçus par les séquences sensibles à des stimuli non thermiques. Pendant le processus d'induction d'une réponse à HSP70, les champs électromagnétiques peuvent activer directement le promoteur du gène de HSP70 (Rodríguez-De la Fuente et al., 2010)

qui comporte un domaine sensible au champ magnétique (Lin et al., 1999, 2001). Des réactions de stress HSP70 et HSP27 liées aux CEM ont été détectées dans l'hippocampe de rats exposés à des champs électromagnétiques non thermiques (Yang et al., 2012). Shahin et al. (2017) ont rapporté que des souris exposées à des téléphones mobiles 2G en continu pendant quatre mois avaient un taux élevé d'espèces réactives à l'oxygène (ROS), de peroxydation des lipides, de concentrations en nitrates et en nitrates totaux et de niveaux de malondialdéhyde dans les homogénats de différents tissus, ainsi qu'une diminution des niveaux de plusieurs enzymes antioxydantes. Ces observations justifient l'utilisation de ces marqueurs pour caractériser l'EHS chez les patients déclarant une sensibilité aux champs électromagnétiques.

Les effets non thermiques des radiofréquences ont été suggérés comme étant portés par les cascades dues à la protéine kinase activée par agents mitogène (MAPK), qui est une voie de transduction de la signalisation centrale régissant tous les processus cellulaires liés au stress se produisant en réponse à des stimuli extracellulaires (Friedman et al., 2007). Il a été montré que l'exposition à long terme des cellules à des fréquences de la téléphonie mobile ou aux extrêmement basses fréquences (Goodman et al., 2009) active la kinase régulée par signal extracellulaire (ERK), qui est l'une des quatre cascades de MAPK précédemment identifiées.

Les radiofréquences non thermiques peuvent également modifier l'expression d'autres gènes. Il y a longtemps Byus et al., 1988 a montré que les radiofréquences à 450MHz augmentent l'activité ornithine décarboxylase dans les cellules hépatomes. Markova et al. (2005) ont exposé des fibroblastes humains et des cellules souches mésenchymateuses aux radiofréquences de la téléphonie mobile avec l'analyse de la protéine de liaison p53 suppresseur de tumeur 1. La formation de foyers 53BP1 a été inhibée dans les deux types de cellules, mais les cellules souches ont continué à montrer une réponse plus grande. Fragopoulou et al. (2011) ont exposé des souris, soit à un téléphone mobile standard, soit à une station de base DECT sans fil, et ont analysé le protéome du cerveau. Ils ont trouvé une altération significative de 143 protéines spécifique (allant d'une sous-expression de 0,003 fois à une surexpression 114 fois). Luo et al. (2013) ont exposé des femmes enceintes qui allaient réaliser un avortement de premier trimestre à un téléphone mobile appliqué sur l'abdomen et ont réalisé une analyse protéomique des tissus villosités placentaires. Ils ont rapporté 15 protéines qui étaient significativement modifiées par au moins 2 à 2,5 fois chez les femmes exposées, par rapport aux femmes du groupe contrôle. Douze de ces protéines ont été identifiées. Yan et al. (2008) ont exposé des rats à des téléphones mobiles 6 heures par jour pendant 126 jours, et ont constaté une surrégulation d'ARNm spécifiques qui régulent plusieurs protéines, y compris l'ATPase de calcium, molécule d'adhésion cellulaire neurale, un facteur de croissance neuronal et un facteur de croissance endothélial vasculaire. Les champs électromagnétiques à des niveaux non thermiques peuvent non seulement altérer l'expression de nombreuses protéines, mais ils peuvent également affecter directement la conformation des protéines (Fragopoulou et al., 2011 ; Bohr et Bohr, 2013 ; Beyer et al., 2013), et modifier l'activité enzymatique (Vojisavljevic et al., 2010), modifiant ainsi la capacité de régulation de l'épigénome. Ce sont des effets épigénétiques, et non pas génétiques (Sage et Burgio, 2017).

L'exposition aux champs électromagnétiques non thermiques peut interférer épigénétiquement avec les programmes de différenciation et de prolifération des cellules souches des tissus foetaux et adultes par la production d'espèces réactives à l'oxygène ROS (Wolf et al., 2007 ; Falone et al., 2007 ; Ays e et al., 2010 ; Park et al., 2014). Les cellules souches sont les cellules les plus sensibles à l'exposition aux CEM (Eghlidospour et al., 2017 ; Markova et al., 2010), ceci est particulièrement vrai pour les cellules souches neuronales de l'hippocampe (Leone et al., 2014).

Les courants ioniques naturels et champs électriques endogènes dans le corps humain (Jaffe et Nuccitelli, 1977) sont vulnérables au caractère oscillant des CEM non thermiques. Ceux-ci peuvent par conséquent provoquer des effets délétères sur la différenciation et la prolifération cellulaire dans les tissus adultes (Levin, 2003) en plus des effets sur la différenciation cellulaire, la prolifération et la migration chez le fœtus (Wolf et al., 2007 ; Ays e et al., 2010 ; Leone et al., 2014). La programmation foetale ne peut être réduite à des programmes génétiques uniquement. Les processus de développement sont essentiellement épigénétiques (Leone et al., 2014), et l'exposition à des facteurs de stress épigénétiques tels que les champs magnétiques non thermiques sont encore plus dangereux pour le fœtus que pour l'adulte.

6.5. La régulation du calcium

Il existe de longue date des preuves que les champs électromagnétiques altèrent plusieurs aspects de la fonction calcium. C'est important car le calcium régule de nombreux aspects de la fonction cellulaire. Bawin et Adey (1976) ont rapporté que des champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences déclenche un déflux du calcium de cerveaux de poulets in vitro, bien que les implications de cette observation n'étaient pas claires. Plus tard, ils ont signalé une action similaire des radiofréquences (Adey et al., 1982). Les champs électromagnétiques pulsés à basse fréquence favorisent la cicatrisation osseuse et favorisent l'absorption du calcium dans l'os (Spadaro et Bergstrom, 2002) et des ostéoblastes (Zhang et al., 2010). Les champs électromagnétiques 50 Hz augmentent le nombre des canaux calciques (ceux dépendants du voltage) dans des cellules neuroendocrines (Grasso et al., 2004) et des bornes des cellules nerveuses présynaptiques (Sun et al., 2016). Wei et al. (2015) ont conclu que les champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences modifient également la fréquence des transitoires calciques dans les cardiomyocytes, et diminue les concentrations de calcium dans le réticulum sarcoplasmique. Ces changements sur le calcium dans le muscle cardiaque peuvent être à la base des effets cardiovasculaires rapportés chez l'Homme pour des expositions aux champs électromagnétiques (Havas 2013). Malgré les nombreuses études faisant état d'un métabolisme du calcium modifié lors d'expositions aux extrêmement basses fréquences ou aux radiofréquences, les conséquences globales de ces effets ne sont pas encore claires. Cependant, certains ont suggéré (Ledoigt et Belpomme, 2013) que l'activation calcique de protéines pourrait être l'événement initial résultant en une configuration protéinique altérée, conduisant à la production d'espèces réactives à l'oxygène (ROS) et in fine à l'activation des voies moléculaires conduisant vers le cancer.

7. Conséquences sur la santé publique de l'exposition de l'Homme aux champs électromagnétiques

L'incidence du cancer du cerveau chez les enfants et les adolescents a augmenté entre 2000 et 2010 (Ostrom et al., 2015). Les gliomes augmentent aux Pays-Bas (Ho et al., 2014), les glioblastomes augmentent en Australie (Dobes et al., 2011) et en Angleterre (Philips et al., 2018), tous les cancers du cerveau augmentent en Espagne (Etxeberria et al., 2015) et en Suède (Hardell et Carlberg, 2017). La durée de la latence entre l'exposition initiale et l'apparition clinique du cancer du cerveau n'est pas connue, mais elle est évaluée comme étant longue. Bien que les rapports sur le taux de cancer du cerveau ne montrent pas tous une augmentation, certains montrent une telle augmentation. L'exposition en constante augmentation aux champs électromagnétiques de toutes les sources peuvent contribuer à ces augmentations. La prévalence de l'EHS n'est pas connue, mais divers rapports suggèrent qu'elle est comprise entre 1 et 10% de la population (Hallberg et Oberfeld, 2006 ; Huang et al., 2018). La fertilité masculine est en baisse (Geoffroy-Siraudin et al., 2012 ; Levine et al., 2017). Les champs électromagnétiques augmentent le risque de chacune de ces maladies et d'autres encore. La maladie d'Alzheimer augmente dans de nombreux pays à travers le monde et son association avec les champs d'extrêmement basses fréquences dus à une exposition professionnelle a été clairement démontrée par plusieurs études épidémiologiques indépendantes (Davanipour et Sobel, 2009 ; Sobel et al., 1996 ; Qiu et al., 2004) et par une méta-analyse de ces études (García et al., 2008). Une méta-analyse récente (Huss et al., 2018) a fait état d'un risque augmenté de sclérose latérale amyotrophique pour les travailleurs exposés professionnellement aux extrêmement basses fréquences.

Les limites de sécurité de l'exposition aux radiofréquences ont été fondées (jusqu'à aujourd'hui) sur les effets thermiques des champs électromagnétiques. Mais ces normes ne protègent pas les personnes, et plus particulièrement les enfants, contre les effets délétères sur la santé des champs électromagnétiques à des niveaux non thermiques (Naz je ro glu et al., 2013 ; Mahmoudabadi et al., 2015). Chacune de ces maladies est associée à une diminution de la santé et la qualité de vie. Les patients atteints de cancer du cerveau meurent souvent en dépit d'une certaine amélioration dans le traitement, alors que les patients EHS présentent des niveaux accrus de détresse, d'incapacité au travail, et de retrait social progressif. La capacité pour l'Homme à se reproduire est fondamentale pour le maintien de son espèce.

La preuve scientifique sur les dommages causés par les champs électromagnétiques est de plus en plus forte. Nous ne préconisons aucun retour à l'âge d'avant l'électricité ou de la communication sans fil, mais nous déplorons la faillite actuelle des organismes internationaux de santé publique à reconnaître les données scientifiques montrant les effets nocifs des champs électromagnétiques sur la santé humaine. Il est encourageant de constater que certains gouvernements prennent des mesures. La France a retiré la Wifi des écoles maternelles et a ordonné son extinction à l'école primaire lorsqu'elle n'est pas utilisée (<https://www.telegraph.co.uk/news/2017/12/11/france-impose-total-ban-mobile-phones-schools/>). Le ministère de la Santé publique

de l'État de Californie a produit un avertissement sur l'utilisation des téléphones mobiles et a exposé un avis sur la façon de réduire l'exposition (État de Californie, 2017). Il y a beaucoup de mesures qui ne sont ni difficiles, ni coûteuses et qui peuvent être prises pour utiliser la technologie moderne, mais d'une manière qui réduit significativement les menaces sur la santé humaine.

Il est urgent que les organismes nationaux et internationaux, en particulier l'OMS, prennent ce risque sanitaire au sérieux et fassent des recommandations appropriées sur des mesures de protection réduisant les expositions. Cela est particulièrement urgent pour les enfants et les adolescents. Il est également important que toutes les parties de la société, en particulier la communauté médicale, le personnel éducatif et le grand public, soient informés des risques liés à l'exposition aux champs électromagnétiques et des mesures qui peuvent être facilement prises pour réduire l'exposition et le risque de maladie associé.

Annexe A. Données complémentaires

Des données complémentaires relatives à cet article se trouvent au lien ci-après : <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.07.019>.

Références

- Aalto, S., Haara, C., Brück, A., Sipilä, H., Hamäläinen, H., Rinne, J. O., 2006. Mobile phone affects cerebral blood flow in humans. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 26, 885e890.
- AAP (American Academy of Pediatrics), 2013. American Academy of Pediatrics Demands FCC Protect Children from Cell Phone & Wireless Radiation. Letter from the American Academy of Pediatrics to the FCC Regarding Radiofrequency Electromagnetic Radiation Standards. Available at: the FCC's web site at <http://bit.ly/17tQclg> <http://www.saferemr.com/2013/09/american-academy-of-pediatrics-demands.html>
- Adey, W R., Bawin, S M., Lawrence, A F., 1982. Effects of weak amplitude-modulated microwave fields on calcium efflux from awake cat cerebral cortex. *Bio-electromagnetics* 3, 295e307.
- Agarwal, A., Desai, N R., Makker, K., Varghese, A., Mouradi, R., Sabanegh, E., et al., 2009. Effects of radiofrequency electromagnetic waves (RF-EMW) from cellular phones on human ejaculated semen: an in vitro pilot study. *Fertil Steril* 92, 1318e1325.
- AGNIR (Advisory Group of Non-Ionizing Radiation), 2012. Health Effects from Radiofrequency Electromagnetic Fields. Report of the independent advisory group on non-ionising radiation. April 2012.
- Ahlbom, A., Day, N., Feychting, M., Roman, E., Skinner, J., Dockerty, J., et al., 2000. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Canc* 84, 692e698.
- Akhanov-Sigari, R., Baf, M M., Ariabod, V., Rohde, V., Rahighi, S., 2014. Connection between cell phone use, p53 gene expression in different zones of glioblastoma multiforme and survival prognoses. *Rare Tumors* 2014 (6), 5350. <https://doi.org/10.4081/rt.2014.5350>
- Aldad, T S., Gan, G., Gao, X B., Taylor, H S., 2012. Fetal radiofrequency radiation exposure from 800-1900 MHz-rated cellular telephones affects neuro-development and behavior in mice. *Sci Rep* 2, 312.
- ANSES (French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety), 2013. Radiofréquences et santé. October 2013.
- ANSES (French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety), 2017. Hypersensibilité Electromagnétique Ou Intolérance Environnementale Idiopathique Attribuée Aux Champs Electromagnétiques. Pre-rapport du groupe de travail "Radiofréquence et Santé".
- Arendash, G W., Sanchez-Ramos, J., Mori, T., Mamcarz, M., Lin, X., Runfeldt, M., et al., 2010. Electromagnetic field treatment protects against and reverses cognitive impairment in Alzheimer's disease mice. *J Alzheim Dis* 19, 191e210.
- Augner, C., Hacker, G W., Oberfeld, G., Florian, M., Hitzl, W., Hutter, et al., 2010. Effects of exposure to GSM mobile phone base station signals on salivary cortisol, alpha-amylase, and immunoglobulin A. *Biomed Environ Sci* 23, 199e207.
- Ays, e, I G., Zafer, A., Sule, O., Is, il, T T., Kalkan, T., 2010. Differentiation of K562 cells under ELF-EMF applied at different time courses. *Electromagn Biol Med* 29, 122e130.
- Baan, R., Grosse, Y., Lauby-Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., et al., 2011. Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. *Lancet Oncol* 12, 624e626.
- Balassa, T., Varro, P., Elek, S., Drozdovszky, O., Szemerszky, R., Vilagi, I., et al., 2014. Changes in synaptic efficacy in rat brain slices following extremely low-frequency magnetic field exposure at embryonic and early postnatal age. *Int J Dev Neurosci* 31, 724e730.
- Balmori, A., 2005. Possible effects of electromagnetic fields from phone masts on a population of white stork (*Ciconia ciconia*). *Electromagn Biol Med* 24, 109e119.
- Balmori, A., Hallberg, O., 2007. The urban decline of the house sparrow (*Passer domesticus*): a possible link with electromagnetic radiation. *Electromagn Biol Med* 26, 141e151.
- Bas, O., Odaci, E., Kaplan, S., Acer, N., Uçok, K., Colakoglu, S., 2009. 900 MHz electromagnetic field exposure affects qualitative and quantitative features of hippocampal pyramidal cells in the adult female rat. *Brain Res* 1265, 178e185.
- Bassett, A., 1994. Therapeutic uses of electric and magnetic fields in orthopaedics. In: Carpenter, D O., Ayrapetyan, S (Eds.), *Biological Effects of Electric and Magnetic Fields*, vol 2, pp 13e48.
- Bawin, S M., Adey, W R., 1976. Sensitivity of calcium binding in cerebral tissue to weak environmental electric fields oscillating at low frequency. *Proc Natl Acad Sci Unit States Am* 73, 1999e2003.
- Bell, R F., Zlokovic, B V., 2009. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 118, 103e113.
- Belpomme, D., Campagnac, C., Irigaray, P., 2015. Reliable disease biomarkers characterizing and identifying electrohypersensitivity and multiple chemical sensitivity as two etiopathogenic aspects of a unique pathological disorder. *Rev Environ Health* 30, 251e271.
- Belyaev, I Y., 2010. Dependence of non-thermal biological effects of microwaves on physical and biological variables: implications for reproducibility and safety standards. *Eur J Oncol Library* 5, 187e218.
- Belyaev, I., 2015. Biophysical mechanisms for nonthermal microwave effects. In: Markov, M (Ed.), *Electromagnetic Fields in Biology and Medicine*, vol 2015. CRC Press, Boca Raton, London, New York, pp 49e68.
- Belyaev, I., 2017. Duration of exposure and dose in assessing nonthermal biological effects of microwaves. In: *Dosimetry in Bioelectromagnetics*. CRC Press, pp 171e184.
- Belyaev, I Y., Alipov, Y D., Harms-Ringdahl, M., 1997. Effects of zero magnetic field on the conformation of chromatin in human cells. *Biochim Biophys Acta* 1336, 465e473.
- Belyaev, I Y., Alipov, Y D., Harms-Ringdahl, M., 1999. Effects of weak ELF on E. coli cells and human lymphocytes: role of genetic, physiological, and physical parameters. In: Bersani, F (Ed.), *Electricity and Magnetism in Biology and Medicine*. Kluwer Academic/Plenum Publ, New York, pp 481e484.
- Belyaev, I., Dean, A., Eger, H., Hubmann, G., Jandrisovits, R., Kern, M., et al., 2016. EUROPAEM EMF Guideline 2016 for the prevention, diagnosis and treatment of EMF-related health problems and illnesses. *Rev Environ Health* 31, 363e397.
- Belyaev, I Y., Koch, C B., Terenius, O., Roxstrom-Lindquist, K., Malmgren, L O., Sommer, W., et al., 2006. Exposure of rat brain to 915-MHz GSM microwaves induces changes in gene expression but not double stranded DNA breaks or effects on chromatin confirmation. *Bioelectromagnetics* 27, 295e306.
- Belyaev, I Y., Kravchenko, V G., 1994. Resonance effect of low-intensity millimeter waves on the chromatin conformational state of rat thymocytes. *Z Naturforsch C Biosci* 49, 352e358.
- Belyaev, I Y., Markova, E., Hillert, L., Malmgren, L O., Persson, B R., 2009. Microwaves from UMTS/GSM mobile phones induce long-lasting inhibition of 53BP1/gamma-H2AX DNA repair foci in human lymphocytes. *Bioelectromagnetics* 30, 129e141.
- Belyaev, I Y., Shcheglov, V S., Alipov, Y D., Polunin, V A., 1996. Resonance effect of millimeter waves in the power range from 10(-19) to 3 x 10(-3) W/cm2 on Escherichia coli cells at different concentrations. *Bioelectromagnetics* 17, 312e321.
- Belyaev, I Y., Shcheglov, V S., Alipov, Y D., Radko, S P., 1993. Regularities of separate and combined effects of circularly polarized millimeter waves on E. coli cells at different phases of culture growth. *Bioelectrochem Bioenerg* 31, 49e63.
- Bergqvist, U., Vogel, E., Authors, 1997. 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 Halsa. Swedish National Institute for Working Life, Stockholm, Sweden. Available from: <http://www2.niwl.se/forlag/en/>
- Beyer, C., Christen, P., Jelesarov, I., Frohlich, J., 2013. Experimental system for real-time assessment of potential changes in protein conformation induced by electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics* 34, 419e428.
- Birks, L., Guxens, M., Papadopoulou, E., Alexander, J., Ballester, F., Estarlich, M., et al., 2017. Maternal cell phone use during pregnancy and child behavioral problems in five birth cohorts. *Environ Int* 104, 122e131.
- Blackman, C., 2009. Cell phone radiation. Evidence from ELF and RF studies supporting more inclusive risk identification and assessment. *Pathophysiology* 16, 205e216.
- Blank, M., Goodman, R., 1999. Electromagnetic fields may act directly on DNA. *J Cell Biochem* 75, 369e374.
- Blank, M., Goodman, R., 2011a. Electromagnetic fields stress living cells. *Patho-physiology* 16, 71e78.
- Blank, M., Goodman, R., 2011b. DNA is a fractal antenna in electromagnetic fields. *Int J Radiat Biol* 87, 409e415.
- Bohr, H., Bohr, J., 2013. Microwave enhanced kinetics observed in ORD studies of a protein. *Bioelectromagnetics* 21, 68e72.
- Burlaka, A., Tsybulin, O., Sidorik, E., Lukin, S., Polishuk, V., Tshmistrenko, S., et al., 2013. Overproduction of free radical species in embryonal cells exposed to low

- intensity radiofrequency radiation *Exp Oncol* 35, 219e225
- Byun, Y H, Ha, M, Kwon, H J, Hong, Y C, Leem, J H, Salong, J, et al, 2017 Mobile phone use, blood lead levels, and attention deficit hyperactivity symptoms in children: a longitudinal study *PLoS One* 8, e59742
- Byus, C V, Karun, K, Pieper, S, Ady, W R, 1988 Increased ornithine decarboxylase activity in cultured cells exposed to low energy modulated microwave fields and porbol ester tumor promoters *Canc Res* 48, 4222e4226
- Cardis, E, Armstrong, B K, Bowman, J D, Giles, G G, Hours, M, Krewski, D, et al, 2011 Risk of brain tumours in relation to estimated RF dose from mobile phones: results from five Interphone countries *Occup Environ Med* 68, 631e640
- Cardis, E, Deltour, I, Mann, S, Moissonnier, M, Taki, M, Varsier, N, et al, 2008 Distribution of RF energy emitted by mobile phones in anatomical structures of the brain *Phys Med Biol* 53, 2771e2783
- Carlberg, M, Hardell, L, 2014 Decreased survival of glioma patients with astrocytoma grade IV (glioblastoma multiforme) associated with long-term use of mobile and cordless phones *Int J Environ Res Publ Health* 11, 10790e10805
- Carlberg, M, Hardell, L, 2015 Pooled analysis of Swedish case-control studies during 1997-2003 and 2007-2009 on meningioma risk associated with the use of mobile and cordless phones *Oncol Rep* 33, 3093e3098
- Carlberg, M, Hardell, L, 2017 Evaluation of mobile phone and cordless phone use and glioma risk using the Bradford Hill viewpoints from 1965 on association or causation *BioMed Res Int* 2017, 9218486 <https://doi.org/10.1155/2017/9218486>
- Carpenter, D O, 2006 Environmental contaminants and learning and memory *Int Congr* 1287, 185e189
- Carpenter, D O, 2015 The microwave syndrome or electro-hypersensitivity: his-torical background *Rev Environ Health* 30, 217e222
- Carter, B, Rees, P, Hale, L, Bhattacharjee, D, Paradkar, M S, 2016 Association between portable screen-based media device access or use and sleep outcomes: a systematic review and meta-analysis *JAMA Pediatr* 170, 1202e1208
- Cea-Soriano, L, Wallander, M A, Garcia Rodríguez, L A, 2012 Epidemiology of meningioma in the United Kingdom *Neuroepidemiology* 39, 27e34
- Choi, K H, Ha, M, Ha, E H, Park, H, Kim, Y, Hong, Y C, et al, 2017 Neuro-development for the first three years following prenatal mobile phone use, radiofrequency radiation and lead exposure *Environ Res* 156, 810e817
- Choi, S B, Kwon, M K, Chung, J W, Park, J S, Chung, K, Kim, D W, 2014 Effects of short-term radiation emitted by WCDMA mobile phones on teenagers and adults *BMC Publ Health* 14, 438
- Chrousos, G P, Gold, P W, 1992 The concepts of stress and stress system disorders Overview of physical and behavioral homeostasis *JAMA* 267, 1244e1252
- Coureaux, G, Bouvier, G, Lebailly, P, Fabbro-Peray, P, Gruber, A, Lefondre, K, et al, 2014 Mobile phone use and brain tumours in the CERENAT case-control study *Occup Environ Med* 71, 514e522
- Cucurachi, S, Tamis, W L, Vijver, M G, Peijnenburg, W J, Bolte, J F, de Snoo, G R, 2013 A review of the ecological effects of radiofrequency electromagnetic fields (RF-EMF) *Environ Int* 51, 116e140
- Dasdag, S, Akdag, M Z, Kizil, G, Kizil, M, Cakir, D U, Yokus, B, 2012 Effect of 900 MHz radio frequency radiation on beta amyloid protein, protein carbonyl, and malondialdehyde in the brain *Electromagn Biol Med* 31, 67e74
- Dasdag, S, Akdag, M Z, Erdal, M E, Erdal, N, Av, O L, Ay, M E, et al, 2015 Effects of 2.4 GHz radiofrequency radiation emitted from Wi-Fi equipment on microRNA expression in brain tissue *Int J Radiat Biol* 91, 555e561
- Davanipour, Z, Sobel, E, 2009 Long-term exposure to magnetic fields and the risks of Alzheimer's Disease and breast cancer *Pathophysiology* 16, 149e156
- De Luca, C, Thai, J C, Raskovic, D, Cesareo, E, Caccamo, D, Trukhanov, A, et al, 2014 Metabolic and genetic screening of electromagnetic hypersensitive sub-jects as a feasible tool for diagnostics and intervention *Mediat Inflamm* 2014, 924184
- Deshmukh, P S, Megha, K, Banerjee, B D, Ahmed, R S, Chandna, S, Abegaonkar, M P, Tripathi, A K, 2013 Detection of low level microwave radiation induced deoxyribonucleic acid damage vis-a-vis genotoxicity in brain of fischer rats *Toxicol Int* 20, 19e24
- Deshmukh, P S, Nasare, N, Megha, K, Banerjee, B D, Ahmed, R S, Singh, D, et al, 2015 Cognitive impairment and neurogenotoxic effects in rats exposed to low-intensity microwave radiation *Int J Toxicol* 34, 284e290
- Diem, E, Schwarz, C, Adlkofer, F, Jahn, O, Rüdiger, H, 2005 Non-thermal DNA breakage by mobile-phone radiation (1800 MHz) in human fibroblasts and in transformed GFSH-R17 rat granulosa cells in vitro *Mutat Res* 583, 178e183
- Dieudonne, M, 2016 Does electromagnetic hypersensitivity originate from nocebo responses? Indications from a qualitative study *Bioelectromagnetics* 37, 14e24
- Divan, H A, Kheifets, L, Obel, C, Olsen, J, 2008 Prenatal and postnatal exposure to cell phone use and behavioral problems in children *Epidemiology* 19, 523e529
- Divan, H A, Kheifets, L, Obel, C, Olsen, J, 2012 Cell phone use and behavioural problems in young children *J Epidemiol Community Health* 66, 524e529
- Dobes, M, Khurana, V G, Shadbolt, B, Jain, S, Smith, S F, Smee, R, et al, 2011 Increasing incidence of glioblastoma multiforme and meningioma, and decreasing incidence of Schwannoma (2000-2008): findings of a multicentre Australian study *Surg Neurol Int* 2, 176
- Dodge, C H, 1970 Clinical and hygienic aspects of exposure to electromagnetic fields In: Cleary, S I (Ed.), *Biol Effects and Health Implications of Microwave Radiation*, "Symp Proc, vols 70e72, pp 140e149 USDHEW, Dept BRH/DBE
- Duan, Y, Zhang, Z, Bu, R F, 2011 Correlation between cellular phone use and epithelial parotid gland malignancies *Int J Oral Maxillofac Surg* <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2011.03.007>
- Eberhardt, J L, Persson, B R R, Brun, A E, Salfor, L G, Malmgren, L O G, 2008 Blood-brain barrier permeability and nerve cell damage in rat brain 14 and 28 days after exposure to microwaves for GSM mobile phones *Electromagn Biol Med* 27, 215e229
- Eghlidospour, M, Ghanbari, A, Mortazavi, S M J, Azari, H, 2017 Effects of radio-frequency exposure emitted from a GSM mobile phone on proliferation, differentiation, and apoptosis of neural stem cells *Anat Cell Biol* 50, 115e123
- Eltiti, S, Wallace, D, Russo, R, Fox, E, 2015 Aggregated data from two double-blind base station provocation studies comparing individuals with idiopathic environmental intolerance with attribution to electromagnetic fields and controls *Bioelectromagnetics* 36, 96e107
- Esmekaya, M A, Ozer, C, Seyhan, N, 2011 900 MHz pulse-modulated radio-frequency radiation induces oxidative stress on heart, lung, testis and liver tissues *Gen Physiol Biophys* 30, 84e89
- Exteberrua, H, San Roman, E, Burgul, R, Guevara, M, Moreno-Iribas, C, Urbina, M J, Ardanaz, E, 2015 Brain and central nervous system cancer incidence in Navarre (Spain), 1973-2008 and projections for 2014 *J Canc* 6, 177e183
- Falcioni, L, Bua, L, Tibaldi, M, Lauriola, L, De Angelis, F, Gnudi, F, et al, 2018 Report of final results regarding brain and heart tumors in Sprague-Dawley rats exposed from prenatal life until natural death to mobile phone radio-frequency field representative of a 1.8 GHz GSM base station *Environ Res* 65, 496e503
- Falone, S, Grossi, M R, Cinque, B, D'Angelo, B, Tettamanti, E, Cimini, A, et al, 2007 Fifty hertz extremely low-frequency electromagnetic field causes changes in redox and differentiative status in neuroblastoma cells *Int J Biochem Cell Biol* 39, 2093e2106
- Fojt, L, Strasak, L, Vetterl, V, Smarda, J, 2004 Comparison of the low-frequency magnetic field effects on bacteria *Escherichia coli*, *Leclercia adecarboxylata* and *Staphylococcus aureus* *Bioelectrochemistry* 63, 337e341
- Fragopoulou, A F, Samara, A, Antonelou, M H, Xanthopoulou, A, Papadopoulou, A, Vougas, K, et al, 2011 Brain proteome response following whole body exposure of mice to mobile phone or wireless DECT base radiation *Electromagn Biol Med* 31, 250e274
- Frey, A H, 1993 Electromagnetic field interactions with biological systems *FASEB J* 7, 272e281
- Friedman, J I, Kraus, S, Hauptman, Y, Schiff, Y, Seger, R, 2007 Mechanism of short-term ERK activation by electromagnetic fields at mobile phone frequencies *Biochem J* 405, 559e568
- Furtado-Filho, O V, Borba, J B, Maraschin, T, Souza, L M, Henriques, J A, Moreira, J C, Saffi, J, 2015 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* 91, 891e897
- Gandhi, O P, Lazzi, G, Furse, C M, 1996 Electromagnetic absorption in the human head and neck for mobile telephones at 835 and 1900 MHz *IEEE Trans Microw Theor Tech* 44 (10), 1884e1897
- Gandhi, O P, Morgan, L L, de Salles, A A, Han, Y Y, Herberman, R F, Davis, D L, 2012 Exposure limits: the underestimation of absorbed cell phone radiation, especially in children *Electromagn Biol Med* 31, 34e51
- Gapeev, A B, Iakushina, V S, Chemeris, N K, Fesenko, E E, 1999a Modulated extremely high frequency electromagnetic radiation of low intensity activates or inhibits respiratory burst in neutrophils depending on modulation frequency (in Russian) *Biofizika* 42, 1125e1134
- Gapeev, A B, Iakushina, V S, Chemeris, N K, Fesenko, E E, 1999b Dependence of EHF EMF effects on the value of the static magnetic field *Dokl Akad Nauk* 369, 404e407
- García, A M, Sisternas, A, Hoyos, S P, 2008 Occupational exposure to extremely low frequency electric and magnetic fields and Alzheimer disease: a meta-analysis *Int J Epidemiol* 37, 329e340
- Geoffroy-Siraudin, C, Loundou, A D, Romain, F, Achard, V, Courbiere, B, Perrad, M H, et al, 2012 Decline of semen quality among 10932 males consulting for couple infertility over a 20-year period in Marseille, France *Asian J Andol* 14, 584e490
- Goodman, R, Lin-Ye, A, Geddis, M S, Wickramaratne, P J, Hodge, S E, Pantazatos, S P, et al, 2009 Extremely low frequency electromagnetic fields activate the ERK cascade, increase hsp70 protein levels and promote regeneration in Planaria *Int J Radiat Biol* 85, 851e859
- Grasso, C M, D'Ascenzo, M, Torsello, A, Martinotti, G, Wolf, F, Cittadini, A, et al, 2004 Effects of 50 Hz electromagnetic fields on voltage-gated Ca²⁺ channels and their role in modulation of neuroendocrine cell proliferation and death *Cell Calcium* 35, 307e315
- Greenland, S, Sheppard, A R, Kaune, W T, Poole, C, Kelsh MA for the Childhood Leukemia-EMF Study Group, 2000 A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia *Epidemiology* 11, 624e634
- Grell, K, Frederiksen, K, Schüz, J, Cardis, E, Armstrong, B, Siemiatycki, J, et al, 2016 The intracranial distribution of gliomas in relation to exposure from mobile phones: analyses from the INTERPHONE study *Am J Epidemiol* 184, 818e828
- Grigoriev, Y G, Grigoriev, O A, Ivanov, A A, Lyaginskaya, A M, Merkulov, A V, Stepanov, V S, et al, 2010 Autoimmune process after long-term low-level exposure to electromagnetic field (experimental results) Part 1 Mobile communications and changes in electromagnetic conditions for the population: need for additional substantiation of existing hygienic standards *Biophysics* 55, 1041e1045

- Ha, M, Im, H, Lee, M, Kim, H J, Kim, B -C, Kim, B -C, Gimm, Y -M, Pack, J -K, 2007 Radio-frequency radiation exposure from AM radio transmitters and childhood leukemia and brain cancer *Am J Epidemiol* 168, 270e279
- Hallberg, O, Oberfeld, G, 2006 Letter to the editor: will we all become electro-sensitive? *Electromagn Biol Med* 25, 189e191
- Hardell, L, 2017 World Health Organization, radiofrequency radiation and health e a hard nut to crack (Review) *Int J Oncol* 51, 405e413
- Hardell, L, Carlberg, M, Soderqvist, F, Hansson Mild, K, 2013 Pooled analysis of case-control studies on acoustic neuroma diagnosed 1997-2003 and 2007-2009 and use of mobile and cordless phones *Int J Oncol* 43, 1036e1044
- Hardell, L, Carlberg, M, 2014 Long-term mobile phone use and acoustic neuroma *Epidemiology* 25, 778
- Hardell, L, Carlberg, M, 2015 Mobile phone and cordless phone use and the risk for glioma e analysis of pooled case-control studies in Sweden, 1997-2003 and 2007-2009 *Pathophysiology* 22, 1e13
- Hardell, L, Carlberg, M, 2017 Mobile phones, cordless phones and rates of brain tumors in different age groups in the Swedish National Inpatient Register and the Swedish Cancer Register during 1998-2015 *PLoS One* 12 (10) e0185461 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185461>
- Hardell, L, Nasman, A, Pahlson, A, Hallquist, A, Hansson Mild, K, 1990 Use of cellular telephones and the risk for brain tumours: a case-control study *Int J Oncol* 15, 113e116
- Hansson Mild, K, Repacholi, M, van Deventer, E, Ravazzani, P (Eds), 2006 Elec-tromagnetic Hypersensitivity: Proceedings, International Workshop on EMF Hypersensitivity, Prague, Czech Republic, October 25-27, 2004 Geneva (Switzerland) WHO Press, p 16
- Havas, M, 2013 Radiation from wireless technology affects the blood, the heart, and the autonomic nervous system *Rev Environ Health* 28, 75e84
- Hedendahl, L, Carlberg, M, Hardell, L, 2015 Electromagnetic hypersensitivity - an increasing challenge to the medical profession *Rev Environ Health* 30, 209e215
- Heuser, G, Heuser, S A, 2017 Functional brain MRI in patients complaining of electrohypersensitivity after long term exposure to electromagnetic fields *Rev Environ Health* 32, 291e299
- Ho, V K Y, Reijneveld, J C, Enting RHBienfait, H P, Robe, P, Baumert, B G, Visser, O, on behalf of the Dutch Society of Neuro-Oncology, 2014 Changing incidence and improved survival of gliomas *Eur J Canc* 50, 2309e2318
- Holmstrom, K M, Finkel, T, 2014 Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signaling *Nat Rev Mol Cell Biol* 15, 411e421
- Huang, P C, Cheng, M T, Guo, H R, 2018 Representative survey on idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields in Taiwan and comparison with the international literature *Environ Health* 17, 5e12
- Huber, R, Treyer, V, Schuderer, J, Berthold, T, Buck, A, Kuster, N, et al, 2005 Exposure to pulse-modulated radio frequency electromagnetic fields affects regional cerebral blood flow *Eur J Neurosci* 21, 1000e1006
- Huber, R, Treyer, V, Borbely, A A, Schuderer, J, Gottselig, J M, Landolt, H P, et al, 2002 Electromagnetic fields, such as those from mobile phones, alter regional cerebral blood flow and sleep and waking EEG *J Sleep Res* 11, 289e295
- Huss, A, Peters, S, Vermeulen, R, 2018 Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and the risk of ALS: a systematic review and meta-analysis *Bioelectromagnetics* 39, 156e163
- IARC (International Agency for Research on Cancer), 2002 IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans In: Non-ionizing Radiation, Part 1: Static and Extremely Low-frequency (ELF) Electric and Magnetic Fields, vol 80 IARC Press, Lyon, France, 341pp
- IARC (International Agency for Research on Cancer), 2013 IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans In: Non-ionization Radiation, Part 2: Radiofrequency Electromagnetic Fields, vol 102 IARC Press, Lyon, France, 406 pp
- IEG (Independent Expert Group on Mobile Phones), 2000 Report of the Group (The Stewart Report) Available at: www.iegmp.org.uk/report/index.htm
- Interphone Study Group, 2011 Acoustic neuroma risk in relation to mobile tele-phone use: results of the INTERPHONE international case-control study *Cancer Epidemiol* 35, 453e464
- Interphone Study Group, 2010 Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study *Int J Epidemiol* 39, 675e694
- Irigaray, P, Caccamo, D, Belpomme, D, 2018b Oxidative stress in electro-hypersensitivity self-reporting patients: results of a prospective in vivo investigation with comprehensive molecular analysis *Int J Mol Med* <https://doi.org/10.3892/ijmm>
- Irigaray, P, Garrel, C, Houssay, C, Mantello, P, Belpomme, D, 2018a Beneficial effects of a fermented papaya preparation for the treatment of electro-hypersensitivity 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* 8, 122e144
- Irigaray, P, Lebar, P, Belpomme, D, 2018c How ultrasonic cerebral tomos-phymography can contribute to the diagnosis of electrohypersensitivity *JBR J Clin Diag Res* In press
- ISD (International Scientific Declaration on EHS & MCS), 2015 Brussels International Scientific Declaration on Electromagnetic Hypersensitivity and Multiple Chemical Sensitivity Following the 5th Paris Appeal Congress that Took Place on the 18th of May, 2015 at the Royal Academy of Medicine, Brussels, Belgium Available from: http://eceri-institute.org/fichiers/1441982737_Statment_FR_DEFINITIF.pdf
- Jaffe, L F, Nuccitelli, R, 1977 Electrical controls of development *Annu Rev Biophys Bioeng* 6, 445e213
- Jakovljevic, M, 2014 The placebo-nocebo response: controversies and challenges from clinical and research perspective *Eur Neuropsychopharmacol* 24, 333e341
- Ji, Y, He Q, Sun, Y, Tong, J, Cao, Y, 2016 Adaptive response in mouse bone-marrow stromal cells exposed to 900-MHz radiofrequency fields: gamma-radiation-induced DNA strand breaks and repair *J Toxicol Environ Health* 79, 419e426
- Johansen, C, Boice Jr, J, McLaughlin, J, Olsen, J, 2001 Cellular telephones and cancer e a nationwide cohort study in Denmark *J Natl Cancer Inst* 93, 203e207
- Johansson, A, Nordin, S, Heiden, M, Sandstrom, M, 2010 Symptoms, personality traits, and stress in people with mobile phone-related symptoms and electro-magnetic hypersensitivity *J Psychosom Res* 68, 37e45
- Juutilainen, J, Matilainen, P, Saankoski, S, Laara, E, Suonio, S, 1993 Early pregnancy loss and exposure to 50-Hz magnetic fields *Bioelectromagnetics* 14, 229e236
- Kabali, H K, Irigoyen, M M, Nunez-Davis, R, Budacki, J G, Mohanty, S H, Leister, K P, Bonner Jr, R L, 2015 Exposure and use of mobile media devices by young children *Pediatrics* 136, 1044e1050
- Kesari, K K, Kumar, S, Behari, J, 2011 900-MHz microwave radiation promotes oxidation in rat brain *Electromagn Biol Med* 30, 219e234
- Kesari, K K, Meena, R, Nirala, J, Kumaar, J, Verma, H N, 2014 Effect of 3G cell phone exposure with computer controlled 2-D stepper motor on non-thermal activation of the hsp27/p38MAPK stress pathway in rat brain *Cell Biochem Biophys* 68, 347e358
- Kheifets, L, Repacholi, M, Saunders, R, van Deventer, E, 2005 The sensitivity of children to electromagnetic fields *Pediatrics* 116, e303e313
- Koivisto, M, Revonsuo, A, Krause, C, Laarala, C, Sillanmaki, L, et al, 2000 Effects of 902 MHz electromagnetic field emitted by cellular telephones on response times in humans *Cog Neurosci Neuropsychol* 11, 413e415
- Koyu, A, Cesur, G, Ozguner, F, Akdogan, M, Mollaoglu, H, Ozen, S, 2005 Effects of 900 MHz electromagnetic field on TSH and thyroid hormones in rats *Toxicol Lett* 137, 257e262
- Kumari, K, Kolviato, H, Viluksele, M, Paidanius, K M A, Maritinen, M, Hilitunen, M, et al, 2017 Behavioral testing of mice exposed to intermediate frequency magnetic fields indicates mild memory impairment *PLoS One* 12, e188880
- Lai, H, Singh, N P, 1997 Melatonin and a spin-trap compound block radiofrequency electromagnetic radiation-induced DNA strand breaks in rat brain cells *Bioelectromagnetics* 18, 446e454
- Lai, H, Singh, N, 2004 Magnetic field-induced DNA strand breaks in brain cells of the rat *Environ Health Perspect* 112, 687e694
- Ledoigt, G, Belpomme, D, 2013 Cancer induction molecular pathways and HF-EMF irradiation *Adv Biol Chem* 3, 177e186
- Lee, T M C, Ho, S M Y, Tsang, L Y H, Yang, S Y C, Li, L S W, Chan, C C H, 2001 Effect on human attention of exposure to the electromagnetic field emitted by mobile phones *Cog Neurosci Neuropsychol* 12, 729e731
- Lenhart, A, 2015 Teens, social media & technology overview Pew Research Center, 47 pages Retrieved from <http://pewinternet.org/2015/04/09/teens-social-media-technology> 2015
- Leone, L, Fusco, S, Mastrodonato, A, Piacentini, R, Barbati, S A, et al, 2014 Epigenetic modulation of adult hippocampal neurogenesis by extremely low-frequency electromagnetic fields *Mol Neurobiol* 49, 1472e1486
- Lerchl, A, Klose, M, Grote, K, Wilhelm, A F, Spathmann, O, Fiedler, T, et al, 2015 Tumor promotion by exposure to radiofrequency electromagnetic fields below exposure limits for humans *Biochem Biophys Res Commun* 459, 585e590
- Levin, M, 2003 Bioelectromagnetics in morphogenesis *Bioelectromagnetics* 24, 295e315
- Levine, H, Jorgensen, N, Martino-Andrade, A, Mendiola, J, Weksler-Derri, D, Mindlis, I, et al, 2017 Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis *Hum Reprod Update* 23, 646e659
- Li, D K, Chen, H, Ferber, J R, Odouli, R, Quesenberry, C, 2017 Exposure to magnetic field non-ionizing radiation and the risk of miscarriage: a prospective cohort study *Sci Rep* 7, 17541
- Liburdy, R P, Vanek Jr, P F, 1987 Microwaves and the cell membrane. III Protein shedding is oxygen and temperature dependent: evidence for cation bridge involvement *Radiat Res* 109, 382e395
- Lin, H, Blank, M, Goodman, R, 1999 A magnetic field-responsive domain in the human HSP70 promoter *J Cell Biochem* 75, 170e176
- Lin, H, Blank, M, Rossol-Haseroth, K, Goodman, R, 2001 Regulating genes with electromagnetic response elements *J Cell Biochem* 81, 143e148
- Luo, Q, Jiang, Y, Jin, M, Xu, J, Huang, H F, 2013 Proteomic analysis on the alteration of protein expression in the early-stage placental villous tissue of electromagnetic fields associated with cell phone exposure *Reprod Sci* 20, 1055e1061
- Lyle, D B, Schecher, P, Adey, W R, Lundak, R L, 1983 Suppression of T-lymphocyte cytotoxicity following exposure to sinusoidally amplitude-modulated fields *Bioelectromagnetics* 4, 281e292
- Ma, Q, Deng, P, Zhu, G, Liu, C, Zhang, L, Zhou, Z, et al, 2014 Extremely low-frequency electromagnetic fields affect transcript levels of neuronal differentiation-related genes in embryonic neural stem cells *PLoS One* 9, e90041
- Maffei, M E, 2014 Magnetic field effects on plant growth, development, and evolution *Front Plant Sci* 5, 445 <https://doi.org/10.3389/fpls.2014.00445>
- Mahmoudabadi, F S, Ziaei, S, Firoozabadi, M, Kazemnejad, A, 2015 Use of mobile

- phone during pregnancy and the risk of spontaneous abortion *J Environ Health Sci Eng* 13, 34 <https://doi.org/10.1186/s40201-015-0193-z>
- Maisch, D., 2006 Conflict of interest & bias in health advisory committees: a case study of the WHO's Electromagnetic Field (EMF) Task Group *J Aust Coll Nutr & Env Med* 25, 15e17
- Markov, M., Grigorov, Y., 2015 Protect children from EMF *Electromagn Biol Med* 34, 251e256
- Markova, E., Hillert, L., Malmgren, L., Persson, B R., Belyaev, Y., 2005 Microwaves from GSM mobile telephones affect 53BP1 and gamma-H2AZ foci in human lymphocytes from hypersensitive and healthy persons *Environ Health Perspect* 113, 1172e1176
- Markova, E., Malmgren, L., Belyaev, I., 2010 Microwaves from mobile phones inhibit 53BP1 focus formation in human stem cells stronger than in differentiated cells: possible mechanistic link to cancer risk *Environ Health Perspect* 118, 394e399
- Mashevich, M., 2003 Exposure of human peripheral blood lymphocytes to elec-tromagnetic fields associated with cellular phones leads to chromosomal instability *Bioelectromagnetics* 24, 82e90
- McCarty, D E., Carrubba, S., Chesson, A L., Frilot, C., Gonzalez-Toledo, E., Marino, A A., 2011 Electromagnetic hypersensitivity: evidence for a novel neurological syn-drome *Int J Neurosci* 121, 670e676
- McGill, J J., Agarwal, A., 2014 The impact of cell phone, laptop computer, and mi-crowave oven usage on male fertility In: du Plessis al, S S (Ed), *Male Infertility: a Complete Guide to Lifestyl Ad Environmental Factors* Springer Science & Business Media, New York https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1040-3_11
- Medeiros, L N., Sanchez, T G., 2016 Tinnitus and cell phones: the role of electro-magnetic radiofrequency radiation *Braz J Otorhinolaryngol* 82, 97e104
- Megha, K., Deshmukh, P S., Banerjee, B D., Tripathi, A K., Ahmed, R., Abegaonkar, M P., 2015 Low intensity microwave radiation induced oxidative stress, inflammatory response and DNA damage in rat brain *Neurotoxicology* 51, 158e165
- Michelozzi, P., Capon, A., Kirchmayer, U., Forastiere, F., Biggeri, A., Barca, A., Perucci, C A., 2002 Adult and childhood leukemia near a high-power radio station in Rome *Am J Epidemiol* 155, 1096e1103
- Momoli, F., Siemietycki, J., McBride, M L., Parent, M E., Richardson, L., Bedard, D., Platt, R., et al., 2017 Probabilistic multiple-bias modelling applied to the Ca-nadian data from the INTERPHONE study of mobile phone use and risk of gli-oma, meningioma, acoustic neuroma, and parotid gland tumors *Am J Epidemiol* 186, 885e893
- Moon, I S., Kim, B G., Kim, J., Lee, J D., Lee, W S., 2014 Association between vestibular schwannomas and mobile phone use *Tumour Biol* 35, 581e587
- Mortavazi, S., Habib, A., Ganj-Karami, A., Samimi-Doost, R., Pour-Abedi, A., Babaie, A., 2009 Alterations in TSH and thyroid hormones following mobile phone use *Oman Med J* 24, 274e278
- Mousavy, S J., Riazi, G H., Kamarel, M., Aliakbarian, H., Sattarahmady, N., Sharifzadeh, A., et al., 2009 Effects of mobile phone radiofrequency on the structure and function of normal human haemoglobin *Int J Biol Macromol* 44, 278e285
- Muehsam, D., Lalezari, P., Lekhray, R., Abruzzo, P., Boiotta, A., Marini, M., et al., 2013 Non-thermal radio frequency and static magnetic fields increase rate of hae-moglobin deoxygenation in a cell-free preparation *PLoS One* 8, e61752
- Naziroglu, M., Yuksel, M., Kose, S A., Ozkaya, M O., 2013 Recent reports of Wi-Fi and mobile phone-induced radiation on oxidative stress and reproductive signaling pathways in females and males *J Membr Biol* 246, 869e875
- Needleman, H L., Gunnoe, C G., Leviton, A., Reed, R R., Peresie, H., Maher, C., Barrett, P., 1979 Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels *N Engl J Med* 300, 684e695
- Nordal, R A., Wong, C S., 2005 Molecular targets in radiation-induced blood-brain barrier disruption *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62, 279e287
- Nordenson, I., Mild, K H., Andersson, G., Sandstrom, M., 1994 Chromosomal aberrations in human amniotic cells after intermittent exposure to fifty hertz magnetic fields *Bioelectromagnetics* 15, 293e301
- Nordin, S., Neely, G., Olsson, D., Sandstrom, M., 2014 Odor and noise intolerance in persons with self-reported electromagnetic hypersensitivity *Int J Environ Res Publ Health* 11, 8794e8805
- Novoselova, E G., Glushkova, O V., Khrenov, M O., Novoselova, T V., Lunin, S M., et al., 2017 Extremely low-level microwaves attenuate immune imbalance induced by inhalation exposure to low-level toluene in mice *Int J Radiat Biol* 93, 535e543
- Odaci, E., Hanci, H., Okinci, A., Fikret, O., Sonmez, F., Aslan, A., et al., 2016 Maternal exposure to a continuous 900-MHz electromagnetic field provokes neuronal loss and pathological changes in cerebellum of 32-day female rat offspring *J Clin Neuroanat* 75, 105e110
- Ohgaki, H., Kleihues, P., 2005 Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astocytic and oligodendroglial gliomas *J Neuropathol Exp Neurol* 64, 479e489
- Oscar, K J., Hawkins, T D., 1977 Microwave alteration of the blood-brain barrier system of rats *Brain Res* 126, 281e293
- Ostrom, Q T., Gittleman, H., Fulo0, J., Liu, M., Blanda, R., Kromer, C., et al., 2015 CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012 *Neuro Oncol* 17, iv1eiv62
- Panagopoulos, D J., Johansson, O., Carlo, G L., 2015 Real versus simulated mobile phone exposures in experimental studies *BioMed Res Int*, 607053
- Parini, M., Lepetit, J M., Dumas, M., Tapie, P., Lemoine, J., 1984 Ultrasonic cerebral tomography Application in 143 healthy subjects *Agressologie* 25, 585e589
- Park, J E., Seo, Y K., Yoon, H H., Kim, C W., Park, J K., Jeon, S., 2014 Electromagnetic fields induce neural differentiation of human bone marrow derived mesen-chymal stem cells via ROS mediated EGFR activation *Neurochem Int* 62, 418e424
- Pawlak, K., Seehman, B., Niecekarz, Z., 2014 Plasma thyroid hormones and cortico-sterone levels in blood of chicken embryos and post-hatch chickens exposed during incubation to 1800 MHz electromagnetic fields *Int J Occup Med En-viron Health* 27, 114e122
- Paz de la Puente, M., Balmori, A., 2007 Addiction to cell phones: are there neuro-physiological mechanisms involved? *Proyecto* 61, 8e12 s 8
- Persson, B R R., Salford, L G., Brun, A., 1997 Blood-brain barrier permeability in rats exposed to electromagnetic fields used in wireless communication *Wireless Network* 3, 455e461
- Pettersson, D., Mathiesen, T., Prochazka, M., Bergenheim, T., Florentzson, R., Harder, H., et al., 2014 Long-term mobile phone use and acoustic neuroma risk *Epidemiology* 25, 233e241
- Philips, A., Henshaw, D L., Lamburn, G., O'Carroll, M J., 2018 Brain tumours: rise in glioblastoma multiforme incidence in England 1995-2015 suggests an adverse environmental or lifestyle factor *J Environ Public Health*, 7910754, 10 pages
- Purlaustja, S., Sorond, P., 2012 Transcranial Doppler ultrasound: technique and application *Semin Neurol* 32, 411e420
- Qiu, C., Fratiglioni, L., Karp, A., Winblad, B., Bellander, T., 2004 Occupational exposure to electromagnetic fields and risk of Alzheimer's disease *Epidemi-ology* 15, 687e694
- Rea, W J., Pan, Y., Fenyves, E F., Sujisawa, I., Suyama, H., et al., 1991 Electromagnetic field sensitivity *J Bioelectricity* 10, 214e256
- RNCNIRP (Russian National Committee on Non-Ionizing Radiation Protection), 2011 Resolution: Electromagnetic Fields from Mobile Phones: Health Effect on Children and Teenagers 19th April 2011 Available at: http://iemfa.org/images/pdf/RNCNIRP_Resolution_2011.pdf
- Roberts, J A., Yaya, L H., Manolis, C., 2014 The invisible addiction: cell-phone ac-tivities and addiction among male and female college students *J Behav Addict* 3, 254e265
- Rodriguez-De la Fuente, A O., Alcocer-Gonzalez, J M., Heredia-Rojas, J A., Rodriguez-Padilla, C., Rodriguez-Flores, L E., et al., 2010 Effect of 60 Hz electromagnetic fields on the activity of hsp70 promoter: an in vivo study *Cell Biol Int Rep* 19, e00014
- Rolland, M., Le Moal, J., Wagner, V., Royere, D., De Mouzon, J., 2013 Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26,609 men close to general population between 1989 and 2005 in Europe *Hum Reprod (Eyn-sham)* 28, 462e270
- Ro€osli, M., 2008 Radiofrequency electromagnetic field exposure and non-specific symptoms of ill health: a systematic review *Environ Res* 107, 277e287
- Roshangar, L., Hamdi, B A., Khaki, A A., Rad, J S., Soleimani-Rad, S., 2014 Effect of low-frequency electromagnetic field exposure on oocyte differentiation and follicular development *Adv Biomed Res* 3, 76
- Roux, D., Vian, A., Girard, S., Bonnet, P., Paladian, F., Davies, E., et al., 2008 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* 227, 883e891
- Rubin, G J., Hillert, L., Nieto-Hernandez, R., van Rongen, E., Oftedal, G., 2011 Do people with idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields display physiological effects when exposed to electromagnetic fields? A systematic review of provocation studies *Bioelectromagnetics* 32, 593e609
- Sadetzki, S., Chetrit, A., Jarus-Hakak, A., Cardis, E., Deutch, Y., Duvdevani, Sh, et al., 2007 Cellular phone use and risk of benign and malignant parotid gland tu-mors e a nationwide case-control study *Am J Epidemiol* 167, 457e467
- Sage, C., Burgio, E., 2017 Electromagnetic fields, pulsed radiofrequency radiation, and epigenetics: how wireless technologies may affect childhood development *Child Dev* <https://doi.org/10.1111/cdev.12824>
- Saili, L., Hanini, A., Smirani, C., Azzouz, I., Azzouz, A., Sakly, M., et al., 2015 Effects of acute exposure to WiFi signals (2.45GHz) on heart variability and blood pres-sure in albino rabbits *Environ Toxicol Pharmacol* 40, 600e605
- Sannino, A., Zeni, O., Sarti, M., Romeo, S., Reddy, S B., et al., 2011 Induction of adaptive response in human blood lymphocytes exposed to 900 MHz radio-frequency fields: influence of cell cycle *Int J Radiat Biol* 87, 993e999
- Sannino, A., Zeni, O., Romeo, S., Massa, R., Gialanella, G., Grossi, G., Manti, L., Vijayalaxmi, Scarfi, M R., 2014 Adaptive response in human blood lymphocytes exposed to non-ionizing radiofrequency fields: resistance to ionizing radiation-induced damage *J Radiat Res* 55, 210e217
- Santini, R., Seigne, M., Bonhomme-Faivre, L., Bouffet, S., Defrasme, E., Sage, M., 2001 Symptoms experienced by users of digital cellular phones: a study of a French engineering school *Electromagn Biol Med* 21, 81e88
- Santini, R., Santini, P., Le Ruz, P., Danze, J M., Seigne, M., 2003 Survey study of people living in the vicinity of cellular phone base *Electromagn Biol Med* 22, 41e49
- Sato, Y., Akiba, S., Kubo, O., Yamaguchi, N., 2011 A case-case study of mobile phone use and acoustic neuroma risk in Japan *Bioelectromagnetics* 32, 85e93
- SCENIHR (Scientific Committee on Emerging Newly Identified Health Risk), 2009 Health Effects of Exposure to EMF European Commission Directorate-General for Health & Consumers, 19 January 2009
- Schwartz, C., Kratochvil, E., Pilger, A., Kuster, N., Adlkofer, F., Rudiger, H W., 2008 Radiofrequency electromagnetic fields (UMTS, 1,950 MHz) induce genotoxic effects in vitro in human fibroblasts but not in lymphocytes *Int Arch Occup*

- Environ Health 81, 755e767
- Schütz, J, Jacobsen, R, Olsen, J H, Boice Jr, J D, McLaughlin, J K, et al, 2006 Cellular telephone use and cancer risk: update of a nationwide Danish cohort J Natl Cancer Inst 98, 1707e1713
- Semin, I A, 1995 Changes in secondary structure of DNA under the influence of electromagnetic fields Radiats Biol Radioecol 35, 36e41
- Shahin, S, Banerjee, S, Swarup, V, Singh, S P, Chaturvedi, C M, 2017 2.45 GHz microwave radiation impairs hippocampal learning and spatial memory: involvement of local stress mechanism induced suppression of iGluR/ERK/CREB signaling Toxicol Sci 161, 349e374
- Sirav, B, Seyhan, N, 2009 Blood-brain barrier disruption by continuous-wave radio frequency radiation Electromagn Biol Med 28, 213e222
- Sirav, B, Seyhan, N, 2016 Effects of GSM modulated radio-frequency electromagnetic radiation on permeability of blood-brain barrier in male & female rats J Chem Neuroanat 75, 123e127
- Sly, J L, Carpenter, D O, 2012 Special vulnerability of children to environmental exposures Rev Environ Health 27, 151e157
- Smith-Roe, S L, Wyde, M E, Stout, M D, Winters, J W, Hobbs, C A, Shepard, K G, et al, 2017 Evaluation of the genotoxicity of cell phone radiofrequency radiation in male and female rats and mice following subchronic exposure In: Environmental Mutagenesis and Genomics Society, Annual Meeting, Raleigh, North Carolina, USA September 9e13
- Sobel, E, Dunn, M, Davanipour, Z, Qian, Z, Chui, H C, 1996 Elevated risk of Alzheimer's disease among workers with likely electromagnetic field exposure Neurology 47, 1477e1481
- Soderqvist, E F, Carlberg, M, Hardell, L, 2012a Review of four publications on the Danish cohort study on mobile phone subscribers and risk of brain tumors Rev Environ Health 27, 51e58
- Soderqvist, E F, Carlberg, M, Hardell, L, 2012b Use of wireless phones and risk of salivary gland tumours: a case-control study Eur J Canc Prev 21, 576e579
- Sonmez, O F, Odaci, E, Bas, O, Kaplan, S, 2010 Purkinje cell number decreases in the adult female rat cerebellum following exposure to 90 MHz electromagnetic fields Brain Res 1356, 95e101
- Spadaro, J A, Bergstrom, W H, 2002 In vivo and in vitro effects of a pulsed electromagnetic field on net calcium flux in rat clavicular bone Calcif Tissue Int 70, 496e502
- Starkey, S J, 2016 Inaccurate official assessment of radiofrequency safety by the Advisory Group on Non-ionizing radiation Rev Environ Health 31, 493e501
- State of California, 2017 How to reduce exposure to radiofrequency energy from cell phones In: Division of Environmental and Occupational Disease Control, California Department of Public Health, December, 2017
- Sun, Z C, Ge, J L, Guo, B, Guo, J, Hao, M, Wu, Y C, et al, 2016 Extremely low frequency electromagnetic fields facilitate vesicle endocytosis by increasing presynaptic calcium channel expression at a central synapse Sci Rep 6, 21774
- Tice, R R, Hook, G G, Donner, M, McRee, D I, Guy, A W, 2002 Genotoxicity of radiofrequency signals 1 Investigation of DNA damage and micronuclei induction in cultured human blood cells Bioelectromagnetics 23, 113e128
- Tillmann, T, Ernst, H, Streckert, J, Zhou, Y, Taugner, F, Hansen, V, et al, 2010 Indication of cocarcinogenic potential of chronic UMTS-modulated radio-frequency exposure in an ethylnitrosourea mouse model Int J Radiat Biol 86, 529e541
- Vijayalaxmi, Pridoda, T J, 2009 Genetic damage in mammalian somatic cells exposed to extremely low frequency electromagnetic fields: a meta-analysis of data from 87 publications (1990-2007) Int J Radiat Biol 85, 196e213
- Vijayalaxmi, Reddy AB, McKenzie, R J, McIntosh, R L, Prihoda, T J, Wood, A W, 2013 Incidence of micronuclei in human peripheral blood lymphocytes exposed to modulated and unmodulated 2450 MHz radiofrequency fields Bioelectromagnetics 34, 542e548
- Vojisavljevic, V, Pirogova, E, Cosic, I, 2010 Review of studies on modulating enzyme activity by low intensity electromagnetic radiation Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 835e838
- Volkow, N D, Tomasi, D, Wang, G F, Vaska, P, Fowler, J S, Teland, F, et al, 2011 Effects of cell phone radiofrequency signal exposure on brain glucose metabolism J Am Med Assoc 305, 808e814
- Wang, J, Su, H, Xie, W, Yu, S, 2017 Mobile phone use and the risk of headache: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies Sci Rep 7, 12595
- Wei, J, Sun, J, Xu, H, Shi, L, Sun, L, Zhang, J, 2015 Effects of extremely low frequency electromagnetic fields on intracellular calcium transients in cardiomyocytes Electromagn Biol Med 34, 77e84
- Wei, L X, Goodman, R, Henderson, A, 1990 Changes in levels of c-myc and histone H2B following exposure of cells to low frequency sinusoidal electromagnetic fields: evidence for a window effect Bioelectromagnetics 11, 269e272
- West, J G, Kopoor, N S, Liao, S -Y, Chen, J W, Bailey, L, Nagourney, R A, 2013 Multifocal Breast Cancer in Young Women with Prolonged Contact between Their Breast and Their Cellular Phones Case Report Med https://doi.org/10.1155/2013/354682
- WHO (World Health Organization), 2005 WHO Fact Sheet No. 296 Electromagnetic Fields and Public Health, Electromagnetic Hypersensitivity Available from: <http://www.who.int/peh-emf/publications/facts/fs296/en/>
- WHO (World Health Organization), 2014 Electromagnetic Fields and Public Health: Mobile Phones Fact sheet No. 193, reviewed October, 2014
- Wolf, F I, Torsello, A, Tedesco, B, Fasanella, S, Boninsegna, A, D'Ascenzo, M, et al, 2007 50-Hz extremely low frequency electromagnetic fields enhance cell proliferation and DNA damage: possible involvement of a redox mechanism Biochim Biophys Acta 1743, 120e129
- Wyde, M, Cesta, M, Blystone, C, Elmore, S, Foster, P, Hooth, M, et al, 2016 Report of Partial Findings from the National Toxicology Program Carcinogenesis Studies of Cell Phone Radiofrequency Radiation in Hsd: Sprague Dawley® SD Rats (Whole Body Exposures) Draft 5-19-2016 US National Toxicology Program (NTP) Available online: <https://doi.org/10.1101/055699> <http://biorxiv.org/content/biorxiv/early/2016/05/26/055699> full pdf (accessed on 30 July, 2017)
- Yan, H G, Agresti, M, Zhang, L L, Yan, Y, Mathoul, H S, 2008 Upregulation of specific mRNA levels in rat brain after cell phone exposure Electromagn Biol Med 27, 147e154
- Yang, X S, He, G L, Hao, Y T, Xiao, Y, Chen, C H, Zhang, G B, et al, 2012 Exposure to 2.45 GHz electromagnetic fields elicits an HSP-related stress response in rat hippocampus Brain Res Bull 88, 371e278
- Yang, Y, Jin, X, Yin, C, Tian, Y, Tang, J, Shen, X, 2008 Case-only study of interactions between DNA repair genes (hMLH1, APEX1, MGMT, XRCC1 and XPD) and low-frequency electromagnetic fields in childhood acute leukemia Leuk Lymphoma 49, 2344e2350
- Zhang, X, Liu, X, Pan, L, Lee, I, 2010 Magnetic fields at extremely low-frequency (50 Hz, 0.8 mT) can induce the uptake of intracellular calcium levels in osteoblasts Biochem Biophys Res Commun 396, 662e666
- Zhang, Y, Li, Z, Gao, Y, Zhang, C, 2015 Effects of fetal microwave radiation exposure on offspring behavior in mice J Radiat Res 56, 261e268