



HAL
open science

Intolérance environnementale idiopathique avec attribution aux champs électromagnétiques (IEI-CEM) : étude des systèmes nerveux sympathique, endocrinien et immunitaire

Soafara Andrianome

► **To cite this version:**

Soafara Andrianome. Intolérance environnementale idiopathique avec attribution aux champs électromagnétiques (IEI-CEM) : étude des systèmes nerveux sympathique, endocrinien et immunitaire. Sciences agricoles. Université de Picardie Jules Verne, 2017. Français. NNT : 2017AMIE0016 . tel-03651041

HAL Id: tel-03651041

<https://theses.hal.science/tel-03651041>

Submitted on 25 Apr 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse de Doctorat

*Mention Biologie Santé
Spécialité Physiologie Humaine*

présentée à *l'Ecole Doctorale en Sciences Technologie et Santé (ED 585)*

de l'Université de Picardie Jules Verne

par

Soafara ANDRIANOME

pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Picardie Jules Verne

***Intolérance environnementale idiopathique avec attribution
aux champs électromagnétiques (IEI-CEM) : Etude des
systèmes nerveux sympathique, endocrinien et immunitaire***

Soutenue le 12 Janvier 2017 après avis des rapporteurs, devant le jury d'examen :

M^{me} Catherine YARDIN, Dr, PR/PHU, Faculté de médecine de Limoges
M. György THUROCZY, PhD, NRIRR, Budapest, Hongrie
M. Saïd AHMAIDI, PR, EA 3330, UPJV, Amiens
M. Frédéric TELLIEZ, PR, Péritox UMR-I-01 (Ineris), UPJV, Amiens
M. Brahim SELMAOUI, PhD, HDR, INERIS, Verneuil-en-Halatte
M. René De SEZE, Dr, PhD, HDR, INERIS, Verneuil-en-Halatte

Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Directeur de thèse
Co-encadrant

REMERCIEMENTS

Mes premiers remerciements s'adressent à Brahim Selmaoui pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse. Merci pour ta confiance tout au long de cette thèse. Je suis reconnaissante envers tes qualités humaines et scientifiques qui m'ont permis d'avancer et de faire avancer ce projet de thèse. Merci pour ton pragmatisme et aussi pour ton entière disponibilité au cours de ces 3 dernières années. Je te souhaite également de très beaux projets en perspective.

Je remercie particulièrement le Docteur René De-Seze pour ses conseils avisés, sa bonne humeur et ses encouragements. Plus précisément merci pour toutes les relectures et tes conseils lors de présentations. Merci pour la justesse de tes consignes.

Je tiens à remercier tous les membres du Jury qui ont accepté de bien vouloir examiner ce travail de thèse et pour l'intérêt qu'ils portent pour ce travail : Mme Catherine Yardin, Mr Georges Thuroczy, les rapporteurs. Je remercie vivement mes examinateurs : Mr Frédéric Telliez et Mr Saïd Ahmaïdi.

Mes vifs remerciements aussi à notre responsable d'unité, Anne Braun (Responsable de l'unité TOXI) pour sa disponibilité et pour m'avoir fait confiance pour la réalisation de cette thèse ainsi que pour son accueil dans l'unité.

Merci à Laurent Hugueville de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Paris, pour sa collaboration dans la mise en place, le déroulement des deux études cliniques. Je suis reconnaissante envers ta grande disponibilité et ton aide précieuse qui m'a permis de réaliser avec aisance les expérimentations.

Je remercie Patrice Cagnon (INERIS-CETIM) pour son aide inestimable durant les expérimentations. Je garderais un très bon souvenir de ta bonne humeur et ta gentillesse.

Merci à Kelly Blazy et Maïté Hanot-Roy pour la bonne ambiance que vous avez apporté au laboratoire. Aussi merci pour ces nombreux coups de main (pipettes) que vous m'avez donnée et nos déjeuners bien animés.

J'étais extrêmement ravie de travailler avec Jonathan Gobert durant son stage dans l'unité de recherche. Je te remercie pour ton implication et ton sérieux sans lequel la deuxième partie ne se serait bien réalisée.

Merci à Frédéric Telliez de l'UPJV et Alexandre Demessence, son stagiaire pour leur implication dans le projet.

J'adresse mes sincères remerciements à tous les collègues, doctorants Inerisiens, techniciens de l'équipe Toxi de l'Ineris : Christelle, mes partenaires de tennis Thomas et Julie... ainsi que toute l'équipe de Pérیتox Amiens dirigée par Véronique Bach.

Merci à mes meilleures : Nihal et Nessrine pour leur chaleureuse compagnie et avec qui j'ai passé des moments inoubliables à l'Ineris mais aussi en dehors. Je vous souhaite le meilleur et

aussi l'aboutissement de vos thèses et projets personnels. En espérant toujours notre voyage à
Tunis ou Tlemcen ...

Un petit mot pour toute mon affectueuse famille (Tanà, Clermont de l'Oise, Paris, Poitiers...) pour tout le soutien indéfectible que vous m'avez apporté. En particulier Nina et Sandy que je n'ai pas pu voir autant que je l'aurais souhaité durant ces dernières années.

Un clin d'œil à Mamie Louissette : pour tous tes encouragements, tes messages et ta bonne humeur contagieuse : Merci.

Sans oublier mon autre sœur Sarindra, pour son soutien et son avis sur ce manuscrit de thèse.

Je voudrais particulièrement remercier tous les volontaires qui m'ont fait confiance et qui ont bien voulu accepter de participer à ces études cliniques. J'espère que ce travail pourra apporter quelques réponses à tous les questionnements que vous vous posez.

Enfin, Merci à celui qui partage ma vie, mes combats et mes victoires, Christian. A toi qui a toujours soutenu mes choix, merci pour ta simple présence. A nos prochaines aventures !

A ceux que je n'ai peut-être pas cité dans ces remerciements et qui ont contribué de près ou de loin à ce travail, je les remercie du fond du cœur.

*Je dédie ce travail à mes parents qui m'ont donné la vie et que le destin a
arraché à la vie.*

*A mon Dada et ma Neny qui m'ont transmis le sens et le goût du travail.
Une dédicace aussi à tous ceux qui, depuis, ont égayé ma vie...*

FINANCEMENT

Cette thèse a été financée dans le cadre d'un Appel à Projets de Recherche du PNR EST sur le thème « Radiofréquences et Santé » lancé en 2013 par l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail)

ANSES Projet n° 2013-2-02



Le financement obtenu a ensuite été géré par l'INERIS (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques)



Intolérance environnementale idiopathique avec attribution aux champs électromagnétiques (IEI-CEM) : Etude des systèmes nerveux sympathique, endocrinien et immunitaire

Résumé

Les personnes auto-déclarant une « électrohypersensibilité » relient leurs problèmes de santé (maux de tête, stress et douleurs cutanées, etc.) à l'exposition aux champs électromagnétiques. L'origine et le mécanisme de développement de ces symptômes sont à ce jour inexpliqués. L'objectif de la thèse était de cerner davantage ce syndrome et ainsi, d'identifier d'éventuels troubles biologiques. Des marqueurs physiologiques (variabilité du rythme cardiaque, activité électrodermale et rythme respiratoire) et biologiques (marqueurs salivaires et urinaires) ont permis d'étudier le fonctionnement des systèmes endocrinien, nerveux autonome, immunitaire et le sommeil chez les sujets électrohypersensibles. Deux études ont été réalisées : une enquête par auto-questionnaire combinée à une étude de caractérisation sans exposition aux champs électromagnétiques et une étude de provocation avec exposition à quatre signaux électromagnétiques successifs. Le questionnaire, nous a fourni un aperçu général sur l'électrohypersensibilité en France. Nos résultats indiquent des perturbations du sommeil chez les sujets électrohypersensibles comparées aux sujets sains. De plus, certains marqueurs biologiques diffèrent entre les groupes comparés. Dans la seconde étude, nous avons étudié des marqueurs physiologiques et biologiques chez des électrohypersensibles exposés à plusieurs signaux électromagnétiques. Les résultats de nos travaux de thèse suggèrent quelques pistes à explorer dans des études ultérieures.

Mots-clés : champs électromagnétiques ; intolérance environnementale ; électrohypersensibilité ; électrosensibilité ; symptômes

Idiopathic environmental Intolerance attributed to electromagnetic fields: study of endocrine, sympathetic nervous and immune systems

Abstract

People suffering from "electrohypersensitivity" report health problems such as headaches, stress, skin pain, that they associate with exposure to electromagnetic fields. So far, origin and underlying mechanism of this syndrome are unexplained. The aim of this thesis was to bring new knowledges on this condition and identify possible biological markers. This work focused on the endocrine, autonomic, immune functions and sleep in people self-reporting electrohypersensitivity by using physiological (heart rate variability, electrodermal activity and respiration rate) and biological (salivary and urinary) markers. Two studies were performed: a self-questionnaire survey combined with a characterization study without any intentional exposure to electromagnetic fields and a provocation study with exposure to four successive electromagnetic signals. The conducted survey provided an overview of electrohypersensitive people in France. Our results indicate the presence of sleep disturbances and two markers significantly differ between electrohypersensitive group and a control group. Our second study focused on physiological and biological markers under electromagnetic exposure in self-reporting electrohypersensitive individuals. We conclude this thesis work by proposing some approaches for the better comprehension of this syndrome.

Keywords: electro hypersensitivity; environmental intolerance; symptoms; sensitivity to electromagnetic fields

VALORISATION SCIENTIFIQUE

PUBLICATIONS LIEES AU TRAVAIL DE THESE

- Andrianome S, Hugueville L, de Seze R, Hanot-Roy M, Blazy K, Gamez C, Selmaoui B. **Disturbed sleep in individuals with Idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF): Melatonin assessment as a biological marker.** *Bioelectromagnetics*. 2016 Mar 10.
- Andrianome S, de Seze R, Braun A, Selmaoui B, **Descriptive self-reporting survey of people with idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF): similarities and comparison with previous studies**, submitted to *Bioelectromagnetics*
- Andrianome S, Hugueville L, de Seze R, Hanot-Roy M, Blazy K, Gamez C, Selmaoui B. **Increasing levels of saliva alpha amylase in electrohypersensitive (EHS) patients**, submitted to *International Journal of Radiation Biology*
- Andrianome S, Gobert J, Hugueville L, Demescence A, Telliez F, Selmaoui B. **Assessment of the autonomic nervous system in electro hypersensitive population: study of heart rate variability and skin conductance [as physiological markers]**, Article in preparation

AUTRES PUBLICATIONS

- Andrianome S, Ghosn R, De Seze R, Selmaoui B. **Effect of acute exposure to radiofrequency electromagnetic fields emitted by a mobile phone (GSM 900 MHz) on electrodermal responsiveness in healthy young individuals**, submitted to *Plos One*
- Metzinger-Le Meuth V, Andrianome S, Chillon JM, Bengrine A, Massy ZA, Metzinger L. **microRNAs are dysregulated in the cerebral microvasculature of CKD mice.** *Front Biosci* (Elite Ed). 2014 Jan 1

COMMUNICATION ORALE

Internationale

- Andrianome S, Hugueville L, De Seze R, Hanot-Roy M, Blazy K, Gamez C and Selmaoui B. **Idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF) and sleep disruption: Melatonin assessment in saliva and urine.** BioEM annual meeting, Ghent, Belgium, June 2016: 2nd Place Platform Award

Nationales

- Andrianome S, De Seze R, Selmaoui B. **Enquête par questionnaire et quantification de la mélatonine dans l'intolérance environnementale idiopathique avec attribution aux champs électromagnétiques.** Journées Effets biologiques des rayonnements non ionisants, SFRP, Bordeaux, Octobre 2016
- Andrianome S, Hugueville L, De Seze R, Hanot-Roy M, Gamez C, Blazy K, Selmaoui B **Perturbation du sommeil dans l'intolérance environnementale idiopathique avec attribution aux champs électromagnétiques (IEI-CEM) : Evaluation de la mélatonine et questionnaires.** Journée des Jeunes Chercheurs SFR CAP-Santé, Amiens, Mars 2016

COMMUNICATIONS AFFICHEES

- Andrianome S, Hugueville L, De Seze R, Selmaoui B. **Inflammatory system and immunological characterization of patients suffering from electrohypersensitivity.** BioEM annual meeting, Ghent, Belgium, June 2016
- Andrianome S, De Seze R, Braun A, Selmaoui B. **Self-reported symptoms in a French population hypersensitive to electric and magnetic fields: A questionnaire-based study.** BioEM annual meeting, California, USA, June 2015

TABLE DES MATIERES

Abréviations	12
Liste des figures	14
Liste des tableaux	16
Introduction générale	17
Chapitre 1. Généralités sur les champs électromagnétiques et leurs effets	20
1.1. Définition du champ électromagnétique.....	21
1.2. Propriétés physiques des champs électromagnétiques.....	22
1.3. Le spectre électromagnétique.....	23
1.3.1. Classification par la fréquence.....	23
1.3.2. Classification par l'énergie.....	28
1.4. Interaction des champs électromagnétiques avec les tissus biologiques et dosimétrie.....	29
1.4.1. Interaction des champs de basse fréquence avec le tissu biologique et effets biologiques.....	29
1.4.2. Interaction des champs de radiofréquence avec les tissus biologiques.....	30
1.4.3. Dosimétrie des radiofréquences.....	30
1.5. Effets avérés des champs électromagnétiques.....	32
1.5.1. Effets des champs électriques et magnétiques d'extrêmement basse fréquence.....	32
1.5.2. Effets des champs de type radiofréquence.....	33
1.6. Les symptômes non spécifiques liés aux champs électromagnétiques : Aperçu.....	34
Chapitre 2. L'hypersensibilité aux ondes électromagnétiques	36
2.1. Définition usuelle et historique.....	37
2.2. Prévalence de l'hypersensibilité électromagnétique.....	38
2.3. Facteurs associés à l'hypersensibilité électromagnétique : Pathologies et facteurs environnementaux.....	40
2.4. Etudes du lien entre exposition électromagnétique et hypersensibilité électromagnétique.....	41
2.4.1. Les études de provocation.....	41
2.4.2. Effets physiologiques.....	44
2.4.3. Effets biologiques.....	46
Objectifs de la thèse	47
Chapitre 3. Bref rappel sur certaines fonctions physiologiques et biochimiques et recherche de marqueurs potentiels	48
3.1. Le système nerveux autonome.....	50
3.1.1. Explorations du système nerveux autonome.....	50

3.1.1.1. La variabilité du rythme cardiaque.....	51
3.1.1.2. L'activité électrodermale.....	54
3.1.1.3. L'alpha amylase salivaire : un marqueur potentiel du système nerveux sympathique.....	57
3.1.2. Etudes du SNA et hypersensibilité électromagnétique.....	58
3.2. Sommeil et rythme circadien	59
3.2.1. Structure du sommeil.....	59
3.2.2. Le rythme circadien.....	60
3.2.3. Rôle de la mélatonine dans la propension du sommeil	61
3.2.4. Evaluation du sommeil.....	64
3.2.5. Etudes du sommeil dans l'hypersensibilité électromagnétique.....	64
3.3. Les systèmes : endocrinien, immunitaire et inflammatoire	65
3.3.1. Choix des marqueurs	66
3.3.2. Les systèmes endocrinien, immunitaire et inflammatoire dans l'hypersensibilité électromagnétique	70
Chapitre 4. Participants et méthodes.....	72
4.1. Etude SENSI-RF de phase 1	73
4.1.1. Enquête par auto-questionnaire.....	73
4.1.1.1. Volontaires	74
4.1.1.2. Méthode d'analyse des questionnaires	74
4.1.2. Expérimentation sans exposition intentionnelle aux CEM.....	75
4.1.2.1. Population d'étude.....	75
4.1.2.2. Protocole d'expérimentation : prélèvements biologiques, mesures électrophysiologiques.....	75
4.1.2.3. Méthodes d'analyse.....	81
4.2. Etude SENSI-RF de phase 2	84
4.2.1. Population d'étude.....	85
4.2.2. Protocole d'expérimentation : signaux électromagnétiques, prélèvements biologiques et enregistrements électrophysiologiques et questionnaires	85
4.2.3. Tests statistiques.....	89
Chapitre 5. Résultats.....	90
5.1. Résultats de l'Etude SENSI-RF de phase 1	92
5.1.1. Publication n°1 sur l'enquête par auto-questionnaire.....	92
5.1.2. Publication n°2 sur l'évaluation de la qualité du sommeil et taux de mélatonine...132	
5.1.3. Publication n°3 sur l'évaluation des systèmes endocrinien, nerveux sympathique et immunitaire	148
5.2. Résultats des Etudes SENSI-RF de phase 1 et phase 2	

Publication n°4 Etude de l'équilibre du SNA : analyses de la variabilité du rythme cardiaque et conductance cutanée dans les deux études.....	173
5.3. Autres résultats de l'étude SENSI-RF de phase 2.....	200
Chapitre 6. Discussion générale	206
Conclusion et Perspectives	218
Annexes	220
Bibliographie	247

ABREVIATIONS

ACTH	adrénocorticotrophine
AED	Activité Electrodermale
Anses	Anses Agence nationale de sécurité sanitaire et de l'alimentation, de l'environnement et du travail
CC	conductance cutanée
CEM	Champs électromagnétiques
CIRC	centre international de recherche sur le cancer
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRH	Corticotropin-releasing hormone
CRP	C-Reactive Protein
DAS	Débit d'Absorption Spécifique
DECT	Digital Enhanced Cordless Telecommunications
EBF	Extrêmement Basse Fréquences
ECG	ElectroCardioGramme
EHS	Electrosensibilité ou Electrohypersensibilité
ESS	Epworth Sleepiness Scale/ Echelle de Somnolence d'Epworth
FDTD	Finite Difference Time Domain
GHRH	Growth Hormon Releasing Hormon
GPS	Global Position System
GSM	Global System for Mobile communication
HPA	Axe hypothalamo-pituitaire-adrénocortical
ICNIRP	International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection
IEI-CEM	Intolérance Environnementale Idiopathique avec attribution aux champs électromagnétiques
IMC	Indice de Masse Corporelle
IR	Infrarouge
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LH	hormone lutéinisante
LTE	Long Term Evolution
MCS	Sensibilité Chimique Multiple
MSH	mélanocortine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index/Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh
RED	Réponse Electrodermale
REM	Rapid Eye Movement (Mouvement Oculaire Rapide)
RF	Radiofréquences
RH	Releasing Hormon
RI	Rayonnement Ionisant
RNI	Rayonnement Non Ionisant

SAA	Alpha Amylase Salivaire
SAM	Système adréno-médullaire
sIGA	Immunoglobuline A salivaire
SNA	Système Nerveux autonome
SNP	Système Nerveux Parasymphatique
SNS	Système Nerveux Sympathique
TETRA	Terrestrial Trunked radio
TSH	thyroestimuline
UMTS	Universal Mobile Telecommunication System
VRC	Variabilité du Rythme Cardiaque

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** Représentation spatiale d'une onde électromagnétique dans le vide (d'après INRS, Généralités sur les rayonnements non ionisants jusqu'à 300 GHz, Mai 2005)
- Figure 2** Le spectre électromagnétique, EBF : Extrêmement Basse Fréquences, AM : Amplitude Modulation ; FM : Frequency Modulation ; IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- Figure 3** Prévalences (en pourcentage) de l'EHS basées sur les critères d'identification des études observationnelles, d'après [Baliatsas et al. 2012]
- Figure 4** Représentation graphique des résultats des études de provocation. La taille de l'effet (Effect Size ; ES) fait référence à la différence relative entre les réponses attendues et observées. Les lignes continues horizontales représentent les 95% de l'intervalle de confiance de chaque étude et la taille des carrés est proportionnelle au poids des études individuelles dans l'estimation totale. La ligne continue verticale correspond aux réponses correctes attendues dues au hasard. La ligne en pointillés représente l'estimation globale de toutes les études. Les bords des losanges représentent les 95% intervalle de confiance des résultats totaux (sous totaux et totaux). Méta-analyse d'après [Röösli, 2008]
- Figure 5** Manifestations du système nerveux autonome : organisation du système nerveux parasympathique et sympathique
- Figure 6** Le contrôle du nœud sinusal par le SNA, d'après [Lahiri et al., 2008]
- Figure 7** Composantes de l'activité électrodermale (AED)
- Figure 8** Forme typique d'une Réponse Electrodermale ou RED (EDR) suite à une stimulation. D'après Boucsein, Electrodermal activity, 2nde édition, 2012
- Figure 9** Cycle du sommeil et différents stades (durée d'un cycle : 90-110 minutes) ; REM-Sleep : Rapid Eye Movement Sleep, Non-REM Sleep : Non Rapid Eye Movement Sleep
- Figure 10** Profil plasmatique normal de la sécrétion de mélatonine et sa reproductibilité (Selmaoui & Touitou, 2003)
- Figure 11** Données normatives de la mélatonine urinaire chez des sujets sains de 20 à 84 ans [Mahlberg et al., 2006]
- Figure 12** La mélatonine, un synchronisateur endogène d'après [Claustrat, 2009]
- Figure 13** Formation de l'IgA sécrétoire Elsevier Ltd, Abbas & Lichtman : Basic Immunology 2E
- Figure 14** Mode d'action de la néoptérine avec le système immunitaire, Abréviations : Lymphocyte TH1 Lymphocyte T helper 1 ; IFN interféron ; PO pro-oxyant ; AO Anti-Oxydant ; NO : Oxyde nitrique ; TNF-alpha Tumor Necrosis factor-alpha, ICAM-1 InterCellular Adhesion Molecule-1
- Figure 15** Mécanismes possibles de production de CRP dans la salive, GCF : fluide gingival
- Figure 16** Stimulation de l'axe hypothalamo-pituitaire-adrénal (HPA) suite à un élément stresser. Abréviations : ACTH : adrénocortico releasing hormon ; CRH : cortico-releasing Hormon ;
-

- Figure 17** Le dispositif de prélèvement salivaire « Salivette »
- Figure 18** Schéma du protocole de prélèvements biologiques (salive et urine), Phase 1 ; Abréviations : D-1 : jour précédent la venue au centre d'expérimentation ; D : jour de venue au centre de recherche
- Figure 19** Schéma du protocole des enregistrements de l'activité électrodermale (CC ou RED) et variabilité du rythme cardiaque VRC, Phase 1(réalisé entre 16 h à 16 h30) ; Abréviations : CC : conductance cutanée, RED : réponse électrodermale aux stimulations
- Figure 20** Séquence de stimulation sonore lors de l'enregistrement de l'activité électrodermale notée RED (composant les Run 2, 3, 4 5 et 6)
- Figure 21** Capteurs d'enregistrement électrodermaux (a) et d'électrocardiogramme (b) à relier au dispositif BIOPAC MP 36 (c)
- Figure 22** Système d'exposition utilisé lors de l'étude SENSI-RF 2 : Dans la salle d'expérimentation : Paravent (a) utilisé pour cacher l'antenne à cornet (c) ; Dans la salle juxtaposée : générateur (b1), amplificateur (b2) relié ou non à l'antenne (c) par un dispositif de câbles (b3) (expérimentateur « en Aveugle »)
- Figure 23** Schéma du protocole d'enregistrement physiologique (CC, VRC et RESPIRATION) lors de la Phase 2 ; Abréviations : CC : conductance cutanée, RED : réponse électrodermale aux stimulations ; VRC : variabilité du rythme cardiaque, RESP : enregistrement respiratoire (réalisé de 10 heures à 12 heures)
- Figure 24** Dosage du Cortisol salivaire chez 10 participants lors de l'expérimentation de phase 2 (Analyse selon l'effet, le temps et l'interaction : Effet d'exposition $p=0,3438$; temps $p=0,0477$; interaction $p=0,99$), Exposition 1 (fictive) ; Exposition 2 (Réelle)
- Figure 25** Dosage de l'Immunoglobuline A salivaire chez 10 participants lors de l'expérimentation de phase 2 (Analyse selon l'effet, le temps et l'interaction : Effet d'exposition $p=0,2676$; temps $p=0,0988$; interaction $p=0,6793$)
- Figure 26** Dosage de l'alpha amylase salivaire (sAA) chez 10 participants lors de l'expérimentation de phase 2 (Analyse selon l'effet, le temps et l'interaction : Effet d'exposition $p=0,9798$; temps $p=0,9805$; interaction $p=0,1655$)

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1** Quelques grandeurs physiques et leurs unités
- Tableau 2** Quelques études des effets des CEM sur le système endocrinien chez le sujet sain (incluant les champs d'extrêmement basse fréquence et les radiofréquences) : Etudes chez l'homme (Liste non exhaustive)
- Tableau 3** Principales analyses et paramètres de la variabilité de la fréquence cardiaque
- Tableau 4** Caractéristiques des participants issus de la deuxième phase * Déclaré selon les questionnaires
- Tableau 5** Symptômes reportés tels quels par les sujets issus de la Phase 2, lors des sessions réelles et fictives. Les individus 3*, 7* et 8* ont correctement distingué la session réelle de la session fictive ou « sham »
- Tableau 6** Présence (X) ou absence (0) de symptômes notés lors de la Phase 2

INTRODUCTION GENERALE

Nous assistons actuellement à l'évolution fulgurante et constante des technologies de la communication. Ces dernières sont omniprésentes dans nos cadres de vie et génèrent des ondes électromagnétiques. D'autres sources telles que les lignes à haute tension ou encore les ordinateurs en produisent également. L'exposition de l'homme à ces différentes sources suscite de nombreuses inquiétudes et interrogations depuis de nombreuses années. Ces appréhensions portent particulièrement sur les technologies de la communication utilisant les radiofréquences.

De nombreux travaux de recherche, ainsi que l'opinion publique, se sont penchés sur la question de l'impact sanitaire de l'électricité et globalement des champs électromagnétiques. Plusieurs études de provocation ont été réalisées pour déceler les effets potentiels des champs électromagnétiques chez l'homme ou sur d'autres organismes. Des organismes nationaux et internationaux émettent régulièrement des rapports et recommandations issus d'expertises de ces études.

En 2009, l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire et de l'alimentation, de l'environnement et du travail) rapporte que les données disponibles n'indiquent pas d'effets sanitaires, à court terme ou à long terme, suite à une exposition aux radiofréquences. En Mai 2011, le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) classe les radiofréquences comme cancérigènes possibles (Groupe 2 B) pour l'homme. Toutefois, ces deux rapports se rejoignent et suggèrent que des recherches supplémentaires soient menées. Les effets n'ont pas été probants, et les mécanismes d'interaction qui pourraient les expliquer ou en supporter une possible causalité, n'ont pas été mis évidence. Les niveaux de preuve en faveur d'effets sur la santé sont donc jusqu'ici insuffisants.

D'autre part, depuis une trentaine d'années, des études sont publiées sur l'existence de personnes témoignant de l'apparition de certains symptômes à proximité de sources émettrices de champs électromagnétiques. Ce phénomène a peu à peu gagné une attention considérable d'où la formation de groupes d'entraide ou associations dans de nombreux pays. La France, à l'instar des pays nordiques, connaît un débat citoyen et médiatique important autour de ce sujet. Malgré quelques tentatives, peu d'études se sont penchées sur cet ensemble de troubles. Son existence interpelle la communauté scientifique.

En 1997, un comité formé d'experts européens s'était réuni face aux préoccupations liées à ces symptômes subjectifs. Ce comité a synthétisé les premières données scientifiques alors disponibles sur ce sujet nommé « hypersensibilité électromagnétique ». En 2004, lors d'un atelier international de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), un terme beaucoup plus général est alors proposé pour désigner l'hypersensibilité électromagnétique : Intolérance Environnementale Idiopathique avec attribution aux champs électromagnétiques. Ce terme souligne l'absence de lien de causalité, de base toxicologique ou physiologique aux symptômes émis par les plaignants. En France, le premier rapport d'expertise collective sur l'hypersensibilité électromagnétique est attendu pour 2017.

D'une manière générale, les personnes rapportant être sensibles aux champs électromagnétiques sont un modèle intéressant. Ces sujets nous aident à étudier les potentiels effets sanitaires des ondes électromagnétiques. Toutefois, de nombreuses questions restent à ce jour sans réponses. Existe-t-il des critères objectifs pour définir l'hypersensibilité aux champs électromagnétiques et si oui, lesquels ? Note-t-on une dérégulation des fonctions régulatrices chez ces personnes ? Les champs électromagnétiques jouent-ils un rôle dans la genèse de ces symptômes ? Y a-t-il un lien de causalité ?

Pour répondre à ces questions, ce travail de thèse a débuté en 2013 au sein de l'unité de recherche UMR-01 : unité mixte entre le laboratoire de Toxicologie Expérimentale (TOXI) de l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (Ineris, Verneuil en Halatte) et le laboratoire de Périnatalité et Risques toxicologiques (Péritox, Amiens). Ce laboratoire étudie les effets toxicologiques potentiels de plusieurs agents physiques, notamment les champs électromagnétiques, chez l'homme et chez l'animal.

Au cours de notre travail de thèse, nous avons d'abord mis en place un auto-questionnaire destiné aux personnes rapportant une hypersensibilité électromagnétique. Ensuite, nous avons mené deux études expérimentales afin d'analyser le fonctionnement physiologique chez ces sujets dans diverses conditions. Au vu de la limitation des connaissances actuelles, il était utile de pouvoir identifier des marqueurs objectifs de type biologiques ou physiologiques à ce syndrome. La potentielle sensibilité et réactivité des individus aux champs électromagnétiques pourrait être liée à des dysfonctionnements des systèmes de régulation (nerveux, endocrinien et sommeil) et immunitaire induites ou non par une exposition aux ondes.

L'objectif de cette thèse s'inscrit dans la problématique globale de l'étude de l'hypersensibilité électromagnétique en évaluant plusieurs systèmes physiologiques (endocrinien, nerveux autonome et immunitaires) et leur fonctionnement, complété de paramètres électro physiologiques.

Nous présenterons dans un premier chapitre les généralités sur les champs électromagnétiques et les effets sanitaires connus. Un second chapitre abordera les connaissances actuelles sur l'hypersensibilité électromagnétique. Dans le troisième chapitre, nous ferons un rappel sur les fonctions physiologiques et biologiques étudiées au cours de cette thèse. Le quatrième chapitre décrira les méthodologies utilisées au cours de l'enquête puis au cours des expérimentations. Nous dévoilerons ensuite les résultats sous forme d'articles scientifiques suivis d'une discussion générale. Nous terminerons par une conclusion générale et des perspectives issues de ce travail.

CHAPITRE 1

GENERALITES SUR LES CHAMPS
ELECTROMAGNETIQUES
ET LEURS EFFETS

1.1. Définition du champ électromagnétique

Le champ électromagnétique (CEM) est le résultat du couplage d'un champ électrique et d'un autre magnétique. Alors que le champ électrique (E) est produit par des variations de potentiel, le champ magnétique (H) apparaît uniquement lorsque le courant circule. Ces derniers sont perpendiculaires entre eux. Deux modèles sont utilisés pour décrire les CEM : l'ondulatoire et le corpusculaire.

Dans le premier modèle, chaque onde électromagnétique possède une fréquence, une longueur d'onde et une énergie permettant de les caractériser. La longueur d'onde et la fréquence sont inversement proportionnelles. La fréquence (f) définit le nombre de variations du champ par seconde, en Hertz (Hz) ou nombre de cycles par seconde ; elle s'étend de zéro à l'infini.

L'énergie E , en Joule (J) ou électronvolt (eV) est liée à la longueur d'onde.

$$E = h \cdot f = h c / \lambda = 1.98 \times 10^{-25} / \lambda \text{ J} = 1.24 \times 10^{-6} / \lambda \text{ eV}$$

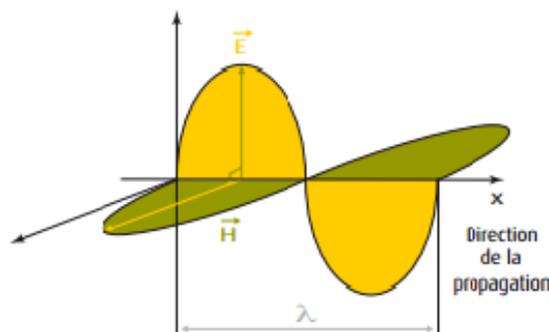


Figure 1. Représentation spatiale d'une onde électromagnétique dans le vide (d'après INRS¹, *Généralités sur les rayonnements non ionisants jusqu'à 300 GHz*, Mai 2005) Annotations : E : champ électrique ; H : champ magnétique, λ : longueur d'onde

Les interactions des rayons avec les structures comme les atomes ou les molécules, ne s'expliquent pas complètement par le modèle ondulatoire. On peut considérer les rayonnements tels un flux discontinu d'énergie électromagnétique appelé « photons ». Ceux-ci constituent le modèle corpusculaire. Dans ce second modèle, le photon se propage en ligne droite et transporte une énergie élémentaire E ou « quantum », proportionnelle à la fréquence :

¹ Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS)

$$\lambda = \frac{c}{f}$$

Où c = célérité ou vitesse de la lumière = 3.10^8 m/s ; f = fréquence en (Hz) ; λ = longueur d'onde (m)

1.2. Propriétés physiques des champs électromagnétiques

Les composantes magnétiques (H) et électriques (E) sont généralement mesurées pour caractériser les champs électromagnétiques et utilisées pour décrire les expositions. Outre leur fréquence, les champs se distinguent par leur intensité et leur puissance.

L'intensité de champ électrique est une grandeur vectorielle (E) qui correspond à la force exercée sur une particule chargée. Elle s'exprime en volts par mètre (V/m).

L'intensité de champ magnétique est une grandeur vectorielle (H) qui, avec l'induction magnétique, définit un champ magnétique en tout point de l'espace. Elle se mesure en ampères par mètre (A/m). L'énergie des champs magnétiques s'évalue en Tesla correspondant à la densité du flux magnétique (induction magnétique) ; elle correspond à la force exercée sur les charges circulantes. En espace libre et dans les milieux biologiques, l'induction magnétique et l'intensité de champ magnétique peuvent être utilisées indifféremment selon l'équivalence $1 \text{ A/m} = 4.10^{-7} \text{ T}$.

Les plus hautes fréquences (au-delà de 10 GHz) sont généralement exprimées en W/m². Elles correspondent à la densité de puissance définie comme le quotient de la puissance rayonnée incidente perpendiculaire à une surface par l'aire de cette surface. Cette mesure est appropriée lorsque la profondeur de pénétration est faible.

La densité de courant (J) se définit comme le courant traversant une unité de surface perpendiculaire au flux de courant dans un volume conducteur tel que le corps humain ou une partie du corps ; elle se calcule en ampères par m² (A/m²).

D'autres propriétés caractérisent les rayonnements, comme la polarisation, correspondant à l'orientation du champ électrique ou le champ magnétique, ou la modulation. La modulation peut concerner l'amplitude (AM), la fréquence (FM), ou se faire par impulsion (PW) ; en absence de modulation, l'émission est continue (CW).

Grandeur physique (notation)	Unité (symbole)	Autres unités (symbole)
tension électrique (U)	volt (V)	kilovolt (kV) : 1 kV = 1 000 V
courant électrique (I)	ampère (A)	milliampère (mA) : 1 mA = 0,001 A
puissance électrique (P ou P)	watt (W)	kilowatt (kW) : 1 kW = 1 000 W
énergie électrique (W ou W _{el})	joule (J)	kilojoule (kJ) : 1 kJ = 1 000 J
	watt-heure (Wh)	kilowatt-heure (kWh) : 1 kWh = 1 000 Wh
	électronvolt (eV)	kilo-electronvolt : 1 keV = 1000 eV
champ électrique (E)	volt par mètre (V/m)	kilovolt par mètre (kV/m) : 1 kV/m = 1 000 V/m
champ magnétique (H)	ampère par mètre (A/m)	
Induction magnétique (B)	tesla (T) ¹²	millitesla (mT) : 1 mT = 0,001 T
		microtesla (μT) : 1 μT = 0,001 mT
		gauss (G) : 1 G = 10 ⁻⁴ T = 0,1 mT
flux magnétique (Φ ou Φ _B)	weber (Wb)	
fréquence (f ou ν) ¹³	hertz (Hz)	kilohertz (kHz) : 1 kHz = 1 000 Hz
		megahertz (MHz) : 1 MHz = 1 000 kHz
		gigahertz (GHz) : 1 GHz = 1 000 MHz
longueur d'onde (λ)	mètre (m)	micromètre (μm) : 1 μm = 0,000 001 m
		nanomètre (nm) : 1 nm = 0,001 μm
force (F)	newton (N)	piconewton (pN) : 1 pN = 0,000000000001 N

Tableau 1. Quelques grandeurs physiques et leurs unités

1.3. Le spectre électromagnétique

Le spectre électromagnétique décrit l'ensemble des bandes d'ondes électromagnétiques classées selon leurs fréquences (ou inversement par les longueurs d'onde) ou selon leurs énergies.

1.3.1. Classification par la fréquence

Les ondes électromagnétiques sont généralement représentées dans le spectre électromagnétique selon leurs longueurs d'ondes et leurs fréquences (**Fig. 2**).

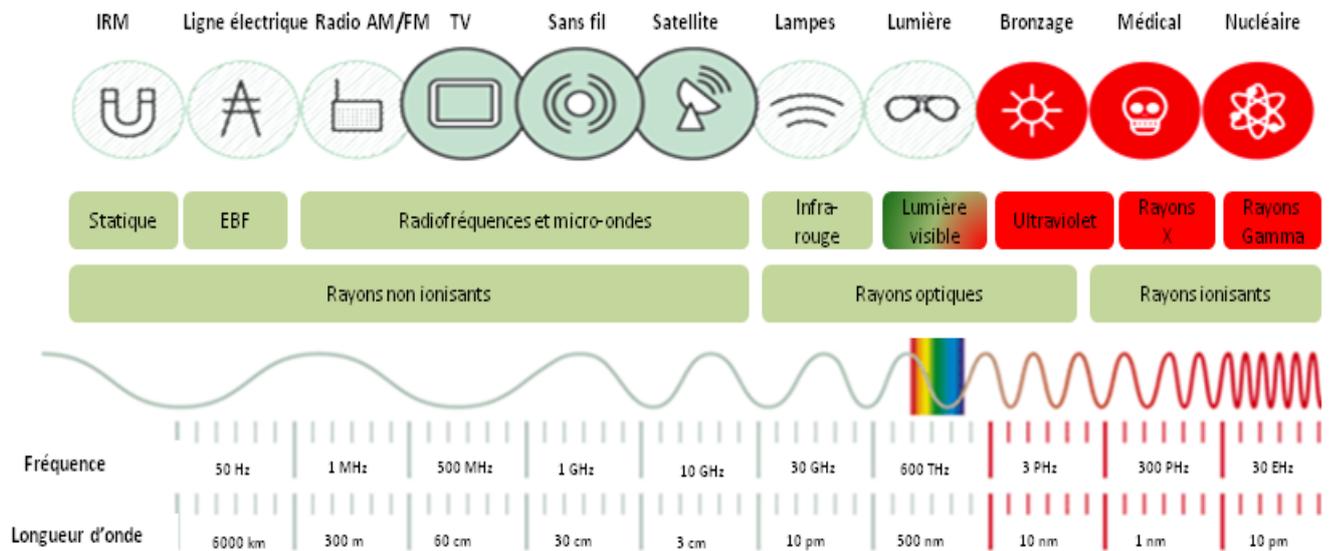


Figure 2. Le spectre électromagnétique, EBF : Extrêmement Basse Fréquences, AM : Amplitude Modulation ; FM : Frequency Modulation ; IRM : Imagerie par Résonance Magnétique [www.gsma.com]

a. Les champs électriques et magnétiques statiques

Les champs électriques statiques exercent une force sur les particules chargées. Il existe des sources artificielles produites par diverses technologies telles que la séparation de charges.

Les champs magnétiques statiques sont d'intensité et de direction constante. Ces champs exercent une force d'attraction sur les objets contenant du fer, du nickel ou du cobalt, et les aimants.

❖ Sources et applications

Les CEM statiques font partie de l'environnement : le champ électrique statique à la surface de la terre ou encore le champ magnétique terrestre. Le champ géomagnétique de la terre constitue un exemple de source naturelle. Le champ électrique terrestre dont l'intensité est de 100 V/m par beau temps et peut aller jusqu'à plusieurs milliers de V/m par temps orageux. La source artificielle de champ magnétique statique intense la plus répandue demeure la technique d'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM). En complément du champ magnétique statique, cette technique combine l'utilisation d'un gradient de champ magnétique de 100 à 1000 Hz et un champ de type radiofréquence de 10 à 400 MHz.

b. La bande des basses fréquences (BF)

Les champs de basse fréquence sont compris entre 1 Hz et 300 Hz. Le spectre électromagnétique se compose également du champ statique électrique ou magnétique de fréquence 0 Hz.

Plusieurs domaines exploitent les champs de basse fréquence et il n'existe pratiquement aucune source naturelle de champs électriques et magnétiques d'extrêmement basse fréquence. Les principales sources et applications proviennent des :

-lignes de transport, de distribution et d'utilisation de l'électricité caractérisées par différentes configurations selon l'intensité du courant (maximale, moyenne ou normalisée) et la durée de transit du courant (constante, cyclique).

-trains, métros et tramways : utilisant les champs magnétiques statiques, ou les champs électromagnétiques de très basse fréquence.

-appareils électroménagers tels que les téléviseurs, rasoirs, lave-linge etc.

-sources en milieu professionnel incluant les écrans d'ordinateurs, les équipements de soudage, les électrolyseurs, les transformateurs, alternateurs, fours de fusion etc.

On peut citer également les appareils d'éclairage, et en général tout appareil produisant ou utilisant de l'électricité.

c. Les champs de fréquence intermédiaire

Entre la basse fréquence et les radiofréquences se positionnent les fréquences dites « intermédiaires » situées entre 300 Hz et 100 kHz. Les portiques antivols, les détecteurs de métaux, les écrans cathodiques des télévisions et ordinateurs, les plaques de cuisine à induction et les lampes basse consommation (LBC) utilisent ces sources.

d. La bande radiofréquence (RF)

La bande radiofréquence (RF) est généralement définie entre 3 kHz et 300 GHz. Toutefois, une classification plus précise en physique radio divise les RF en très basses fréquences (LF) : 3-30 kHz ; basses fréquences (LF) : 30-300 kHz, fréquences moyennes (MF) : 0,3-3 MHz, hautes fréquences (HF) : 3-30 MHz ; très hautes fréquences (VHF) : 30-300 MHz ; et ultra hautes

fréquences ou micro-ondes (UHF) : 0,3–3 GHz ; les fréquences super hautes (SHF) entre 3-30 GHz et enfin les extrêmement hautes fréquences (EHF) : 30-300 GHz.

❖ Sources et applications

La bande RF est largement recourue notamment dans la téléphonie mobile constituant la principale source de RF, avec près de 7 milliards d'utilisateurs. Plusieurs technologies usent de la bande RF notamment :

-Les émetteurs de radiodiffusion et télévision (allant de 3,9 à 854 MHz) s'en servent pour les émissions radio à modulation d'amplitude ou AM puis la modulation de fréquence FM offrant une meilleure qualité du son. Idem pour les signaux de télévision analogues et digitaux.

-La téléphonie mobile : les antennes et combinés

Plusieurs générations de téléphonie mobile sont répertoriées et se démarquent par leur continuel développement. La première décrit un système fonctionnant de manière analogique (1G). Les systèmes GSM² 900 et GSM 1800 (2^{ème} génération de système cellulaire : 2G) constituent au 21^{ème} siècle le standard le plus utilisé en Europe. Le système UMTS³ (3^{ème} génération de système cellulaires : 3G) et LTE⁴ (4^{ème} génération : 4G) comptent parmi cette large bande.

Les différents réseaux fonctionnent grâce à plusieurs équipements dont les stations de base, les contrôleurs de stations et les centres de communication du service mobile. Les stations de base constituent les antennes et équipements électroniques disséminés dans une zone où la couverture doit être fournie. Plusieurs de ces stations sont nécessaires car la communication est à double sens : chaque utilisateur utilise ce canal de communication pour les liaisons montantes (mobile à station de base) et liaisons descendantes (station de base à mobile).

L'utilisation des bandes de fréquences par le réseau cellulaire varie en fonction des régions du monde. En France, la bande de fréquence des combinés GSM 900 est comprise entre 890 et 915 MHz, et celle des stations de base entre 935 et 960 MHz. Pour le GSM 1800, elles se situent entre 1710 à 1785 MHz pour les combinés et 1805 à 1880 MHz pour les antennes.

² Global System for Mobile Communication

³ Universal Mobile Telecommunication System

⁴ Long Term Evolution

-Les émetteurs personnels incluant le téléphone mobile, et les systèmes de kit mains libres. Ces émetteurs introduisent le système Bluetooth RF qui permet un échange bidirectionnel de données à très courte distance. La bande utilisée par ce système de communication se situe dans la bande 2,4 GHz.

-Les téléphones sans fil ou DECT pour Digital Enhanced Cordless Telecommunications dans la gamme de fréquence 1880 à 1920 MHz. Enfin d'autres systèmes comme TETRA⁵ ou les babyphones (440 et 860 MHz).

-Les fours à micro-ondes qui émettent à 2,45 GHz.

De plus en plus de technologies utilisant les radiofréquences se développent avec l'apparition de nouveaux signaux comme la technologie « Wi-Fi » et autres réseaux sans fil. Rapidement lancé depuis les années 2000, ce système constitue actuellement la méthode de choix pour connecter des appareils mobiles comme les ordinateurs ou autres appareils électroniques à internet. Le Wi-Fi constitue une émission en forme de courtes rafales contenant les portions de données ainsi que d'autres informations. On distingue aussi de nouvelles sources en cours de déploiement tels que les compteurs communicants permettant une mesure détaillée et précise de l'utilisation d'électricité, d'eau ou de gaz. Ces compteurs transmettent les données par ondes radio ou par courants porteurs en ligne.

Les champs RF possèdent des applications industrielles, médicales (électrochirurgie...) ou des systèmes de radar et navigation et les appareils de réception GPS (Global Position System).

e. Les rayonnements optiques

Contrairement aux autres bandes de fréquence, les rayons optiques constitués par les infrarouges, la lumière visible et l'ultraviolet sont classés selon leur longueur d'onde.

L'infrarouge (IR) est aussi connue sous le nom de radiation thermique et sa longueur d'onde s'étend de 780 nm à 1000 μm . La bande IR est également subdivisée en IR A (780 nm - 1,4 μm), IR B (1,4 - 3 μm) et IR C (3 μm - 1mm). Les rayonnements visibles se déploient sur 380 nm à 780 nm. Enfin, les ultraviolets (UV) sont divisés en UV A (400 nm - 315 nm), UV B (315 nm - 280 nm) et UV C (280 - 100 nm).

⁵ Terrestrial Trunked radio

Le soleil et le feu constituent les sources naturelles d'IR et de rayonnements visibles. On retrouve les rayons visibles dans des sources artificielles comme les sources d'éclairage, les projecteurs, les voyants lumineux, les arcs de soudage et les lasers. Les sources artificielles d'IR incluent : les appareils de chauffage, les lampes infrarouges domestiques ou médicales.

Présents de manière naturelle, les UV sont émis par le soleil et les sources artificielles d'UV sont retrouvés dans le domaine médical et quotidien incluant les lampes mercure vapeur, les équipements de soudage à l'arc, les lampes à UV bactéricides commerciaux, les équipements de polymérisation dentaires. La source la plus fréquente reste le matériel de bronzage cosmétique.

f. Les rayonnements X et Gamma

Ces rayons s'étendent de 10^{17} Hz à 10^{22} Hz et correspondent aux rayons ionisants (voir *paragraphe 1.3.2*)

1.3.2. Classification par l'énergie

En fonction de leur énergie, on distingue les rayonnements ionisants des rayons non ionisants au sein du spectre électromagnétique.

Les rayons ionisants (RI) possèdent suffisamment d'énergie, supérieure à l'énergie d'ionisation des atomes d'hydrogène et d'oxygène ($\Delta E = 13,6$ eV ; le seuil biologique de 13,6 eV est défini à cause de l'importance de l'ionisation de l'eau lors de l'interaction entre les rayonnements et les tissus biologiques). Ils sont donc capables de libérer des électrons à l'atome ou les molécules. Ceux-ci comprennent les rayons gamma, les rayons X dont les applications multiples sont liées à leurs propriétés physiques et le mode d'interaction avec la matière.

Les rayons non ionisants (RNI), par opposition aux rayons ionisants, transportent une énergie qui ne leur permet pas de provoquer une ionisation directe. L'ultraviolet (UV) est la première bande constituant les rayons non ionisants faisant suite aux RI dans le spectre électromagnétique.

Les rayonnements statiques, les champs EBF et radiofréquences et micro-ondes composent les RNI (*voir paragraphe 1.3.1*).

1.4. Interaction des CEM avec les tissus biologiques et dosimétrie

L'utilisation croissante des communications sans fil et le développement des nouvelles sources de CEM exposent de plus en plus les utilisateurs à ces différentes sources, notamment dans le domaine de la communication (téléphonie mobile). En basse fréquence, les effets des champs électriques et magnétiques sont différenciables, alors que pour les RF les champs électriques et magnétiques entraînent une absorption diélectrique globale dans les tissus [Adey, 1993].

1.4.1. Interaction des champs de basse fréquence avec le tissu biologique et effets biologiques

Les champs statiques électriques (fréquence 0 Hz) ne pénètrent pas le corps humain à cause de sa grande conductivité. Ils peuvent induire des réactions cutanées par modification des charges électriques, perceptibles notamment au niveau des poils et des cheveux (seuil de perception : 10 kV/m, seuil de sensation désagréable : 25 kV/m).

Les champs magnétiques statiques peuvent causer : des modifications de l'électroencéphalogramme, des effets sensoriels de type vertiges, nausées en cas d'exposition à un champ magnétique statique d'intensité supérieure à 2 T (très grande intensité).

Le champ magnétique pénètre la plupart des matériaux dont le tissu humain. Suite à de nombreuses études épidémiologiques suggérant des effets potentiels des champs magnétiques, ces derniers sont largement plus étudiés que les champs électriques. D'ailleurs, le champ électrique 50 Hz ne traverse pas le corps humain, mais entraîne une migration des charges à sa surface.

Chez l'homme, ces champs magnétiques induisent les champs électriques (courants induits), stimulant les cellules excitables. Une étude a montré que le seuil minimum d'excitabilité était de 4-6 V/m pour les nerfs périphériques [So et al. 2004].

L'énergie transmise à distance des conducteurs est extrêmement faible contrairement à la radiofréquence. L'élévation de température pouvant en résulter est estimée à $1.5 \cdot 10^{-8} \text{ }^\circ\text{C}$ par jour pour des champs électriques de 1 kV/m et magnétiques de 0.1 mT. Soit 10^{-10} fois l'énergie issue du métabolisme [Valberg et al., 1997].

1.4.2. Interaction des champs de radiofréquence avec les tissus biologiques

Lors d'une exposition à des champs RF, le corps absorbe une partie de ces ondes RF alors qu'une autre partie sera réfléchi. La profondeur de pénétration du champ dépend de la fréquence du champ.

Cette pénétration est fonction des propriétés physico-chimiques et diélectriques des milieux et tissus : la permittivité ou permittivité diélectrique, la conductivité ou encore la masse volumique de la matière en question. Si la permittivité décrit la réponse d'un milieu à un champ électrique, la conductivité est l'aptitude d'un matériau à laisser les charges électriques se déplacer librement. Plus la conductivité électrique du tissu est importante, plus les courants induits le sont également. Ces propriétés ont été caractérisées pour différents tissus [Gabriel, 2005].

Les effets biologiques peuvent être classés en : effets thermiques, athermiques et indirects. Ceux thermiques correspondent à une élévation substantielle de la température au-delà de sa valeur nominale. Ils sont mesurables à une densité de puissance supérieure ou égale à 500 W/m². L'échauffement peut être localisé à certains organes. D'où la survenue des lésions spécifiques ou d'une éventuelle hyperthermie générale.

Dès lors que le système de thermorégulation de l'organisme maintient sa température corporelle proche à sa valeur nominale, l'on parle des effets non thermiques aussi appelés athermiques ou iso thermiques.

D'autre part, les effets indirects incluent ceux liés aux objets adjacents soumis à des champs RF. Les interférences des RF avec d'autres systèmes électroniques peuvent entraîner des dysfonctionnements. L'interférence avec certains implants (stimulateurs cardiaques, stimulateurs neurologiques, prothèses auditives...) est possible.

1.4.3. Dosimétrie des RF

Dans le domaine des champs d'extrêmement basse fréquence, la mesure des courants induits permet d'estimer l'exposition. Jusqu'à une fréquence de 10 MHz, on estime l'exposition aux CEM par la mesure des courants ou des champs induits dans le corps humain.

Etant donné que le travail de thèse inclut uniquement les champs de radiofréquence, la section suivante abordera les notions de dosimétrie dans le domaine des radiofréquences.

La dosimétrie permet de quantifier l'énergie absorbée par les tissus biologiques pendant une exposition aux CEM RF. Les amplitudes diffèrent en fonction de la distance existant entre une antenne rayonnant des champs électriques et magnétiques et le point d'observation.

❖ Notion de champ proche et champ lointain

Dans le champ proche, les champs électrique et magnétique n'entrent pas dans un rapport constant, avec une exposition fortement inhomogène. La détermination de la valeur de la densité de puissance (en W/m^2) à laquelle est soumise un être vivant reste difficile. La valeur du DAS ou débit d'absorption spécifique est nécessaire et constitue la mesure privilégiée pour les expositions de type téléphone mobile.

Inversement, dans la zone de champ lointain, l'objet ou l'individu est exposé à des CEM homogènes. Ce qui rend le calcul du champ électrique faisable à partir du champ électrique en général. Le champ électrique (E) qui se propage dans l'air permet d'évaluer la densité de puissance absorbée S .

$$S = E^2 / 377, \text{ où } E \text{ (V/m) et } S \text{ (W/m}^2\text{) et } 377 \text{ est l'impédance de l'onde dans l'air (Ohm)}$$

❖ Mesures d'exposition

Le Débit d'Absorption Spécifique ou DAS est la mesure de référence qui quantifie la dissipation de l'énergie dans la matière vivante, à partir de 0,1 MHz. Le DAS se définit comme la puissance absorbée par unité de masse de tissus. Il s'exprime en Watts par kilogramme (W/Kg).

$$DAS = d/dt (dW/dm) = d/dt (dW/ \rho dv)$$

Où dW est l'énergie déposée dans l'élément de masse dm , de volume dv et de masse volumique ρ pendant un temps dt .

La résolution de cette équation permet l'obtention du DAS par différentes grandeurs physiques : le champ électrique, la densité de courant ou encore l'élévation de la température dans les tissus.

❖ Estimation du DAS

Le DAS ne peut être mesuré directement. Il est calculé à l'aide de simulations numériques dont l'utilisation de la méthode FDTD (Finite Difference Time Domain) [Kane Yee, 1966]. Celle-ci consiste en la résolution des équations de Maxwell dans le domaine

temporel et spatial. Cette approche numérique s'appuie sur la modélisation numérique des tissus. La complexité de ces modèles résulte de la simulation de plusieurs tissus aux caractéristiques électromagnétiques et aux morphologies différentes (notamment permittivité et conductivité).

Une autre approche, aux moyens de modèles expérimentaux, a été mise en place afin d'effectuer les mesures des champs électriques ou des températures. Ces modèles expérimentaux ou « fantômes » représentent le corps humain ou les animaux de laboratoire. Ces derniers sont utilisés pour estimer le DAS. La mesure se fait par thermographie infrarouge. Elle visualise la distribution spatiale et l'intensité de l'échauffement [Chou et al., 1991]. Cette approche a comme avantage de procurer une bonne résolution spatiale [Anderson and Joyner, 1995]

1.5. Effets avérés des champs électromagnétiques

1.5.1. Effets des champs électriques et magnétiques d'extrêmement basse fréquence

❖ Effets aigus des EBF

Pour les champs EBF, le déclenchement d'un potentiel d'action par des courants induits constitue un effet biologique qui peut se manifester par des mouvements musculaires involontaires (magnétostimulation) et l'apparition de phénomènes décrits sous le nom de phosphènes. Ces phénomènes résultent de la stimulation de parties à la fois plus exposées et plus excitables du système nerveux.

Le champ électrique ne pénètre que très peu les organismes. Cependant, il induit des courants à la surface du corps, dans le tissu très richement innervé qu'est la peau. La perception tactile qui en résulte est le principal effet biologique du champ électrique.

En fonction de la densité des courants induits, leurs effets varient :

- inférieure à 10 mA/m² : pas d'effet connu sur la santé
- de 10 à 100 mA/m² : effets visuels et nerveux, soudure des os
- de 100 à 1000 mA/m² : stimulation des tissus excitables
- supérieure à 1000 mA/m² : fibrillation

❖ Effets à long terme des EBF

De manière globale, plusieurs études épidémiologiques suggèrent la possibilité d'effets cancérogènes des champs EBF. Ces recherches mentionnent un risque accru de leucémie chez les enfants vivant à proximité de ligne électriques. Wertheimer et Leeper [1979] ont été les pionniers dans la recherche évaluant l'exposition résidentielle aux champs magnétiques et l'occurrence de leucémies, atteignant la moelle osseuse, chez l'enfant. La cote d'exposition retrouvée était de 2,3 [1,8-5,0] parmi les enfants habitant à proximité des câblages à configuration de courant d'intensité élevée. La cote d'exposition est un indicateur qui traduit le risque pour les patients atteint de leucémie d'avoir été exposé par rapport aux non malades. Par la suite, de nombreuses études ont été publiées ainsi que des méta-analyses [Ahlbom et al., 2000] [Greenland et al., 2000] quantifiant l'association entre EBF et leucémies de l'enfant.

Se basant sur les résultats de ces études, le CIRC a classé, en 2002, les champs EBF inférieurs à 100 kHz dans la catégorie 2B (possiblement cancérogène pour l'homme). Et ce, avec un Risque Relatif égal à 2 de développer une leucémie pour les champs magnétiques supérieurs à 0,4 μ T. Ce qui signifierait qu'un enfant exposé à un champ moyen supérieur à 0,4 μ T en exposition résidentielle, aurait deux fois plus de risque de développer une leucémie, qu'un enfant non exposé. Les rapports de plusieurs organismes (INCIRP, 2009 ; SCENIHR, 2009) tirent les mêmes conclusions de classification. Il n'existe pas à ce jour de modèle de leucémie s'appliquant aux champs EBF et pas d'effet génotoxique.

Les champs électriques et magnétiques statiques plus étudiés est l'IRM. Les études actuelles ne montrent pas d'effet sur les expositions à un niveau inférieur ou égal à 2 T.

1.5.2. Effets des champs de type radiofréquence

❖ Effets aigus des RF

Les effets les plus connus des RF sont ceux dits thermiques. Ils sont proportionnels à l'absorption de l'énergie. En dessous du niveau induisant les effets thermiques, les effets à court et à long terme des RF font l'objet de multiples travaux de recherche.

❖ Effets à long terme des RF

Les études à long terme se focalisent sur le risque de cancer. Notamment le gliome : la tumeur maligne cérébrale la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent ; et le neurinome du nerf

acoustique (tumeur bénigne). Plusieurs études ont été menées et la plus connue reste l'étude Interphone ([INTERPHONE Study Group, 2010] [INTERPHONE Study Group, 2011]). Cette étude de grande envergure de type cas-témoin a été réalisée dans 13 pays différents avec 2708 cas de gliomes et 2409 cas de méningiomes. En comparant les utilisations de téléphone mobile par le nombre d'appels ou la durée cumulée d'appels, les analyses ne montrent pas d'augmentation du risque de gliome ou méningiome. En revanche, dans la proportion de participants dont le temps d'appel cumulé est ≥ 1640 heures, un risque accru de gliomes (40%) a été suggéré. Le groupe de travail du Centre international de recherche sur le cancer ou CIRC s'est penché sur cette étude et sur une quarantaine d'autres évaluant la cancérogénicité ou la co-cancérogénicité des RF. Le CIRC a abouti à la conclusion d'une classification possiblement cancérogènes, 2B des champs RF [International Agency for Research on Cancer, 2013]. Cette conclusion est marquée par l'insuffisance de travaux à long terme, mais relève cependant le manque de niveau de preuve pour des effets autres que le cancer.

En effet, les travaux évaluant les conséquences non cancérogènes au niveau du système nerveux central ou du système immunitaire sont également insuffisants. Ils divergent parfois d'une étude à une autre. A titre d'exemple, on cite des effets différents sur la mort cellulaire neuronale selon le type d'études : soit une modification (augmentation ou diminution) du nombre total de neurones soit une augmentation des cellules en apoptose après une exposition chronique in vivo (dans un nombre limité d'études). Par ailleurs, certains effets comme la modification de l'activité électrique cérébrale, notamment de la puissance du rythme alpha ont été retrouvés [ANSES, 2013].

1.6. Les symptômes non spécifiques liés aux CEM : Aperçu

Au début des années 1980, des travaux ont été publiés sur des symptômes notamment dermatologiques liés aux écrans d'ordinateurs [Lindén and Rolfsen, 1981] [Nilsen, 1982b]. Une étude épidémiologique a par la suite démontré une augmentation des troubles dermatologiques chez des travailleurs exposés à des écrans d'ordinateurs [Knave et al., 1985].

Vers la deuxième moitié des années 1980, l'attention a été retenue pour des groupes de personnes rapportant des réactions aux équipements électriques en général. Les symptômes prédominants sont neurovégétatifs incluant : fatigue, difficultés de concentration et maux de tête [Knave et al., 1991].

D'autre part, en 2000 plusieurs études réalisées dans d'autres pays révèlent que les personnes habitant près de station de base reportent une multitude de symptômes [Santini et al., 2003] [Blettner et al., 2009] bien que le rôle des facteurs incriminés ne soit clairement identifié.

Le développement des technologies sans fil de type Wi-Fi et la multiplication des sources et des utilisateurs durant ces dernières années, ont amené des chercheurs à se pencher sur les effets des téléphones. Des études suggèrent une association entre l'usage du téléphone portable et l'apparition d'effets néfastes tels que la fatigue, les troubles de la concentration, troubles de la mémoire chez des étudiants [Szykowska et al., 2005] [Khan, 2008]

Plus récemment, des cas de plaintes liés à des compteurs sans fil ont été enregistrés avec comme symptômes : insomnie, maux de tête, acouphène ou encore fatigue [Lamech, 2014] . Au niveau actuel des connaissances, le lien entre ces troubles et les expositions n'a pas été élucidé.

CHAPITRE 2.

L'HYPERSENSIBILITE AUX ONDES
ELECTROMAGNETIQUES

2.1. Définition usuelle et historique

Plusieurs appellations ont été utilisées pour nommer l'hypersensibilité électromagnétique. Les premiers auteurs ont employé les termes « sensibilité électromagnétique » [Real et al., 1991], « sensibilité aux champs électromagnétique » [Wang et al., 1994] ou encore « sensibilité électrique » [Smith, 1997]. En 1997, un groupe d'experts européen a d'abord opté pour « hypersensibilité électromagnétique » [Bergqvist and Vogel, 1997] pour la terminologie.

Le manque de diagnostic objectif physique ou d'anomalie biologique limite la définition du syndrome. Ainsi, en 2004, un comité d'experts internationaux précise la nomenclature, et propose le terme « Intolérance environnementale idiopathique avec attribution aux champs électromagnétiques » ou IEI-CEM [Mild KH et al., 2006]. Le terme IEI désignait des pathologies attribuées aux personnes qui souffrent face aux diverses expositions environnementales [World Health Organization, 1996]. La nomenclature IEI désignait le syndrome de sensibilité chimique multiple ou MCS. Cette définition intègre également la notion d'exposition qui se situerait en dessous des valeurs seuil et qui entrainerait l'apparition de symptômes. Dans le cas de la sensibilité chimique multiple, de très faibles niveaux de produits chimiques bien en dessous des valeurs de références limites, engendreraient des manifestations.

Ainsi l'IEI-CEM se définit comme un désordre acquis associé à divers facteurs environnementaux avec de multiples symptômes récurrents. La majorité de la population tolère ces facteurs (CEM) et les symptômes ne pourraient être expliqués par un trouble médical, psychiatrique ou psychologique. Les cliniciens regroupent parfois l'IEI-CEM, la MCS avec d'autres pathologies qualifiées de syndrome médicalement inexplicé. Dans la littérature, on retrouve ce terme pour des troubles tels que le syndrome de fatigue chronique ou la fibromyalgie [Henningsen et al., 2003].

En pratique, on retrouve à la fois le terme « hypersensibilité électromagnétique » et celui d'Intolérance environnementale Idiopathique avec attribution aux champs électromagnétiques (IEI-CEM) dans la littérature. De même, on note d'autres synonymes comme « électrohypersensibilité » abrégé EHS ou « électrosensibilité ». En effet, une recherche sur la base de données Pubmed à l'aide de différents mots-clés, donne les résultats suivants (Pubmed, Mars 2016) :

- électrohypersensibilité ou EHS : 12 résultats,

- hypersensibilité aux champs électromagnétiques : 177 résultats,
- IEI-CEM : 18 résultats

Nous utiliserons au cours de ce manuscrit les termes électrohypersensibilité ou EHS et hypersensibilité électromagnétique.

Malgré ces nomenclatures, la problématique essentielle de ce syndrome repose sur le manque de critères de définition de l'EHS. De manière générale, les personnes auto-déclarant une EHS issues des études réalisées à ce jour, répondent au moins, à un des critères suivants [Baliatsas et al., 2012] :

- attribution de symptômes non spécifiques à une source électromagnétique spécifique ou à différentes sources,
- l'auto-déclaration d'une EHS,
- le développement de symptôme pendant ou suivant (entre 20 min à 24h) la perception ou la présence ou l'usage d'une source EM,
- un score élevé à une échelle de symptômes : Liste de plaintes de Zerssen [Hentschel et al., 1976] etc.

L'hypersensibilité électromagnétique désigne avant tout un syndrome auto-déclaré. Ce qui rend son étude complexe. La définition de critère objectif permettrait une meilleure identification de cas souffrant d'EHS.

2.2. Prévalence de l'hypersensibilité électromagnétique

De nombreuses études épidémiologiques ainsi que des études de cas d'EHS ont été menées durant la dernière décennie. Les estimations de prévalence sont très variables et oscillent entre 1,5 à 10 %. Une enquête par questionnaire réalisée en Suède chez 10.670 adultes, avec un taux de réponse de 75 % a rapporté que 1,5 % des répondants ont reporté une hyper sensibilité ou déclarent être très allergiques à l'électricité [Hillert et al., 2002].

Selon une étude californienne, effectuée par entretien téléphonique parmi 2072 adultes, 3,2 % des participants se disent allergiques ou très sensibles à proximité d'équipements électriques, d'ordinateurs ou de ligne électrique [Levallois et al., 2002].

En Suisse, une enquête réalisée par entretien téléphonique auprès de 2048 personnes âgées de plus de 14 ans, estime à 5 % le nombre présentant une EHS [Schreier et al., 2006].

En Allemagne, une enquête téléphonique sur un échantillon de 2406 habitants a identifié un pourcentage de 6 % d'habitants attribuant des symptômes aux CEM et 1 % des participants s'auto-déclaraient EHS [Ulmer and Brusse, 2006]. Selon une autre étude transversale une prévalence plus élevée de 10,3 % de problèmes de santé associés aux stations de base téléphoniques, a été constatée [Blettner et al., 2009].

A Taiwan, une enquête téléphonique auprès de 1251 adultes a révélé une plus forte prévalence évaluée à 13,3 % [Meg Tseng et al., 2011].

En France, bien qu'aucune estimation officielle ne soit disponible, les associations et groupes d'entraide estiment le nombre de personnes auto-déclarant une EHS à 1200 (source : électrosensibles de France, 2016).

Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette variabilité du taux de prévalence. En effet, on constate des variations entre les méthodologies utilisées pour la réalisation des enquêtes : la structure du questionnaire ou encore la population à laquelle s'adresse le questionnaire. Certains facteurs comme la perception des CEM comme présentant un risque potentiel pour la santé, la compréhension du concept de « symptômes attribué aux CEM », ou encore la couverture médiatique autour de la perception du risque, varient également d'une population à une autre.

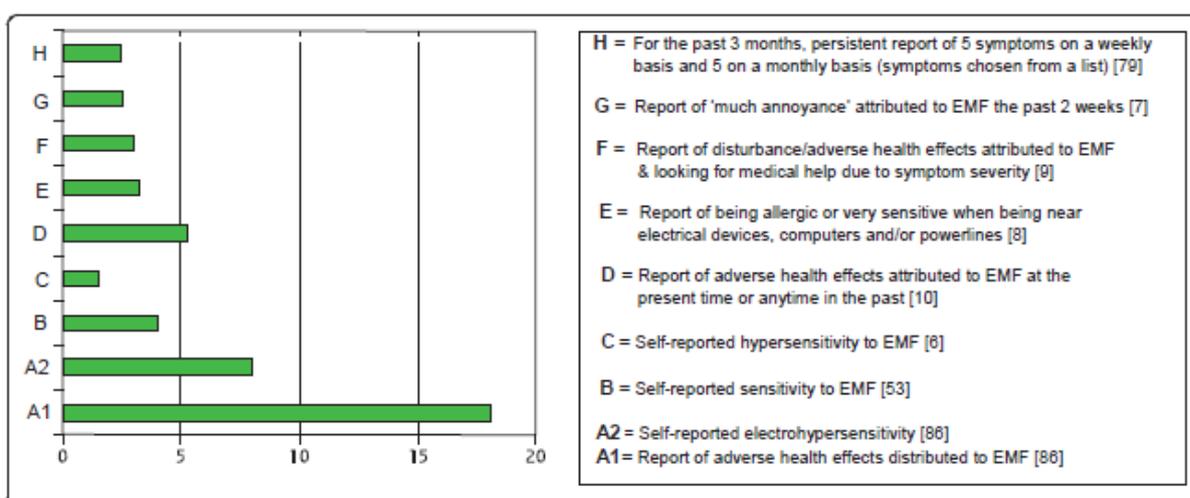


Figure 3. Prévalences (en pourcentage) de l'EHS basées sur les critères d'identification des études observationnelles, D'après Baliatsas et al. 2012.

L'absence de définition précise ou de mesure objective pour la définition de l'EHS limite, dans la plupart des cas, les estimations de prévalence. Une revue [Baliatsas et al., 2012] a d'ailleurs soulevé ce problème de définition. En identifiant 63 études (35 études expérimentales, et 28 études observationnelles), cette revue avait pour objectif d'évaluer et de regrouper les différents critères utilisés pour identifier des participants présentant une EHS. Les critères utilisés par les enquêtes sont représentés dans la **Figure 3**. De manière générale, les auteurs indiquent que les études expérimentales définissent un plus grand nombre de critères que les études observationnelles. En effet, avant chaque inclusion, celles expérimentales comprennent fréquemment un examen médical ou un entretien avec le participant.

2.3. Facteurs associés à l'hypersensibilité électromagnétique : Pathologies et facteurs environnementaux

Plusieurs auteurs [Irvine et al., 2005] [Schooneveld et al., 2008] ont soulevé très tôt, la coexistence de l'EHS avec d'autres intolérances telles que la sensibilité chimique multiple. Ces deux intolérances sont d'ailleurs regroupées sous le terme IEI et partagent des similitudes dans leurs symptomatologies.

Une étude plus récente corrobore cette association de l'EHS avec d'autres pathologies [Eltiti et al., 2007b]. En effet, en comparant un groupe EHS à un groupe témoin, cette équipe de chercheurs a décelé une fréquence de pathologies chroniques plus élevée dans le groupe EHS. Les dysfonctions identifiées comprenaient les : maladie chronique de type diabète, maladie du dos, de la moelle épinière ou des articulations, syndrome de fatigue chronique, ou troubles de la thyroïde. Selon une autre étude qui évaluait les paramètres cliniques de laboratoires chez les sujets EHS, des dysfonctions thyroïdiennes, du foie, et des processus d'inflammation chroniques ont été identifiées chez une proportion de participants auto-déclarant une EHS [Dahmen et al., 2009a].

Quelques études antérieures suggèrent que le profil psychologique des individus présentant des symptômes liés aux écrans, permettrait de les caractériser [Bergdahl, 1995]. D'abord, les symptômes retrouvés chez les travailleurs, sont associés à de faibles conditions psychosociales [Stenberg et al., 1995] ou à des facteurs de stress [Berg et al., 1998]. Ensuite, il a été reporté que les groupes EHS accusaient davantage de dépression, un plus grand nombre de syndromes médicalement inexplicables et un état de santé général moins bon que chez les contrôles [Rubin et al., 2008]. Cependant, dans cette même étude, l'utilisation du Questionnaire

de Santé Générale évaluant les troubles psychiatriques (GHQ-12) ne révèle pas plus de cas de troubles psychiatriques chez le groupes EHS (4 cas sur 21) que chez le groupe témoin (10 cas sur 17). Dans un projet de recherche pilote mené à Bâle, une évaluation des troubles liés à l'environnement a été réalisée sur 63 participants auto-déclarant une EHS. Cette étude, effectuée par des experts multidisciplinaires, a permis d'établir des diagnostics différentiels chez les sujets rapportant une EHS. Cette étude suggère qu'environ 50 % des symptômes reportés pourraient être attribués à des causes psychiatriques [Brand et al., 2009].

Par ailleurs, certains facteurs environnementaux sont également cités comme étant associés à l'EHS. Dans une étude comparant des sujets EHS à une cohorte épidémiologique, les auteurs rapportent que le groupe EHS présentait plus de troubles liés aux facteurs environnementaux (bruit du voisinage ou celui provenant des systèmes de ventilation ou encore des troubles liés à la faible température d'une chambre ...) [Röösli et al., 2004a]. Dans cette même étude, il existe une proportion plus importante d'individus sujets à des allergies dans le groupe EHS. Plus récemment, c'est à l'aide de questionnaires spécifiques, qu'une équipe de chercheurs a identifié l'association entre hypersensibilité électromagnétique et les intolérances au bruit et aux odeurs. Et ce, avec des scores d'intolérances beaucoup plus élevés chez les EHS [Nordin et al., 2014].

Parallèlement, quelques hypothèses citent l'exposition aux métaux lourds comme cofacteur de l'EHS. Une seule étude a évalué cette association et n'a pas montré de différences entre les taux de plomb, de mercure et de cadmium sérique chez 132 sujets auto-déclarant une EHS et 101 sujets témoins [Ghezel-Ahmadi et al., 2010].

2.4. Lien entre hypersensibilité électromagnétique et exposition aux ondes électromagnétiques

2.4.1. Les études de provocation

Les études observationnelles de type enquête épidémiologique permettent de générer des hypothèses et des indications concernant les populations EHS. Cependant, elles ne permettent pas d'étudier la relation entre les CEM et l'apparition des symptômes. Pour ce faire, des études de provocation ou exposition aux CEM en simple ou en double aveugle ont été menées depuis une trentaine d'années. Lors des expérimentations en aveugle, les participants sont à leur insu, exposés à un champ électromagnétique. Ce qui constitue une « exposition réelle, active » ou à un équipement factice. Dans ce second schéma, on parle d'exposition fictive notée « Sham ». En

théorie, cette exposition fictive ne devrait provoquer ni réaction ni symptôme. La plupart des études réalisées chez les sujets auto-déclarant une EHS se composait d'expositions à court terme aux CEM. Ces recherches explorent notamment : la détection des ondes électromagnétiques, la perception d'une exposition, la détection de changements physiologiques ou encore des effets sur les symptômes.

Les premières expérimentations étaient axées sur l'exposition des travailleurs aux écrans d'ordinateurs. Ces études évaluaient la présence de symptômes, la distinction entre exposition active et factice, ou les différences de perception avec ou sans filtre d'écran.

En 1980, six femmes se plaignaient de rash cutané du visage associé aux écrans d'ordinateur. Elles ont été incluses dans un protocole. Dans cette étude, les participantes ont été exposées à 6 heures d'écran d'ordinateur. A la fin de l'expérimentation, l'équipe de recherche n'observe pas de rash cutané et les paramètres de laboratoires étaient dans les limites normales [Nilsen, 1982a]. Par la suite, une dizaine de travaux a été menée sur les symptômes liés aux écrans d'ordinateurs. En 2000, une étude de provocation réalisée en double-aveugle, a impliqué 24 patients reportant une sensibilité à l'électricité. Ces volontaires ont été testés durant des sessions de 30 minutes sur leur perception du champ magnétique ou électrique et sur leur réponse au stress. Ensuite, ils ont été exposés à des écrans d'ordinateurs. Aucune différence significative des paramètres biologiques mesurés (hormones, cytokines) entre les groupes et entre les conditions réelles et factices [Lonne-Rahm et al., 2000] n'a été décelée.

A partir de 2005, une très grande partie des investigations a concerné les expositions aux signaux de type téléphone mobile ou station de base de téléphonie mobile. Dans ces études, aucun effet n'a été retrouvé sur le système auditif [Bamiou et al., 2008], sur le bien être ainsi que sur les mesures physiologiques [Elititi et al., 2007a] des sujets auto-déclarant une EHS.

Les paramètres physiologiques et cognitifs évalués pendant une exposition de 30 minutes à un signal de téléphonie mobile (GSM 900 MHz) ne sont pas modifiés. Rubin *et al.*, ont réalisé une expérimentation de 20 minutes en exposant 60 participants à un signal de téléphonie mobile de type GSM 900 MHz. Ce test n'influaient pas sur la sévérité des maux de tête chez les sujets [Rubin et al., 2006].

Dans la littérature, les expositions aux signaux de type champs magnétiques ne mettent pas en évidence la capacité des personnes reportant une EHS à différencier une stimulation magnétique réelle d'une simulation factice [Frick et al., 2005] [Landgrebe et al., 2008].

Globalement, les études indiquent l'absence d'association entre l'exposition à court terme aux CEM et l'apparition de symptômes. Deux revues regroupent les résultats de nombreuses études, et démontrent également l'absence de modifications physiologiques ou cognitifs après une exposition aux CEM chez les personnes se déclarant EHS [Rubin et al., 2005] [Rubin et al., 2011]. Une méta-analyse de résultats issus d'une dizaine d'études de provocation réalisées chez des sujets présentant une EHS ou non, a montré que dans les conditions expérimentales, les participants ne pouvaient pas détecter les CEM [Röösli, 2008].

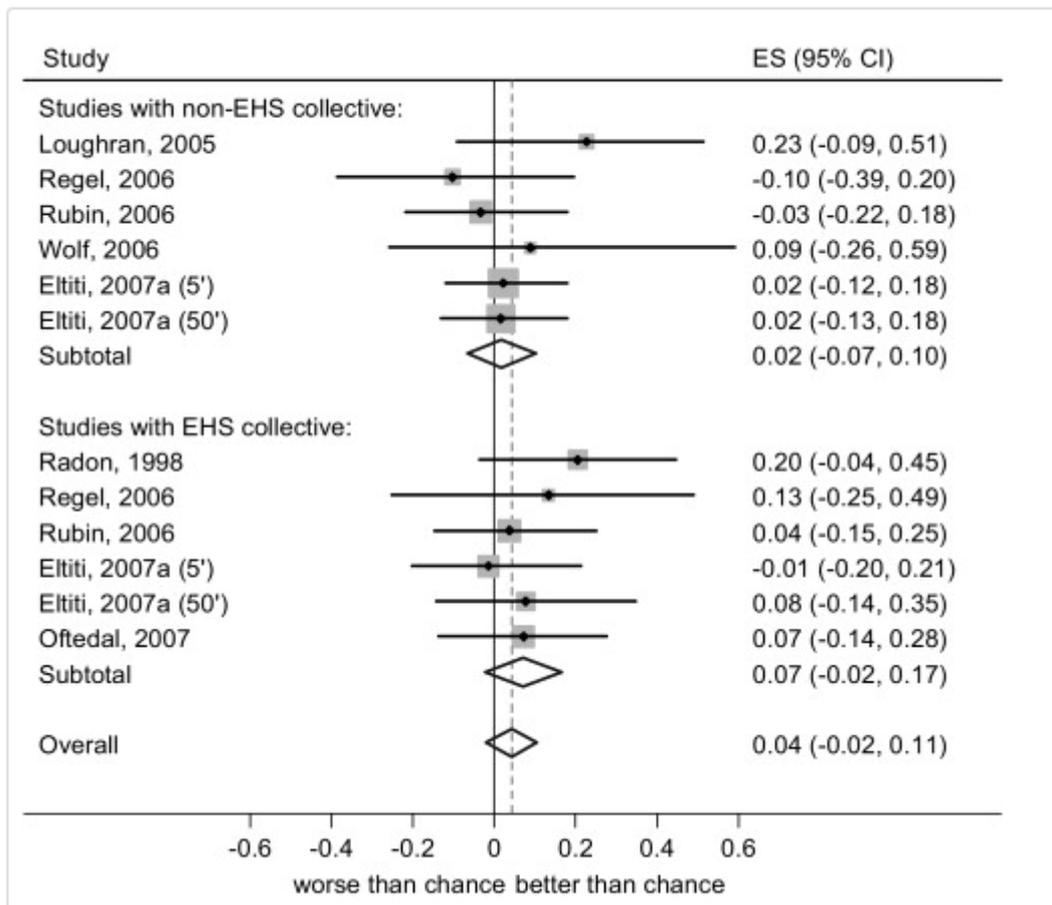


Figure 4. Représentation graphique des résultats des études de provocation. La taille de l'effet (Effect Size ; ES) fait référence à la différence relative entre les réponses attendues et observées. Les lignes continues horizontales représentent les 95% de l'intervalle de confiance de chaque étude et la taille des carrés est proportionnelle au poids des études individuelles dans l'estimation totale. La ligne continue verticale correspond aux réponses correctes attendues dues au hasard. La ligne en pointillés représente l'estimation globale de toutes les études. Les bords des losanges représentent les 95% intervalle de confiance des résultats totaux (sous totaux et totaux). Méta-analyse d'après [Röösli, 2008]

2.4.2. Effets physiologiques

A ce jour, la majorité des études expérimentales menées dans l'EHS étudiait les effets potentiels d'exposition aux signaux électromagnétiques sur plusieurs paramètres physiologiques. Parmi ces paramètres, on retrouve souvent la fréquence cardiaque, la pression artérielle ou la respiration. Quelques études ont également examiné l'activité électrodermale encore connue sous le terme de conductance cutanée.

En Suède, Lyskov *et al.* ont mené une étude chez 20 personnes auto-déclarées EHS en les comparant à un groupe contrôle constitué de 20 volontaires non sensibles [Lyskov et al., 2001b]. L'étude, dont la durée totale faisait 40 min, était organisée en exposition réelle ou factice et consistait en des cycles de 15 sec, on/off d'un champ magnétique de 60 Hz et de 10 μ T. Aucune différence n'est retrouvée entre les conditions réelle et fictive. Cependant des paramètres variaient statistiquement entre les deux groupes. Ces différences concernaient la fréquence cardiaque, la variabilité du rythme cardiaque et l'activité électrodermale.

L'équipe de Hietanen *et al.* ont mené une expérience avec soit une exposition réelle soit une exposition factice d'une durée de 30 min, à un téléphone émettant un signal GSM 900 MHz, et deux GSM à 900 MHz et 1800 Hz. Les expositions ont été suivies d'une surveillance physiologique [Hietanen et al., 2002]. Les auteurs ont observé une élévation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle en début d'expérimentation qu'ils associent au stress. Mais aucune différence entre exposition réelle et simulée n'a été observée.

Aussi, une autre équipe de recherche a effectué une exposition de la tête à un signal 900 Mhz émis par une antenne de station de base. Les chercheurs ne détectent aucun effet sur la fréquence cardiaque, la respiration, la vitesse de circulation locale ou l'activité électrodermale [Wilén et al., 2006].

En Angleterre, une étude a été menée chez 44 sujets déclarant une EHS et 114 sujets contrôles [Eltiti et al., 2007a]. Cette recherche s'est composée d'une première étude de provocation dite « ouverte » dans laquelle les participants étaient informés sur l'exposition. La seconde était réalisée en double aveugle. Les sujets étaient soumis à un signal mimant les stations de basse de type GSM et un signal UMTS. Ces périodes d'expositions réelles étaient comparées à une exposition factice. L'exposition, couplée à des tests cognitifs et à l'évaluation de la perception des ondes, durait 15 ou 20 min. Aucune différence entre les sessions réelles et

fictives n'a été retrouvée pour tous les paramètres physiologiques. Ceux-ci incluent les pressions artérielles, la fréquence cardiaque ou encore la conductance cutanée et les paramètres cognitifs.

Selon une étude plus récente, aucun effet sur les performances cognitives n'est constaté suite à une exposition à un signal de type antenne de station de base à plusieurs signaux (signaux GSM 900 MHz, GSM 1800 MHz, UMTS et une exposition fictive ou « Sham ») [Malek et al., 2015]

En 2011, une revue publiée par Rubin *et al.* résume les différentes études menées chez les personnes auto-déclarant une EHS exposées à différents signaux «électromagnétiques et leurs effets au niveaux physiologiques [Rubin et al., 2011]. Cinq études sur les 29 répertoriées, rapportent des effets significatifs. Cependant, la discussion persiste quant à la validité statistique (correction du facteur p) ou la répétabilité des résultats. D'une manière générale, l'auteur écarte l'implication des CEM dans la genèse des symptômes.

Néanmoins, il est important de signaler que quelques auteurs ont émis l'hypothèse d'une différence de base entre les personnes présentant une EHS et la population générale. En effet, Lyskov *et al.* évoquent un changement dans le niveau de base des caractéristiques du système nerveux autonome dans l'EHS. Une tendance à une hyper réactivité face à une stimulation chez les sujets auto-déclarés EHS traduirait ce changement [Lyskov et al., 2001a].

D'après les résultats issus d'une stimulation magnétique transcrâniale, Landgrebe *et al.* soulèvent la possibilité de présence d'anomalies cognitives chez les sujets EHS [Landgrebe et al., 2008]. Des résultats obtenus par l'équipe de Wilén suggèrent également la présence d'anomalie de la régulation du système nerveux autonome. Ces derniers décèlent une prédominance sympathique lors de la mesure de la variabilité du rythme cardiaque [Wilén et al., 2006].

En résumé, les études ne retrouvent aucun effet physiologique d'une exposition à court terme des CEM chez les personnes auto-déclarant une EHS. Néanmoins, peu d'études ont exploré l'effet d'une exposition aux nouveaux signaux (Wi-Fi), ni l'effet d'une exposition à des signaux multiples. De plus, aucune étude n'a pu confirmer ni contredire l'existence de différences au niveau du système nerveux sympathique entre EHS et non EHS.

2.4.3. Effets biologiques

Il existe très peu d'études qui ont évalué les modifications de marqueurs biologiques chez les sujets auto-déclarés EHS.

Une étude rapporte des différences de base significatives entre le groupe contrôle et le groupe EHS pour les enzymes hépatiques [Dahmen et al., 2009b]. Dans cette recherche, une grande proportion des participants auto-déclarant une EHS a un taux d'hormones TSH en dessous des valeurs de références. Enfin, au cours de cette expérimentation, aucune différence n'est liée à l'exposition au signal électromagnétique pour des marqueurs sanguins comme la créatinine, l'hémoglobine ou encore la protéine réactive C (CRP).

Chez 14 volontaires reportant une EHS, la quantification de l'activité de la cholinestérase en présence ou en absence de symptôme (fatigue) indique ni réduction de cette enzyme, ni d'anomalies lors des analyses sanguines de routine [Hillert et al., 2001].

Plus récemment, des auteurs ont suggéré un mécanisme commun entre la sensibilité chimique multiple et l'EHS. Ils ont également avancé de possibles marqueurs biologiques De Luca *et al.* suggèrent différents paramètres métaboliques sanguins associés à l'oxydoréduction et des marqueurs génétiques [De Luca et al., 2014]. Une équipe de chercheurs français a proposé des indicateurs de l'inflammation et d'oxydo-réduction ou encore des marqueurs d'ouverture de la barrière hémato-encéphalique comme marqueur commun aux deux IEI [Belpomme et al., 2015].

Pour récapituler, l'hypothèse de dysfonction biologique dans l'EHS n'est pas exclue par ces études. Ces dysfonctions toucheraient les fonctions endocriniennes, hépatique ou encore les systèmes inflammatoires et oxydo-réduction. Ces pistes sont donc des voies intéressantes d'études.

Ces différents aspects et l'existence de lacunes dans la connaissance de l'EHS soulignent l'utilité de marqueurs objectifs de type biologique ou physiologique. De tels marqueurs aideraient à la définition de ce syndrome. D'autant plus qu'il est nécessaire de trouver un mécanisme physiopathologique pouvant expliquer l'apparition des symptômes.

OBJECTIFS DE LA THESE

L'objectif global de cette thèse visait à apporter de nouvelles connaissances sur l'EHS, tant dans la compréhension du syndrome que dans la détermination de caractéristiques qui permettrait de mieux identifier certains de ses aspects.

Les objectifs spécifiques étaient :

- de connaître les caractéristiques associées aux symptômes reportés par les personnes déclarant une EHS, (telles que les sources électromagnétiques, les circonstances de survenue et d'apparition des symptômes),
- d'identifier d'éventuels marqueurs biologiques chez la population EHS indépendamment d'une exposition à des CEM (absence d'exposition intentionnelle à des champs électromagnétiques),
- de déterminer le fonctionnement de base de plusieurs systèmes : sommeil, système nerveux autonome endocrinien et immunitaire chez les EHS,
- de déterminer la relation entre les champs électromagnétiques et la survenue des symptômes chez les sujets auto-déclarés EHS : influence des CEM sur les marqueurs et sur le fonctionnement des systèmes nerveux autonome, endocrinien et immunitaire (exposition intentionnelle à des champs électromagnétiques).

CHAPITRE 3

BREF RAPPEL SUR CERTAINES
FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES ET
BIOCHIMIQUES ET RECHERCHE DES
MARQUEURS POTENTIELS

Les personnes auto-déclarant une hypersensibilité électromagnétique évoquent une multitude de symptômes dans leur vie quotidienne. Elles considèrent que l'exposition aux CEM déclenche ou exacerbe ces symptômes. Les types de manifestations comprennent entre autres les maux de tête, perturbations du sommeil ou encore étourdissements. Afin d'étoffer les connaissances nouvelles autour de cette intolérance, le projet de thèse s'est focalisé sur l'exploration de quatre fonctions physiologiques. Ce chapitre présente un bref aperçu des fonctions des marqueurs potentiels explorés au cours de ce travail de thèse.

Le dysfonctionnement du système nerveux autonome (SNA) est régulièrement soulevé dans la littérature consacrée à l'EHS. Le rôle du système nerveux autonome consiste à permettre la modulation de l'activité des organes comme le cœur ou les poumons ; le SNA répond continuellement aux stimuli externes et internes à l'aide de réflexes autonomes assurés par deux composantes antagonistes. La prédominance de l'un ou de l'autre de ses composantes entraînerait un déséquilibre.

Aussi, de nombreuses enquêtes rapportent des troubles du sommeil chez les sujets souffrant d'une EHS. Un des systèmes régulant le cycle sommeil éveil est le rythme circadien. De même, la mélatonine joue un rôle dans la propension au sommeil. Les perturbations du rythme circadien ou de la mélatonine influencent la qualité du sommeil.

Puis, l'hypersensibilité électromagnétique, associée à des « allergies environnementales » nécessite une approche du système immunitaire, très peu explorée dans cette condition. Véritable barrière physique et chimique de l'organisme, le système immunitaire agit par les cellules et ses effecteurs. Ces derniers sont repérés dans les tissus ou dans les liquides circulants. La synthèse excessive ou insuffisante de ces effecteurs refléterait une atteinte du système immunitaire.

Enfin, le système endocrinien, englobe plusieurs organes qui répondent à des fonctions diverses et variées. Certains symptômes reportés par les personnes hypersensibles aux CEM ressemblent aux signes évocateurs de désordres endocriniens. De tels déséquilibres entraîneraient une synthèse excessive d'hormones ou au contraire une synthèse insuffisante d'hormones. Les troubles du système endocrinien constituent une hypothèse possible de la physiopathologie de l'hypersensibilité électromagnétique.

3.1. Le système nerveux autonome (SNA)

Le système nerveux autonome représente la subdivision involontaire du système nerveux. Ce système se compose d'un système complexe de réseaux neuronaux dont le rôle principal est le maintien de l'homéostasie physiologique. Le SNA se divise typiquement en deux sous-systèmes :

- Le système sympathique (SNS) ou orthosympathique (dorso-lombaire) comportant des neurones pré et post ganglionnaires et qui permettent la circulation de la réponse sympathique. Les neurones pré ganglionnaires libèrent l'acétyl choline alors que les neurones post ganglionnaires délivrent la noradrénaline. La noradrénaline stimule plusieurs récepteurs situés au niveau des organes cibles. Ce système prépare l'organisme à l'activité. En réponse à un stress important, il orchestre la réaction de fuite ou de lutte. Au niveau cardiaque, la stimulation de récepteurs beta augmente la fréquence cardiaque, la vitesse de conduction...

- Le système parasympathique (SNP) (cranio-sacré) se compose de fibres post ganglionnaires plus petites. Le neuromédiateur est l'acétyl choline. Son activité amène un ralentissement général des fonctions de l'organisme.

Le SNA régule différentes fonctions telles que la respiration, la circulation, la digestion, l'élimination, la sécrétion de certaines glandes... Les deux sous-systèmes assurent des fonctions antagonistes ou opposées. La balance entre les deux systèmes maintient l'équilibre de nombreuses fonctions physiologiques.

3.1.1. Explorations du système nerveux autonome

De par la multitude d'organes innervés par le SNA (**Fig. 5**), il existe différents tests invasifs ou non. Ces évaluations permettent, de détecter en pratique clinique et devant des syndromes évocateurs, des dysfonctions du SNA appelées « dysautonomies ». Les dysautonomies peuvent se manifester par des perturbations du fonctionnement des sphincters, des troubles sexuels, des anomalies pupillaires ou encore des troubles du rythme cardiaque, une diminution de la sudation et des diarrhées. Les tests d'exploration du SNA comprennent : l'examen de la pupille, la mesure du débit salivaire, les tests pharmacologiques, les tests d'électrophysiologie ou encore le dosage des catécholamines (noradrénaline, adrénaline, ...). Parmi les méthodes les moins invasives : la détermination de la variabilité du rythme cardiaque permet d'explorer l'équilibre ortho-parasympathique du SNA au niveau cardiovasculaire. La

mesure de l'activité électrodermale et la quantification de l'alpha amylase salivaire permettent d'évaluer l'activité liée au SNS.

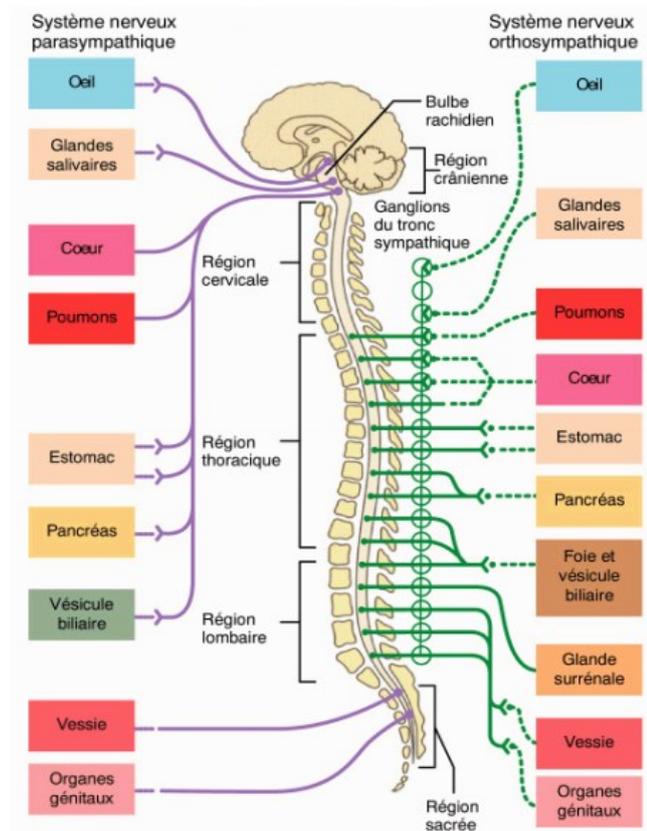


Figure 5. Manifestations du système nerveux autonome : organisation du système nerveux parasympathique et sympathique

3.1.1.1. La variabilité du rythme cardiaque (VRC)

Le cœur bat à un rythme régulier imposé par un pacemaker naturel : le nœud sinusal dont la fréquence est autour de 100 bpm (battements par minute). Tout comme la majorité des organes, le cœur est innervé par le système nerveux autonome. Il existe une modulation centrale du SNA médiée par les centres respiratoires et une modulation périphérique modulée par le système baroréflexe situés au niveau cardiaque : sinus carotidien et sinus aortique. Le SNA occupe une part importante dans la modulation de la fréquence cardiaque au niveau du nœud sinusal [Lahiri et al., 2008]. Ainsi, les variations du rythme s'expriment par les variations d'intervalle de temps séparant deux ondes P et par analogie deux ondes R de l'ECG.

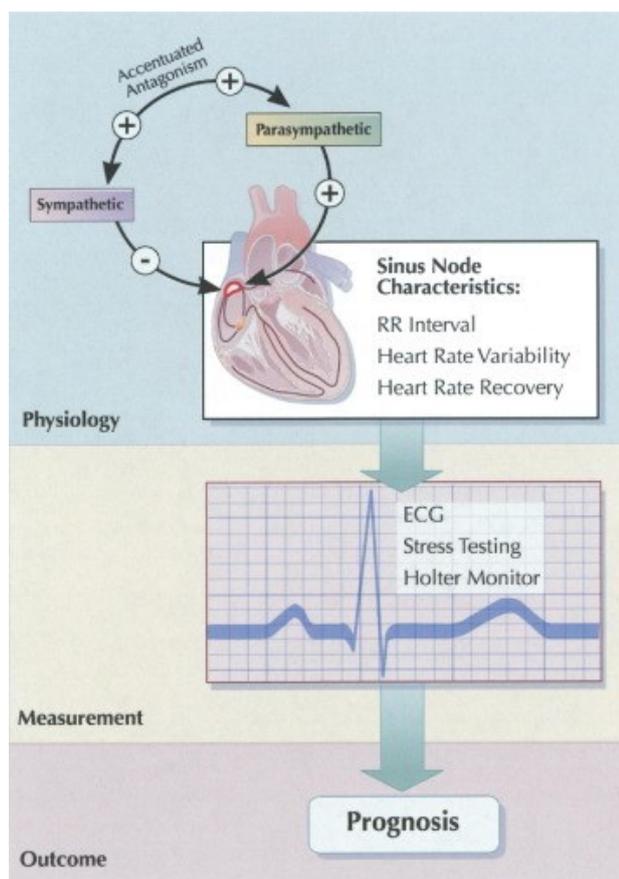


Figure 6. Le contrôle du nœud sinusal par le SNA, d'après [Lahiri et al., 2008]

Hales S. a proposé en 1733 le terme variabilité du rythme cardiaque ou VRC (Hales, 1733). L'activation parasympathique ralentit le rythme cardiaque alors que l'activation sympathique l'accélère (chronotrope positif). La modulation cardiovasculaire par le système parasympathique est très rapide avec un pic de 0,6 secondes. Or, la modulation sympathique nécessite un temps plus long avec un pic à 4 secondes. A cause de cette différence de délais des neurotransmetteurs, les composantes du SNA agissent à des zones de fréquence diverses : HF (haute fréquence) de 2 à 5 secondes pour le SNP et de 7 à 15 secondes BF (Basse fréquence) pour le système sympathique. En plus de ces variations rythmiques, la VRC subit des changements jour-nuit (variation circadienne sur plusieurs heures)

Il n'existe actuellement pas de méthode de référence pour la mesure de la VRC. Elle peut être calculée sur des périodes de courte durée (5 à 15 min), dans des conditions standardisées : test d'inclinaison (analyse du réflexe vagosympathique), stress psychologique [Kleiger et al., 2005] ou encore sur des périodes plus longues (>18 heures). Le protocole de mesure le plus utilisé est décrit par la Société européenne de Cardiologie [1996]. Cette méthode est répandue chez les sportifs et sert à évaluer leur état de forme cardiaque et les possibilités de récupération.

Elle est également recourue chez les nourrissons afin d'étudier l'association des perturbations du SNA avec les reflux gastro-œsophagiens.

L'analyse repose sur la mesure des intervalles R-R consécutifs du rythme cardiaque. Différents types d'analyses peuvent être réalisés selon des méthodes mises en place : analyses dans le domaine temporel, fréquentiel, géométrique et non linéaire. Des corrélations ont été établies entre les domaines temporels et les paramètres du domaine fréquentiel [Massin et al., 1999]. Le *chapitre Participants et Méthodes* détaillera les analyses appliquées à ce travail de thèse.

Outre les applications citées ci-dessus, la VRC représente un élément d'intérêt dans différents domaines. La VRC constituerait un élément prédictif de risque cardio-vasculaire et mortalité. De larges études ont été réalisées autour de l'infarctus du myocarde et l'insuffisance cardiaque. Dans certaines pathologies, on constate une diminution du tonus du SNP (exemple chez les patients urémiques) ou une baisse globale de la VRC (exemple dans la cardiomyopathie diabétique). La baisse de la VRC est associée à des symptômes comme la fatigue, les palpitations mais également à des troubles psychosomatiques. La VRC est relative à une résistance aux stressors physiques ou psychologiques. Une diminution de la VRC indique une régularité monotone de la fréquence cardiaque, c'est-à-dire une faible capacité du SNA à assurer la fonction régulatrice et l'homéostasie. Par exemple en cas de stress chronique, des valeurs faibles de VRC sont retrouvées.

Chez les sujets sains, il existe une variabilité de la VRC. De plus, elle dépend des facteurs physiologiques tels que l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC) et la mesure est fonction de la posture lors de sa mesure (debout, ou en position supinatrice). En position couchée, le SNP prédomine, alors que le SNS l'emporte en position debout.

Parmi les paramètres extraits de l'analyse du domaine fréquentiel de la VRC, le rapport des bandes BF/HF est utilisé pour indiquer l'équilibre global entre le SNS et le SNP [Pagani et al., 1984] [Malliani et al., 1991]. Cette utilisation est due au fait que les SNS et SNP agissent dans des zones de fréquence distinctes. Des valeurs élevées indiquent une dominance SNS et à l'opposé, des valeurs faibles une prédominance du SNP. Cependant, l'interprétation de ce ratio exige une certaine prudence car le SNS, le SNP et le baroréflexe influencent la bande BF; [Kingwell et al., 1994] [Billman, 2009].

3.1.1.2. L'activité électrodermale (AED)

L'activité électrodermale ou conductance cutanée fait référence à plusieurs appellations : réflexe cutané galvanique, réponse électrodermale (RED), réflexe psycho galvanique, réponse de la conductance cutanée, ou réponse sympathique de la peau. Ce paramètre est défini comme un changement des propriétés électriques de la peau ou conductance électrique. L'AED est liée à l'activité des glandes sudoripares, qui sont elles-mêmes sous le contrôle du système nerveux sympathique. En effet, la peau ne possède pas d'innervations parasympathiques mais elle est exclusivement innervée par le système sympathique.

Le potentiel cutané correspond à l'activité électrique propre de la peau, en dehors d'un courant électrique externe. Il figure parmi les phénomènes à l'origine de l'AED. Lorsqu'un courant électrique est appliqué en continu à tension constante à la surface de la peau, on parle de mesure exosomatique appelée *conductance cutanée* ; ou *admittance* dans le cas de courant alternatif à voltage constant. Dans le cas d'un courant continu à courant constant : *résistance cutanée* ou encore d'*impédance* cutanée lorsqu'on applique un courant alternatif avec un courant constant. La mesure la plus utilisée de l'AED est celle de la conductance cutanée.

Le phénomène électrodermal est sous l'influence du système nerveux central impliqué dans la stimulation sympathique de la sécrétion sudorale. Plusieurs régions subcorticales et corticales contribuent également à l'activité électrodermale et forment un système complexe [Critchley, 2002] [Boucsein, 2012]. A ce titre, il est connu que l'hypothalamus, contrôlant la thermorégulation, est une des nombreuses structures jouant un rôle dans la genèse de l'AED. C'est donc une mesure permettant d'évaluer les changements dans l'activité sympathique. Mais elle est également liée aux émotions, à la cognition et à l'attention. Ce paramètre est étudié dans différents domaines à cause des multiples régions impliquées dans la genèse de l'AED. L'on peut citer le sommeil, les états émotionnels, le stress ou encore la psychologie ou l'étude de certaines pathologies. Depuis les années 1900, elle est explorée dans de nombreuses études psychophysologiques.

La conductance cutanée mesure l'activité électrodermale. Elle est constituée d'une composante tonique et d'une composante phasique correspondant à des variations différentes [Boucsein, 2012]. La composante tonique, de variation lente, correspond au *niveau de conductance cutanée moyen* qui est l'activité liée à l'excitation globale de l'individu. La seconde

composante, de variation rapide ou *activité phasique*, est générée en réaction à un stimulus ou réponse électrodermale (RED).

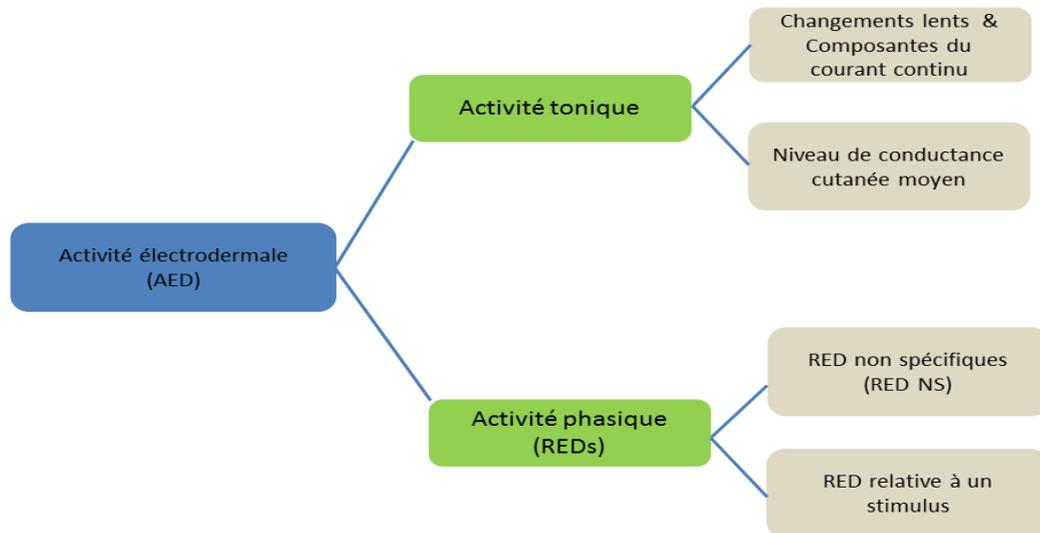


Figure 7 : Composantes de l'activité électrodermale (AED)

Lors d'une RED, la conductance cutanée augmente durant un court instant, puis retourne à son niveau tonique de base. La RED correspond à une activité sensible aux activations sympathiques, aux changements environnementaux, au contrôle du système nerveux central, aux processus mentaux et à la charge mentale. La stimulation sonore, électrique ou physique permet d'obtenir les RED spécifiques.

La composante phasique est également constituée de RED non spécifiques ou réponses non spécifiques ou RED-NS non associées à des stimuli. On peut extraire des mesures d'amplitude des réponses, de latence, du temps de montée du pic, du temps de récupération après le pic... à partir des RED (**Fig. 7**).

Plusieurs auteurs estiment que la conductance cutanée moyenne et le nombre de RED non spécifiques constituent les paramètres autonomiques de la conductance cutanée. Cependant, des algorithmes performants d'analyse du signal électrodermal ont été développés ces dernières années. Ces méthodes d'analyse permettent une identification des paramètres liées à la RED, l'extraction des activités toniques et phasiques, et une analyse automatisée et standardisée des paramètres des REDs [Benedek and Kaernbach, 2010] [Bach et al., 2009] [Bach et al., 2010].

Une analyse plus approfondie de ces paramètres comme potentiels marqueurs du SNA devient alors possible.

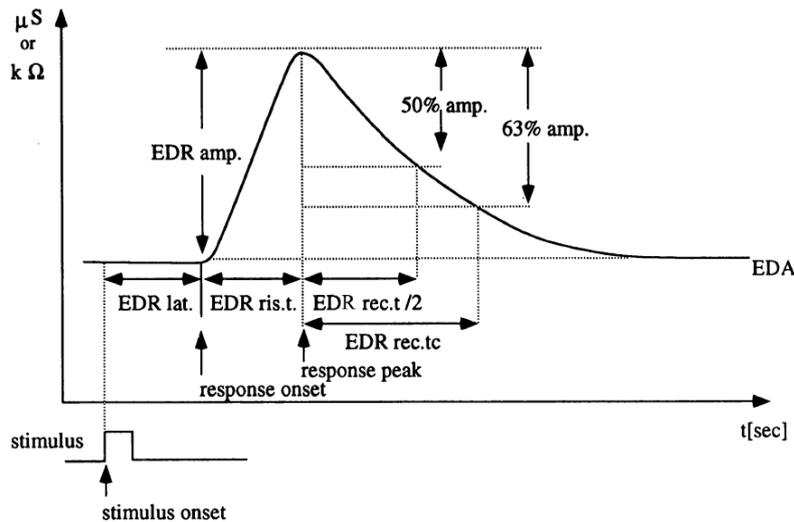


Figure 8. Forme typique d'une Réponse Electrodermale ou RED (EDR) suite à une stimulation. D'après Boucsein, *Electrodermal activity*, 2^{nde} édition, 2012 ;

EDR amp : amplitude ; *EDR lat.* : latence ; *EDR ris.t.* : temps de montée ; *EDR rec. t/2* : temps de demi-récupération

En termes de réponse à des stimuli, il existe une variation des réactivités individuelles avec une proportion de non-répondants/ hypo-répondants de 10 % dans la population générale. Chez des groupes pathologiques, cette proportion atteint plus de 25 %. Les anomalies cardiovasculaires peuvent également induire des modifications de l'AED. L'influence des facteurs externes de mesures (température, humidité, bruit...) est bien existante ou considérable, mais l'influence de certains facteurs physiologiques comme l'âge et le genre n'est pas établi malgré de nombreuses études. En étudiant les différences individuelles dans la réactivité du SNA, Mundy-Castle and McKiever (1953) ont reporté que certains groupes ont un taux élevé de RED-NS au repos, et une grande fréquence de RED en réponse à des stimuli sonore. Lacey et Lacey ont ensuite introduit le terme « labile » pour ces individus et le terme « stables » pour les individus présentant peu de RED-NS ou s'habituant rapidement aux stimulations répétées [Nater et al., 2007].

3.1.1.3. L'alpha amylase salivaire (sAA) : un marqueur potentiel de l'activité du système nerveux sympathique

Depuis de nombreuses années, la noradrénaline et l'adrénaline ont été utilisés comme les bio-marqueurs du SNA. Cependant, ces paramètres requièrent un prélèvement sanguin qui reste un examen invasif. D'où l'utilité des marqueurs salivaires du SNA. De nombreux chercheurs se servent de la sAA comme marqueur valide et fiable du SNA [Nater and Rohleder, 2009].

L'alpha amylase (α -amylase) désigne une enzyme digestive hydrolysant les macromolécules (α -amylase pancréatique) mais qui est également synthétisée par les cellules acineuses de la glande salivaire (α -amylase salivaire). Sa synthèse se fait en réponse à des stimulations bêta-adrénergiques. Etant donné que l'innervation sympathique contrôle principalement la sAA, cette dernière a été proposée comme marqueur de l'activité du système nerveux sympathique. La production de la sAA est sous le contrôle de l'axe sympatho-adréno-médullaire ou SAM. Cet axe est constitué d'efférences sympathiques et de la glande surrénale. Sa synthèse suit un profil diurnal : elle connaît une diminution, une heure après le réveil et une augmentation constante durant le reste de la journée. On note par ailleurs un pic en fin d'après-midi ou le soir [Nater et al., 2007].

Le système adréno-médullaire (SAM) constitue, avec l'axe hypothalamo-pituitaire-adrénocortical (HPA) les principaux éléments régulateurs de la réponse au stress [Herman and Cullinan, 1997] [TASKER and HERMAN, 2011]. Il semblerait que les réponses des deux systèmes diffèrent selon le stressor ou le sexe (Van STegeren, 2008 ; Rohleder, 2004). Plusieurs études démontrent que la sAA augmente en réponse à un stress psychologique induit par différentes procédures : Trier social stress test ou TSST, vidéo stressante, pré-examen ou encore lié à un environnement stressant [Nater et al., 2005] lorsque le SNS est activé. La sAA est sensible au stress physique induit par l'activité physique. Chez des patients souffrant de douleur chronique, la sAA est corrélée à l'échelle de douleur [Shirasaki et al., 2007]. Des études suggèrent que le SAM constitue la réponse neuronale au stress. Elle est plus sensible aux éléments stressors inférant la douleur tels que les stimulations électriques. Tandis que l'axe HPA constitue quant à lui, la réponse hormonale.

Très peu d'études ont été menées pour déceler les associations entre sAA et le stress chronique, bien que des corrélations chez les sujets sains ou chez des enfants existent. Dans une publication récente, la sAA a été corrélée à la perception de la douleur liée à la chaleur [Wittwer

et al., 2016]. Dans cette étude, en fonction de l'origine de la douleur, le rôle exact de la sAA demeure encore méconnu.

La sAA figure parmi les paramètres de santé buccale évalués pour les maladies buccales ou dentaires. Une altération de la sAA est notée dans les troubles somatiques. On constate que dans la maladie de Parkinson, le taux de sAA est plus élevé, et plus grande est la concentration en électrolytes [Tumilasci et al., 2006]. Les facteurs comme la cigarette, l'alcool, la médication, la caféine, ou la pratique de l'exercice influencent les niveaux de sAA de base et les réponses induites par le stress [Rohleder and Nater, 2009].

3.1.2. Etudes du SNA et hypersensibilité électromagnétique

Le SNA compte parmi les systèmes sur lesquels la recherche sur l'EHS est la plus fournie.

En 2001, une étude réalisée chez des patients se plaignant de symptômes neurasthéniques ou cutanés, a montré un temps de déclenchement, des amplitudes plus élevées, et une asymétrie des réponses sympathiques [Lyskov et al., 2001a] chez ces participants EHS.

Une recherche montre un possible déséquilibre du SNA en faveur d'une prédominance du SNS et une modification du rythme circadien de la VRC chez les EHS [Sandström et al., 2003]. Chez un groupe EHS, la CC (conductance cutanée) était significativement plus élevée que celle des témoins, indépendamment de l'exposition aux CEM [Eltiti et al., 2007a]. Cependant, ces études n'ont pas été approfondies malgré quelques tentatives [Lyskov et al., 2001a].

En évaluant les effets des RF sur une population reportant des symptômes liés au téléphone mobile, Wilén et ses collègues ont trouvé une élévation du rapport BF/HF [Wilén et al., 2006].

Concernant l'effet des CEM sur le SNA chez des personnes s'auto-déclarant EHS, la revue réalisée en 2011 par Rubin *et al.* en a fait un état des lieux. Ces études ont observé l'effet de l'exposition aux CEM. Cette méta analyse montre que, pour la majorité des études, l'exposition n'avait aucun effet sur : la pression artérielle, la VRC, la conductance cutanée, l'index pupillaire ni sur la température cutanée [Rubin et al., 2011]. Parmi les études incluses dans cette revue, une autre révèle une altération de l'électroencéphalogramme (EEG) de sommeil après une exposition. Une altération qui touche aussi bien les sujets présentant des symptômes liés au téléphone mobile que les témoins [Lowden et al., 2011]. De même un mouvement

d'éviction de la source EM durant le sommeil dans un groupe EHS est reporté (Mueller and Schierz, 2004).

Chez le sujet sain, la plupart des études réalisées pour évaluer les fonctions du SNA ne trouve aucune différence entre les conditions d'exposition à court terme aux CEM et plusieurs fonctions physiologiques tels que la variabilité du rythme cardiaque, la pression artérielle ou la fréquence respiratoire [Augner et al., 2012]. Pour la conductance cutanée, Esen et Esen ont montré que l'utilisation d'un téléphone mobile induisait une augmentation de la latence de la RED de 200 ms [Esen and Esen, 2006].

3.2. Sommeil et rythme circadien

3.2.1. Structure du sommeil

Le sommeil est défini comme un état physiologique, périodique, et caractérisé par la dissolution de la conscience, la résolution musculaire et le ralentissement des fonctions végétatives [Bessou, 1978]. Chez l'adulte sain, la durée moyenne du sommeil est d'environ 7 heures [Weeks et al., 2010]. Mais les études épidémiologiques rapportent un raccourcissement d'environ 1 heure entre 1959 et 1992 avec une proportion plus importante d'individus ayant eu un sommeil de durée inférieure à 6 heures. D'après la Fondation Nationale Américaine du sommeil, la durée de sommeil a diminué d'approximativement de deux heures par nuit depuis le 19^{ème} siècle [National Sleep Foundation, 2005].

L'étude du sommeil a progressivement gagné du terrain dans l'analyse des effets potentiels des CEM. Les troubles du sommeil sont les plus évoqués chez les riverains de base et les personnes présentant une EHS [Augner and Hacker, 2009] [Rösli et al., 2004a]. Le comportement du sommeil normal se répète à intervalles réguliers au cours de la vie mais également dans les différentes phases qui la composent. Chez un individu normal, le sommeil est un processus caractérisé par des stades et des cycles. Les stades correspondent au niveau de profondeur du sommeil. Et les cycles représentent les enchaînements plus ou moins réguliers des stades.

Loomis a décrit le sommeil dans ses premières études, vers la moitié des années 30 puis dans les années 50. Aserinsky et Kleitman ont identifié les mouvements rapides oculaires ou Rapid Eye Movement : REM sleep [Aserinsky and Kleitman, 1955].

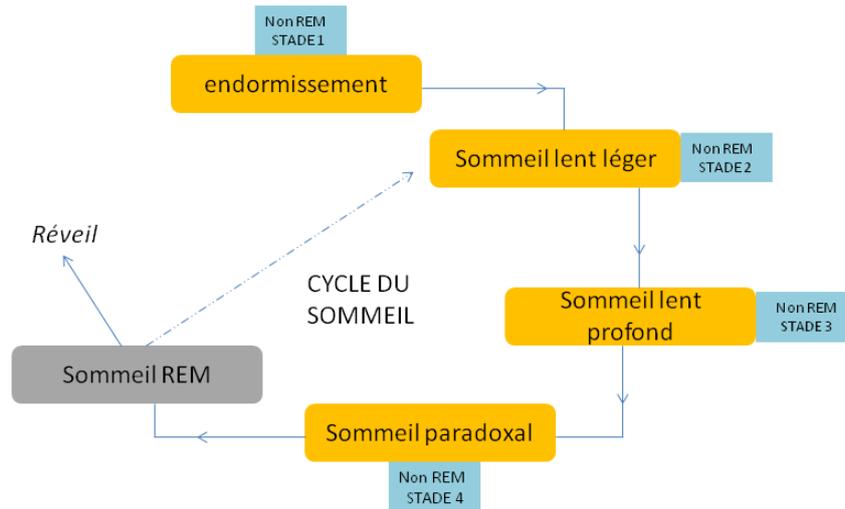


Figure 9. Cycle du sommeil et différents stades (durée d'un cycle : 90-110 minutes) ; REM-Sleep : Rapid Eye Movement Sleep, Non-REM Sleep : Non Rapid Eye Movement Sleep

Chez l'homme, le sommeil normal est généralement divisé en **2 phases** : sommeil sans mouvement rapide des yeux ou « non rapid eye- movement sleep » ou NREM et le sommeil avec mouvement rapide des yeux ou « rapid eye movement sleep » ou REM. Le sommeil NREM est quant à lui divisé en 4 stades correspondant à une profondeur accrue du sommeil. La nuit de sommeil comprend 3 à 5 cycles successifs (**Fig. 9**).

3.2.2. Le rythme circadien

Le rythme circadien est un processus physiologique défini comme une suite de variations physiologiques. Celle-ci détermine en fonction du temps, des oscillations de forme reproductible sur une durée de 24 heures environ. Il s'agit donc d'un phénomène périodique et prévisible. Plusieurs rythmes circadiens ont été observés chez l'homme comme par exemple l'alternance du cycle veille/sommeil, les taux plasmatiques ou salivaires d'hormones, la variation de la température corporelle, etc.

Une horloge biologique interne, localisée dans les noyaux supra chiasmatiques de l'hypothalamus et via les cellules ganglionnaires, génèrent cette rythmicité circadienne. Les rythmes circadiens ont donc une origine endogène (génétique) d'où la persistance de ces rythmes (en libre cours*) en dehors de tout stimuli externes. Outre ce facteur endogène, il existe d'autres facteurs exogènes qui ne créent pas les rythmes mais qui ne font que les moduler ou les ajuster selon la période. Ils sont appelés synchroniseurs, ou agents entraînants, ou agents donneurs de temps. Ils peuvent être de nature socio-écologique. Ils sont représentés par les alternances

lumière-obscurité et repos-activité et les facteurs sociaux tels que les horaires des repas. Ainsi, l'horloge synchronisée permet à l'organisme d'être en phase et de vivre en harmonie avec son environnement. Pour la plupart des espèces animales et même végétales, l'alternance lumière-obscurité joue le rôle de synchroniseur prépondérant.

Cependant quand l'horloge biologique n'est plus en phase avec les signaux extérieurs majeurs, il en résulte une perturbation. D'où la désynchronisation du système circadien de l'organisme. En effet, les synchroniseurs sensés entrainés les rythmes circadiens sur 24 heures, ne jouent plus leur rôle. Il y a alors un décalage temporel du fonctionnement entre l'horloge interne et celui de l'horloge externe (notre montre). Cette désynchronisation s'accompagne de signes atypiques tels que fatigue persistante, troubles de l'humeur, troubles du sommeil pouvant amener à une insomnie chronique, troubles de l'appétit, diminution des performances et de la vigilance avec augmentation des risques d'accidents.

Dans le cas du sommeil, les processus de régulation sont représentés par une régulation circadienne, une régulation homéostatique (correspondant par exemple à une accumulation de dette de sommeil) et enfin une régulation ultradienne (alternance entre sommeil léger et profond). La désynchronisation ou défaut d'entraînement de l'horloge peut être retrouvé dans les troubles circadiens du sommeil comme le syndrome de retard ou d'avance de phase du sommeil.

3.2.3. Rôle de la mélatonine dans la propension du sommeil

La mélatonine ou (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) est une neurohormone. Elle est synthétisée chez l'homme à 98 % par la glande pinéale avec un pic vers 3 ou 4 h du matin. Identifiée par Aaron Lerner [Lerner et al., 1958], la mélatonine transforme les messages successifs de période lumineuse et de période d'obscurité de l'environnement en passant par la rétine et les noyaux supra chiasmatiques en messages chimiques. Sa synthèse se fait grâce à la sérotonine en réponse à l'absence de lumière. L'alternance lumière/obscurité régule hautement la synthèse de mélatonine. En effet, la suppression de la synthèse se retrouve après exposition à la lumière durant la nuit (**Fig.10**).

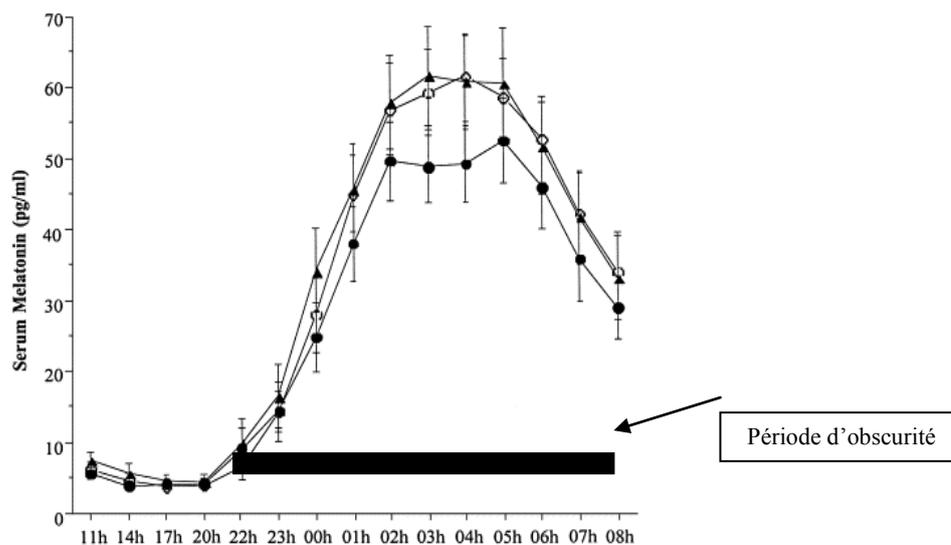


Figure 10. Profil plasmatique normal de la sécrétion de mélatonine et sa reproductibilité d'après [Selmaoui and Touitou, 2003]

Les concentrations de mélatonine varient en fonction de l'âge (Reiter et al., 1994; **Fig. 11**). La mélatonine présente une bonne reproductibilité chez un même sujet malgré l'hétérogénéité d'un individu à un autre (**Fig. 10**) [Selmaoui and Touitou, 2003]. Elle régule de nombreux paramètres tels que la température, le rythme cardiaque, le cortisol ou l'architecture du sommeil (**Fig. 12**). Cette neurohormone est aussi importante pour son activité de régulation de l'activité et l'expression d'agent anti oxydants et la production d'enzymes pro oxydantes [Hardeland et al., 2006] [Tan et al., 2007]. De ce fait, elle est considérée comme l'hormone centrale de régulation du rythme circadien.

La mélatonine est associée au sommeil et est communément appelée « hormone du sommeil ». La sécrétion nocturne de la mélatonine a conduit les premiers chercheurs à considérer la mélatonine comme un hypnotique naturel ou qui pourrait influencer l'architecture du sommeil. L'élévation de la mélatonine endogène permet de promouvoir la survenue du sommeil en ouvrant la porte du sommeil [Shochat et al., 1998]. Ainsi, des études démontrent que la mélatonine exogène administrée en cas de faibles niveaux de mélatonine endogène promeut le sommeil [Lavie, 1997] ; [Rajaratnam et al., 2004]. Les auteurs avancent que cette régulation du cycle veille-sommeil se fait par inhibition des systèmes d'éveil [Lavie, 1997]. Au-delà de cet effet sur la promotion du sommeil, les études indiquent également des effets sur la structure EEG du sommeil. Une méta-analyse démontre également le rôle bénéfique de la mélatonine exogène sur la latence d'apparition du sommeil, la durée et l'efficacité du sommeil [Brzezinski et al., 2005].

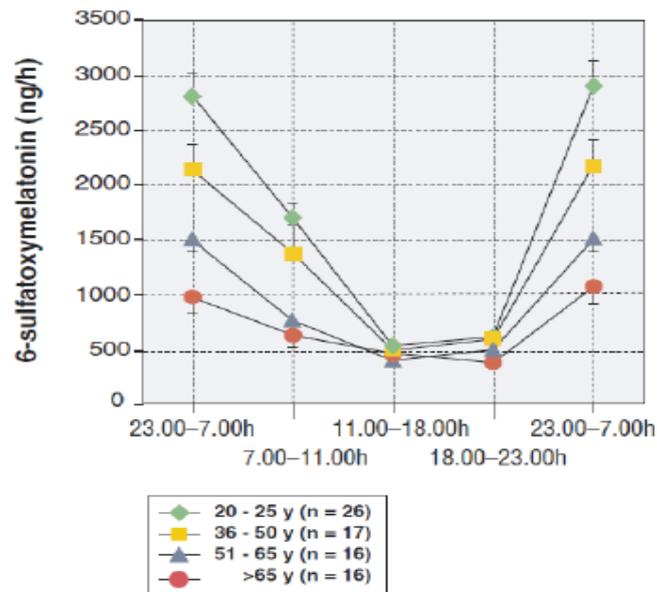


Figure 11. Données normatives de la mélatonine urinaire chez des sujets sains de 20 à 84 ans [Mahlberg et al., 2006]

Bien que l'intérêt thérapeutique de la mélatonine soit réel, le rôle joué par la mélatonine dans le sommeil n'est pas encore précisément identifié et reste incomplet [Claustrat et al., 1986]. En effet, une relation entre les pics ou les creux du profil plasmatique de mélatonine et les différents stades de sommeil n'a pu être clairement démontrée.

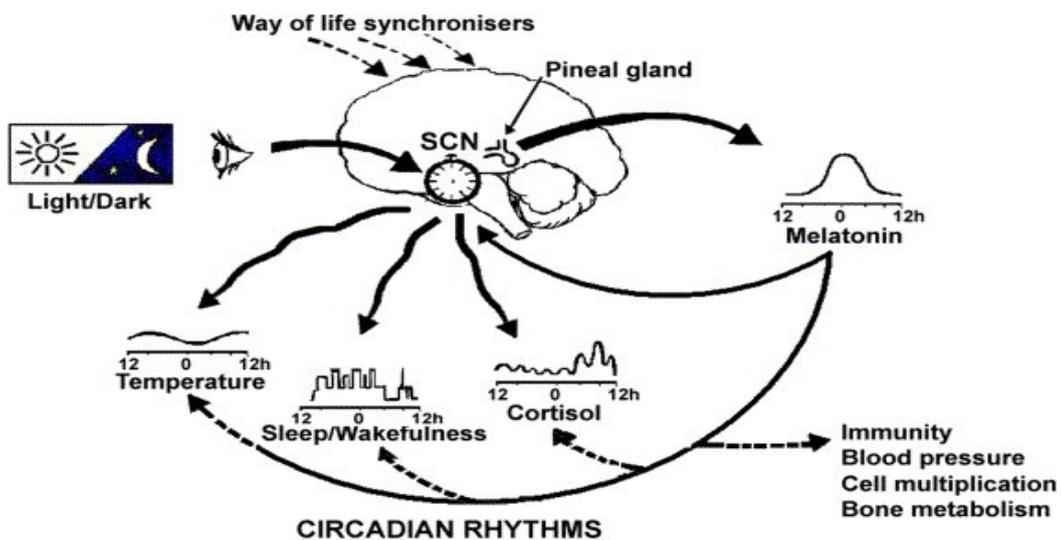


Figure 12. La mélatonine, un synchronisateur endogène. D'après Claustrat [2009]

3.2.4. Evaluation du sommeil

a. Evaluation subjective du sommeil

Plusieurs approches exploratoires du sommeil existent dont l'approche subjective à l'aide d'échelles et de questionnaire. Ces outils permettent d'apprécier l'origine et/ou l'importance des troubles du sommeil. Certains questionnaires aident à identifier les pathologies du sommeil tels que l'insomnie, l'hypersomnie, l'apnée du sommeil ou le syndrome des jambes sans repos...

Selon les objectifs des études ou les pathologies à identifier, il existe plusieurs questionnaires : Echelle de somnolence d'Epworth, Questionnaire de Vis-Morgen, Questionnaire de sommeil de Spiegel, l'index de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI). De même, parmi ces questionnaires, l'existence de questionnaires validés garantit une plus grande spécificité et une meilleure détection de pathologies.

b. Mesures d'évaluation objective du sommeil

-Mesure électro physiologiques :

Les approches objectives comprennent la réalisation de tests comme l'actigraphie, la polysomnographie qui, en regroupant différents signaux électro physiologiques, facilitent la détermination de l'architecture du sommeil.

-Tests au laboratoire

Ceux comme les tests de latence d'endormissement, ou le test de maintien d'Eveil permettent d'identifier des somnolences, ou l'efficacité de certains traitements.

3.2.5. Etude du sommeil dans l'hypersensibilité électromagnétique

Chez les personnes reportant une EHS, la plupart des questionnaires réalisés, rapporte que les troubles du sommeil sont les symptômes les plus fréquents [Frick et al., 2002]. D'autres enquêtes montrent que les perturbations du sommeil ont une prévalence élevée chez les sujets EHS par rapport aux non EHS [Schreier et al., 2006] [Hagström et al., 2013]. En effet, en comparaison aux non EHS, la présence d'un sommeil pathologique est plus importante chez les individus auto-déclarant une EHS [Röösli et al., 2004a] [Johansson et al., 2010].

Santini *et al.* ont rapporté que les plaintes de troubles du sommeil et les maux de tête sont plus conséquents chez des habitants à proximité d'antenne de téléphonie mobile en comparaison à des personnes non exposées [Santini et al., 2002]

Aucune étude n'a encore été menée sur l'analyse de la macro structure du sommeil chez EHS ou encore la quantification de la mélatonine.

Concernant les sujets non EHS, Danker-Hopfe et al. ont mené une étude clinique sur 30 sujets mâles Ils les ont exposés à un téléphone mobile de façon continue et suivant différentes conditions, pendant 8 heures. L'expérience a induit des changements pour 13 variables sur 177 caractérisant l'initiation et la maintenance du sommeil [Danker-Hopfe et al., 2016]. Ces auteurs en ont conclu une absence d'effet sur le sommeil.

Aucun effet n'est retrouvé sur la macrostructure du sommeil, mais une analyse de l'enregistrement électroencéphalogramme ou EEG révèle des augmentations de puissance dans la bande de fréquence des fuseaux de sommeil.

Des différences inter-individuelles sont également notées par une étude [Schmid et al., 2012].

Enfin, pour l'étude de la sécrétion de la mélatonine chez le sujet sain exposé aux champs électromagnétiques, celle-ci reste controversée [Karasek and Woldanska-Okonska, 2004].

3.3. Les systèmes : endocrinien, immunitaire et inflammatoire

Le système immunitaire humain fait partie d'un système de barrière défensive. Cette dernière protège l'homme de son environnement, des substances étrangères vivantes ou non, des agents infectieux ou de ses propres composantes altérées (cellules cancéreuses). De nombreuses cellules assurent la défense immunitaire. Elles constituent le système immunitaire et circulent principalement dans les deux grands systèmes de fluides corporels : le sang et la lymphe. Les défenses immunologiques non spécifiques protègent contre les substances étrangères sans avoir à les reconnaître spécifiquement. Ce type d'immunité met en jeu les cellules myéloïdes comme les monocytes ou les granulocytes. Ce système est composé des défenses de surface de l'organisme, la réponse à des atteintes traumatiques ou infectieuses « inflammation » et l'intervention de protéines antivirales appelées « interféron ». Les défenses spécifiques sont par la suite mises en

place à l'aide de lymphocytes. Ceux-ci s'activent et en réponse, des anticorps sont sécrétés. Les cellules composant le système immunitaire libèrent des éléments protéiques ou messagers protéiques. Ces messagers régulent la division de la cellule hôte et interviennent dans les réponses immunitaires spécifiques et non spécifiques. Ils constituent les cytokines. La perturbation de la régulation du système immunitaire induit parfois une augmentation de certains effecteurs hypo réponse ou au contraire une hyperréactivité. La quantification de certains composants dans divers liquides circulants (sang, lymphe, sueur, salive...) facilite ainsi le diagnostic de certaines maladies.

Le système endocrinien est composé de différentes glandes endocrines dont le rôle est de contrôler les fonctions de l'organisme par l'intermédiaire de substances chimiques nommées « hormones ». Ces dernières ainsi synthétisées sont classées en quatre classes chimiques : amines, peptides, protéines et les stéroïdes. Les hormones interviennent dans de différentes fonctions telles que la reproduction, la régulation de la pression artérielle, la croissance, ou encore les fonctions métaboliques. Elles incluent : les hormones de la fonction thyroïdienne ; les hormones ovariennes, les hormones testiculaires, l'hormone pituitaire, les hormones de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénale, l'hormone circadienne. Ces messagers effectuent leur fonction en circulant par voie sanguine. De même, il existe des hormones que l'on peut quantifier dans d'autres fluides comme la salive et les urines. En pratique clinique et en recherche, ces glandes endocrines sont utilisées par exemple pour le diagnostic d'une maladie ou de son évolution, ou pour l'évaluation de l'efficacité de traitements...

3.3.1. Choix des marqueurs pour les systèmes : endocrinien, immunitaire et inflammatoire

Compte tenu des moyens et des limitations techniques d'une part, et afin d'éviter des prélèvements invasifs d'autre part, notre protocole expérimental d'étude est conçu pour des prélèvements urinaires et salivaires. Il existe de nombreux biomarqueurs quantifiables dans ces deux matrices biologiques. Selon la pertinence et la représentativité du niveau circulant, et la fonction à explorer, plusieurs biomarqueurs potentiels ont été étudiés. A ce jour, aucun de ces marqueurs n'a été quantifié chez le sujet rapportant une EHS.

▪ **L'immunoglobuline A (IgA)**

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines produites par les plasmocytes suite à un immunogène. La sous classe des sIgA est la plus représentée dans les sécrétions mucosales des larmes, les glandes salivaires, glandes mammaires, du système respiratoire, du tractus génito-urinaire et le tractus gastro-intestinal. Sa production se fait dans les Lymphocytes B adjacent les cellules mucosales. Sa production suit un rythme diurnal avec des niveaux élevés le matin jusqu'au niveau plus faible en soirée [Li and Gleeson, 2004].

Des niveaux faibles d'IgA ont été potentiellement identifiés comme étant un facteur de risque d'infection du tractus respiratoire supérieur, de même qu'un risque accru de maladies périodontales ou de caries [Russell et al., 1992]. Quelques études rapportent que la concentration d'IgA en fait un indicateur de stress psychologique [Otsuki et al., 2004] [Tsujita and Morimoto, 1999].

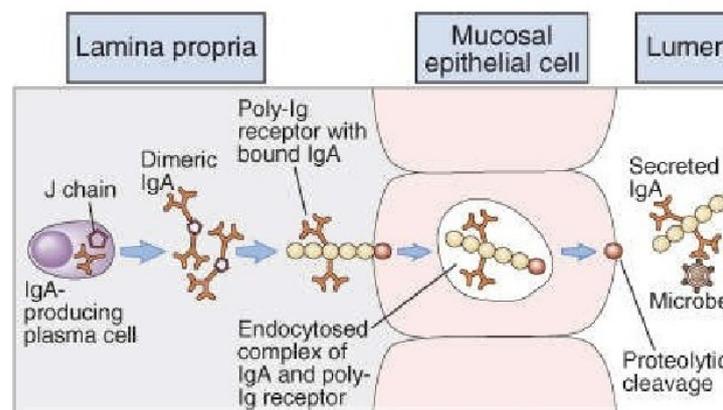


Figure 13. Formation de l'IgA sécrétoire Elsevier Ltd, Abbas & Lichtman : Basic Immunology 2E [www.studentcolsult.com]

Des études réalisées chez le rat montrent que la synthèse d'IgA peut être augmentée aussi bien par le système parasympathique que sympathique. La production d'adrénaline augmente le transport de l'IgA vers la salive [Carpenter et al., 2000] [Carpenter et al., 2004]. Enfin, sa production est affectée par le taux de production, de salive avec une diminution lorsque le taux de salive augmente.

▪ **La néoptérine : marqueur d'activation monocytaire**

La [D-erythro-6-(1',2',3'-trihydroxypropyl)pterin] ou néoptérine est produite par les monocyte macrophage suite à une stimulation par interférons (**Fig. 14**). Sa concentration

mesurée dans les urines ou dans le sang reflète l'activation de l'immunité cellulaire [Hoffmann et al., 2003].

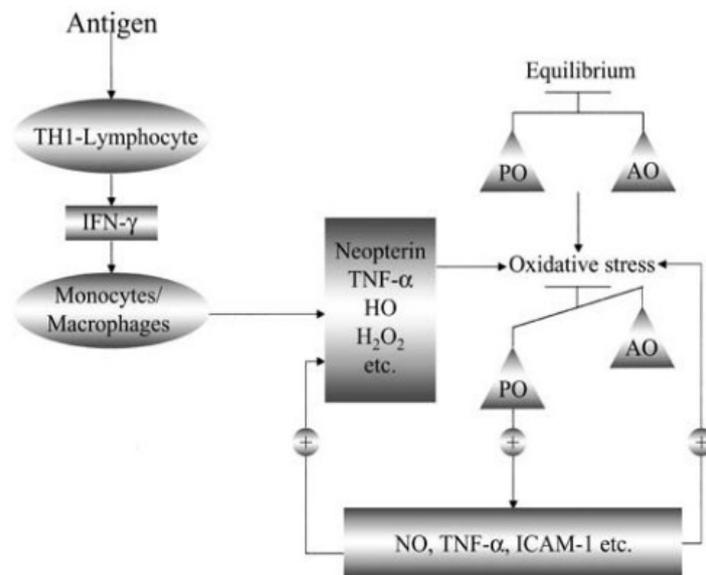


Figure 14. Mode d'action de la néoptérine avec le système immunitaire, Abréviations : Lymphocyte TH1 Lymphocyte T helper 1 ; IFN interféron ; PO pro-oxyant ; AO Anti-Oxydant ; NO : Oxyde nitrique ; TNF-alpha Tumor Necrosis factor-alpha, ICAM-1 InterCellular Adhesion Molecule-1

Les études récentes montrent que l'élévation de la néoptérine salivaire et urinaire servait de marqueur diagnostique ou pronostic dans différentes conditions physiques. La néoptérine sérique est associée à des pathologies liées à des activations immunitaires. On peut citer l'anémie, la perte de poids la cachexie dans les tumeurs malignes ou les maladies chroniques [Murr et al., 2002]. Dans certaines études, la néoptérine est corrélée à l'âge et l'hémoglobine [Lhee et al., 2006]. Dans certaines pathologies cardiovasculaires et neurologiques, la synthèse de néoptérine est augmentée [Murr et al., 2002].

▪ C-Reactive Protein ou CRP

La C-Reactive Protein est une protéine de phase aigüe produite dans le foie et dans les tissus adipeux. La CRP sérique est connue comme étant un biomarqueur précoce d'inflammation. Elle est utilisée depuis 1977 dans le diagnostic et le pronostic d'évolution d'infections. La CRP salivaire est plus élevée chez les enfants souffrant d'asthme allergique ou encore chez des animaux présentant des infections virales respiratoires. Bien que le lien entre la CRP salivaire et sérique ne soit pas encore bien déterminé, des recherches sont en cours pour

l'utilisation de la salive comme marqueur de suivi d'infections situées en dehors de la sphère buccale [D'Aiuto et al., 2004] [Gómez-Laguna et al., 2010].

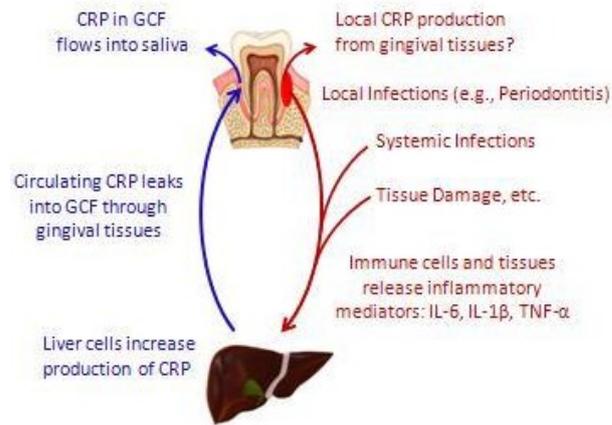


Figure 15. Mécanismes possibles de production de CRP dans la salive, GCF : fluide gingival [www.salimetrics.com]

▪ **Le cortisol : marqueur du rythme circadien et axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien**

Le cortisol ou hydrocortisone, encore appelé composé F, désigne une hormone stéroïde de type glucocorticoïde produite par le cortex surrénalien. Sa production dépend de l'hormone adrénocorticotropine ou ACTH. Le cortisol intervient dans la régulation de plusieurs fonctions comme le maintien de la pression artérielle, les fonctions anti inflammatoires et diminue la réponse immunitaire, la néoglucogenèse...

Sa synthèse suit un rythme circadien avec un pic en début de matinée puis un niveau le plus faible durant la nuit. Le cortisol est produit en réponse rapide à un stress indépendamment du rythme circadien. De nombreuses études rapportent des excellentes corrélations entre le cortisol salivaire et le cortisol sérique. Le cortisol salivaire représente le cortisol libre non lié aux protéines de transport, contrairement au cortisol sanguin (cortisol total). Cette hormone salivaire correspond donc au cortisol biologiquement actif.

Le cortisol fait également partie des hormones qui répondent au stress appartenant à l'axe hypothalamo-pituitaire-adrénal (HPA). En effet, suite à la perception d'un agent stressant, l'hypothalamus envoie des messagers (Cortisol Releasing Hormon ou CRH) à la glande pituitaire. De cette dernière, un second messager, l'ACTH est synthétisé pour atteindre les récepteurs de la glande surrénale. La glande surrénale, sous stimulation de l'ACTH, secrète du

cortisol (**Fig. 16**) [Kirschbaum and Hellhammer, 1989] [Kirschbaum and Hellhammer, 1994]. A titre d'exemple, on décèle un excès de cortisol dans certaines pathologies telles que le syndrome de Cushing, l'obésité, le diabète et l'hypertension artérielle.

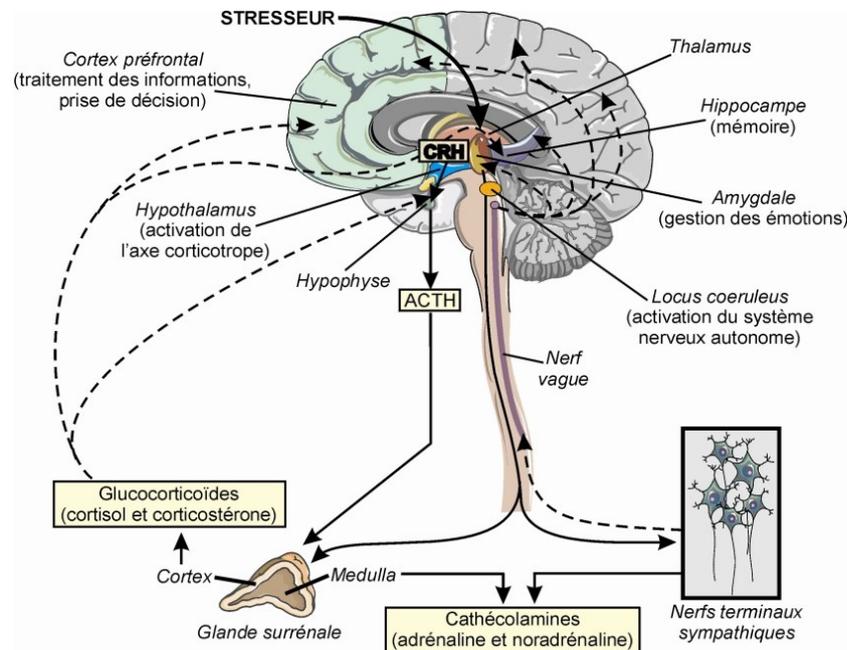


Figure 16. Stimulation de l'axe hypothalamo-pituitaire-adrénal (HPA) suite à un élément stressant [www.ipubli.inserm.fr] ; Abréviations : ACTH : adrénocortico releasing hormone ; CRH : cortico-releasing hormone ;

3.3.2. Les systèmes endocrinien, immunitaire, inflammatoire dans l'hypersensibilité électromagnétique

Chez les sujets auto-déclarant une EHS, seule une étude montre qu'un certain nombre de participants a un taux d'hormones pituitaires (TSH) en dessous des valeurs de référence [Dahmen et al., 2009b] et en dehors de toute exposition aux CEM. Il n'existe actuellement aucune étude expérimentale ou caractéristique évaluant les paramètres biologiques immunitaires et endocriniens chez les EHS.

Glande sécrétrice	Hormone étudiée	Etude/ effets retrouvés
Hypothalamus	Hormones RH : GHRH, CRH, TRH, GnRH, Hormones inhibitrices: Somatostatine, dopamine, vasopressine, ocytocine	Aucune étude
Glande thyroïde	T3, T4 et calcitonine	[Mortavazi et al., 2009] [Selmaoui et al., 1997]
Glande surrénales	Cortisol, aldostérone, androgène, adrénaline, noradrénaline	Aucun effet [Radon et al., 2001] [Selmaoui et al., 1997]
Ovaires	Œstrogène, progestérone	Oestradiol diminué [Woldanska-Okonska et al., 2004]
Glande pituitaire	GH, prolactine, ACTH, MSH, TSH, FSH et LH	Prolactine : Aucun effet [Kurokawa et al., 2003] Diminution [Woldanska-Okonska et al., 2004]
Glandes parathyroïdes	Hormones parathyroïdiennes	Aucune étude
Pancréas	Insuline, glucagon, somatostatine	Aucune étude
Testicules	Testostérone	Aucun effet [Møllerløgken et al., 2012]
Glande pinéale	Mélatonine	Aucun effet (Schiffman et al., 1994) [Selmaoui et al., 1996] Diminution [Karasek et al., 1998]

Tableau 2. *Quelques études des effets des CEM sur le système endocrinien chez le sujet sain (incluant les champs d'extrêmement basse fréquence et les radiofréquences) : Etudes chez l'homme (Liste non exhaustive)*

Abréviations : RH Releasing Hormon ; GHRH Growth Hormon Releasing Hormon; CRH Cotricotropin-Releasing Hormon; T3 triiodothyronine ; T4 thyroxine; ACTH Adrénocorticotrophine ; MSH Melanocyte Stimulating Hormon; ; TSH Thyroïd Stimulating Hormon; FSH Folliculo Stimulating Hormon ; LH Luteinizing Hormon;

Les études expérimentales animales indiquent que les CEM pourraient influencer la sécrétion d'hormones [Quinlan et al., 1985] [Hackman and Graves, 1981] [Forgács et al., 1998] bien que la majorité des études réalisées chez l'homme ne révèle pas d'effet connu. Les études d'exposition cliniques, animales et in vivo ne présentent pas non plus d'effet suite à une exposition aux ondes aux différents paramètres étudiés.

CHAPITRE 4.

PARTICIPANTS ET METHODES

Afin de comprendre ce syndrome, deux études cliniques réalisées dans deux conditions expérimentales différentes ont été entreprises dans ce travail de thèse.

-Une première partie intitulée *SENSI-RF de phase 1* inclue une enquête par questionnaire et la réalisation d'une expérimentation au centre de recherche. Cette étude n'a comporté aucune exposition électromagnétique intentionnelle.

-Une deuxième partie nommée *SENSI-RF de phase 2* est marquée par une série d'expositions à court terme à différents signaux électromagnétiques, réalisée sur plusieurs volontaires.

4.1. Etude *SENSI-RF* de phase 1

Cette première étude a débuté après obtention des différentes autorisations administratives : autorisation éthique du comité de protection des personnes (CPP Nord-Ouest II) n° 2014/8 du 12 Mars 2014 ; déclaration auprès du CNIL n° 1737922 du 28 Janvier 2014, et autorisation du Ministère ID-RCB 2014-A00160-47 du 21 Mars 2014.

4.1.1. Enquête par auto-questionnaire

Durant la première partie de la thèse, un auto-questionnaire a été établi et rédigé afin de répertorier les principales caractéristiques des personnes auto-déclarant une EHS. Les données de la littérature décrivent plusieurs questionnaires avec différents objectifs : décrire des symptômes, comparer à une population témoin, étudier les comorbidités etc. A ce jour, aucun questionnaire d'identification de l'EHS validé n'a été répertorié. A partir des questionnaires disponibles, un nouveau a été établi en effectuant une mise à jour de la liste des symptômes, et en simplifiant des termes ou en apportant des définitions sur des terminologies semblables mais différentes.

Le questionnaire ainsi obtenu incluait les sections suivantes : données personnelles, symptômes et sources associés aux champs électromagnétiques, informations de santé générale incluant les antécédents médicaux et informations sur les prises en charge de l'hypersensibilité électromagnétiques. Pour la partie concernant les sources et le lien entre les expositions, deux possibilités de réponses ont été offertes aux participants : des échelles de *Likert* ou des questions ouvertes. Une première version du questionnaire a été présentée à des représentants d'associations avant le début de l'étude et avant l'envoi aux personnes concernées. La version finale de ce questionnaire est disponible en supplément (voir en **Annexe**). Pour faciliter l'accès et la participation d'un plus grand nombre de candidats, le questionnaire devait être rempli par

eux-mêmes « auto-questionnaire » à leur domicile, avec la possibilité de contacter l'équipe de recherche en cas de question ou d'incompréhension.

4.1.1.1. Volontaires

Plusieurs associations et groupes d'entraide dont le « *Collectif des électrosensibles de France* », « *POEM26* » et « *une terre pour les électrosensibles* » ont été consultés afin de diffuser le maximum d'informations sur l'enquête. Grâce à leur *newsletter*, leur site internet, le bouche-à-oreille ou les réunions associatives, les personnes désireuses de participer à cette enquête ont exprimé leur souhait par des appels téléphoniques et/ou des emails. Une lettre expliquant les objectifs et le financement de l'étude était jointe au questionnaire. Ce dernier a ensuite été envoyé, par courrier ou par voie électronique, à la demande du participant. Ces derniers devaient par la suite le retourner par courrier ou par email. Les questionnaires remplis et collectés sur le site de Verneuil-en-Halatte ont été conservés pour l'analyse. Afin d'encourager la participation, des rappels ont été envoyés aux personnes ayant omis de nous répondre deux mois après l'envoi.

4.1.1.2. Méthode d'analyse des questionnaires

Chaque questionnaire reçu a été vérifié, notamment au niveau des informations concernant l'identité de chaque participant (nom, prénom et adresse valable). Le remplissage de toutes les sections du questionnaire a également été contrôlé avant l'analyse. Les données utilisées ont été saisies sur Excel sous forme de tableau et recodées suivant un codage préétabli. Les données vérifiées et regroupées sous forme de tableau, ont été analysées sur le logiciel SPSS. Ensuite, des graphes ont été générés sur GraphPad Prism version 5.02. Les variables sont rassemblées pour une analyse descriptive (exemple : moyennes et écart type pour les variables comme l'âge, et la durée de l'hypersensibilité) ; en termes de fréquence (exemple : proportion de femmes, proportion de participants rapportant un lien faible entre les symptômes et les champs électromagnétiques, fréquence d'occurrence de symptômes). Les analyses statistiques comprenaient entre autres : des comparaisons des fréquences des symptômes selon le genre, selon l'appartenance ou non à une association. Une analyse en composante principale a également été réalisée.

A l'issue de cette enquête par questionnaire, une première étude expérimentale a été mise en place en vue de déterminer les caractéristiques des personnes EHS en comparaison avec une population témoin.

4.1.2. Expérimentation sans exposition intentionnelle aux CEM

4.1.2.1. Population d'étude

Deux groupes de volontaires ont été formés durant cette première étude. Pour le groupe EHS, le critère de sélection principal requérait la déclaration d'une Hypersensibilité électromagnétique avec le développement d'un ou de plusieurs symptômes que les participants attribuent à une ou plusieurs sources de CEM. Pour le groupe témoin, les sujets comprenaient des hommes et/ou des femmes appariés avec les sujets EHS selon l'âge, le genre et l'indice de masse corporelle (IMC) (voir en **Annexe**). La moyenne \pm écart type d'âge du groupe EHS était de 47 ± 9 années, et celle du groupe contrôle de 46 ± 10 années. Ces derniers ont été sélectionnés après des examens de routine cliniques et de laboratoire non invasifs. Les participants ont été recrutés après entretien face à face avec remise d'une lettre d'informations concernant l'étude. Tous les sujets ont également signé un consentement éclairé pour participer à ce protocole. Les volontaires ont été invités à s'abstenir de consommer de l'alcool et du café 24 heures avant et durant la session expérimentale.

Plusieurs critères de non inclusion ont été établis : les travailleurs de nuit, les personnes présentant des troubles cardiaques (port de simulateur cardiaque) ; les sujets prenant certains médicaments qui pourraient interférer avec les analyses biochimiques et physiologiques effectuées ultérieurement et ceux ayant effectué un voyage en long courrier durant les trois dernières semaines. Ces participants ont été sélectionnés parmi ceux ayant répondu au précédent questionnaire. Les informations principales, pour le groupe EHS, ont été vérifiées par la consultation du questionnaire (absence de pathologie chronique, d'antécédents neurologiques). Le protocole de recherche a été soumis et approuvé par le comité d'éthique local du CHU d'Amiens.

4.1.2.2. Protocole d'expérimentation

L'expérimentation a été réalisée au domicile du participant puis à l'Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière (ICM, Paris). Les sujets ont été invités à effectuer des prélèvements biologiques (salive et urine) à domicile. Au lendemain des prélèvements, l'expérimentation proprement dite a eu lieu dans une salle blindée empêchant la réception/émission de CEM. Cette partie comporte des prélèvements biologiques (**Fig. 17**) et des enregistrements électrophysiologiques (**Fig. 18**).

Avant chaque expérimentation au centre de recherche, les téléphones portables et autres sources potentiellement émettrices/réceptrices (tablettes, ordinateur portable etc.) étaient éteints. La mesure de la dosimétrie enregistrée a permis de confirmer ces niveaux très bas (niveaux <0.05 V/m). Seul un ordinateur permettant l'enregistrement physiologique situé dans la salle juxtaposée à la salle blindée était branché. La température mesurée durant les expérimentations était en moyenne de $24 \pm 1^\circ\text{C}$ en matinée et $25 \pm 0.8^\circ\text{C}$ pour l'après-midi. Le taux d'humidité moyen était de $44 \pm 8\%$ durant l'étude.

A) Prélèvements biologiques

- Prélèvements salivaires

La salive est un fluide biologique de composition complexe. Son prélèvement constitue une alternative conventionnelle et acceptable, de plus non anxiogène pour les participants. De nombreux analytes d'intérêt se trouvent dans la salive suite à une synthèse locale ou sont d'origine systémique. Les analytes dont l'intérêt a été manifesté, sont pour le rythme circadien : le cortisol et la mélatonine (également dosée pour son rôle joué dans le sommeil) ; la CRP, marqueur d'inflammation et dont les études récentes rapportent une plus grande association avec la CRP sérique comparée aux autres marqueurs inflammatoires. Enfin, l'IgA, sous classe d'immunoglobuline et présente dans les sécrétions mucosales, est quantifiée pour l'exploration de l'immunité. L'alpha amylase, considérée comme marqueur de l'activité du système nerveux autonome et synthétisée par les cellules acineuses et dont la synthèse n'est pas reliée aux niveaux sanguins.

Les prélèvements sont effectués à l'aide d'une Salivette® constituée d'un tube, d'un réceptacle et d'un coton absorbant la salive (**Fig. 17**). Le prélèvement est réalisé par la malaxation du coton présent dans le tube pendant une durée définie de 3 minutes. Cette opération peut être réalisée autant de fois que possible pour le protocole (**Fig. 18**). Les prélèvements salivaires sont effectués avec des consignes particulières au participant :

-éviction des aliments (acides, sucrés) immédiatement avant la collection de salive, modification du pH, ou croissance bactérienne

-information sur la consommation d'alcool, caféine, nicotine, médicaments (stéroïdes), complément de type mélatonine < 12 heures

-éviction des activités physiques, et ou présence de pathologie buccale ou de blessures

-rinçage de la bouche au moins 10 minutes avant le prélèvement

Les prélèvements visiblement contaminés par du sang ne sont pas utilisés. Le prélèvement est réalisé en position relaxée tout en évitant la discussion pendant l'opération. Les tubes sont ensuite réfrigérés puis transportés au centre de recherche à basse température. Ils sont centrifugés, aliquotés et conservés à -20 °C pour des analyses ultérieures. Aucun additif n'est ajouté aux échantillons salivaires.

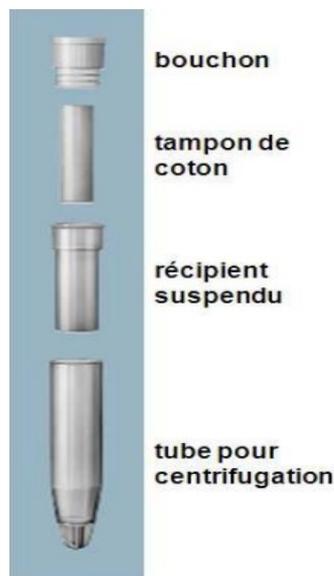


Figure 17. Le dispositif de prélèvement salivaire « Salivette »

Les prélèvements ont été réalisés au centre d'expérimentation de 9 heures à 16 heures 30, au coucher, au réveil puis à intervalle régulier toutes les 30 minutes, avec une pause entre 11h30 et 14h (**Fig. 18**).

- **Prélèvements urinaires**

Tout comme la salive, les urines permettent le dosage de plusieurs analytes, principalement des métabolites issus de la filtration rénale. Les molécules d'intérêt sont la sulfatoxymélatonine : produit final de la dégradation de la mélatonine et la néoptérine dont la production est augmentée par la stimulation par la cytokine interféron gamma. Le cortisol se retrouve également dans les urines sous forme métabolisée.

Les participants ont reçu à domicile le matériel de prélèvement avec des indications. Ils notent les horaires de prélèvements sur une feuille qui leur a été préalablement remise. Le prélèvement urinaire est recueilli dans un flacon de 1000 ml, teinté pour protéger les analytes sensibles à la lumière. Ces derniers, conservés au frais, sont ensuite transportés au centre de recherche par des tubes appropriés à ce type de liquide biologique d'une contenance de 6 ml. Les échantillons biologiques ont été conservés à -20 °C pour une analyse ultérieure.

Deux fractions urinaires ont été collectées durant l'expérimentation. Une première fraction (1) a été prélevée au soir : de 20 heures jusqu'au réveil constituant la fraction nocturne. La seconde fraction (2) concernait les urines récoltées depuis l'arrivée au centre jusqu'à la fin de l'expérimentation, correspondant à la fraction journalière (**Fig. 18**).

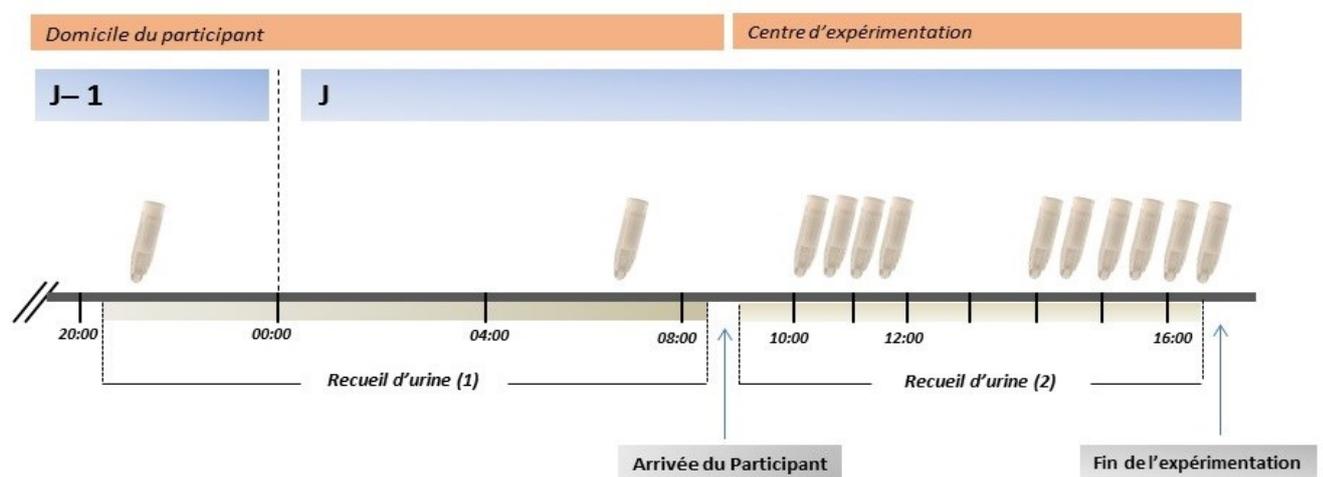


Figure 18. Schéma du protocole de prélèvements biologiques (salive et urine), Phase 1 ;
Abréviations : D-1 : jour précédent la venue au centre d'expérimentation ; D : jour de venue au centre de recherche

B) Mesures électrophysiologiques : activité électrodermale et variabilité du rythme cardiaque

▪ La réponse électrodermale ou activité électrodermale (AED)

L'enregistrement de l'AED a été réalisé en parallèle à l'enregistrement de la variabilité du rythme cardiaque (VRC). Tous les enregistrements physiologiques ont débuté à 16 heures.

L'AED est mesurée au niveau du site palmaire qui est largement fourni en glandes eccrines, à l'aide d'électrodes standard de type Argent et chlorure d'argent (Ag/AgCl). Les

capteurs sont placés sans préparation (pas de nettoyage à l'alcool ni abrasion) au niveau des 1^{ères} et 2^{èmes} phalanges de la main non dominante. Un gel électrolytique isotonique est appliqué entre la peau et l'électrode, ce qui facilite la conductivité électrique. Les capteurs sont connectés à un système d'acquisition (Biopac MP 36) permettant de visualiser l'enregistrement sur un ordinateur. Les premières minutes suivant le placement des électrodes facilitent une bonne absorption du gel. Afin de s'assurer la bonne connectivité de l'appareil et la présence de réponse électrodermale, le participant a été prié de prendre une respiration rapide et profonde se traduisant par un pic visualisable. Le patient se trouve en position assise et en relaxation durant l'enregistrement. Cette méthode de mesure est appliquée suivant les diverses recommandations de la Société de la recherche psychophysiological [Boucsein et al., 2012a].

Une première séquence sans signal sonore a été enregistrée (notée Conductance Cutanée ou CC). Elle correspond au Run 1 du protocole d'enregistrement. Puis la réactivité à un signal sonore (notée RED) a été mesurée en réponse à des stimulations sonores (**Fig. 19**). La séquence de répétition des stimulations sonores composant les séquences Run 2 à Run 6 est représentée en Figure 20. A la fin de l'expérimentation, un enregistrement sans stimulation sonore est réalisé (Run 7 dans **Fig. 20**)

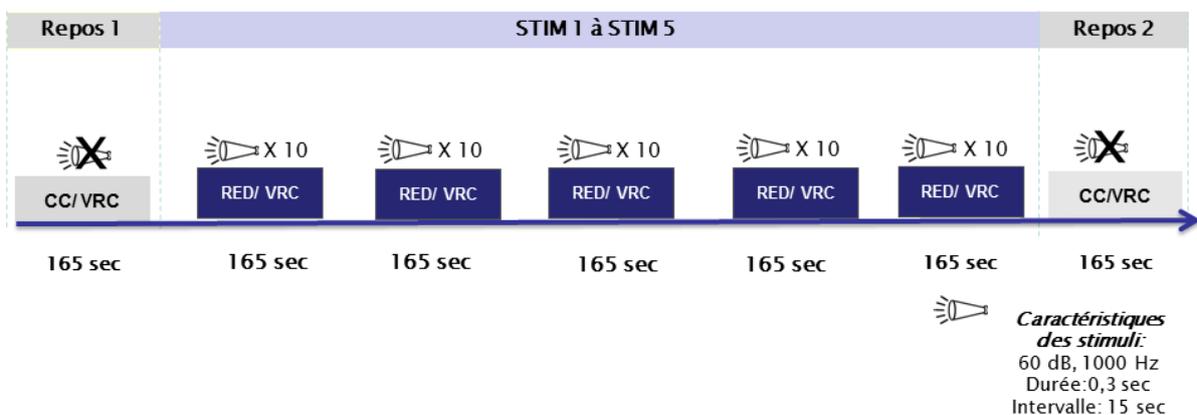


Figure 19. Schéma du protocole des enregistrements de l'activité électrodermale (CC ou RED) et variabilité du rythme cardiaque VRC, Phase 1 (réalisé entre 16 h à 16 h30) ; Abréviations : CC : conductance cutanée, RED : réponse électrodermale aux stimulations

Les perturbations du signal électrodermal peuvent survenir à la suite de mouvements physiologiques ou de mouvements au niveau des électrodes : mouvement de la main, au niveau des points de contacts, changement au niveau de la pression, la respiration profonde engendre une activation des glandes sudoripares se manifestant par une élévation de la RED.

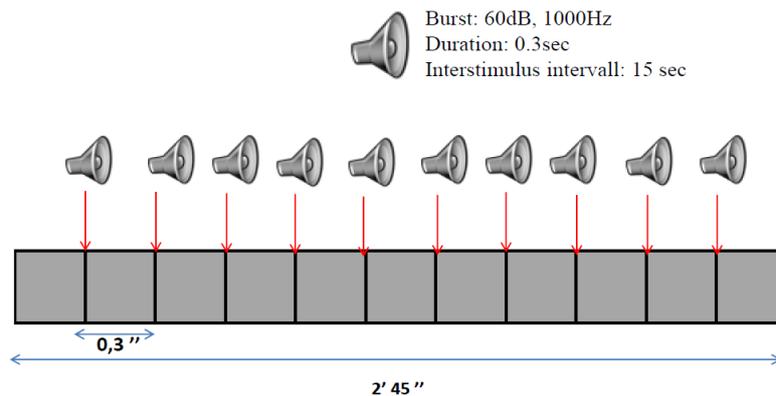


Figure 20. Séquence de stimulation sonore lors de l'enregistrement de l'activité électrodermale notée RED (composant les Run 2, 3, 4 5 et 6)

▪ **Enregistrement électrocardiogramme et calcul de la variabilité du rythme cardiaque (VRC) à court terme**

Pour l'enregistrement de l'électrocardiogramme, 3 électrodes standards sont utilisées. Ces capteurs sont placés au niveau du poignet gauche, du poignet droit et de la cheville droite. Les capteurs sont également reliés au système d'acquisition Biopac MP36 lui-même connecté à un ordinateur pour la visualisation du signal. L'enregistrement est réglé entre 0,005 et 5 Hz. Les premiers enregistrements obtenus dès la pose des capteurs servaient pour la mise au point et n'étaient donc pas pris en compte dans l'analyse. L'extraction des indices de la VRC a été ensuite effectuée par logiciel (Kubios-HRV 2.2) afin d'étudier les battements.

Les mouvements des patients ou au niveau des électrodes de mesure peuvent influencer les enregistrements. Ces derniers sont enregistrés lors des mêmes séquences que l'enregistrement électrodermal comprenant ainsi : des séquences d'enregistrement de base, sans stimulation auditive lors des Run 1 et Run 7 et des séquences enregistrées lors de stimulations sonores pour les Run 2 à Run 6 (**Fig. 20**).



Figure 21. Capteurs d'enregistrement électrodermaux (a) et d'électrocardiogramme (b) à relier au dispositif BIOPAC MP 36 (c)

C) Questionnaires : santé, sommeil, température

L'évaluation subjective du sommeil a été réalisée grâce à des questionnaires validés et utilisés en pratique courante : le Questionnaire de Spiegel, l'Index de qualité de sommeil de Pittsburgh ou PSQI et l'Echelle de Somnolence d'Epworth ou ESS. Ces derniers ont été remis aux participants dans la première heure d'arrivée au centre de recherche (voir en **Annexe**).

4.1.2.3. Méthodes d'analyse

❖ Analyse du signal électrodermal

Les enregistrements électrodermaux sont recueillis sous le format obtenu grâce au logiciel d'acquisition Basic Student Lab (BSL). Les enregistrements ont été synchronisés avec les marqueurs de stimulation par le logiciel Omnistim. Les fichiers comportant les marqueurs sont importés ensuite sur Ledalab [Benedek and Kaernbach, 2010] basé sur Matlab. Après correction manuelle des artefacts, ces derniers permettent différents types d'analyses de l'enregistrement électrodermal. La liste des différentes méthodes d'analyse et paramètres extraits sur Ledalab est présentée en **Annexe**. Un premier traitement consiste à un ré-échantillonnage à 10 Hz, puis par *analyse en décomposition continue* avec extraction des variables :

- conductance cutanée ou « skin conductance » (CC) Activité tonique et Activité phasique pour les tous les runs d'enregistrements (Run 1 à Run 7) ;

- extraction des paramètres caractérisant la réponse électrodermale (RED) de type amplitude, aire sous la courbe ou temps de latence. Afin d'identifier les RED relatifs aux stimulations sonores, le seuil de $0,02 \mu\text{S}$ dans un délai de 1 à 4 secondes a été utilisé pour l'extraction des réponses aux stimulations sonores ;

- les REDs sont également quantifiées et une analyse de leur fréquence/ absence peut être effectuée

L'analyse en décomposition continue est la méthode préconisée pour les enregistrements comportant de multiples stimuli sonores.

❖ Analyse de la variabilité du rythme cardiaque

L'analyse de la VRC a été effectuée grâce au logiciel Kubios-HRV 2.2 [Tarvainen et al., 2014]. L'enregistrement de l'ECG est vérifié sur le logiciel BSL, pour délimiter les enregistrements nécessaires à l'analyse et qui seront importés sur le logiciel. Une analyse avec ou sans correction de tendances est ensuite réalisée afin d'extraire les différents paramètres calculés selon les méthodes temporelles, fréquentielles et non linéaires. Cet examen était passé sur tous les runs (Run 1 à Run 7).

A partir d'enregistrement de l'électrocardiogramme, différentes méthodes d'analyses sont disponibles pour l'analyse de la VRC : analyse temporelle, analyse préconisée pour les enregistrements longs ; analyse fréquentielle de type paramétrique et non paramétrique décomposant les oscillations selon leur fréquence ; et les analyses non linéaires.

Dans le domaine temporel, on mesure les intervalles entre les R-R normaux et leur déviation standard sur l'ECG. Ces valeurs des intervalles RR sont ensuite représentées graphiquement en fonction du temps. On obtient alors une courbe appelée « Tachogramme » où chaque unité de temporelle est notée n , $S(n)$ désigne le temps entre le $n^{\text{ème}}$ et le $n+1^{\text{ème}}$ pic de l'onde R du tracé de l'ECG. Les indices sont calculés après analyse statistiques soit à partir des intervalles R-R soit à partir des différences d'intervalles.

Dans l'analyse fréquentielle, on calcule le contenu spectral d'une série chronologique des intervalles R-R consécutifs. Dans cette méthode d'analyse, les courbes d'intervalles R-R (tachogramme) sont considérées, comme étant une combinaison d'ondes sinusoïdales de différences fréquences. Ces ondes peuvent être ensuite extraites de cette courbe. On distingue les méthodes d'analyse paramétrique et non paramétrique. Parmi les techniques d'analyse non

paramétrique, on trouve la technique de la Transformation de Fourier Rapide (TFR) ou plus récemment, la transformée en ondelettes. La TFR est la méthode classique d'analyse du signal. Son principe se base sur la division de la courbe des intervalles R-R par l'extraction des ondes sinusoïdales qui la constituent. Les résultats sont affichés en fonction de la densité de puissance spectrale.

L'analyse spectrale issue de cette méthode d'analyse fréquentielle permet d'identifier différentes oscillations périodiques.

Il est important de noter que si les analyses temporelles offrent un reflet global de la balance vagosympathique, elle nécessite généralement de longues périodes d'enregistrement (24 heures). En opposition, l'analyse spectrale peut s'appliquer à la fois sur les périodes de longue durée que sur les périodes de temps beaucoup plus courtes allant de 2 à 5 minutes.

D'autres paramètres ainsi que les correspondances entre les paramètres de mesure du domaine temporel et du domaine fréquentiel sont reportés par la littérature.

Tableau 3. Principales analyses et paramètres de la variabilité de la fréquence cardiaque

Type d'analyse	Paramètre (unités)	Signification
Analyse temporelle	NN (ms)	Intervalle entre deux battements cardiaques R-R
	SDNN (ms)	Écart type de tous les intervalles R-R sur toute la période d'enregistrement
	SDANN (ms)	Ecart-type des intervalles R-R moyennés sur des périodes de 5 min
	RMSSD (ms)	Racine carrée de la moyenne des différences au carré entre les intervalles R-R successifs
	ASDNN NN50 pNN50	Moyennes des écarts des intervalles RR sur 5 min Somme des différences > 50 ms entre les intervalles R-R successifs Pourcentage de différences > 50 ms entre les intervalles R-R successifs
Analyse fréquentielle	UBF ms ²	Puissance de la composante ultra basse fréquence < 0,003 Hz
	TBF ms ²	Puissance de la Composante de très basse fréquence entre 0,003 et 0,04 Hz
	BF ms ²	Puissance de la Composante de basse fréquence entre 0,04 et 0,15 Hz
	HF ms ²	Puissance de la Composante de haute fréquence entre 0,15 et 0,45 Hz
	BF/HF ms ²	Rapport des puissances basse fréquence/ haute fréquence

❖ **Traitement des questionnaires du sommeil**

Les questionnaires recueillis à l'issue de cette première phase étaient :

Les Questionnaires sur le sommeil : Epworth Sleepiness Scale (ESS) ; Index de qualité de sommeil de Pittsburgh (PSQI) et le score de Spiegel.

Les scores obtenus par les questionnaires sont reportés sur un tableur pour les analyses statistiques.

❖ Traitement des prélèvements biologiques

Les prélèvements biologiques ont été conservés à -20°C puis aliquotés en vue d'une analyse biochimique ultérieure. A la fin de toutes les expérimentations, les prélèvements ont été analysés par méthode elisa compétitive, elisa simple ou par méthode enzymatique après une centrifugation à 3000 rpm. Les kits d'analyse spécifiques ou non du type de liquide biologique utilisés ont été appliqués. Et la mesure de la densité optique a été réalisée grâce au spectrophotomètre. La détermination de concentrations correspondantes aux densités optiques a été effectuée sur logiciel graph Pad Prism.

❖ Analyses statistiques

Les variables quantitatives sont testées pour leur normalité.

Pour l'activité électrodermale : comparaison entre les CC, activités toniques et phasiques entre les deux groupes : contrôle contre groupe EHS. La comparaison des proportions de réponses RED est réalisée grâce au test Chi 2 de Pearson, et les graphes sur SPSS.

Les scores aux questionnaires du sommeil ont été comparés par le test de Mann Whitney.

Les analytes dosés dans la salive (cortisol, alpha-amylase, IgA et mélatonine) sont confrontés par analyse de variance à deux facteurs avec comme facteurs : le groupe (EHS ou contrôle) ; et les différents temps de prélèvement. Les marqueurs dosés dans les urines (néoptérine, cortisol, mélatonine) ont été comparés par analyse de variance à deux facteurs : groupe (EHS ou contrôle) et fraction de prélèvement (fraction nocturne ou fraction en journée).

Les graphes ont été générés grâce au Logiciel Graph Pad ou sur Excel.

4.2. Etude *SENSI-RF* de phase 2 : étude avec exposition aux champs électromagnétiques

La deuxième phase du projet a eu lieu après obtention des différentes autorisations administratives : autorisation éthique du comité de protection des Personnes (CPP Nord-Ouest II) n° 2015/38 du 28 Août 2015 ; déclaré auprès du CNIL n° 1853443 v0 du 22 Avril 2015 et Autorisation du Ministère ID-RCB 2015-A00673-46 du 04 Août 2015.

4.2.1. Population d'étude

Les volontaires EHS ayant participé à la première phase de l'étude ont été contactés par courrier postal, par appels téléphoniques ou par courrier électronique du recrutement pour cette deuxième partie du programme de recherche. Ces participants, issus de la première phase, membres ou non d'associations, se sont vus remettre les documents descriptifs relatifs à l'étude. Les participants ont été informés du niveau d'exposition. La moyenne d'âge des participants était de 48 ± 10 ans. Etant donné que l'exposition des participants pourrait aboutir à des symptômes, il a été souligné aux volontaires que leur participation pouvait être interrompue à n'importe quel moment.

Il s'agit d'une étude d'exposition randomisée avec deux expositions (ou session) : réelle ou fictive (notée « Sham ») réalisées en double aveugle (ni l'expérimentateur ni le participant ne connaissait l'exposition réalisée). Les sessions étaient espacées d'au moins une semaine. Lors d'expositions réelles, les niveaux d'expositions correspondaient aux niveaux environnementaux (1V/m).

4.2.2. Protocole d'expérimentation

Le système d'exposition se compose d'un générateur (Rohde & Schwarz SMB100A), d'un amplificateur de signal et d'une antenne à cornet (Schwarzbeck BBHA9120b). Il s'agit d'une exposition corps entier dont les niveaux d'exposition ne dépassent pas les niveaux environnementaux de 1V/m. Plusieurs types de signaux sont générés par le système : GSM (900 MHz), GSM (1800 MHz), Wi-Fi (2,45 GHz) et DECT (1900 MHz). Les caractéristiques des signaux sont compatibles avec la réglementation ICNIRP. L'exposition aux CEM a eu lieu dans une chambre jouant le rôle de cage de Faraday, dont les parois et le blindage empêchent la propagation des signaux hors de la pièce. Un dosimètre a permis l'enregistrement des différents niveaux d'exposition. Avant leur participation et à leur demande, les sujets ont été informés des caractéristiques des émissions électromagnétiques auxquels ils seront exposés une fois sur deux (Sham vs Réel).

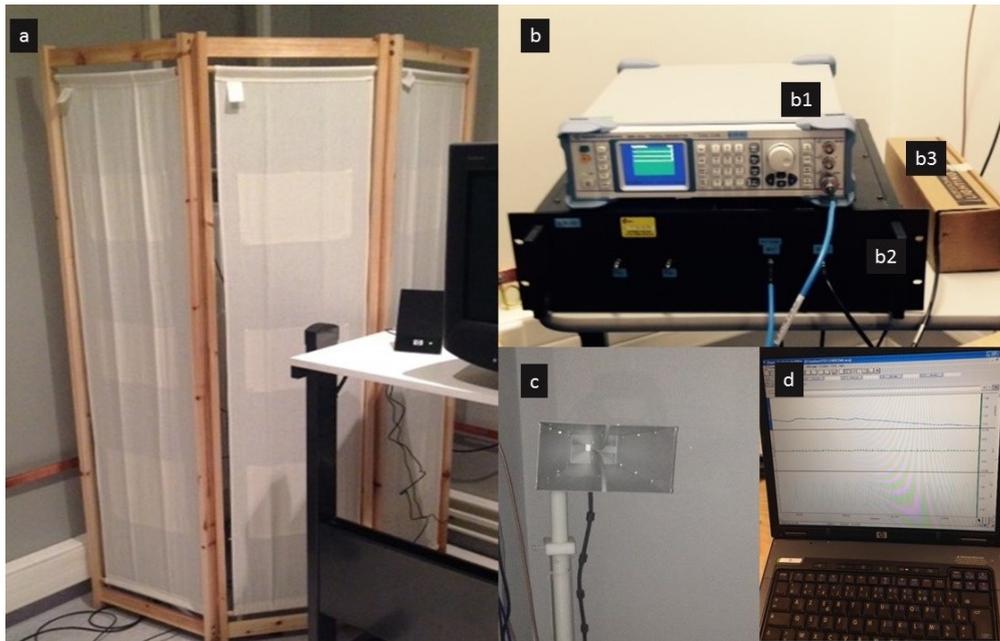


Figure 22. Système d'exposition utilisé lors de l'étude SENSI-RF 2 : Dans la salle d'expérimentation : Paravent (a) utilisé pour cacher l'antenne à cornet (c) ; Dans la salle juxtaposée : générateur (b1), amplificateur (b2) relié ou non à l'antenne (c) par un dispositif de câbles (b3) (expérimentateur « en Aveugle »)

Pour chaque signal électromagnétique, l'exposition a duré 5 minutes suivies d'une pause de 10 minutes avant l'exposition suivante. Entre chaque exposition, les participants pouvaient signaler des symptômes ou leur éventuelle perception du signal électromagnétiques.

A) Types de signaux électromagnétiques

Les signaux utilisés lors de cette seconde phase d'exposition ont été choisis comme étant les plus souvent associés aux symptômes, issus de l'enquête réalisée lors de la première étude.

❖ Signaux GSM 900 et GSM 1800

Le réseau *GSM* pour Global System for Mobile communications constitue le standard de téléphonie mobile le plus utilisé en Europe. Il fait partie de la seconde génération de systèmes cellulaire ou 2G. Le GSM 900 se sert de la bande 880 - 915 MHz pour l'envoi de la voix ou des données depuis le mobile et de la bande 925-960 MHz pour la réception des informations venant du réseau. Le GSM 1800 utilise la bande 1 710 MHz - 1 785 MHz pour l'envoi des données depuis le terminal mobile (*upload*) et la bande 1 805 MHz-1 880 MHz pour la réception des informations (*download*).

❖ Signal Wi-Fi 2,45 GHz

L'appellation *Wi-Fi* (Wireless Fidelity) désigne un ensemble de protocoles de communication sans fil régi par les normes du groupe IEEE 802.11 utilisées internationalement. La série de normes de ce groupe définissant le protocole Wi-Fi prévoit deux bandes de fréquence possibles : 2,45 GHz et autour de 5,2 GHz. Il s'agit d'une technologie permettant de créer un réseau local W-LAN ou Wireless Local Area Network et qui aide à relier les ordinateurs portables, des machines de bureau etc. en liaison à haut débit. La portée peut atteindre plusieurs dizaines de mètres sans objet gênant (mur en béton). On désigne actuellement sous le terme « hot spot » les zones d'accès ou points d'accès ouverts aux utilisateurs.

❖ Signal de Téléphone sans fil ou DECT

Le *DECT* pour Digital Enhanced Cordless Telecommunications ou téléphone sans fil numérique amélioré désigne une norme de téléphonie sans fil sur la gamme de fréquence de 1880 MHz à 1920 MHz. Principalement utilisée pour les communications vocales, cette technologie est très largement répandue au début du 21^{ème} siècle. Bien que limitée à un usage sédentaire, la technologie DECT ne permet pas de réaliser d'autres services tels que les messages (*sms* ou short message service) ou les emails. Il existerait 820 millions d'appareils téléphoniques DECT avec une augmentation annuelle de 100 Millions/ an ⁶. Le DECT constitue le standard de téléphonie le plus exploité après le GSM.

B) Prélèvements biologiques

Les prélèvements biologiques sont constitués de prélèvements salivaires dont le mode de recueil est identique à la première phase de l'étude (utilisation de *Salivette*®, mêmes précautions). Le même circuit de traitement a été repris pour cette deuxième étude avec comme analytes d'intérêt : le cortisol, l'alpha amylase et l'IgA. Les prélèvements salivaires sont réalisés avant l'exposition et après chaque exposition à un type de signal électromagnétique particulier avec au total six prélèvements durant chaque session.

C) Protocoles d'enregistrements électrophysiologiques

Les mesures relevées lors de la deuxième phase incluent celle de la réponse électrodermale, l'ECG en vue d'une analyse de la variabilité du rythme cardiaque (phase 1) et un enregistrement respiratoire (**Fig. 23**).

⁶ <http://www.etsi.org/index.php/technologies-clusters/technologies/dect>

La conductance cutanée (CC) a été enregistrée avant, durant et après les expositions. A la fin de la séance, les réponses à des stimulations sonores répétées ou RED ont été mesurées. La VRC, dont la méthode d'enregistrement est décrite pour la phase 1, est enregistrée avant, pendant et après chaque session d'exposition.

L'enregistrement respiratoire est réalisé grâce à une ceinture respiratoire (RSP100C) connectée au système Biopac MP36. La ceinture respiratoire est positionnée selon l'emplacement de la respiration primaire (poitrine ou estomac). Elle est placée de manière à avoir un maximum de sensibilité. Comme tous les capteurs posés précédemment, les premiers enregistrements ne sont pas stockés et l'enregistrement débute après obtention d'une sensibilité suffisante. L'enregistrement est mis au point avec un gain de 10, LP filter : 1 Hz, HP filter : DC ; HP filter ; 0,05 Hz. La respiration a été enregistrée avant, pendant et après exposition aux CEM durant les deux sessions.

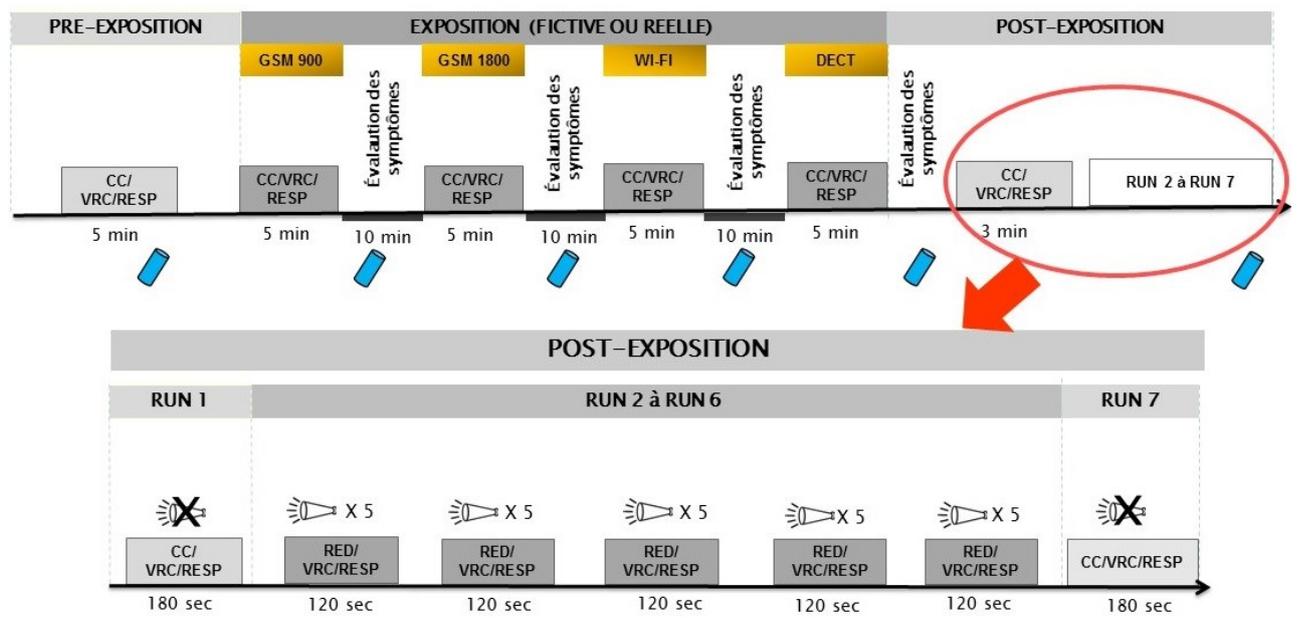


Figure 23. Schéma du protocole d'enregistrement physiologique (CC, VRC et RESPIRATION) lors de la Phase 2 ; Abréviations : CC : conductance cutanée, RED : réponse électrodermale aux stimulations ; VRC : variabilité du rythme cardiaque, RESP : enregistrement respiratoire (réalisé de 10 heures à 12 heures)

L'enregistrement respiratoire peut être sujet à différents artefacts comme le mouvement du participant, la conversation. La rétention de la respiration, l'hyperventilation, le fait de tirer sur la ceinture respiratoire peuvent impacter l'enregistrement. En l'absence d'enregistrement vidéo préconisé pour le contrôle de ces artefacts, des marqueurs manuels sont placés sur l'enregistrement lorsque le participant bouge ou parle.

D) Evolution de l'EHS / perception des CEM

Durant cette deuxième phase, un questionnaire a été établi pour recueillir les informations générales concernant les EHS. De même, la perception des CEM ainsi que les symptômes ressentis ont été notés durant les deux sessions.

4.2.3. Tests statistiques

Les conductances cutanées ou CC et les activités tonique et phasique ont été comparées entre les deux sessions à l'aide de test appariés pour les périodes allant de la pré-exposition à la post-exposition (Test de Wilcoxon). Les RED-Non spécifiques ont été analysées et les caractéristiques (nombre total, nombre de pics/min) ont été confrontées entre les sessions réelles et Sham par les mêmes analyses statistiques.

Les paramètres liés aux réponses aux stimulations ou RED (latence, nombre de SCR, amplitudes) ont été évaluées entre les deux sessions (Sham et réel) à l'aide de tests appariés de Friedman.

La VRC a été comparée entre les deux sessions et les phases d'expositions. Ces étapes comprennent la pré exposition et les 4 types d'exposition à l'aide du test de Wilcoxon entre les sessions, et test de Friedman entre les périodes de l'expérimentation.

Les dosages salivaires (cortisol, alpha amylase et IgA) ont été confrontées entre les deux sessions et les phases d'exposition et de post exposition à l'aide de tests t appariés. La fréquence respiratoire est déterminée directement par le logiciel BSL sur une durée de 5 minutes. Les fréquences respiratoires avant, pendant et après chaque exposition sont comparés par tests pour série appariées (Test de Wilcoxon).

Durant cette deuxième partie du projet, tous les paramètres ont été analysés en aveugle en regroupant toutes les sessions réelles et fictives, sans reconnaissance possible.

CHAPITRE 5.

RESULTATS

Les résultats issus de cette thèse sont présentés principalement sous forme de publications scientifiques et selon le schéma suivant :

-Résultats de la première étude : (1) Etude de caractérisation de sujets auto-déclarant une hypersensibilité électromagnétique :

-1^{ère} publication sur l'enquête par auto-questionnaire

-2^{ème} publication sur la quantification de la mélatonine

-3^{ème} publication sur les marqueurs immunitaire
endocriniens

-Résultats combinés des deux études : (1) Etude de caractérisation de sujets auto-déclarant une hypersensibilité électromagnétique et (2) Etude d'exposition aux champs électromagnétiques :

-4^{ème} publication sur l'équilibre du SNA chez les EHS en
absence puis en présence d'exposition aux CEM

-Une dernière partie est consacrée à la présentation de résultats issus de la deuxième phase de l'étude.

5.1. Résultats de l'Étude SENSI-RF de phase 1

5.1.1. Publication n°1 sur l'Enquête par auto-questionnaire

Résumé de la Publication

En France, des cas de personnes se plaignant de symptômes à proximité des champs électromagnétiques et se déclarant électrohypersensible ont été rapportés depuis une dizaine d'années. Depuis 2004, ce syndrome est également connu sous l'appellation Intolérance environnementale idiopathique avec attribution aux champs électromagnétiques (IEI-CEM). A ce jour, nous disposons de très peu d'informations sur cette population IEI-CEM, plus particulièrement en France.

L'objectif principal de notre étude était d'analyser les symptômes reportés par les participants et les sources associées à ces symptômes à l'aide un auto-questionnaire. Le second objectif était de comparer les résultats de cette enquête aux données issues d'études comparables dans la littérature afin d'identifier des points communs et des différences.

Entre avril 2014 et Novembre 2014, quatre-vingt questionnaires ont été envoyés à travers plusieurs régions de France et 52 questionnaires remplis nous ont été retournés. La moyenne d'âge des participants était de 50 ± 11 ans avec 79 % de femmes. Parmi la liste de symptômes proposées, les symptômes neurovégétatifs (fatigue, trouble du sommeil, difficulté de concentration...) étaient les plus fréquents. Les sources reportées incluent les réseaux sans fil, les téléphones mobiles, les antennes mobiles, le DECT et le bluetooth. Les analyses n'indiquent pas de différences de fréquences des symptômes selon le genre ou de l'appartenance ou non à une association. De même, aucune symptomatologie particulière n'est retrouvée par analyse en composante principale. En comparant nos résultats à ceux des études précédentes, nous avons retrouvé une similitude avec les enquêtes existantes concernant la multiplicité de symptômes et les caractéristiques démographiques.

En conclusion, nos résultats corroborent ceux de la littérature impliquant des individus s'auto-déclarant IEI-CEM avec certaines différences pour les sources incriminées.

Ce travail fait actuellement l'objet d'un article en cours de révision après des commentaires reçus du journal *Bioelectromagnetics*.

1 **Descriptive self-reporting survey of people with idiopathic environmental intolerance**
2 **attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF): similarities and comparison with**
3 **previous studies**

4

5 **Soafara Andrianome^{1,2}, René De Seze^{1,2}, Braun Anne^{1,2} and Brahim Selmaoui^{1,2}**

6 ¹ Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS), Department of
7 Experimental Toxicology, France

8 ² Université de Picardie Jules Verne (UPJV), Pérیتox Laboratoire de Périnatalité et Risques
9 Toxiques, UMR-I-01 INERIS Unité mixte, France

10

11 **Corresponding author:** Brahim Selmaoui brahim.selmaoui@ineris.fr,

12 + 33 3 44 61 82 68, Parc technologique Alata 60550 Verneuil en Halatte, France

13 **Running title:** Descriptive self-reporting survey of IEI-EMF

14 **Grant sponsors:** The study was funded by the French agency for food, environmental and
15 occupational health and safety (Anses): SENSI-RF project n°EST-2013-002.

16

17 **Conflict of interest:** None

18

19

20

21

22

23

24

25

1
2
3 1 **Abstract**
4

5
6 2 In France, cases of people self-reporting symptoms due to electromagnetic fields (EMF) or
7
8 3 idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF) have
9
10 4 emerged over the past 10 years. Our main objective was to analyze the reported symptoms
11
12 5 and the incriminated sources that might induce these symptoms using a questionnaire-based
13
14 6 study. Our second objective was to compare our results with those obtained in the literature
15
16 7 and identify commonalities or any new emerging symptoms. From April 2014 to November
17
18 8 2014, the study includes 52 people who reported IEI-EMF across France. The mean age of the
19
20 9 study participants was 50 ± 11 with 79% of women. Most frequently experienced symptoms
21
22 10 were neurovegetative symptoms: fatigue (76.9%), sleep disorders (67.3%), exhaustion
23
24 11 (59.6%), difficulty with concentration (57.7%), memory disorders (55.8%), and local
25
26 12 symptoms: headaches (51.9%), head-related symptoms (55.8%) and tinnitus (53.8%), while
27
28 13 skin symptoms were less frequent (40.4% to 46.4%). The majority of sources believed that
29
30 14 trigger for their symptoms were: wireless networks (83%), mobile phones (81%), phone base
31
32 15 stations (73%), Digital Enhanced Cordless Telephone or DECT (71%) and Bluetooth (58%).
33
34 16 A large proportion of respondents (88.5%) consulted a general practitioner or associations:
35
36 17 70% of the respondents reported that associations were the most satisfying entities (70%),
37
38 18 while only 15% of those who consulted a general practitioner were satisfied. The most
39
40 19 effective action was a behavior of avoidance. Our study results are similar to results from
41
42 20 previous studies with strong and recurrent demographic information and further elements that
43
44 21 could help with the understanding of IEI-EMF.
45
46
47
48
49

50
51 22 **Keywords:** electromagnetic hypersensitivity (IEI-EMF); electromagnetic fields (EMF);
52
53 23 questionnaire study; symptoms; environmental intolerance; electrohypersensitivity (EHS);
54
55 24 Wi-Fi
56
57
58
59
60

1 **Introduction**

2 Increasing use of electric power and wireless telecommunications devices potentially leads to
3 greater human exposure to electromagnetic fields. Some individuals experience adverse
4 effects while using or being in the vicinity of devices and equipment emitting electric,
5 magnetic or electromagnetic fields. This sensitivity to electromagnetic fields is a recent
6 syndrome commonly known as electromagnetic hypersensitivity. It was named
7 electromagnetic hypersensitivity by Bergqvist and Vogel in 1997 [Bergqvist U. and Vogel
8 E., 1997]. This phenomenon was first observed in 1980 in Norway and Sweden, where some
9 workers claimed to have developed facial skin symptoms when they were close to video
10 display terminals [Knave et al., 1985]. Electrohypersensitivity (EHS) syndrome is currently
11 classified among the group of Idiopathic Environmental Intolerances (IEI). An IEI is related
12 to several environmental factors tolerated by the majority of individuals, and for which the
13 physiopathology is unclear. In 2004, the World Health Organization (WHO) [Mild et al.,
14 2006] replaced the term with Idiopathic Environmental Intolerance attributed to
15 Electromagnetic Fields (IEI-EMF). IEI-EMF manifestations include sleep disorders,
16 headaches, fatigue, nervousness or distress, difficulty concentrating, skin symptoms or more
17 local symptoms: ears, throat, or eyes [Röösli et al., 2004]. It is usually admitted that there is
18 an overlap between different syndromes like “Multiple Chemical Sensitivity” (MCS), Sick
19 Building Syndrome (SBS) symptoms, amalgams-related symptoms, fibromyalgia [Kipen and
20 Fiedler, 2002] or Environmental Somatization Syndrome (ESS) [Göthe et al., 1995]. This
21 cluster of syndromes including IEI-EMF has been associated with odor and noise intolerance
22 [Nordin et al., 2014]. The sources most often reported to have triggered IEI-EMF were:
23 mobile phones, cordless phones, power lines, base stations, televisions and public
24 transportation, as well as personal computers [Röösli et al., 2004; Eltiti et al., 2007; Kato and
25 Johansson, 2012; Hagström et al., 2013]. A difference in symptoms type according to EMF

1 source has been found by Johansson et al. [Johansson et al., 2010]. The estimated prevalence
2 of IEI-EMF varies from 1.5% in Sweden [Hillert et al., 2002] to 3.2% in California [Levallois
3 et al., 2002], 3.5% in Austria [Schreier et al., 2006], 4% in the UK [Eltiti et al., 2007] and
4 13.3% in Taiwan [Meg Tseng et al., 2011]. Those differences are mainly dependent on the
5 definition of IEI-EMF and the region, and its prevalence is highest among women [Hillert et
6 al., 2002].

7 Despite numerous double-blind experimental studies, there has presently been no validated
8 demonstration of a direct association between the appearance of these symptoms and
9 exposure to EMFs [Rubin et al., 2011]. People reporting IEI-EMF did not seem to be able to
10 detect EMFs more accurately than subjects who did not report IEI-EMF [Rööslü and Huss,
11 2008]. Generally accepted mechanism of IEI-EMF is lacking despite numerous propositions.
12 Differences in physiological characteristics (baseline indices) between subjects reporting IEI-
13 EMF and controls have been reported suggesting a predisposition to sensitivity to physical
14 stressors [Lyskov et al., 2001]. One hypothesis of a genetic polymorphism pattern associated
15 with IEI has been proposed [De Luca et al., 2014]. Furthermore, the diagnosis of IEI-EMF
16 remains difficult [Baliatsas et al., 2012], and most individuals who report suffering from IEI-
17 EMF are self-diagnosed [Crasson, 2005] or scarcely diagnosed by a physician.

18
19 Furthermore, the subject is controversial in France and has become a recurrent topic in recent
20 media debates because of the public's increasing concerns about the effects of EMFs on
21 health. Given the lack of studies, we conducted a self-reporting survey on people who suffer
22 from IEI-EMF. The aim of this study was first to describe and characterize IEI-EMF more
23 thoroughly in France by analyzing reported symptoms from people suffering from IEI-EMF
24 as well as incriminated sources that might be causing these symptoms. The second aim was to
25 compare our results with those reported in the literature with previous studies.

1 Subjects and Methods

2 **Population:**

3 Information about the survey was first communicated to self-help group representatives for
4 distribution to all members. In addition, people claiming to suffer from IEI-EMF and who
5 heard about the survey were sent a questionnaire. The survey participants were over 18 years
6 of age up to 80 years and they reported having developed at least one symptom, which they
7 attributed to one or more sources of EMFs. They self-reported being “electrohypersensitive,”
8 as there is no recognized medical procedure for diagnosis of IEI-EMF.

9 Questionnaires were sent out from April 2014 to November 2014 throughout France to the
10 participants' domiciles in the following regions: Aquitaine, Bretagne, Centre, Ile de France,
11 Limousin, Lorraine, Nors-Pas-de Calais, Normandy Pays de la Loire, Provence-Alpe-Côte
12 d'Azur and Rhône Alpes. Completed questionnaires were returned to our laboratory at
13 INERIS. Interested people had preliminary contact with a researcher before receiving the
14 questionnaire and were given information such as the affiliation and funding of the study and
15 the purpose of the study. Self-administered questionnaires were sent electronically or by
16 regular mail, accompanied by a cover letter that included the names and contact information
17 of the researchers responsible for the study. Reminders were sent as needed.

18 The questionnaire was based on survey questionnaires previously used in epidemiological
19 studies [Crasson, 2005; Eltiti et al., 2007] and further elaborated with members of a local self-
20 help group (Collectif des électrosensibles de France). Some modifications were made to the
21 terms used, and more explanations (such as a definition of terms) and detailed questions were
22 added.

23

1
2
3 **1 Questionnaire:**
4

5
6 2 The self-administered French questionnaire included biographical questions (age, gender,
7
8 3 educational status, professional activity). The second part contained questions about
9
10 4 frequency and severity in a list of 62 categorized symptoms. A Likert-scale for frequency
11
12 5 varying from “never” to “very often,” and severity varying from “negligible” to “very
13
14 6 important” was presented. Categories of symptoms were headache, a sensation of coldness,
15
16 7 and categories for specific organs, functions or systems: skin, sensitivity, sleep,
17
18 8 neurovegetative, locomotor, visual or auditory and cardiorespiratory.

19
20
21
22 9 Proposed sources included different frequency ranges from the use of electricity (extremely
23
24 10 low frequency range), to a few kilohertz (computers, TV displays) and to mobile
25
26 11 communication and broadband techniques (radio and microwave frequencies). Twenty-two
27
28 12 EMF sources, potentially triggering the symptoms, such as the Digital Enhanced Cordless
29
30 13 Telephone (DECT) or cordless phone, mobile phone, were proposed and presented using as a
31
32 14 Likert-scale. Wireless fidelity (Wi-Fi), a local area wireless technology that is widely used in
33
34 15 France, was among the proposed sources. Electronic devices using Wi-Fi are numerous and
35
36 16 include domestic appliances (boxes) and public appliances (hotspots). Wi-Fi uses 2.45 GHz
37
38 17 and 5.2 GHz radio waves. The respondents could report if an EMF source was “not at all” to
39
40 18 “enormously” linked to occurring symptoms.
41
42
43
44

45
46 19 In an open question, participants were also able to report all health complaints attributed to
47
48 20 EMF and the associated EMF sources. Proximity to various sources (antenna, online high
49
50 21 voltage etc.) and use of different electromagnetic devices (mobile phone, DECT) were also
51
52 22 recorded. The third part involved the general medical status of the participants, including their
53
54 23 medical history and environmental nuisance status (such as to noise, smells, or lights or any
55
56
57
58
59
60

1 other environmental intolerance). Participants were asked to respond yes or no for the
2 presence of sleep disturbance.

3 The last part of the questionnaire contained questions about measures taken by the
4 participants, and the perceived efficiency of different tested treatments such as medicine,
5 complementary and alternative medicine (CAM) or actions.

6 All participants gave written informed consent to participate in the study. The protocol
7 including biological tests (results not shown here) and the self-administred questionnaire were
8 approved by the ethics committee of the “CPP Nord Ouest CHU Amiens, France (CPP,
9 2014/8).”

10 Data were collected in Excel tables, processed and analyzed with GraphPad Prism version
11 5.00 for Windows (GraphPad Software, San Diego, CA), and expressed as Mean \pm SD or
12 number and % in parentheses. Symptom prevalence according to gender was compared using
13 multiple Pearson chi-square tests. Alpha error was corrected and a corrected p-value of
14 $p < 0.00081$ was considered significant. A principal component analysis was performed with
15 SPSS statistical software, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 (Armonk, NY:
16 IBM Corp).

17 **Results:**

18 Questionnaires were sent to 84 people who showed interest in the study and 52 were
19 completed and returned. The remaining 32 were not returned as the participants confirmed
20 their non-participation for various reasons, namely the length of the questionnaire or a state of
21 severe fatigue, or they moved from the area and several other conditions. The return rate was
22 about 61%, and all returned questionnaires contained usable datasets.

1 Thirty respondents were members of or were linked to a French self-help group or different
2 associations across France, and 22 did not belong to any kind of association (independent
3 respondents) but they had heard about the survey and reported at least one symptom that they
4 attributed to one or multiple EMF sources. Such participants were recruited through website
5 advertisement, traditional mouth of word, through blogs, online forums and newsgroups.

6 Respondents came from different regions across France: 50% were from Ile de France (Paris
7 area and its suburb), and 50% from other regions, including Provence-Alpes-Côte d'Azur,
8 Bretagne, Rhône Alpes, Centre, Lorraine, Aquitaine, Nord-Pas-de Calais, Pays de la Loire,
9 Limousin and Normandy. The age and gender distribution of the participants is shown in
10 Figure 1. The ages of the respondents varied from 22 to 80 years, with 43 participants aged
11 over 40 years and the average age of participants was 50 years (SD=11).

12 The study population's characteristics are presented in Table 1. Female respondents represent
13 79% of the study participants, 92.3% of the participants had a high educational level (high-
14 school graduation diploma or greater) and 61.6% had professional or educational activities. In
15 terms of general health status, 5.8% reported a history of breast or skin cancer. Other
16 respondents (7.7%) reported a medical diagnosis of Lyme's disease (borreliosis), while
17 17.30% of respondents reported endocrine disorders (secondary amenorrhea, thyroid disorder,
18 and parathyroid disorder). Only 1.9% of respondents reported having monoclonal
19 gammopathy. In addition, 52% of participants reported the presence of sleep disorders.

20 **Allergies and complaints related to environmental factors:**

21 The participants were asked to provide details about the origins of their allergies (Table 2).
22 The most commonly reported allergies and intolerances were pollen (19.2%), food (17.3%),
23 and chemicals or drugs (13.5%). Food-related allergies and intolerances were: kiwi, apple,
24 meat, milk and soy. Disturbances from various environmental factors in their homes were

1 assessed, and the most disturbing environmental sources reported, besides electromagnetic
2 fields, were: smoke (36.5%), exhaust fumes (34.6%), stuffy bad air (36.5%), electrostatic
3 discharges (34.6%), street odors (30.8%), low temperature (28.8%) and perfume (28.8%).

4 **Symptoms attributed to EMF reported by respondents:**

5 The respondents were asked about the frequency of different symptoms in their daily life. The
6 Likert scale of frequency was presented as a list of 62 symptoms. The frequencies of all of the
7 listed symptoms experienced by the respondents are shown in Table 3.

8 For the 52 respondents, the most frequently experienced symptoms were neurovegetative
9 symptoms: fatigue (76.9%), sleep disorders (67.3%), exhaustion (59.6%), difficulty
10 concentrating (57.7%), memory disorders (55.8%) followed by head-related symptoms
11 including headaches, warmth or pain in the head (51.9% to 55.8%), tinnitus (53.8%). Skin
12 symptoms were less frequently reported (46.2% skin dryness, 40.4% skin irritation, 28.8%
13 skin burn). Generally, there was little difference in the frequencies of the other symptoms
14 (Table 3). There was no statistically significant difference between frequencies of occurrence
15 for symptoms according to gender (male or female), and according to volunteer origin
16 (member or not a member of a self help group).

17 Participants' evaluation of symptom severity showed that symptoms with higher intensity
18 ("Important" to "Very important") were: fatigue and exhaustion (73.1% and 63.5%
19 respectively), sleep disorders (63.5%), headaches and tinnitus (51.9%), stress, concentration
20 difficulty, sensitivity to noise (48.1%), anxiety and pressure in the ear (42.3%). Localized
21 symptoms such as migraines, pain in the ear or hand tingling were intense for 36.5% to 40.4%
22 of participants.

23 Participants were asked in an open question about the symptoms they experienced. A total of
24 77 different symptoms were reported, and the number of reported symptoms was 7 ± 5 per

1 participant. One participant did not fill in this part of the questionnaire. Figure 2 shows the 32 highly reported symptoms with headaches at the top of the list representing 58.8%, followed by neurovegetative symptoms (fatigue 35.3%; sleep disorders 31.4% and difficulty with concentration 25.5%).

In addition to the most frequently reported symptoms, new symptoms that were not mentioned on the questionnaire include: electrical sensation, buzzing and the sensation that the head is “caught in a vise” were reported by respondents. A sensation of discomfort when surrounded by EMF sources was also frequently reported by 25% of the participants.

Sources:

When presented with a list of 22 EMF sources, most incriminated sources believed to be linked to the symptoms were communication technologies: wireless networks (82.7%), mobile phones (80.8%), phone antennas (73.1%), DECT (71.2%) and Bluetooth (57.7%). No source was specifically predominantly incriminated more than others (Fig. 3). In response to the open question, the 5 most reported sources were: wireless networks (80%), mobile phones (64%), base station antennas (50%), non-specific sources, a mixture of diverse sources (46%), followed by DECT (42%) (Fig. 4). Other sources were also cited: radiators, convectors, motor vehicles, low voltage frequency converters, radio antennas, metals, surveillance system and underground cables. The average number of suspected sources was 5 ± 3 types per participant in the entire group. An exploratory principal component analysis was performed to search for symptoms model. Based on a previously used method [Eltiti et al., 2007] analyzed data showed 21 components with an eigenvalue greater than 1, and accounting for 83.51% of the variances. The first component accounts for 15.54% of the variances. The same analysis for intensity of symptoms shows 20 components with the first

1 component accounting for 17.71% of the total variances. Herein, the symptoms structure were
2 unable to identify a particular model of symptoms.

3 **Characteristics of IEI-EMF symptoms:**

4 The mean duration of IEI-EMF in the population sample was 8.5 years (SD = 8.4), with a
5 minimum of 1 year and a maximum of 42 years. In total, 75% of respondents reported they
6 had developed their IEI-EMF during the last 10 years.

7 Respondents reported developing symptoms when exposed to EMF sources immediately
8 (23.1%); after a few minutes (13.5%); after a few hours (11.4%); or after one day (3.8%).

9 Seven respondents (13.5%) reported different forms of onset depending on source intensity,
10 location (city or country), the level of tiredness and the time of day (day or night). Eighteen
11 respondents (34.6%) reported developing symptoms during a variable window after exposure
12 (from a few minutes to one day after exposure to an EMF source).

13 According to 9.6% of respondents, the symptoms resolved spontaneously after the end of
14 exposure to an EMF source. Other participants (9.6%) needed a few minutes, and 25% needed
15 a few hours to recover. There was an heterogeneity in the time of offset for 28.8% of
16 respondents, which still depended on the EMF-source. Recovery was gradual, ranging from
17 several hours to several days for 25 respondents.

18 **Electromagnetic fields exposure and intolerance history of exposure:**

19 Proximity to environmental EMF sources in daily living of participants are summarized in
20 Table 4. Participants reported close proximity to a mobile phone antenna for 67% (37% at a
21 distance of 50 m) while only 18% reported they were in close proximity to high voltage lines.
22 In total, 64% considered themselves to be in close proximity to an electric line, transformer or
23 railway.

1
2
3 1 The appearance of first symptoms is linked to a special event for 50% of participants. Those
4
5 2 special events include: dental restoration, first use of mobile phone, electrical appliance
6
7 3 installation. One participant reported their first symptoms after a trip abroad and one after a
8
9 4 car accident (Table 5).

5 **Support and applied treatments:**

6 The self-administered questionnaire comprised a list of entities potentially approached by
7 respondents and that could have helped them. Of the 52 participants, 88.5% consulted a
8 general practitioner, 73.1% a specialist, 71.2% an association, 52% an occupational physician,
9 36.5% local authorities, 23.1% a scientist and 21.2% contacted telephone operators.
10 According to participants, the most satisfying entities were: association (70.3%), medical
11 specialist (34.2%), scientist (33.3%). Only 15.2% of those who consulted a general
12 practitioner were satisfied (Table 6).

13 In the questionnaire, a Likert scale about the actions the participants had taken was filled out.
14 Of the 52 responses, the most effective actions were measures of avoidance such as keeping
15 themselves away from sources (88.7%), disconnecting all EMF sources (80.9%), or removing
16 sources when possible (79.1%) (Table 7). Also, in their daily life, 60% of participants
17 declared they limited their use of mobile phones. The median time spent on mobile phones
18 (time spent talking and texting) was 5 min per day (range from 0 to 120 min); and a mean of
19 15.75 ± 25.95 min. Wireless networks were avoided and not used by 73% of respondents.
20 Most of them (92%) were using computers with a plasma screen or cathodic screen at their
21 home or at their work.

22

1
2
3 1 Protection devices such as special fabric, baldachin, were effective for 56.7% of participants
4
5 2 who used it. A total of 67.3% took vitamins supplements and 55.8% took medication, but they
6
7 3 were declared helpful only for 34.5% and 40%, respectively.
8
9

10 **Discussion:**

11
12 5 This is the first questionnaire-based study conducted with people self-reporting symptoms
13
14 6 attributed to EMFs in France confirming the presence of such a syndrome in France. While
15
16 7 associations and Internet groups recently report an increasing number of cases around the
17
18 8 world, IEI-EMF remains controversial. Although causality has not been established in
19
20 9 Finland, the recognized efficient care of IEI-EMF is psychotherapy [Hagström et al., 2013].
21
22

23
24 10 Most recent studies addressing people's complaints about EMFs in France date from 2002
25
26 11 [Santini et al., 2003] and aimed to evaluate the health of people living near mobile base
27
28 12 stations. One ongoing clinical research hospital program was started in 2012 and relates to
29
30 13 people presenting IEI-EMF across France [Assistance Publique, Hôpitaux de Paris et al.
31
32 14 2012]. Our study concerned self-reported IEI-EMF responding from all the cities of France,
33
34 15 and the study group included volunteers from self-help groups and from outside self-help
35
36 16 groups.
37
38

39
40 17 Medical diagnosis of IEI-EMF is rare in France and medical doctors are generally
41
42 18 misinformed about the biological and/or possible health effects of EMFs, even though they
43
44 19 are frequently questioned by their patients about this topic. In a recent survey, 74% of
45
46 20 interviewed doctors were asked about the potential risks of EMF [Lambrozo et al., 2013].
47

48
49 21 Controversies about the effect of EMF on health are still current and debated. This maintains
50
51 22 and confirms the necessity to conduct more studies on this topic. On the other hand, the
52
53 23 official French agency for food, environmental and occupational health and safety (Anses)
54
55 24 with a scientific expert group have issued a report in which it is concluded that some
56
57 25 biological effects have been observed under exposure to EMF but it is therefore impossible to
58
59
60

1
2
3 1 conclude that the observed biological effects are generators of health effects [Anses, Rapport
4
5 2 d'expertise collective Radiofréquences et santé, 2013].
6
7

8 3 So far, there is limited information and knowledge for the definition criteria of IEI-EMF, and
9
10 4 there are no largely accepted criteria to characterize this syndrome [Baliatsas et al. 2012].
11

12 5 Cases of IEI-EMF are often categorized based on testimonies of individual experience. Most
13
14 6 of the participants in the previous studies, based on questionnaire-surveys, were mainly
15
16 7 regrouped in associations or self-help groups, and were recruited through these structures
17
18 8 [Kato and Johansson, 2012; Hagström et al., 2013]. In the present survey, we had an equal
19
20 9 distribution between people from self-help groups and people outside self-help groups. One
21
22 10 could speculate that membership of a group could influence the type of symptoms but it was
23
24 11 not the case in our survey.
25
26

27
28 12 We received 52 questionnaires, which could be considered as a relatively low number but it is
29
30 13 comparable to those reported in other studies in terms of population size [Kato and Johansson,
31
32 14 2012]. This low participation could be partly attributed to a discrepancy between our goals
33
34 15 and expectations of IEI-EMF individuals. Indeed, they are searching for solutions and,
35
36 16 moreover, it seems also that the length of the questionnaire may have contributed to this low
37
38 17 participation rate.
39

40 41 18 **Literature comparison with actual findings:**

42
43 19 Table 8 summarizes questionnaire-based studies in which the main objective was to assess
44
45 20 characteristics of IEI-EMF such as symptoms, attributed sources and latency (when reported),
46
47 21 management and efficacy for EHS from 2000 to 2015. Therefore, papers that did not include
48
49 22 the above mentioned endpoints or dealing only with prevalence will not be discussed here.
50

51
52 23 It is important to emphasize that the selecting criteria used in the majority of studies included
53
54 24 the self-testimony of symptoms' appearance related to EMF exposure. It should be noted that
55
56 25 there is no officially and no medically exhausted list or registry for people presenting IEI-
57
58
59
60

1 EMFs, the only identified sources to recruit them were self-action groups or the general
2 population.

3 Several points seem to be recurrent in previous and current findings. The proportion of
4 women with IEI-EMF is predominant (54.5% to 95%), which is in accordance with our
5 findings. Clearly, the mean age of participants was around 50 years and the predominance of
6 middle age may indicate a particular mechanism such as an accumulation in an earlier period
7 of life or simply vulnerability at this particular age. Whether the gender of complainants may
8 account for triggering symptoms in IEI-EMF subjects remains unclear.

9 Eltiti et al. suggested a classification of symptoms into categories [Eltiti et al., 2007]. It is
10 shown that a number of symptoms varied and increased from 43 to 68 and some of them were
11 cited as “health complaints” and not as symptoms. Due to the large number of used terms,
12 some authors restricted the number of the proposed symptoms [Rööslı et al., 2004] by
13 gathering them under common terms. We observed that the diversity of symptoms is the
14 common point for all the reported studies (Tab. 8). Symptoms such as fatigue, headache and
15 sleep disorders remain predominant among the most frequently reported, followed by
16 concentration difficulty, stress, anxiety; whereas skin dryness, sore joints and musculoskeletal
17 pain are less commons. Researchers used different methods to determine the frequency of
18 symptoms: symptoms developed for at least once a week [Rööslı et al., 2004; Johansson et al.,
19 2010], symptoms related or not to an acute phase [Hagström et al., 2013] or generally
20 reported. Knave et al. have reported symptoms of sensitivity that are focused on local
21 manifestation such as eye-related or skin-related symptoms [Knave et al., 1985]. Such
22 symptoms are now integrated into categories of neurovegetative and head-related symptoms.
23 Furthermore, we can notice in our survey the use of new terms for describing some symptoms
24 such as “electrical sensation” or “buzzing” and the sensation that the head is “caught in a
25 vise” which were not mentioned in earlier studies.

1
2
3 1 An important issue assessed in various questionnaires was the identification of suspected
4
5 2 sources. Indeed, sources can be summarized as communication techniques, electrical
6
7 3 appliances that suppose a wide range of EMF frequency and included transportation such as
8
9 4 public transportation or cars. Among the most frequently associated sources, mobile phones,
10
11 5 base stations, cordless phones and power lines remain constantly cited. Other electrical
12
13 6 appliances, such as transformers, televisions or personal computers are also reported. IEI-
14
15 7 EMF sufferers also identified several light sources to be triggering symptoms, such as low
16
17 8 voltage lights and energy saving lamps. We noted in our study, the appearance of new sources
18
19 9 such as wireless networks (Wi-Fi), and Bluetooth. With continuous development of wireless
20
21 10 technologies, it seems that sources related to wireless technology associated with symptoms
22
23 11 of IEI-EMF also increase.

24
25
26
27 12 Another, but often unappreciated, aspect of symptoms is the time of onset. Latency of
28
29 13 symptoms may be a clue for determining the mechanism that set off a symptom's appearance.
30
31 14 Despite a majority of IEI-EMF reacting rapidly (immediately to a few minutes), almost half of
32
33 15 complainants reported in both our study and Rössli's survey, that they develop symptoms
34
35 16 after at least one hour, meaning a lengthy onset-time. This suggests that the mechanism may
36
37 17 differ from one patient to another and decidedly confirming the complex and still unclear and
38
39 18 imprecise mechanism of IEI-CEM. Also, the results may mean that EMF symptoms may
40
41 19 occur after an acute as well a long-term exposure to EMF. But as people suffering from IEI-
42
43 20 EMF are exposed to multiple EMFs sources, we could suppose a different mechanism
44
45 21 according to the nature of the EMFs (ELF or RF). This question can be herein hardly
46
47 22 answered due to the multiple EMF sources reported. All double blinded studies are mostly
48
49 23 assessing acute development of symptoms and the inconclusiveness [Rubin et al., 2011] of
50
51 24 these studies may be partly due to the large variance in latencies. However, in double blind
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1 studies, levels of exposure are among a recurrent and important central and questionable
2 parameter.

3 The last item considered in the questionnaire was the management of IEI-EMF. Data
4 collected in previous studies showed that hypersensitive people had tried several treatments in
5 order to minimize symptoms. The majority of sufferers consulted a medical doctor ([Röösli et
6 al., 2004]; actual data), but in the absence of diagnosis and without evidence of causality and
7 lack of mechanism knowledge, other solutions rather than official treatments are taken by IEI-
8 EMF. Participants use physical avoidance of EMFs (shielding EMF transmitters),
9 complementary and alternative medicine (CAM), and nutrition supplements such as vitamins
10 or anti-oxidants. Some researchers also suggested the use of cognitive behavioral therapy as
11 the more available and effective treatment [Rubin et al., 2006]. However, a very low
12 proportion of IEI-EMF reported psychotherapy as efficient and helpful [Hagström et al.,
13 2013]. So far, the best measure, according to the respondents, was avoidance, including from
14 fields linked to electricity [Röösli et al., 2004], and all indoor sources, [Hagström et al.,
15 2013], disconnecting EMF sources or proceeding to EMF shielding.

16 Among the most cited sources, wireless networks and Bluetooth, mobile phones and DECT,
17 when they are for the personal use of the person, can easily be avoided. When it comes from
18 nearby people or from neighbours or if sources are a mobile telephony base station antenna, it
19 becomes much more difficult to avoid the source except by moving, but as the field decreases
20 exponentially with distance, then the exposure level is in generally low, far below 1 V/m.

21 Although highly satisfying for hypersensitive people, those actions are penalizing and drastic,
22 and obviously incompatible with current lifestyles. The economical aspects of some measures
23 (i.e. shielding installation and moving) are not affordable for all complainants.

24 Another important treatment cited is the use of CAM and supplements: a few in vivo and
25 animal studies suggest that exposure to EMFs may induce oxidative stress [Xu et al., 2010;

1
2
3 1 Kesari et al., 2011] and a theory supposes that anti-oxidants could improve health and the
4
5 2 physical condition of IEI-EMFs. Afflicted patients are turning towards CAMs, whose efficacy
6
7 3 in IEI-EMF is questionable. In the case of France, CAM is largely used by the population: in
8
9 4 2002, 49% of French used a complementary alternative medicine method at least once [WHO,
10
11 5 2002] for curative intent or for their well-being and users of CAM were mostly women. The
12
13 6 massive adoption of CAM may be explained by its large availability and popularity.

7 **Conclusions:**

8
9 8 Despite the poor sample size of our study, we found some strong demographic information
10
11 9 that goes in the same direction as previous studies. The extent of IEI-EMF in France is still
12
13 10 unknown. Studies support the heterogeneity and the intricate mechanism of symptoms'
14
15 11 appearance. Symptoms in individuals with IEI-EMF are common in the general population,
16
17 12 which makes diagnosis very difficult. Avoidance of EMF sources is highly efficient but
18
19 13 generally not realistic. Finally, most studies conclude in the absence of appropriate
20
21 14 management for such afflicted people.

22
23 15 The present study did not aim to establish a relationship between exposure to EMFs and onset
24
25 16 of symptoms but focused on the symptoms' characteristics, which we consider fundamental to
26
27 17 understanding the mechanism of IEI-EMF.

28
29 18 **Acknowledgements:** The authors wish to warmly thank all of the respondents for their
30
31 19 participation and the members of the French self-help and action groups, the representatives
32
33 20 of the associations for sharing and communicating about the study, the representative of the
34
35 21 "Collectif des électrosensibles de France" for their invaluable help. In addition, thanks to
36
37 22 Gisèle Umvilighozo for her help in editing the English manuscript.

1 REFERENCES

- 2 Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, Anses – Agence nationale de sécurité sanitaire de
3 l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), Institut National de l'Environnement
4 Industriel et des Risques (INERIS). 2012. Evaluation of a specialized therapeutic care of
5 patients presenting an idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic
6 fields. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US).
7 [cited 2013 Apr 24]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01854801> NLM
8 Identifier: NCT01854801.
- 9 Avis de l'Anses Rapport d'expertise collective Radiofréquences et santé Mise à jour de
10 l'expertise. 2013 Available from <https://www.anses.fr/fr/system/files/AP2011sa0150Ra.pdf>
11 [last accessed 08 January 2016] (In French).
- 12 Baliatsas C, Van Kamp I, Lebret E, Rubin G. 2012. Idiopathic environmental intolerance
13 attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF): A systematic review of identifying criteria.
14 BMC Public Health 12:643.
- 15 Bergqvist U, Vogel E., editors. 1997. Possible health implication of subjective symptoms and
16 electromagnetic fields. A report by a European group of experts for the European
17 Commission, DG V. Solna (Sweden): National Institute for Working Life.
- 18 Crasson M. 2005. L'hypersensibilité à l'électricité : une approche multidisciplinaire pour un
19 problème multifactoriel. Revue de la littérature. Revue Européenne de Psychologie
20 Appliquée/European Review of Applied Psychology 55:51–67.
- 21 Eltiti S, Wallace D, Zougkou K, Russo R, Joseph S, Rasor P, Fox E. 2007. Development and
22 evaluation of the electromagnetic hypersensitivity questionnaire. Bioelectromagnetics
23 28:137–151.

- 1
2
3 1 Göthe CJ, Molin C, Nilsson CG. 1995. The environmental somatization syndrome.
4
5 2 Psychosomatics 36:1–11.
6
7
8 3 Hagström M, Auranen J, Ekman R. 2013. Electromagnetic hypersensitive Finns: Symptoms,
9
10 4 perceived sources and treatments, a questionnaire study. Pathophysiology 20:117–122.
11
12
13 5 Hillert L, Berglind N, Arnetz BB, Bellander T. 2002. Prevalence of self-reported
14
15 6 hypersensitivity to electric or magnetic fields in a population-based questionnaire survey.
16
17 7 Scand J Work Environ Health 28:33–41.
18
19
20
21 8 Johansson A, Nordin S, Heiden M, Sandström M. 2010. Symptoms, personality traits, and
22
23 9 stress in people with mobile phone-related symptoms and electromagnetic hypersensitivity. J
24
25 10 Psychosom Res 68:37–45.
26
27
28 11 Kato Y, Johansson O. 2012. Reported functional impairments of electrohypersensitive
29
30 12 Japanese: A questionnaire survey. Pathophysiology 19:95–100.
31
32
33 13 Kesari KK, Kumar S, Behari J. 2011. 900-MHz microwave radiation promotes oxidation in
34
35 14 rat brain. Electromagn Biol Med 30:219–234.
36
37
38 15 Kipen HM, Fiedler N. 2002. Environmental factors in medically unexplained symptoms and
39
40 16 related syndromes: the evidence and the challenge. Environ. Health Perspect. 110 (4):597–
41
42 17 599.
43
44
45
46 18 Knave BG, Wibom RI, Voss M, Hedström LD, Bergqvist UO. 1985. Work with video display
47
48 19 terminals among office employees. I. Subjective symptoms and discomfort. Scand J Work
49
50 20 Environ Health 11:457–466.
51
52
53 21 Lambrozo J, Souques M, Bourg F, Guillaume X, Perrin A. 2013. [French general practitioners
54
55 22 and electromagnetic fields]. Presse Med 42:e133–143. (In French)
56
57
58
59
60

- 1
2
3 1 Levallois P, Neutra R, Lee G, Hristova L. 2002. Study of self-reported hypersensitivity to
4
5 2 electromagnetic fields in California. *Environ. Health Perspect.* 110 Suppl 4:619–623.
6
7
8 3 De Luca C, Thai JCS, Raskovic D, Cesareo E, Caccamo D, Trukhanov A, Korkina L. 2014.
9
10 4 Metabolic and genetic screening of electromagnetic hypersensitive subjects as a feasible tool
11
12 5 for diagnostics and intervention. *Mediators Inflamm.* 2014:924184. Available at
13
14 6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4000647/> [last accessed April 04, 2016]
15
16
17 7 Lyskov E, Sandström M, Hansson Mild K. 2001. Neurophysiological study of patients with
18
19 8 perceived “electrical hypersensitivity.” *Int J Psychophysiol* 42:233–241.
20
21
22
23 9 Meg Tseng M-C, Lin Y-P, Cheng T-J. 2011. Prevalence and psychiatric comorbidity of self-
24
25 10 reported electromagnetic field sensitivity in Taiwan: A population-based study. *Journal of the*
26
27 11 *Formosan Medical Association* 110:634–641.
28
29
30 12 Mild KH, Repacholi M, van Deventer E, Ravazzani P. 2006. Electromagnetic hypersensitivity,
31
32 13 in: proceedings of the International Workshop on EMF Hypersensitivity, Prague, Czech
33
34 14 Republic, October 25–27, 2004, World Health Organization
35
36
37
38 15 Nordin S, Neely G, Olsson D, Sandström M. 2014. Odor and noise intolerance in persons
39
40 16 with self-reported electromagnetic hypersensitivity. *Int J Environ Res Public Health* 11:8794–
41
42 17 8805.
43
44
45 18 Rössli M, Huss A. 2008. Mobile phone base station exposure and symptoms. *Environ. Health*
46
47 19 *Perspect.* 116:A62–63; author reply A64–65.
48
49
50 20 Rössli M, Moser M, Baldinini Y, Meier M, Braun-Fahrländer C. 2004. Symptoms of ill
51
52 21 health ascribed to electromagnetic field exposure--a questionnaire survey. *Int J Hyg Environ*
53
54 22 *Health* 207:141–150.
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 1 Rubin GJ, Hillert L, Nieto-Hernandez R, van Rongen E, Oftedal G. 2011. Do people with
4
5 2 idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields display physiological
6
7 3 effects when exposed to electromagnetic fields? A systematic review of provocation studies.
8
9 4 *Bioelectromagnetics* 32:593–609.
- 10
11
12 5 Rubin GJ, Munshi J Das, Wessely S. 2006. A systematic review of treatments for
13
14 6 electromagnetic hypersensitivity. *Psychother Psychosom* 75:12–18.
- 15
16
17
18 7 Santini R, Santini P, Danze JM, Le Ruz P, Seigne M. 2003. [Symptoms experienced by
19
20 8 people in vicinity of base stations: II/ Incidences of age, duration of exposure, location of
21
22 9 subjects in relation to the antennas and other electromagnetic factors]. *Pathol. Biol.* 51:412–
23
24 10 415.
- 25
26
27 11 Schreier N, Huss A, Rössli M. 2006. The prevalence of symptoms attributed to
28
29 12 electromagnetic field exposure: a cross-sectional representative survey in Switzerland. *Soz*
30
31 13 *Praventivmed* 51:202–209.
- 32
33
34
35 14 Xu S, Zhou Z, Zhang L, Yu Z, Zhang W, Wang Y, Wang X, Li M, Chen Y, Chen C, He M,
36
37 15 Zhang G, Zhong M. 2010. Exposure to 1800 MHz radiofrequency radiation induces oxidative
38
39 16 damage to mitochondrial DNA in primary cultured neurons. *Brain Res.* 1311:189–196.
- 40
41
42 17 WHO Program on Traditional Medicine. 2002. WHO traditional medicine strategy 2002–
43
44 18 2005. Geneva (CH): World Health Organization. Available from
45
46 19 <http://apps.who.int/iris/handle/10665/67163> [last accessed 08 December 2015].
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 **1 TABLE AND FIGURE LEGENDS**
4

5
6 2 Table 1. Characteristics of the population. Data are presented as absolute number and
7 3 percentage: n (%), Age is presented as mean \pm SD
8

9 4 Table 2. Details of allergies or intolerances in absolute numbers and in percent
10

11 5 Table 3. Most frequently occurring symptoms (experienced often to very often) in the daily
12 6 lives of all 52 participants
13

14 7 Table 4. Proximity to antenna, high voltage line and electric line, transformer or railway line
15 8 according to participants reporting IEI-EMF (n=51), 1 non respondent
16

17 9 Table 5. Characteristics of symptoms first appearance according to participants reporting IEI-
18 10 EMF, n = 52
19

20 11 Table 6. Number and percentage of consultation of diverse entities and satisfaction rate
21 12
22

23 13 Table 7. Measures and actions taken
24

25 14 Table 8. Questionnaire-based studies assessing symptoms, sources characteristics and
26 15 management of IEI-EMF
27

28 16 Figure 1. Gender and age repartition of participants (years), n=52, 2014, France
29

30 17 Figure 2. Percentage of most frequent symptoms in all participants, based on an open question
31 18 about perceived symptoms, n=51, France, symptoms added: *electrical sensation *buzzing and
32 19 * the sensation that the head is "caught in a vise" (filled in by 51 participants)
33

34 20 Figure 3. Suspected cause of symptoms (much to strongly associated with symptoms), based
35 21 on a Likert scale method, n=52, France
36

37 22 Figure 4. Suspected sources of symptoms, based on an open question method, n = 50, France
38 23 (filled in by 50 participants)
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 1. Characteristics of the population. Data are presented as absolute number and percentage: n (%), Age is presented as mean \pm SD

Age	50 \pm11
Gender Female	41 (78.8)
Male	11 (21.2)
Full-time employee	25 (48.1)
Part-time employee	6 (11.5)
Unemployed	8 (15.4)
Unable to work	6 (11.5)
Housewives	2 (3.8)
Student	1 (2)
Retired	4 (7.7)
Education level	
No diploma	1 (1.9)
Brevet (diploma of first cycle of secondary education = 9 years)	1 (1.9)
CAP or BEP (professional diploma 9 to 11 years)	2 (3.8)
Baccalaureate (= high school diploma)	7 (13.5)
Advanced studies (university diploma)	41 (78.8)
Single	21 (40.4)
Married	19 (36.5)
Separated	6 (11.5)
Cohabiting	6 (11.5)
Widowed	0 (0)
General health status	
Cardiovascular history	1 (1.9)
Respiratory history	2 (3.8)
Allergy/intolerance	27 (51.9)
Cancer	3 (5.8)
Lyme disease	4 (7.7)
Rheumatic disease	3 (5.8)
Endocrine disorder	9 (17.3)
Multiple Chemical Sensitivity	21 (40.4)
Residence Ile de France	26 (50)
Other regions	26 (50)

Table 2. Details of allergies or intolerances in absolute numbers and in percent

Sources of allergy intolerance	Number	Percentage in the group %
Furry animals	2	3.8
Pollen	10	19.2
Dust	3	5.8
Mites	1	1.9
Foods	9	17.3
Chemicals	7	13.5
Cosmetics	1	1.9

For Review Only

Table 3. Most frequently occurring symptoms (experienced often to very often) in the daily lives of all 52 participants

Type of symptom	Symptom	n (%)
Neuro-vegetative	exhaustion	31 (59.6)
	fatigue	40 (76.9)
	sleep disorder	25 (67.3)
	nausea	14 (26.9)
	vertigo	8 (15.4)
	discomfort	10 (19.2)
	stress	25 (48.1)
	anxiety	23 (44.2)
	difficulty concentrating	30 (57.7)
	depression	9 (17.3)
	dark thoughts	10 (19.2)
	disorientation, confusion	12 (23.1)
	attention disorder	22 (42.3)
	memory disorder	29 (55.8)
	nervousness	17 (32.7)
	anomy	17 (32.7)
Head-related	headaches	27 (51.9)
	migraines	15 (28.8)
	warmth in the head	20 (38.5)
	heaviness in the head	27 (51.9)
	pain in the head	29 (55.8)
Skin-related	skin irritations	21 (40.4)
	skin pain	4 (7.7)
	rash	3 (5.8)
	skin redness	8 (15.4)
	skin swelling	5 (9.6)
	skin burning sensation	15 (28.8)
	skin buttons	9 (17.3)
	dry skin	24 (46.2)
Sensitivity-related	numbness	10 (19.2)
	tingling in face	16 (30.1)
	tingling in hand	23 (44.2)
	cold extremities	21 (40.4)
	increased transpiration	18 (34.6)
Locomotor	pain in joints	20 (38.5)
	muscle tension	22 (42.3)
	muscle weakness	19 (36.5)
	back pain	23 (44.2)

Type of symptom	Symptom	<i>n</i> (%)
Visual and auditory	blurred vision	16 (30.8)
	ocular disorder	22 (42.3)
	pressure in the ear	26 (50.0)
	tinnitus	28 (53.8)
	pain in the ear	21 (40.4)
	warmth in the ear	17 (32.7)
Cardio-respiratory	cardiac pain	14 (26.9)
	heart palpitation	13 (25.0)
	pressure disorder	5 (9.6)
	difficulty of breathing	12 (23.1)
Other type	allergies	16 (30.8)
	asthma	2 (3.8)
	taste in the mouth	7 (13.5)
	impaired sense of odor	14 (26.9)
	dry throat	18 (34.6)
	photosensitivity	15 (28.8)
	sensitivity to medicines	15 (28.8)
	sensitivity to noise	25 (48.1)
	runny or stuffy nose	21 (40.4)
	dry cough	9 (17).3
	digestive disorders	24 (46.2)
loss of appetite	10 (19.2)	

Table 4. Reported proximity to antenna, high voltage line and electric line, transformer or railway line according to participants reporting IEI-EMF (n=51), 1 non respondent

Living or working in proximity to antenna N, (%)	Yes	34 (67)
	No	8 (16)
	Do not know	9 (18)
<i>If yes</i>	Home	18 (53)
	Workplace	3 (9)
	Both	13 (38)
<i>Estimated distance from antenna</i>	50 m	10 (37)
	100 m	3 (11)
	200 m	7 (26)
	300 m	1 (3.7)
	400 m	6(22.2)
Living or working in proximity to high voltage line N, (%)	Yes	9 (18)
	No	29 (58)
	Do not know	12 (24)
<i>If yes</i>	Home	6 (55)
	Workplace	2 (18)
	Both	3 (27)
<i>Estimated distance from high voltage line</i>	50 m	1 (14)
	100 m	2(29)
	200 m	1 (14)
	300 m	0
	400 m	3 (43)
Proximity to electric line, transformers, or railway line N, (%)	Yes	33 (64)
	No	8 (16)
	Do not know	10 (20)
<i>If yes</i>	Home	20 (62.5)
	Workplace	7 (22)
	Both	5 (16)

Table 5. Characteristics of symptoms' first appearance according to participants reporting IEI-EMF, n =52

Event linked to 1st symptoms n, (%)	Yes (special event)	26 (50)
	No	26 (50)
	progressive	17 (33)
	sudden	7 (13)
	event and progressive	2 (4)
Special event type n, (%)	Device related (new mobile phone use, use of DECT, use of computer, Wi-Fi installation, electric appliance installation...)	17 (60)
	Health related (dental intervention, sensibility to chemical...)	9 (31)
	Other (travel, car accident)	2 (7)

Table 6. Number and percentage of consultation of diverse entities and satisfaction rate

Entity	n, (%) of respondents	n, (%) of respondents enough to very satisfied
General practitioner	46 (88.5)	7 (15.2)
Occupational physician	27 (52)	5 (18.5)
Medical specialist	38 (73.1)	13 (34.2)
Scientist	12 (23.1)	4 (33.3)
Association	37 (71.2)	26 (70.3)
Local authorities	19 (36.5)	4 (21.1)
Telephone operator	11 (21.2)	3 (27.3)

For Review Only

Table 7. Measures and actions taken

Action taken	N, (%) of respondents	N, (%) of respondents enough to very satisfied
Information	48 (92.3)	33 (68.8)
Disconnection of sources	47 (90.4)	38 (80.9)
Removing sources	43 (82.7)	34 (79.1)
Recede from sources	44 (84.6)	39 (88.7)
Protections devices	30 (57.7)	17 (56.7)
Moving	16 (3.8)	11 (62.5)
Medication	29 (55.8)	10 (34.5)
Vitamin supplements	35 (67.3)	14 (40.0)
Complementary medicine	33 (63.5)	12 (36.4)
Technical wellness	23 (50)	11 (47.8)
Change of lifestyle	32 (61.5)	21 (65.6)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49

Table 8 : Questionnaire-based studies assessing symptoms, sources characteristics and management of IEI-EMF

Volunteer (number, volunteer sources, gender proportion, mean age)	Reported symptoms (10 most frequent, average number of symptoms)	Reported sources (10 most frequent)	Latency before symptom occur after exposure	Management of symptoms entities/ proposed/ efficacy	References
75 IEI-EMF 37 self diagnosed, 34 medically diagnosed, ⁴ sensitive IEI-EMF from general population 95% female, Average age: 51.2 43 types of symptoms	Fatigue, tiredness (85%), headache, difficulties in concentration (81.3%), sleeping disorder (76%), sluggish in the head (73.3%), dizziness (64%), ringing (62.7%), stiff neck or back (56%), irritation (56%), anxiety (54.7%) A an average of 6.5 to 17.1 to 20 symptom per respondent	Base station (70.7%), other's mobile phone 64%), personal computer (62.7%), power line (60%), TV (56%), own mobile phone (56%), public transportation (54.7%), cordless phone (52%), air conditioner (49.3%), car (48%) 39 EMF sources	Not reported	Proposed: Dietary therapy (61.7%), avoid EMF (61.7%), supplements (55.9%), remove metallic restoration from teeth (32.3%), vitamins (26.4%), kinesiology (23.5%), balneotherapy (14.7%) Used: CAM (72%), food supplements (46.3%), kinesiology (38.9%), balneotherapy (35.2%), dietary therapy (35.2%), homeopathy (33.3%)	[Kato and Johansson, 2012]
394 IEI-EMF self reported and 13004 from Swiss health	Sleep disorders (58%), headaches (41%), nervousness, distress (19%),	Power lines (61%), train and tram lines (36%), use of train, tram (36%), transformers (53%),	A few minutes (53%), few hours (21%), few days	Consulted a medical doctor (70%), 65 % took measures; 45% avoidance of exposure	[Röösli et al., 2004]

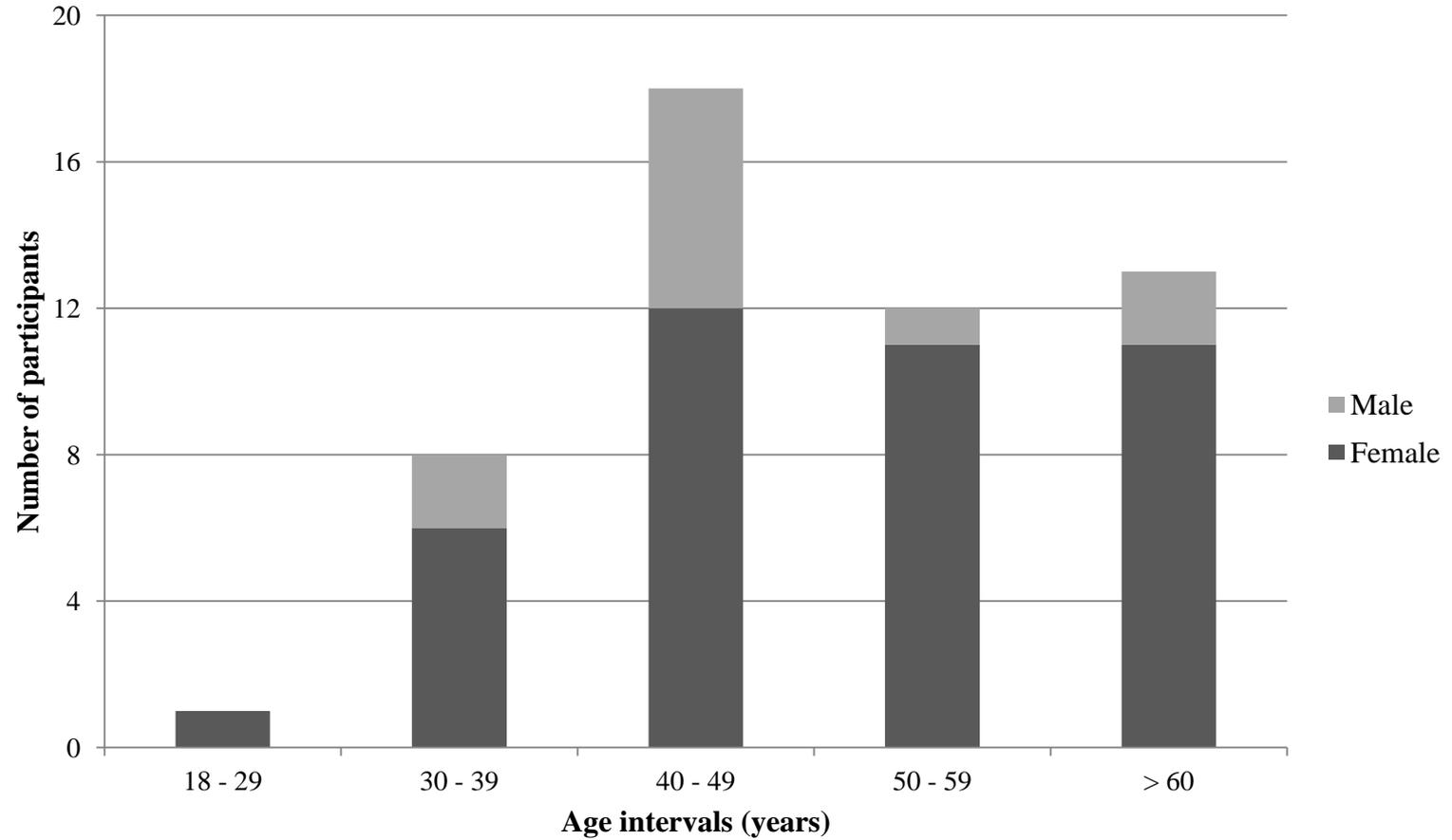
<p>survey sample</p> <p>57% female,</p> <p>Average age :51.0</p> <p>114 health complains summarized in 47</p>	<p>fatigue (18%), concentration difficulties (16%), tinnitus (14%), dizziness (11%),</p> <p>limb pain (11%), heart disease (11%), arthropathy (11%)</p> <p>Average of symptoms not reported</p>	<p>broadcast transmitters (44%), mobile phone base station (87%), mobile phone (48%), cordless phone 36%), TV set (18%),</p> <p>computer (29%),</p> <p>low voltage lighting (18%)</p> <p>11 EMF sources</p>	<p>(17%)</p>	<p>situation, shielding (25%), removing source (22%), drugs (22%)</p> <p>Efficacy: remove electricity (4.5), 4.3 (remove indoor sources), 4.3 avoid exposure, 4.2 reconstruction</p> <p>No efficacy: law complaint (1.1), lifestyle change (2.3), shielding and CAM (3.1)</p>	
<p>71 IEI-EMF</p> <p>45 with mobile phone related and 106 from general population</p> <p>82 % female,</p> <p>average age: 51.6</p>	<p>Dizziness (75%), general discomfort (92%), difficulties concentrating (81%), memory loss (61%), fatigue (80%), headache (73%), warmth behind/around ear (66%),</p> <p>warmth on ear (67%), burning skin (90%), tingling/tightness (79%), sleeping disorders (65%), tinnitus (49%), numbness (59%)</p> <p>Average of 9.7 ± 3.6 symptoms</p>	<p>Not reported</p>	<p>Not reported</p>	<p>Not reported</p>	<p>[Johansson et al., 2010]</p>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49

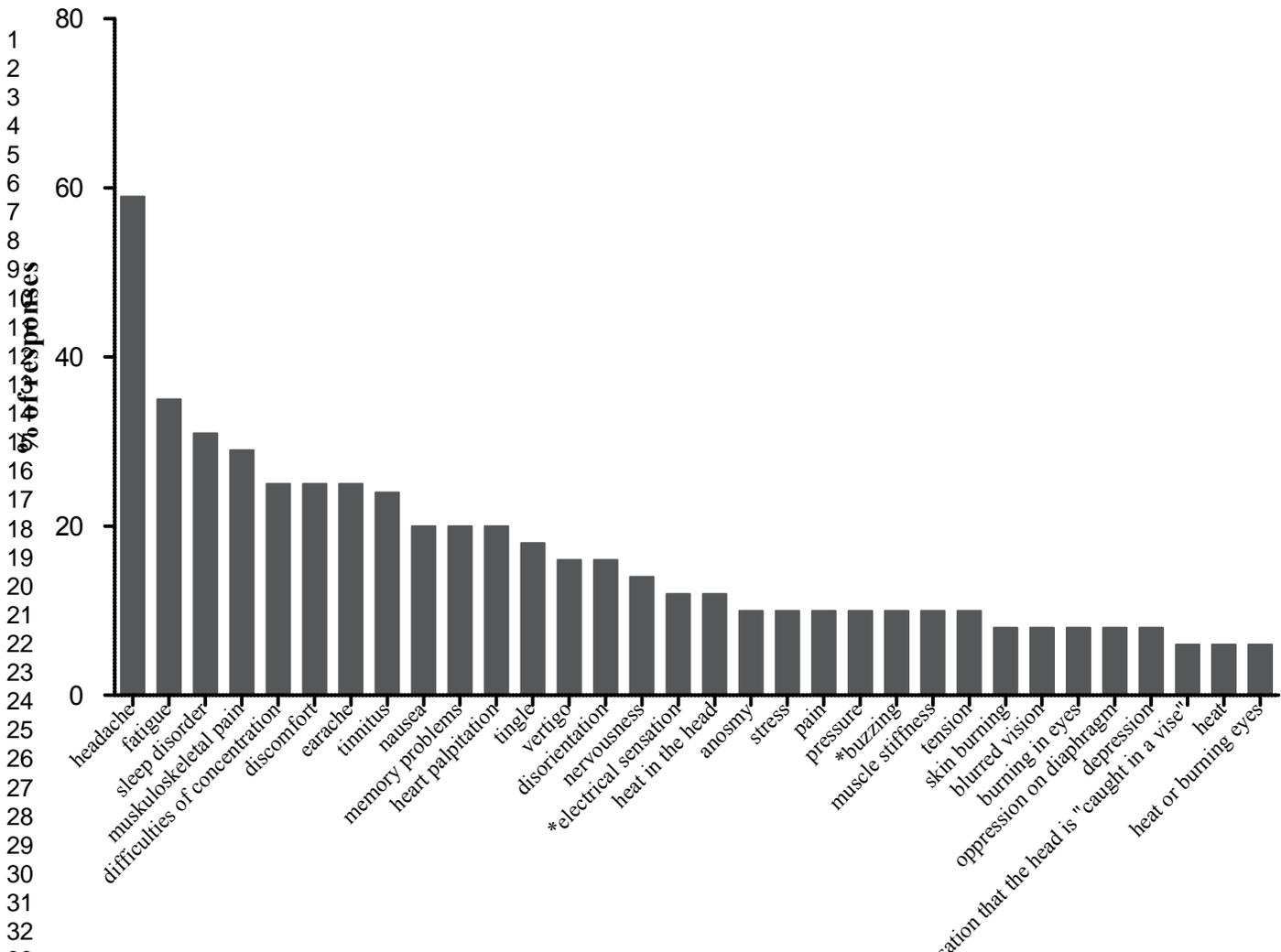
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49

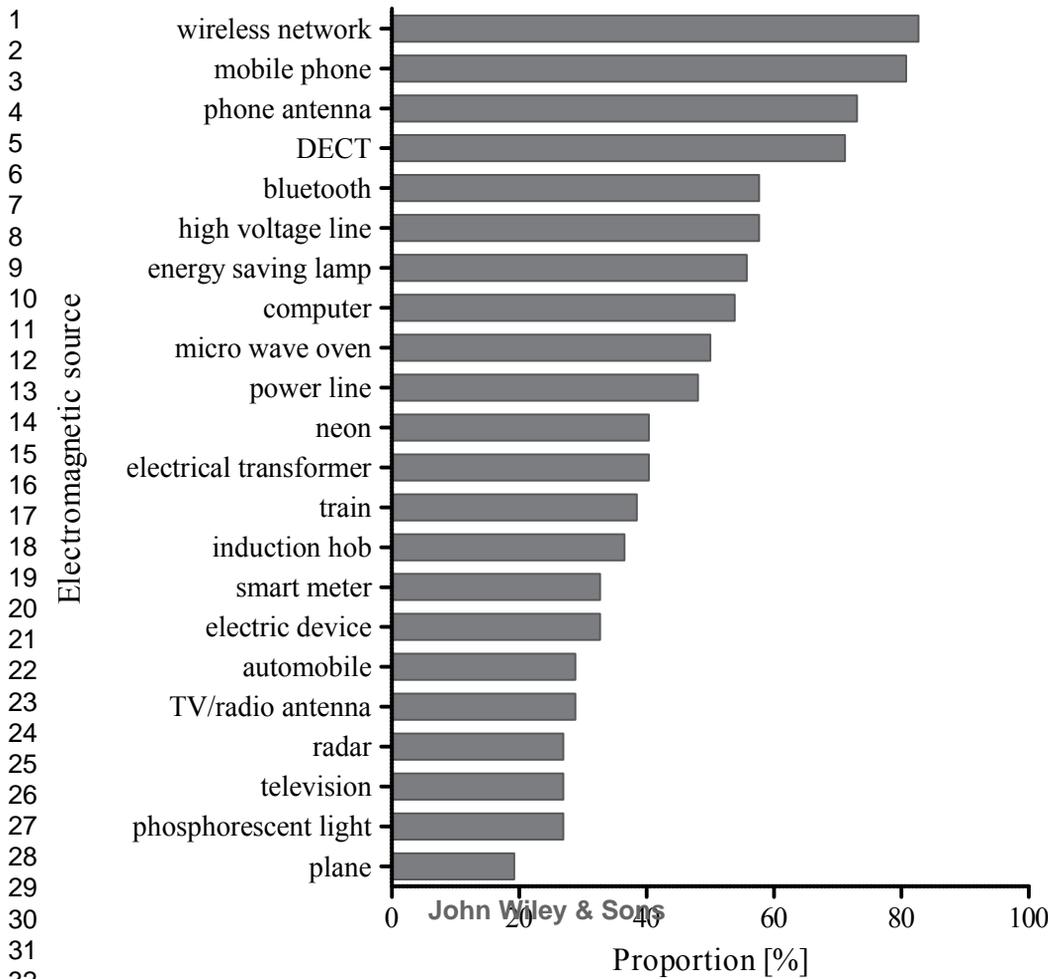
<p>395 IEI-EMF</p> <p>345 self diagnosed from self help groups</p> <p>50 outside self help groups</p> <p>80% women,</p> <p>mean age: 55.4</p> <p>68 health complaints regrouped in 10 categories</p>	<p>Allergies (37.1), stress (60.3%), back ache (48.5%), abnormal fatigue (57.2%), muscle tension (55.7%), skin dryness (35.6%), sore joints (58.2%), migraine and similar headaches (43.8%), photosensitivity (54.1%), sleeping disorders (59.3%)</p>	<p>Mobile phone (63.4%), personal computer displays (61.3%), fluorescent lights (54.6%), TV (53.6%), power lines (52.6%), personal computer central unit (47.9%), laptop computer (42.3%), mobile phone base station (42.3%), microwave oven (39.7%), newly made cars (39.7%)</p> <p>50 electrical appliances and EMF sources</p>	<p>Not reported</p>	<p>76% reduced or avoided EMF sources</p> <p>Efficacy treatments: dietary change (69.4%), nutritional supplements (67.8%), increased physical exercise (61.6%), physical treatments of the body :</p> <p>Shiatsu traditional bone setting (63%), chiropractic (48%), reflexology (45.9%), psychotherapy (2.6%)</p>	<p>[Hagström et al., 2013]</p>
--	---	---	---------------------	--	--------------------------------

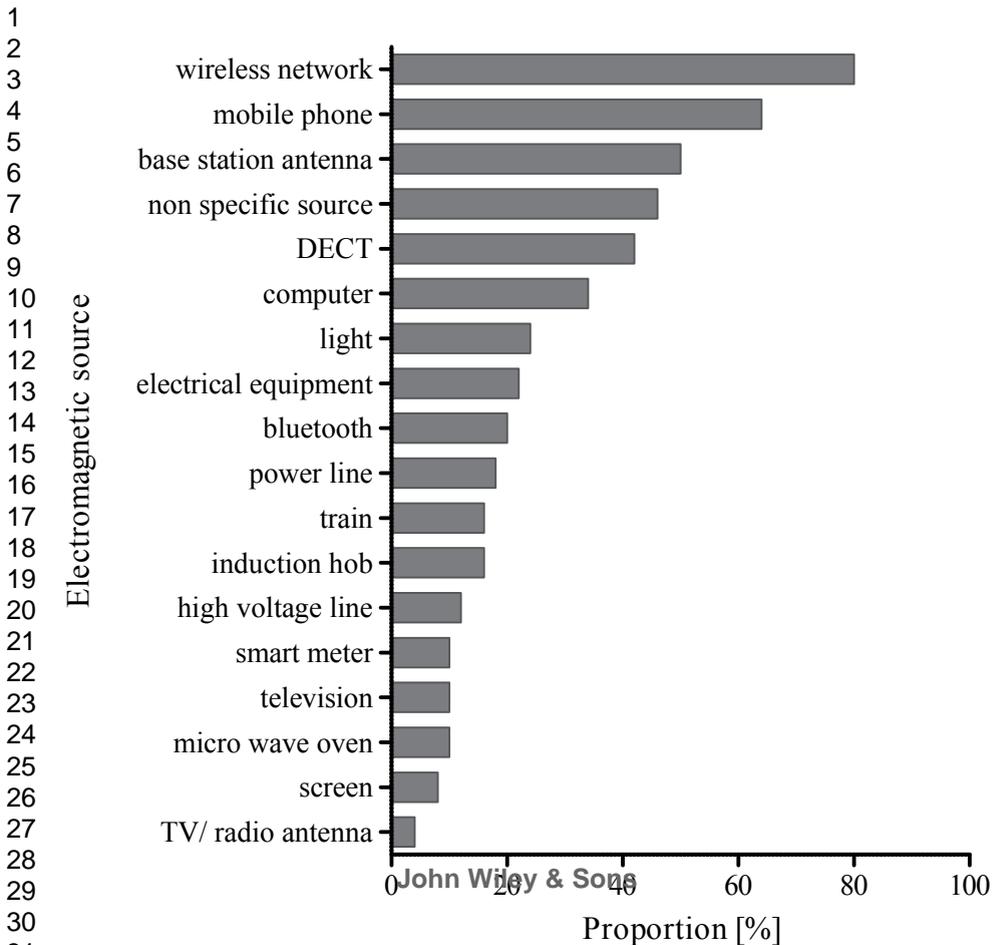
Figure 1



Bioelectromagnetics







5.1.2. Publication n°2 : Evaluation de la qualité du sommeil et taux de mélatonine

Résumé de la Publication

L'intolérance environnementale idiopathique avec attribution aux champs électromagnétiques ou IEI-CEM est associée, par les personnes qui en souffrent, à de nombreux problèmes de santé. Parmi les symptômes de l'IEI-CEM, les perturbations du sommeil sont fréquemment reportées. Une hormone circadienne, la mélatonine est connue pour jouer un rôle dans les processus de sommeil. Aucune étude n'a évalué la synthèse de la mélatonine chez les personnes déclarant une IEI-CEM.

Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer de manière objective et subjective le sommeil d'une part à l'aide de questionnaires validés et d'autre part par la quantification de la mélatonine en comparaison avec un groupe non IEI-CEM.

Lors de notre expérimentation, les niveaux de mélatonine salivaire et urinaire (6-sulfatoxymélatonine) ont été comparés entre un groupe constitué de 30 IEI-CEMs auto-déclarés (groupe IEI-CEM) et un groupe formé de 25 individus sains (groupe témoin) dans un environnement faiblement exposé aux champs électromagnétiques. Lors de la journée d'expérimentation, nous avons présenté trois questionnaires aux participants : l'Epworth Sleepiness Scale, l'index de qualité de sommeil de Pittsburgh (PSQI) et le Score de Spiegel.

Alors que les scores de qualité du sommeil (PSQI, proportion de sommeil pathologique selon l'ESS) montrent que les IEI-CEMs ont un sommeil de moins bonne qualité que la population contrôle, les comparaisons des niveaux de mélatonine entre les deux groupes ne montrent pas de différence significative.

On peut en conclure que les troubles du sommeil reportés par les IEI-CEMs ne sont pas attribuables à des perturbations de la synthèse de mélatonine. Afin d'approfondir les mécanismes aboutissant à ces troubles du sommeil, une analyse précise de la structure du sommeil pourrait s'avérer nécessaire.

Article publié dans le journal *Bioelectromagnetics*

Disturbed Sleep in Individuals With Idiopathic Environmental Intolerance Attributed to Electromagnetic Fields (IEI-EMF): Melatonin Assessment as a Biological Marker

Soafara Andrianome,^{1,2} Laurent Hugueville,³ René de Seze,^{1,2}
Maité Hanot-Roy,^{1,2} Kelly Blazy,^{1,2} Christelle Gamez,^{1,2}
and Brahim Selmaoui^{1,2*}

¹Department of Experimental Toxicology, Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques INERIS, Verneuil-en-Halatte, France

²Peritox Laboratoire de Périnatalité & Risques Toxiques UMR-I-01 Unité mixte INERIS, Université de Picardie Jules Verne, Amiens, France

³Centre National de la Recherche Scientifique, Centre MEG-EEG, CRICM et GENIR, UMR 7225, Paris, France

Individuals who suffer from idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF) complain of a variety of adverse health effects. Troubled sleep remains a recurrent and common symptom in IEI-EMF individuals. Melatonin, a circadian hormone, plays a major role in the sleep process. In this study, we compared levels of melatonin between a sensitive group (IEI-EMF, $n = 30$) and a non-sensitive control group (non IEI-EMF, $n = 25$) without exposure to electromagnetic sources. Three questionnaires were used to evaluate the subjective quality and sleep quantity: the Epworth Sleepiness Scale, the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Spiegel Sleep Inventory. Melatonin was quantified in saliva and its major metabolite 6-sulfatoxymelatonin (aMT6s) in urine. Melatonin levels were compared by a two-way analysis of variance at various times between the control and IEI-EMF group. Despite significantly different sleep scores between the two groups, with a lower score in the IEI-EMF group ($P < 0.001$), no statistical difference was found between the two groups for saliva melatonin ($P > 0.05$) and urine aMT6s ($P > 0.05$). Bioelectromagnetics. 37:175–182, 2016. © 2016 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: idiopathic environmental intolerance; melatonin; marker; urine; saliva; electromagnetic fields

INTRODUCTION

During the last decades, the rapid development and extensive use of electric power and wireless communication have increased our exposure to electromagnetic fields (EMF). Potential health effects of EMF are the subject of hot public debate. Moreover, some individuals report adverse effects because of exposure to EMF. This sensitivity is commonly known as idiopathic environmental intolerance of EMF (IEI-EMF) or electromagnetic hypersensitivity (EHS). Among the most common self-reported symptoms of EHS are sleep disorders, headaches, and fatigue [Röösli et al., 2004].

Up until now, numerous double-blind experimental studies have not validated any direct association between the manifestation of these symptoms and EMF exposure [Rubin et al., 2005, 2009; Eltiti et al., 2007; Röösli, 2008; Kwon et al., 2012]. Individuals claiming EHS did not seem able to

detect EMF more accurately than subjects who did not report such hypersensitivity [Eltiti et al., 2007; Röösli, 2008; Rubin et al., 2009] and a generally accepted mechanism of EHS is lacking despite

Grant sponsor: French National Research Program for Environmental and Occupational Health of ANSES; grant number: 2013-2-02.

Conflicts of interest: None.

*Correspondence to: Brahim Selmaoui, Department of Experimental Toxicology INERIS, Verneuil-en-Halatte, France. E-mail: brahim.selmaoui@ineris.fr

Received for review 18 December 2015; Accepted 25 February 2016

DOI: 10.1002/bem.21965
Published online in Wiley Online Library
(wileyonlinelibrary.com).

Disturbed Sleep in individuals with Idiopathic Environmental Intolerance attributed to Electromagnetic Fields (IEI-EMF): melatonin assessment as a biological marker

^{1,2}Soafara Andrianome, ³Laurent Hugueville, ^{1,2}René de Seze, ^{1,2}Maité Hanot-Roy, ^{1,2}Kelly Blazy, ^{1,2}Christelle Gamez and ^{1,2}Brahim Selmaoui

Abstract

Individuals who suffer from idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF) complain of a variety of adverse health effects. Troubled sleep remains a recurrent and common symptom in IEI-EMF individuals. Melatonin, a circadian hormone, plays a major role in the process of sleep. In this study, we compared levels of melatonin between a sensitive group (IEI-EMF, n=30) and a control, non sensitive group (non IEI-EMF, n=25) without exposure to electromagnetic sources. Three questionnaires were used to evaluate subjective quality and quantity of sleep: the Epworth Sleepiness Scale (ESS), the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and the Spiegel Sleep Inventory. Melatonin was quantified in saliva and its major metabolite 6-sulfatoxymelatonin (aMT6s) in urine. Melatonin levels were compared by Anova two-way at various times between the control and the IEI-EMF group. Despite significantly different sleep scores between the two groups with a lower score in the IEI-EMF group ($p < 0.0001$), no statistical difference was found between the two groups for saliva melatonin ($p > 0.05$) and urine aMT6s ($p > 0.05$).

Introduction

During the last decades, the rapid development and extensive use of electric power and wireless communication have increased our exposure to electromagnetic fields (EMF). Concern about the potential health effects of electromagnetic fields is a great public debate. Moreover, some individuals report adverse effects due to exposure to electromagnetic fields. This sensitivity to electromagnetic fields is commonly known as idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF) or electromagnetic hypersensitivity (EHS). Among the most common self-reported symptoms of electromagnetic hypersensitivity are sleep disorders, headaches, and fatigue [Röösli et al., 2004; Andrianome et al., unpublished data].

To this day, numerous double-blind experimental studies have not validated any direct association between the apparition of these symptoms and exposure to EMF [Rubin et al., 2005; Eltiti et al., 2007; Röösli, 2008; Rubin et al., 2009; Kwon et al., 2012]. Individuals claiming electromagnetic hypersensitivity did not seem to be able to detect EMFs more accurately than subjects who did not report such hypersensitivity [Eltiti et al., 2007; Röösli, 2008; Rubin et al., 2009] and a generally accepted mechanism of electromagnetic hypersensitivity is lacking despite numerous propositions. In addition, there is no known and proven mechanism that would trigger EMF-linked symptoms.

Despite the lack of association between the onset of symptoms and EMF exposure, these symptoms and the suffering of IEI-EMF individuals are real and cannot be ignored.

Recently, we conducted a survey among people self-reporting as suffering from electromagnetic hypersensitivity in the French population, and we observed that among the reported symptoms, sleep disruption was recurrent and the most common. On the other hand, melatonin (*N*-acetyl-5-methoxytryptamin), a hormone synthesized in the pineal gland with a peak during periods of darkness, has a highly reproducible circadian pattern [Selmaoui and Touitou, 2003] with a strong endogenous component and is physiologically controlled by light. This neuro-hormone seems to play an important role in initiating and maintaining sleep. It was reported that insomnia, sleep deficiency and shorter sleep time in elderly people is associated with the decline of endogenous melatonin concentrations [Lemoine and Zisapel, 2012]. Melatonin administration is effective in restoring normal sleep and improving quality of life in people over 55 years of age [Lemoine and Zisapel, 2012]. In light of the above, we

studied whether complaints of sleep disturbances in the IEI-EMF population could be related to low levels of melatonin concentrations.

The aim of the present study was to compare saliva melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin (aMT6s) between a self-declared IEI-EMF group and a non IEI-EMF group. Saliva and urine samples were collected to measure melatonin and its major metabolite, aMT6s, in urine. We also assessed subjective sleep quality. To our knowledge, this is the first time that melatonin was assessed in IEI-EMF individuals.

Materials and Methods

1. Participants

This study is a part of the survey we conducted in the French IEI-EMF population. Thirty of the 52 people reporting being IEI-EMF in France who responded to our questionnaire were recruited for this study (7 males and 23 females). IEI-EMF group included participants which intolerance duration was comprised between 1 and 35 years. Twelve participants also reported a multiple chemical sensitivity (MCS) and 2 a Lyme's disease. Participants reported sensitivity to multiple EMF sources including wireless technology (Wi-Fi), cordless phone, mobile phone, mobile phone base station and computer as mainly important sources.

Patients were from different regions of France and from various self-help groups and associations (local or national) or independent. Healthy individuals (n = 25 with 21 females and 4 males) were matched for gender, age and body mass Index (BMI). They were recruited through website advertisements and traditional word of mouth or through blogs or online forums or newsgroups.

Inclusion criteria for the IEI-EMF group were: they had to have reported at least one symptom which they attributed to one or multiple EMF sources and have no acute psychiatric disorders such as acute depressive or paranoid psychosis. The exclusion criteria for both groups were the presence of chronic illness. Participants who had consumed antibiotics, anti-inflammatory agents, and melatonin or any other supplements that may interfere with the melatonin assessments were excluded. In addition, shift workers were not admitted in the study.

All participants gave written, informed consent to participate in the study. The protocol was approved by the ethics committee of the CPP Nord Ouest CHU Amiens, France (CPP, 2014/8).

2. Study design

Saliva samples were collected with salivettes (Sarstedt, Nümbrecht, Germany). Study subjects collected their two first samples at home to be later delivered to the laboratory for assay. The first sample was collected before bedtime (on day D-1: the day before the experiment began). The second sample was taken 5 min after they woke up in the morning of the day D of the experiment (before coming to the laboratory). Participants arrived at the laboratory around 9:00 and spent their waking time in the laboratory. During this period, the participants spent their time inside a dimly lit, electrically shielded room serving as Faraday's cage. This allowed IEI-EMF participants to be in an environment without EMFs. They had a comfortable armchair and were provided with newspapers, magazines, and books. Saliva was then collected every 30 min from 10:00 to 11:30 and from 14:00 to 16:30.

Participants were instructed to abstain from consuming alcohol and coffee for 24 h before and during each experimental session. They were also advised to not brush their teeth or to do physical exercise for at least an hour before sample collection.

Premenopausal women were studied in the laboratory during the follicular phase of their menstrual cycle. During daytime assessment, participants were advised to take a balanced meal.

Total urine was collected over the night from 20:00 to wake up time as night fraction, and from wake-up time to 16:30 as day time fraction (Fig. 1).

3. Saliva melatonin and urinary aMT6s measurements

Salivettes were centrifuged (2 min at 3000 revolutions per min) aliquoted and stored at -20 °C until analysis. Melatonin concentration in saliva was determined in duplicate using ELISA immunoassay technique (Salimetrics, State College, PA). The reported minimum detectable concentration of melatonin for the assay was 1.37 pg/mL. The intra-assay and inter-assay coefficients of variation were 1.88 % and 10.99 % respectively. Urine samples were stored at -20°C until analysis. Urinary 6-sulfatoxymelatonin was assessed through a competitive ELISA (Buhlmann Laboratories, Schönenbuch, Switzerland) with intra-assay and inter-assay coefficients of variation ranging from 6.99% and from 12.51% respectively. aMT6s concentrations were adjusted for creatinine levels to control for urine volume. Urinary creatinine was measured colorimetrically according to manufacturer procedures.

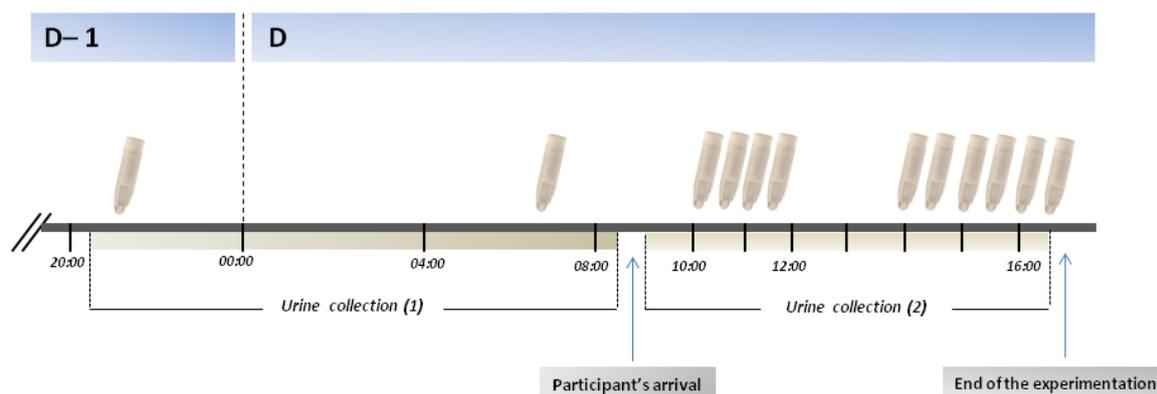


Figure 1. Description of the protocol: saliva and urine collection

Urine collection was fractionated (1): night fraction: from 20:00 (D-1) to wake up on D; (2): day time fraction: from participant's arrival to 16:30 on D. Saliva collection: in day D-1: before sleeping; on day D: 5 min after wake up, and every half hour from 10:00 to 11:30 and from 14:00 to 16:30.

D-1: day before the experiment; D: day of the experiment

4. Subjective assessment of sleep quality

Subjects completed all surveys on sleep quality. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [Buysse et al., 1989] measures self-perceived sleep quality during the past month and contains ten different questions that relate to normal sleep habits. The subjects were asked to respond according to the majority of days and nights in the past month. A global score greater than 5 corresponds to a “poor sleeper.”

The Epworth Sleepiness Scale (ESS) [Johns, 1991] is a self-administered questionnaire for quantitative subjective measurement of sleepiness. For each activity, the patient rates his or her chances of falling asleep during the activity. Scores range from 0 (never dozing in situation) to 3 (always dozing). Scores for the eight items are summed. Total ESS scores above 10 suggest chronic sleepiness.

The Spiegel Sleep Inventory is a self-administered mini-questionnaire that inquires about the previous night via six questions on sleep initiation, quality, and length; nocturnal awakenings; dreams; and feeling refreshed in the morning. A score below 15 suggests pathologic sleep, whereas a score above 20 is considered good sleep [Spiegel R, 1981].

5. Statistical analysis

Comparisons between the control and IEI-EMF groups were performed using U Mann Whitney for sleep evaluation of PSQI, Spiegel and Epworth scores; two-way ANOVA for

testing time and groups effect considering saliva melatonin or urinary aMT6s as variables. For characteristics comparison student test and chi square test were used.

Statistical analysis was performed with the help of SPSS statistical software (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM) and plotted using the Graphpad Prism (Prism, version 5, San Diego, CA). Values were considered to be significantly different when $p < 0.05$.

Results

Characteristics of the two groups are presented in Table 1. Groups were not statistically different for age, gender and smoker proportions. The IEI-EMF group reported significantly different scores from the control group showing a lower quantity ($p < 0.001$) and quality ($p < 0.001$) of sleep. The Epworth Sleepiness Score was similar for both groups ($p = 0.183$). Additionally, IEI-EMF group showed a significantly higher proportion of participants with Spiegel score under the cutoff value of 15 ($p < 0.01$).

Figure 2a represents data of 6-sulfatoxymelatonin concentrations in urine (aMT6s) and Figure 2b those of aMT6s adjusted by urinary creatinine concentrations. ANOVA two way performed for both data did not reveal any differences between aMT6s levels measured in the IEI-EMF group and those in the control group ($p > 0.05$). However, time effect was found to be very significant ($p < 0.0001$) for aMT6s levels between day time and night time fractions.

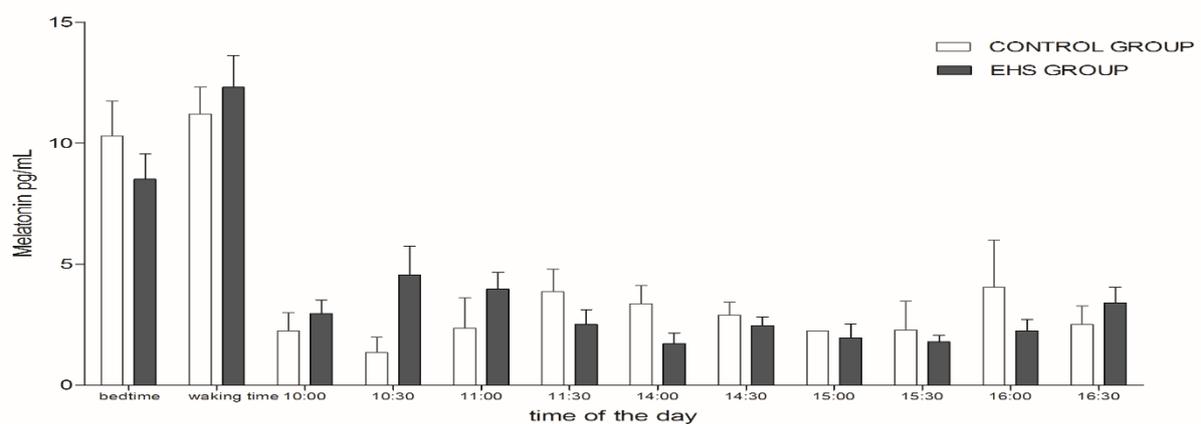


Figure 3. Saliva melatonin concentrations (pg/mL) in samples collected at bedtime, waking time and every half hour from 10:00 to 11:30 and from 14:00 to 16:30. No significant difference between control (white bars) and IEI-EMF (black bars) group. Data represent the mean \pm S.E.M. Control ($n = 25$) and IEI-EMF ($n = 30$).

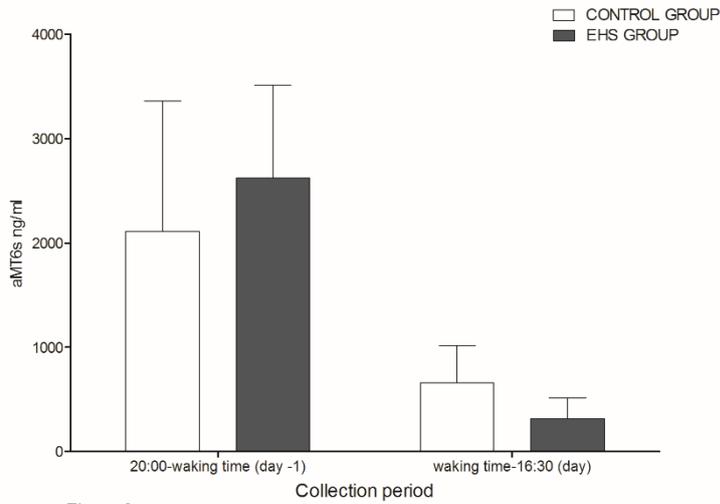


Figure 2a

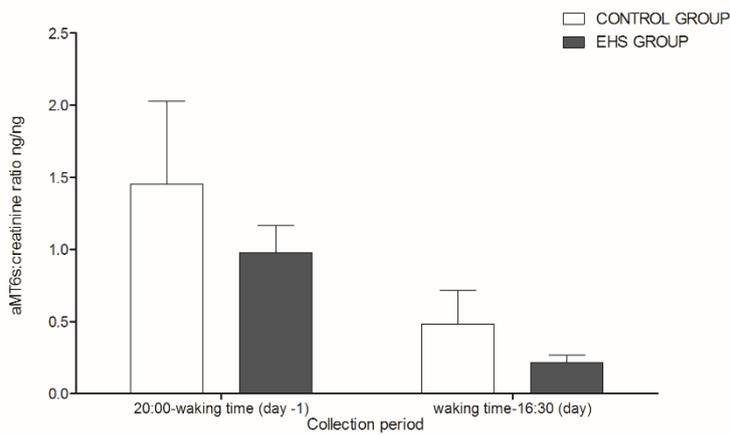


Figure 2b

Figure 2. Day/night variation of 6-sulfatoxymelatonin concentrations in urine

a) aMT6s concentrations, no significant difference between control (white bars) and IEI-EMF group (black bars);

b) Creatinine-adjusted 6-sulfatoxymelatonin, no significant difference between control (white bars) and IEI-EMF group (black bars). Data represent the mean \pm S.E.M. of concentrations in control (n=25) and IEI-EMF (n=30) group.

Figure 3 represents data of saliva melatonin assessed at different times of day: bedtime, wake-up time, then subsequently every half hour between 10:00 and 11:30 and between 14:00 and 16:30. Here again, no significant differences ($p > 0.05$) were shown between saliva melatonin concentrations in the IEI-EMF group and those obtained in the control group.

Participants noted their bedtime and wake-up times (Table 2).

Variable	Control group (n=25)	IEI-EMF group (n=30)	p-value
Age, years	46 ± 10	47 ± 9	0.999
IEI-EMF duration, years	-	8.43 ± 7.3	-
Female gender, n (%)	21 (84)	23 (77)	0.498
BMI, kg/m ²	22.80 ± 2.60	22.35 ± 3.33	0.268
Smoker n (%)	6 (24)	4 (13)	0.307
Spiegel score	21 ± 6	16 ± 6	<0.001
Spiegel score <15, n (%)	8 (27)	21 (70)	<0.01
ESS	7 ± 4	9 ± 4	0.183
ESS >10, n (%)	7 (28)	12 (40)	0.404
PSQI index	3 ± 2	8 ± 3	<0.001
PSQI >5, n (%)	1 (4)	5 (20)	0.134

Table 1. Participant's characteristic and sleeps scores. Information presented as mean ± SD or total number n (percentage)

	Control group (n=25)	IEI-EMF group (n=30)
Bedtime		
Mean	23:30	22:48
Width	21:30 – 01:00	21:30 – 01:00
Median	23:30	22:30
Waking time		
Mean	07:29	06:23
Width	06:45 - 08:20	04:00 - 08:40
Median	07:30	06:45

Table 2. Intervals, mean and median of bedtimes and wake-up time of participants collected during and before the day of experimentation (D-1)

Discussion

The present work was intended to determine whether melatonin levels are affected in patients suffering from IEI-EMF. In fact, the IEI-EMF patients complain from insomnia or difficulties in sleeping and headache disorders. On the other hand, lower nocturnal melatonin levels were reported to be associated with worsened daytime sleepiness, sleep deficiency, and shorter sleep time in older men [Lemoine and Zisapel, 2012]. Moreover, a strong association

has also been reported between melatonin secretion and headache disorders. Indeed, some studies suggest that some people who have migraine might be deficient in melatonin production [Bruera et al., 2008; Masruha et al., 2010].

Our results showed that urinary aMT6s levels were not affected in IEI-EMF patients when compared to non-IEI-EMF individuals. Despite the poor quality of sleep reported by the IEI-EMF patients (PSQI index) and the high proportion of IEI-EMF presenting a pathologic score of Spiegel Score, their day/night levels of urinary melatonin were comparable to non-IEI-EMF individuals. In addition, the day/night variations of melatonin levels were in accordance with what is observed in normal circadian rhythm with high levels during the night and low levels during the day. This may suggest that the circadian rhythm in IEI-EMF patients is not affected.

In addition, saliva melatonin was assessed in a sample collected just before bedtime and analyzing melatonin in this sample could be an indicator for the onset of melatonin. Indeed, the onset of melatonin secretion is associated with an increase in sleep propensity in both sighted and blind individuals [Lewy et al., 1980; Lockley et al., 1997; Wyatt et al., 2006] and it was reported that exogenous administration of melatonin especially during the day can facilitate sleep [Dollins et al., 1994; Cajochen et al., 1996; Zhdanova et al., 1996; Hughes and Badia, 1997; Stone et al., 2000; Rajaratnam et al., 2004; Wyatt et al., 2006; Arendt et al., 2008] .

In our present work, saliva melatonin concentrations at bedtime did not differ between the IEI-EMF group and the control group. This means that melatonin levels before bedtime are similar in both groups. Moreover, saliva melatonin concentrations collected immediately after wake-up time and in the subsequent samples collected every half hour from 10:00 to 16:30 did not reveal any changes in the day-time pattern of melatonin secretion. These results suggest then that the circadian rhythm of melatonin secretion is most likely not phase shifted in IEI-EMF patients.

However, the best way to evaluate the phase shift of melatonin circadian rhythm would be a temporal sampling over 24 h or at least during the whole night to include the melatonin peak secretion. Nevertheless, our protocol combining day/night variation of melatonin levels in urine and saliva melatonin analyzed in samples collected at specific moments of the day, such

as before bedtime and immediately after wake-up time, remains quite informative about the circadian rhythm of melatonin phase shifting.

Although chronotype profile was not investigated by appropriate questionnaire, our results indicate an earlier awaking time in IEI-EMF group despite comparability with control group in term of age and gender. The bedtimes (or the wake-up times) differ between the two groups by about 1h. This difference in the timing of the sleep/wake schedule cannot be described in terms of chronotype. Indeed, evening chronotypes typically have time of sleep delayed 2–3 hours than morning chronotypes [Lack et al., 2009]. In terms of circadian markers, our study did not find any significant differences between IEI-EMF and control groups in the timing of saliva melatonin levels analyzed at bedtime, wake-up time and in the subsequent samples. It is to note that the chronotype depends also on environmental [Roenneberg et al., 2003] and genetic [Toh et al., 2001] factors.

The main limitation of this study is the variable time of sampling in the participant's home. Although we used a largely acceptable form of sampling for saliva collection and despite participants were instructed to collect sample in a given time range, variations in time of collection at home were unavoidable. However, sampling was performed not to disrupt participant habits and to reduce stress. Home collections concern only a little proportion of the study samples.

Being exposed to different EMFs in the environment, our hypothesis in studying the melatonin in IEI-EMF individuals is based on the fact that its secretion is strongly inhibited by light [Lewy et al., 1980], which is the visible portion of EMFs. Therefore it is speculated that melatonin could likely be sensitive to another part of the electromagnetic spectrum. With regard to the extremely low-frequency magnetic fields (1 to 300 Hz), data from the literature on the effect of EMFs on melatonin secretion are contradictory in animal studies [Touitou and Selmaoui, 2012] . On the other hand, the circadian pattern of the hormone can be phase-shifted (advanced or delayed) by light according to the time of exposure [Touitou Y et al., 1993], and this property might occur with exposure to EMFs and could in part explain the poor sleep quality in IEI-EMF patients.

Data showed no differences between melatonin concentrations measured in the IEI-EMF group and those measured in the control group. In light of these results, it is suggested that melatonin is not affected in our group of IEI-EMF patients and cannot be related to their sleep

disturbance. Likewise, it is not excluded that perception of sleep instead of sleep can be affected. While sleep quality measured by self-report questionnaire is suitable, it can be argued that time to fall asleep and/or number of sleeping hours could be more precisely assessed with physiological measures.

Origins of this sleep disruption or eventually a troubled perception of sleep should be also investigated more precisely.

Conclusions

The present work was conducted to determine whether IEI-EMF patients have low levels of melatonin that might explain their poor sleep.

However, these results must be interpreted with caution. The absence of a correlation between sleep complaints and melatonin levels does not mean that IEI-EMF patients are not really suffering from sleep disturbance. In view of this, polysomnographic recordings are an effective way to evaluate objectively sleep disturbances. In addition, the origin of these troubles must be sought as well as the role of EMF in the occurrence of those symptoms.

Additionally, some IEI-EMF patients have reported to us that symptoms such as headache, itching, etc. occur several hours after exposure and might appear at bedtime. Headache pain and so on could likely be the cause of sleep disturbance. Indeed, some studies have shown that more than 50% of patients with diverse sources of chronic pain complain significantly of sleep disturbance [Pilowsky et al., 1985; Atkinson JH et al., 1988 ; Smith et al., 2000].

Overall, there is very scarce data available on electro-hypersensitivity's biomarkers [Dahmen et al., 2009; Ghezal-Ahmadi et al., 2010]. Further studies are needed to look for other biomarkers that may help in diagnosing IEI-EMF.

Acknowledgements

This work is a part of the PhD student thesis of Soafara Andrianome. We would like to thank all participants of the study.

References:

- Arendt J, Bojkowski C, Folkard S, Franey C, Marks V, Minors D, Waterhouse JC, Wever RA, Wildgruber C, Wright J. 2008. Some Effects of Melatonin and the Control of its Secretion in Humans. In: Evered, D, Clark, S, editors. Novartis Found. Symp. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. p.
- Atkinson JH, Ancoli-Israel S, Slater M.A, Garfin S.R, Gillin J.C. Subjective sleep disturbance in chronic back pain. *Clin J Pain*, 65 (1988), pp. 225–232.
- Bruera O, Sances G, Leston J, Levin G, Cristina S, Medina C, Barontini M, Nappi G, Figuerola MAA de L. 2008. Plasma melatonin pattern in chronic and episodic headaches: evaluation during sleep and waking. *Funct. Neurol.* 23:77–81.
- Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. 1989. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 28:193–213.
- Cajochen C, Kräuchi K, Arx MA von, Möri D, Graw P, Wirz-Justice A. 1996. Daytime melatonin administration enhances sleepiness and theta/alpha activity in the waking EEG. *Neurosci. Lett.* 207:209–213.
- Dahmen N, Ghezel-Ahmadi D, Engel A. 2009. Blood laboratory findings in patients suffering from self-perceived electromagnetic hypersensitivity (EHS). *Bioelectromagnetics* 30:299–306.
- Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, Deng MH. 1994. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 91:1824–1828.
- Eltiti S, Wallace D, Ridgewell A, Zougkou K, Russo R, Sepulveda F, Mirshekar-Syahkal D, Rasor P, Deeble R, Fox E. 2007. Does short-term exposure to mobile phone base station signals increase symptoms in individuals who report sensitivity to electromagnetic fields? A double-blind randomized provocation study. *Environ. Health Perspect.* 115:1603–1608.
- Ghezel-Ahmadi D, Engel A, Weidemann J, Budnik LT, Baur X, Frick U, Hauser S, Dahmen N. 2010. Heavy metal exposure in patients suffering from electromagnetic hypersensitivity. *Sci. Total Environ.* 408:774–778.
- Hughes RJ, Badia P. 1997. Sleep-promoting and hypothermic effects of daytime melatonin administration in humans. *Sleep* 20:124–131.
- Johns MW. 1991. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14:540–545.
- Kwon MK, Choi JY, Kim SK, Yoo TK, Kim DW. 2012. Effects of radiation emitted by WCDMA mobile phones on electromagnetic hypersensitive subjects. *Environ. Health Glob. Access Sci. Source* 11:69.

- Lack L, Bailey M, Lovato N, Wright H. 2009. Chronotype differences in circadian rhythms of temperature, melatonin, and sleepiness as measured in a modified constant routine protocol. *Nat. Sci. Sleep* 1:1–8.
- Lemoine P, Zisapel N. 2012. Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia. *Expert Opin. Pharmacother.* 13:895–905.
- Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. 1980. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 210:1267–1269.
- Lockley SW, Skene DJ, Tabandeh H, Bird AC, DeFrance R, Arendt J. 1997. Relationship between Napping and Melatonin in the Blind. *J. Biol. Rhythms* 12:16–25.
- Masruha MR, Lin J, de Souza Vieira DS, Minett TSC, Cipolla-Neto J, Zukerman E, Vilanova LCP, Peres MFP. 2010. Urinary 6-sulphatoxymelatonin levels are depressed in chronic migraine and several comorbidities. *Headache* 50:413–419.
- Pilowsky I, Crettenden I, Townley M. 1985. Sleep disturbance in pain clinic patients. *Pain* 23:27–33.
- Rajaratnam SMW, Middleton B, Stone BM, Arendt J, Dijk D-J. 2004. Melatonin advances the circadian timing of EEG sleep and directly facilitates sleep without altering its duration in extended sleep opportunities in humans. *J. Physiol.* 561:339–351.
- Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mrosovsky M. 2003. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J. Biol. Rhythms* 18:80–90.
- Röösli M. 2008. Radiofrequency electromagnetic field exposure and non-specific symptoms of ill health: a systematic review. *Environ. Res.* 107:277–287.
- Röösli M, Moser M, Baldinini Y, Meier M, Braun-Fahrländer C. 2004. Symptoms of ill health ascribed to electromagnetic field exposure--a questionnaire survey. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 207:141–150.
- Rubin GJ, Munshi J Das, Wessely S. 2005. Electromagnetic hypersensitivity: a systematic review of provocation studies. *Psychosom. Med.* 67:224–232.
- Rubin GJ, Nieto-Hernandez R, Wessely S. 2009. Idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (formerly “electromagnetic hypersensitivity”): An updated systematic review of provocation studies. *Bioelectromagnetics*:n/a–n/a.
- Selmaoui B, Touitou Y. 2003. Reproducibility of the circadian rhythms of serum cortisol and melatonin in healthy subjects: a study of three different 24-h cycles over six weeks. *Life Sci.* 73:3339–3349.
- Smith MT, Perlis ML, Smith MS, Giles DE, Carmody TP. 2000. Sleep quality and presleep arousal in chronic pain. *J. Behav. Med.* 23:1–13.
- Spiegel R 1981. Sleep and sleepiness in advanced age. In: Weitzman ED ed. *Advances in Sleep Research*, vol 5. Jamaica, NY: Spectrum Publications, MTP Press; 1981:272.
- Stone BM, Turner C, Mills SL, Nicholson AN. 2000. Hypnotic activity of melatonin. *Sleep* 23:663–669.

- Toh KL, Jones CR, He Y, Eide EJ, Hinz WA, Virshup DM, Ptáček LJ, Fu YH. 2001. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science* 291:1040–1043.
- Touitou Y, Arendt J, Pevet P. 1993. *Melatonin and the Pineal Gland: from Basic Science to Clinical Applications*. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier; 1993.141-147
- Touitou Y, Selmaoui B. 2012. The effects of extremely low-frequency magnetic fields on melatonin and cortisol, two marker rhythms of the circadian system. *Dialogues Clin. Neurosci.* 14:381–399.
- Wyatt JK, Dijk D-J, Ritz-de Cecco A, Ronda JM, Czeisler CA. 2006. Sleep-facilitating effect of exogenous melatonin in healthy young men and women is circadian-phase dependent. *Sleep* 29:609–618.
- Zhdanova IV, Wurtman RJ, Morabito C, Piotrovskaya VR, Lynch HJ. 1996. Effects of low oral doses of melatonin, given 2-4 hours before habitual bedtime, on sleep in normal young humans. *Sleep* 19:423–431.

4.1.3. Publication n°3 sur l'évaluation des systèmes endocriniens, nerveux sympathiques et immunitaires

Résumé de la Publication

Les personnes se déclarant électrosensibles associent leur exposition aux ondes électromagnétiques à de multiples symptômes. A ce jour, par manque de critère objectif, il n'existe aucune définition largement acceptée par la communauté scientifique de l'électrosensibilité. De même, aucun marqueur biologique n'a été établi.

Le but de notre étude était de déterminer les niveaux salivaires et urinaires de plusieurs marqueurs biologiques potentiels chez les personnes s'auto-déclarant électrosensibles. Les marqueurs sélectionnés sont connus pour refléter l'activité du système endocrinien, du système nerveux sympathique et immunitaire.

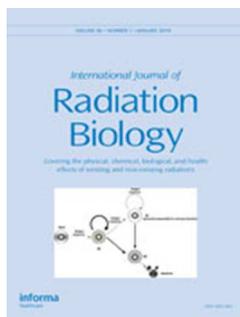
Afin d'y parvenir, une série de prélèvements au domicile du participant et au centre de recherche a été réalisée chez trente électro sensibles et vingt-cinq individus sains.

Les prélèvements biologiques ont été analysés par méthode elisa chez un groupe EHS dont la moyenne d'âge est de 47 ± 9 ans et un groupe témoin dont les volontaires étaient âgés de 46 ± 10 ans. Les dosages ont concerné : l'alpha amylase (sAA), l'immunoglobuline A (IgA), la C reactive Protéine (CRP) au niveau salivaire, la néoptérine dans les urines.

Les niveaux de sAA quantifiés sont significativement plus élevés pour le groupe EHS que chez le groupe témoin. De plus, selon la durée médiane de l'EHS qui est de 7 ans, des différences significatives sont retrouvées entre les populations de durée d'EHS différentes. Pour l'IgA, la CRP et le cortisol, les niveaux ne diffèrent pas entre les deux groupes.

Nos résultats suggèrent une activation du système adrèno-médullaire chez les électrosensibles. Les systèmes immunitaires et le rythme circadien ne montrent aucune modification dans le groupe EHS. Les différences notées entre les sous-groupes selon la durée de l'électrosensibilité méritent une attention particulière. Enfin, les mécanismes à l'origine de l'élévation de la sAA doivent être approfondis.

Ce résumé a fait l'objet d'un article soumis à *l'International Journal of Radiation Biology*



Increasing levels of saliva alpha amylase in electrohypersensitive (EHS) patients

Journal:	<i>International Journal of Radiation Biology</i>
Manuscript ID	TRAB-2016-IJRB-0300
Manuscript Type:	Original Manuscript
Date Submitted by the Author:	28-Oct-2016
Complete List of Authors:	ANDRIANOME, Soafara; Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques, TOXI Hugueville, Laurent; Centre National de la Recherche Scientifique, Centre MEG-EEG, CRICM et CENIR, UMR 7225, Paris, France De Seze, Rene; INERIS, DRC - Toxicologie SELMAOUI, Brahim; Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques, TOXI
Keywords:	IEI-EMF, alpha amylase, markers, symptoms, electromagnetic fields, environmental illness

SCHOLARONE™
Manuscripts

1
2
3 **1 Increasing levels of saliva alpha amylase in electrohypersensitive (EHS) patients**
4

5
6 **2 Soafara Andrianome^{1,2}, Laurent Hugueville³, René de Seze^{1,2} and Brahim Selmaoui^{1,2*}**
7

8
9 *¹Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS), Department of*
10 *Experimental Toxicology, Verneuil-en-Halatte, France ;*

11 *²Université de Picardie Jules Verne, Peritox-Laboratoire de Périnatalité et Risques Toxiques*
12 *UMR-I-01 Unité mixte INERIS, Amiens France ;*

13 *³Centre National de la Recherche Scientifique, Centre MEG-EEG, CRICM et CENIR, UMR*
14 *7225, Paris, France*

15 **Email: brahim.selmaoui@ineris.fr*
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1 Increasing levels of saliva alpha amylase in electrohypersensitive (EHS) patients

2 **Context:** Electrohypersensitivity is a syndrome with multiple manifestations self-reported to
3 be triggered or aggravated by electromagnetic fields. EHS still poses a non-negligible problem
4 of diagnosis.

5 **Objective:** was to assess the level of various salivary and urinary markers of patients with EHS
6 and to compare them with those of the healthy control group.

7 **Participants:** We analyzed samples from 30 EHS individuals and a matched control group of
8 25 individuals (non EHS) aged between 22 and 66. We quantified cortisol both in saliva and
9 urine, α -amylase (sAA), immunoglobulin A and C Reactive Protein levels in saliva and
10 neopterin in urine (uNeopterin).

11 **Results:** sAA expression was found to be significantly higher ($p < 0.005$) in the EHS group.
12 uNeopterin and sAA analysis showed a significant difference between participants based on
13 the duration of EHS.

14 **Discussion and Conclusion:** Higher level of sAA in EHS participants may suggest that the
15 sympathetic adrenal medullar system is activated. However, most of the analyzed markers of
16 the immune system, sympathetic activity and circadian rhythm did not vary significantly in
17 EHS group. There is a trend to the higher levels of some variables in subgroups according to
18 the EHS duration.

19
20 **Keywords:** IEI-EMF; EMF; alpha amylase; markers; symptoms; electromagnetic fields;
21 environmental illness; saliva

1 Introduction

2 A rapid development of technologies has increased the number of electromagnetic field
3 (EMFs) sources. These include extremely low frequencies (ELF) and radiofrequencies
4 (RF). While the debate is still focused on any potential public health impact due to their
5 EMF emissions, some individuals report having symptoms that they relate to EMF
6 exposure (Bergqvist U. and Vogel E. 1997). This sensitivity to EMF has been termed
7 “electromagnetic hypersensitivity” (EHS). These non-specific symptoms include
8 dermatological symptoms (redness, tingling and burning sensations), as well as
9 neurasthenic and vegetative symptoms (fatigue, tiredness, concentration difficulties,
10 dizziness, nausea, heart palpitation and digestive disturbances) (Eltiti *et al.* 2007). These
11 symptoms are not part of any recognized syndrome. Therefore, and due to the fact that
12 these symptoms are medically unexplained, the world health organization termed this
13 sensitivity as Idiopathic Environmental Intolerance (IEI) attributed to electromagnetic
14 fields (EMF)(Mild KH *et al.* 2006).

15 Despite the lack of scientific basis to objectively link EHS symptoms to EMF exposure, these
16 symptoms and associated suffering certainly remain real and can vary widely in term of
17 severity. Whatever the cause, EHS impacts on the quality of life of sufferers. So far, there are
18 no clear diagnostic criteria, and no medical diagnosis has been validated. Therefore,
19 physicians find themselves unarmed when facing patients.

20 The last decade has also been marked with rare involvement of EHS participants to research
21 in this field. Many studies have suffered from this difficulty of recruitment, and EHS
22 enrollment remains as particular challenge.

23 In view of the above and despite this challenge of volunteer recruitment, our work aimed to
24 look for biochemical markers in a population suffering from electrohypersensitivity in the

1 hope of bringing new elements that could help diagnosis. In this regard, some variables of the
2 endocrine and immune systems and of sympathetic activity will be analyzed and compared to
3 a non electrohypersensitive population (control). Our hypothesis is that electrohypersensitive
4 patients might have a different biological profile than the control.

5 **Methods**

6 *Participants*

7 After approval from the regional French ethics committee “Comité de protection des
8 personnes (CPP) Nord Ouest CHU Amiens, France (CPP, 2014/8)”, 30 adults reporting EHS
9 across France and 25 control individuals were recruited for this study. Individuals declaring
10 being electrohypersensitive participated in the study. EHS patients (23 females and 7 males)
11 and controls (21 females and 4 males) were aged between 22 and 63 (mean age: 47 ± 9) and
12 22 to 66 (mean age: 46 ± 10) respectively.

13 Controls and the EHS group were matched for age, sex and body mass Index (BMI). They
14 were recruited by advertising in self-help blogs and hospital listservs or by traditional word of
15 mouth. The EHS group was selected according to the inclusion criteria from participants who
16 completed a questionnaire of hypersensitivity conducted by the research group before testing.

17 Inclusion criteria for the EHS group were an attribution of experienced symptom(s) to an
18 electromagnetic source and an absence of acute psychiatric disorders, such as acute depressive
19 or paranoid psychosis. Exclusion criteria for participants were the presence of chronic illness
20 and the consumption of antibiotics, anti-inflammatory agents or any other supplements that
21 may interfere with the biological assessments.

1
2
3 1 Participants were instructed to abstain from consuming alcohol and coffee for 24 h before and
4
5 2 during each experimental session. They were also advised not to brush their teeth and not to
6
7 3 exercise for at least an hour before sample collection.
8

9
10 4 Before entering the study, all participants gave written, informed consent to participate in the
11
12 5 study. Used methods were carried out in accordance with the approved guidelines. EHS
13
14 6 participants were from different regions of France and were reimbursed for their travel fees,
15
16 7 and all participants received financial compensation for their participation. From the
17
18 8 questionnaire filled out by the participants, we extracted the duration of their sensitivity.
19

20 21 22 9 *Experimental protocol*

23
24
25 10 The first part of the experiment took place at the participant's home. Saliva samples were
26
27 11 collected with salivettes© tubes and a cotton plug (Sarstedt Nümbrecht, Germany) previously
28
29 12 sent to the participants. Instructions were given on how and when to collect the saliva.
30
31 13 Samples were self-collected on the day prior the experiment: one sample before bedtime and
32
33 14 another one in the morning, just after waking up.
34
35

36
37 15 On the day of the experiment, participants came to the laboratory around 09:00 and spent their
38
39 16 waking time in the laboratory. Participants were seated in a comfortable armchair inside an
40
41 17 electrically shielded room with very low background fields. Newspapers, magazines and
42
43 18 books were provided. From 10h00 to 11h30 and from 14h00 to 16h30, saliva was collected
44
45 19 every 30 min. The last saliva collection (16:30) was performed immediately after recording
46
47 20 the electrodermal activity in response to auditory stimuli (results not shown).
48
49

50
51 21 In parallel, total urine was collected during the night from 20:00 to wake up time as the night
52
53 22 fraction and from wake up time to 16h30 as the day-time fraction. More details of the study
54
55 23 protocol are available in (Andrianome *et al.* 2016).
56
57
58
59
60

1
2
3 1 ***Sample collection, immunoassay and enzymatic protocols***
4
5

6 2 After rinsing their mouth with water thoroughly, participants collected saliva for over 3 min
7
8 3 with a cotton plugged salivette. Salivettes were immediately kept in an icebox. After
9
10 4 transportation to the laboratory, the tubes were centrifuged (2 min, 3000 rpm) and stored
11
12 5 without preservatives at -20°C until analysis. Urine fractions were aliquoted in appropriate
13
14 6 tubes and stored at -20°C until analysis.
15
16

17
18 7 The manufacturer's recommended protocols for saliva were used without modification for
19
20 8 saliva cortisol, Immunoglobuline A (sIgA), C-reactive protein (CRP) (Salimetrics, State
21
22 9 College, PA) and α -amylase (IBL, Hamburg, Germany). For urine, protocols of neopterin
23
24 10 (IBL, Hamburg, Germany), creatinine (Enzo Life Sciences, Framingdate, NY) and cortisol
25
26 11 (Arbor assay, MI) were applied.
27
28

29
30 12 Analyses were performed on all 12-points for saliva collected for cortisol, IgA and sAA while
31
32 13 sCRP analyses were performed only on two points: 10:00 and 16:30.
33
34

35
36 14 All samples were tested in duplicate, and the average of duplicates was used as the final
37
38 15 value.
39
40

41 16 ***Statistical analysis***
42
43

44 17 Data were analyzed with SPSS statistical software, IBM SPSS Statistics for Windows,
45
46 18 Version 20.0 (Armonk, NY: IBM Corp), and plotted by using Graphpad Prism, Version 5
47
48 19 (San Diego, CA). Descriptive results of continuous variables were expressed in mean \pm SD.
49
50

51 20 We applied a two factors ANOVA for assessing time and group effects.
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1 U Mann Whitney or Kruskal Wallis non parametric tests were used to compare subgroups of
2 EHS in terms of the median duration. Values were considered significantly different when $p <$
3 0.05. Correlation tests were performed by the Spearman correlation.

4 **Results**

5 The required number of EHS participants for our study was achieved with 30 individuals self-
6 reporting EHS who fully agreed to participate to our study. This number can be considered as
7 satisfactory given the difficulty of patient's enrollment.

8 Due to aberrant results for biochemical analysis from one EHS male, all data from this
9 participant were not included in statistical analysis, leading to 29 EHS participants. The mean
10 duration of EHS was 7.51 years (range: 1–19 years). Groups did not differ in terms of gender
11 proportion (84 % of female participants in control group versus 79.31 % in the EHS group,
12 $p=0.498$), BMI (22.80 ± 2.60 kg/m² in the control group, and 22.35 ± 3.33 kg/m² in the EHS
13 group, $p=0.268$) and age (46 ± 10 years in the control group, and 47 ± 9 years in the EHS
14 group, $p=0.999$). No significant difference in proportion of smoker were found (24 % in the
15 control group, and 13.8 % in the EHS group, $p=0.307$). In the control group, 24 participants
16 were having an activity (96%), and 24 participants in the EHS group (82.75%), ($p=0.123$).

17 ***Salivary biomarkers***

18 The cortisol saliva concentrations in both groups were not significantly different. The cortisol
19 secretion profiles were similar ($p > 0.05$) with the lowest concentration at bedtime (control:
20 mean: 0.04 $\mu\text{g/dL}$; EHS mean: 0.06 $\mu\text{g/dL}$) and the highest at waking time (control mean:
21 0.33 $\mu\text{g/dL}$; EHS mean: 0.29 $\mu\text{g/dL}$) (Fig.1).

1
2
3 1 Figure 1. Saliva level of cortisol in control (black line) and EHS (grey line) groups, data
4 represent mean \pm SEM. Significant time effect ($p < 0.05$) with typical morning peak
5
6 2
7 3 (waking point). No significant effect of group was observed ($p > 0.05$)
8
9

10 4 Saliva α -amylase (sAA) activity was significantly different ($p < 0.0001$) between the control
11 and EHS group. The EHS group showed a significantly higher level of sAA (Fig.2a).
12
13 5

14
15 6 ANOVA analysis showed that the IgA level in saliva was not significantly different between
16 both groups but showed a significant time variation ($p < 0.0001$) (Fig.2b). A peak of sIgA
17 7
18 8 was reached in the control group at awakening ($106.53 \pm 44.04 \mu\text{g/ml}$) with a significant
19 9
20 10 difference when compared to all the other time points. In the EHS group, no difference was
21 disclosed between awakening sIgA levels and those of the other points ($p > 0.05$).
22
23
24
25
26

27 11 Figure 2. Salivary concentration of α -amylase (a) and IgA (b) in the control (black line) and
28 EHS group (grey line) during experimentation (from bedtime to 16.30). Data expressed as
29 mean \pm SEM
30
31 12
32 13

33
34 14 - Significant difference between groups for α -amylase ($p < 0.0001$)

35
36 15 - Significant effect of time for α -amylase ($p = 0.0001$) and IgA ($p < 0.0001$)

37
38 16 sCRP levels showed a significant increase in the morning, when compared to the afternoon
39 17
40 18 levels ($p < 0.0001$). However, no significant difference could be detected between the EHS
41 group and the control group (Fig.3).
42
43
44

45
46 19 Figure 3. Mean \pm SEM of salivary CRP in the control (black bars) and EHS group (grey bars)
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1 *Saliva correlation with selected clinical parameters and EHS subgroup analysis*

2 For the EHS group, sAA levels were different between the male and female participants. Male
3 participants expressed higher levels than female participants. sIgA and sCRP were negatively
4 correlated with age at $r = -0.135$, $p = 0.017$ and $r = -0.36$, $p = 0.007$ respectively.

5 The mean of sIgA showed a tendency to be positively correlated with EHS duration ($r =$
6 0.141 , $p = 0.010$); sAA was also slightly but positively correlated with EHS duration ($r =$
7 0.254 , $p < 0.001$).

8 According to the median of duration of EHS, which was seven years, there is no subgroup
9 difference in sCRP and sCortisol concentrations (Table 1). α -amylase activity is significantly
10 higher in patients reporting EHS ≥ 7 years for saliva collected at 10:00. Likewise, sIgA shows
11 a difference between the control and EHS groups at bedtime.

12 13 *Urinary biomarkers*

14 Urinary cortisol and neopterin concentrations, adjusted to creatinine, did not show any
15 significant difference between the control and EHS groups. Urine neopterin to creatinine
16 concentrations were significantly higher for the morning fraction than for the night fraction
17 for both groups ($p < 0.05$) (Fig. 4).

18 Figure 4. Mean \pm SEM of urine cortisol:creatinine ratio (a) and neopterin:creatinine ratio (b)
19 in control (black bars) and EHS group (grey bars). No significant effect of group, significant
20 time effect for neopterin:creatinine ratio, $p < 0.05$ (b); abbreviations: UNCR: urinary
21 neopterin to creatinine ratio.

22

1 *Urine biomarkers and EHS subgroup analysis*

2 According to the median duration of EHS, which is seven years, there is no difference in
3 urinary cortisol levels between participants being EHS less than seven years and those being
4 EHS more than seven years (Table 2). However, in the morning fraction of urine, a significant
5 difference was found for neopterin between the control and EHS group and between the EHS
6 subgroups.

7 **Discussion**

8 This study was designed in an attempt to find out some biological markers that may
9 differentiate EHS individuals from the rest of the population (non-EHS) and explain the
10 occurrence of the atypical symptoms they complain about. In this regard, some markers of the
11 immune, circadian and autonomic nervous systems were explored.

12 Among the markers analyzed, cortisol is considered as a reliable marker of the endogenous
13 circadian oscillator (Haus E and Touitou Y. 1994) and as a primary biological indicator for
14 stress reactions for the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis (Kirschbaum and
15 Hellhammer 1989)(Kirschbaum and Hellhammer 1994). Our present work showed no
16 significant differences in saliva cortisol levels between a group suffering from EHS and a
17 control group. In light of the above, our results are in agreement with the literature and show
18 a peak in the morning immediately after wake up and a trough around bedtime (Krieger
19 1975)(Selmaoui and Touitou 2003). Neither the cortisol peak in the morning nor the lowest
20 values of the day (bedtime) were different between the two groups. This may suggest that the
21 HPA axis is not affected in EHS patients. Additionally, the amount of cortisol in urine did not
22 differ between both groups ($p > 0.05$), confirming the finding of the saliva analysis.

23

1
2
3 1 Besides, the salivary enzyme α -amylase has been proposed as a marker for the stress-induced
4
5 2 activity of the sympathetic nervous system (SNS), or more precisely of the sympathetic
6
7 3 adrenomedullary (SAM) system, which is also involved in the secretion of adrenaline and
8
9 4 noradrenaline (Chatterton *et al.* 1996a) (Rohleder and Nater 2009) . Unlike cortisol, saliva α -
10
11 5 amylase levels were found to be significantly higher in the EHS group, in comparison to the
12
13 6 control group. The question that arises here is whether this change in α -amylase activity was a
14
15 7 result of outside exposure to EMF or simply a consequence of chronic stress. With regard to
16
17 8 the biological stress system, one may wonder why only SAM has been activated and not the
18
19 9 HPA axis if there are stress-related changes. It is known that these two physiological systems
20
21 10 are independent in terms of neuronal circuits (Ulrich-Lai and Herman 2009) and that they
22
23 11 may react differently to stressors. Some results suggested that the responses of the HPA and
24
25 12 SAM systems differ depending on the type of stressor (Maruyama *et al.* 2012). Moreover,
26
27 13 salivary cortisol levels increase a few minutes after the initiation of stress (Droste *et al.* 2008)
28
29 14 (Takai *et al.* 2004), meaning that the HPA axis is relatively slower to respond while sAA
30
31 15 levels are characterized by a rapid increase after a stress action, followed by a rapid decrease
32
33 16 to normal levels after the cessation of the stressor (Speirs *et al.* 1974) (Takai *et al.* 2004).
34
35 17 However, in the present study, sAA levels were shown to be constantly elevated in EHS
36
37 18 individuals, even during their stay (from 09h00 to 16h30) in the EMF shielded room in our
38
39 19 laboratory.
40
41 20 Moreover, a significant and positive correlation was shown between sAA levels and the
42
43 21 duration of EHS. Indeed, the longer the duration of EHS, the higher the level of sAA. This
44
45 22 may suggest that the longer they are EHS, the more they react. One may speculate that this
46
47 23 could be due to a degraded system in patients presenting EHS for a long-time.
48
49 24 Besides, a study has shown that exposure to radiofrequency electromagnetic fields (RF-EMF)
50
51 25 emitted by mobile phone base stations affected salivary α -amylase in healthy participants
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1 (Augner *et al.* 2010). In addition, a study of people living next to phone base stations, self-
2 declaring base-station neighbors (distance to base station \leq 100 meters), had higher levels of
3 α -amylase accompanied by a higher general strain (Augner and Hacker 2009) (Augner *et al.*
4 2010). This may suggest that people self-reporting EHS could share similarities with this
5 population, but whether this is due to actual exposure to EMF or to other underlying factors is
6 not clear. In our study, unfortunately, recordings of exposure field density before entering the
7 study (outside the experimental lab) were not available.

8
9 Moreover, levels of IgA in saliva vary in response to physical and psychological stress
10 through interactions with the autonomic nervous system (Tsujita and Morimoto 1999)
11 (Bishop and Gleeson 2009). Saliva IgA concentrations were found to be similar between the
12 EHS population and the matched control group. However, we could observe a significant
13 variation in the pattern of IgA between morning and afternoon. This is in accordance with
14 previous studies showing that IgA patterns follow a circadian rhythm (Casale *et al.* 1983).
15 Subgroup analysis showed that people declaring longer EHS had higher levels of IgA for
16 bedtime collected saliva.

17
18 C reactive protein (CRP) is widely used as an inflammatory marker and could indicate bio
19 inflammation of the body. High levels of serum CRP have been correlated to cardiovascular
20 risks and other inflammatory or immune diseases (Tracy *et al.* 1997) (Du Clos 2003).
21 Recently, elevated levels of CRP and hsp70 have been detected in frequent users of mobile
22 phones (Balakrishnan *et al.* 2014). In this cohort, concentrations of saliva CRP in the EHS
23 group were not different from those of the control group, indicating the absence of an acute
24 inflammatory process. Furthermore, highly sensitive CRP was higher in the morning than in

1
2
3 1 the evening. This finding is compatible with results in healthy young adults (Izawa *et al.*
4
5 2 2013).

6
7 3
8
9 4 Neopterin in urine showed a light-dark variation in both groups, which corroborates previous
10
11 5 findings (Garcia-Gonzalez *et al.* 2006). Surprisingly, subgroups analysis showed a variation
12
13 6 according to the duration of the EHS effect. We found, in the day fraction of urine, a lower
14
15 7 level of neopterin in patients reporting EHS for more than seven years, compared to those
16
17 8 with shorter EHS. Little information is available on immune markers in EHS and on the
18
19 9 immune effect of electromagnetic fields. Immune cells or cytokines were not modified under
20
21 10 acute exposure to ELF magnetic fields (Selmaoui *et al.* 1996) (Selmaoui *et al.* 2011) or GSM
22
23 11 900 MHz exposure (Tuschl *et al.* 2006). In an experiment with exposure to a GSM signal,
24
25 12 neopterin was not modified in saliva (Radon *et al.* 2001). Other studies showed that acute
26
27 13 exposure to ELF did not have an effect on blood concentrations of TSH, FSH, LH,
28
29 14 testosterone, cortisol or neopterin (Gamberale *et al.* 1989) (Selmaoui *et al.* 1996).
30
31
32
33
34
35

36 16 In our study, we used low tech and bloodless methods to analyze markers in the EHS
37
38 17 population. Besides an accepted general method of collection (a cotton swab), all the stress-
39
40 18 minimizing methods used here are shown to be appropriate in quantifying such markers.

41
42 19 Regarding the age of the EHS group, variability due to the age widths of participants was
43
44 20 reduced by recruiting matched volunteers as far as possible. Besides this age characteristic,
45
46 21 for a more powerful analysis and according to the subgroup exploration, a larger number of
47
48 22 participants would be required for future studies.

49
50 23 Here, the classification of EHS subgroups according to the duration of their EHS can be a
51
52 24 disputable point due to the declarative nature of this information. It could be understood that
53
54 25 the determination of an exact timing of the triggering the syndrome may be an estimate
55
56
57
58
59
60

1 without any known diagnostic. It could correspond here to the development of major
2 symptoms or the occurrence of a special event. Here again, the lack of an existing diagnosis
3 of EHS poses a serious problem.

4 A retrospective analysis of exposure and recording the lifetime information of participants
5 could be an important issue in understanding EHS that could be coupled with such data. Until
6 now, limited information about the mechanism of EHS is available, and few studies have
7 explored the biological mechanism in EHS, though particular emphasis has been put on
8 “provocation studies,” which were not conclusive. In the absence of a known biological
9 mechanism, the exploration of more markers involved in immunological activity could
10 complete our study, without minimizing the complex interaction among symptoms, health
11 concerns and risk perceptions in this particular population.

12 **Conclusions**

13 In summary, an exploration of selected and measurable markers of EHS was conducted in our
14 study to understand this condition. Our finding indicates that markers of the circadian rhythm
15 and immune system were not affected in EHS compared to non EHS individuals. Our results
16 suggest different profiles of EHS according to the duration of the syndrome. Furthermore, the
17 mechanism underlying the higher expression of α -amylase should be focused on. These
18 findings could be new elements in the understanding, explanation and comprehension of the
19 physiopathology of EHS.

20 **Acknowledgements**

21 This project was financed by a grant from the French National Research Program for
22 Environmental and Occupational Health of ANSES (Project n° 2013-2-02). Particular thanks
23 to all volunteers for their participation. Thanks to Kelly Blazy and Maïté Hanot-Roy for their
24 contribution on elisa analysis.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3

Declaration of interest statement

The authors report no declarations of interest.

For Peer Review Only

1
2
3 **References**

- 4
5 2 Andrianome, S., Hugueville, L., de Seze, R., Hanot-Roy, M., Blazy, K., Gamez, C., and
6 3 Selmaoui, B., 2016. Disturbed sleep in individuals with Idiopathic environmental
7 4 intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF): Melatonin assessment as a
8 5 biological marker. *Bioelectromagnetics*.
- 9 6 Augner, C. and Hacker, G.W., 2009. Are people living next to mobile phone base stations
10 7 more strained? Relationship of health concerns, self-estimated distance to base station,
11 8 and psychological parameters. *Indian Journal of Occupational and Environmental
12 9 Medicine*, 13 (3), 141–145.
- 13 10 Augner, C., Hacker, G.W., Oberfeld, G., Florian, M., Hitzl, W., Hutter, J., and Pauser, G.,
14 11 2010. Effects of exposure to GSM mobile phone base station signals on salivary
15 12 cortisol, alpha-amylase, and immunoglobulin A. *Biomedical and environmental
16 13 sciences: BES*, 23 (3), 199–207.
- 17 14 Balakrishnan, K., Murali, V., Rathika, C., Manikandan, T., Malini, R.P., Kumar, R.A.S., and
18 15 Krishnan, M., 2014. Hsp70 is an independent stress marker among frequent users of
19 16 mobile phones. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology:
20 17 Official Organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer*,
21 18 33 (4), 339–347.
- 22 19 Bergqvist U. and Vogel E., 1997. *Possible health implication of subjective symptoms and
23 20 electromagnetic fields. A report by a European group of experts for the European
24 21 Commission, DG V. Solna (Sweden): National Institute for Working Life; 1997.*
- 25 22 Bishop, N.C. and Gleeson, M., 2009. Acute and chronic effects of exercise on markers of
26 23 mucosal immunity. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 14, 4444–4456.
- 27 24 Casale, G., Marinoni, G.L., d'Angelo, R., and de Nicola, P., 1983. Circadian rhythm of
28 25 immunoglobulins in aged persons. *Age and Ageing*, 12 (1), 81–85.
- 29 26 Chatterton, R.T., Jr, Vogelsong, K.M., Lu, Y.C., Ellman, A.B., and Hudgens, G.A., 1996a.
30 27 Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clinical
31 28 physiology (Oxford, England)*, 16 (4), 433–448.
- 32 29 Droste, S.K., de Groote, L., Atkinson, H.C., Lightman, S.L., Reul, J.M.H.M., and Linthorst,
33 30 A.C.E., 2008. Corticosterone levels in the brain show a distinct ultradian rhythm but a
34 31 delayed response to forced swim stress. *Endocrinology*, 149 (7), 3244–3253.
- 35 32 Du Clos, T.W., 2003. C-reactive protein as a regulator of autoimmunity and inflammation.
36 33 *Arthritis and Rheumatism*, 48 (6), 1475–1477.
- 37 34 Eltiti, S., Wallace, D., Zougkou, K., Russo, R., Joseph, S., Rasor, P., and Fox, E., 2007.
38 35 Development and evaluation of the electromagnetic hypersensitivity questionnaire.
39 36 *Bioelectromagnetics*, 28 (2), 137–151.
- 40 37 Gamberale, F., Olson, B.A., Eneroth, P., Lindh, T., and Wennberg, A., 1989. Acute effects of
41 38 ELF electromagnetic fields: a field study of linesmen working with 400 kV power
42 39 lines. *British Journal of Industrial Medicine*, 46 (10), 729–737.
- 43 40 Garcia-Gonzalez, M.J., Dominguez-Rodriguez, A., and Abreu-Gonzalez, P., 2006. Diurnal
44 41 variations in serum neopterin levels are associated with the pineal hormone melatonin
45 42 circadian rhythm in healthy human subjects. *Journal of Pineal Research*, 40 (3), 288–
46 43 289.
- 47 44 Haus E and Touitou Y., 1994. Chronobiology in laboratory medicine.
- 48 45 Izawa, S., Miki, K., Liu, X., and Ogawa, N., 2013. The diurnal patterns of salivary
49 46 interleukin-6 and C-reactive protein in healthy young adults. *Brain, Behavior, and
50 47 Immunity*, 27, 38–41.
- 51 48 Kirschbaum, C. and Hellhammer, D.H., 1989. Salivary cortisol in psychobiological research:
52 49 an overview. *Neuropsychobiology*, 22 (3), 150–169.
- 53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 1 Kirschbaum, C. and Hellhammer, D.H., 1994. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine
4 2 research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, 19 (4),
5 3 313–333.
- 6 4 Krieger, D.T., 1975. Rhythms of ACTH and corticosteroid secretion in health and disease,
7 5 and their experimental modification. *Journal of steroid biochemistry*, 6 (5), 785–791.
- 8 6 Maruyama, Y., Kawano, A., Okamoto, S., Ando, T., Ishitobi, Y., Tanaka, Y., Inoue, A.,
9 7 Imanaga, J., Kanehisa, M., Higuma, H., Ninomiya, T., Tsuru, J., Hanada, H., and
10 8 Akiyoshi, J., 2012. Differences in salivary alpha-amylase and cortisol responsiveness
11 9 following exposure to electrical stimulation versus the Trier Social Stress Tests. *PloS*
12 10 *One*, 7 (7), e39375.
- 13 11 Mild KH, Repacholi M, van Deventer E, and Ravazzani P, 2006. Electromagnetic
14 12 hypersensitivity, in: proceedings of the International Workshop on EMF
15 13 Hypersensitivity, Prague, Czech Republic, October 25–27, 2004, World Health
16 14 Organization, 2006.
- 17 15 Radon, K., Parera, D., Rose, D.M., Jung, D., and Vollrath, L., 2001. No effects of pulsed
18 16 radio frequency electromagnetic fields on melatonin, cortisol, and selected markers of
19 17 the immune system in man. *Bioelectromagnetics*, 22 (4), 280–287.
- 20 18 Rohleder, N. and Nater, U.M., 2009. Determinants of salivary alpha-amylase in humans and
21 19 methodological considerations. *Psychoneuroendocrinology*, 34 (4), 469–485.
- 22 20 Selmaoui, B., Bogdan, A., Auzeby, A., Lambrozo, J., and Touitou, Y., 1996. Acute exposure
23 21 to 50 Hz magnetic field does not affect hematologic or immunologic functions in
24 22 healthy young men: a circadian study. *Bioelectromagnetics*, 17 (5), 364–372.
- 25 23 Selmaoui, B., Lambrozo, J., Sackett-Lundeen, L., Haus, E., and Touitou, Y., 2011. Acute
26 24 exposure to 50-Hz magnetic fields increases interleukin-6 in young healthy men.
27 25 *Journal of Clinical Immunology*, 31 (6), 1105–1111.
- 28 26 Selmaoui, B. and Touitou, Y., 2003. Reproducibility of the circadian rhythms of serum
29 27 cortisol and melatonin in healthy subjects: a study of three different 24-h cycles over
30 28 six weeks. *Life Sciences*, 73 (26), 3339–3349.
- 31 29 Speirs, R.L., Herring, J., Cooper, W.D., Hardy, C.C., and Hind, C.R., 1974. The influence of
32 30 sympathetic activity and isoprenaline on the secretion of amylase from the human
33 31 parotid gland. *Archives of Oral Biology*, 19 (9), 747–752.
- 34 32 Takai, N., Yamaguchi, M., Aragaki, T., Eto, K., Uchihashi, K., and Nishikawa, Y., 2004.
35 33 Effect of psychological stress on the salivary cortisol and amylase levels in healthy
36 34 young adults. *Archives of Oral Biology*, 49 (12), 963–968.
- 37 35 Tracy, R.P., Lemaitre, R.N., Psaty, B.M., Ives, D.G., Evans, R.W., Cushman, M., Meilahn,
38 36 E.N., and Kuller, L.H., 1997. Relationship of C-reactive protein to risk of
39 37 cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study
40 38 and the Rural Health Promotion Project. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular*
41 39 *Biology*, 17 (6), 1121–1127.
- 42 40 Tsujita, S. and Morimoto, K., 1999. Secretory IgA in saliva can be a useful stress marker.
43 41 *Environmental Health and Preventive Medicine*, 4 (1), 1–8.
- 44 42 Tuschl, H., Novak, W., and Molla-Djafari, H., 2006. In vitro effects of GSM modulated
45 43 radiofrequency fields on human immune cells. *Bioelectromagnetics*, 27 (3), 188–196.
- 46 44 Ulrich-Lai, Y.M. and Herman, J.P., 2009. Neural regulation of endocrine and autonomic
47 45 stress responses. *Nature Reviews. Neuroscience*, 10 (6), 397–409.

1 Figure captions

2 Figure 1. Saliva level of cortisol in control (black line) and EHS (grey line) groups, data
3 represent mean \pm SEM. Significant time effect ($p < 0.05$) with typical morning peak (waking
4 point). No significant effect of group was observed ($p > 0.05$)

5 Figure 2. Salivary concentration of α -amylase (a) and IgA (b) in the control (black line) and EHS
6 group (grey line) during experimentation (from bedtime to 16.30). Data expressed as mean \pm
7 SEM

8 - Significant difference between groups for α -amylase ($p < 0.0001$)

9 - Significant effect of time for α -amylase ($p = 0.0001$) and IgA ($p < 0.0001$)

10 Figure 3. Mean \pm SEM of salivary CRP in the control (black bars) and EHS group (grey bars)

11 Figure 4. Mean \pm SEM of urine cortisol:creatinine ratio (a) and neopterin:creatinine ratio (b) in
12 control (black bars) and EHS group (grey bars). No significant effect of group, significant time
13 effect for neopterin:creatinine ratio, $p < 0.05$ (b); abbreviations: UNCR: urinary neopterin to
14 creatinine ratio.

15

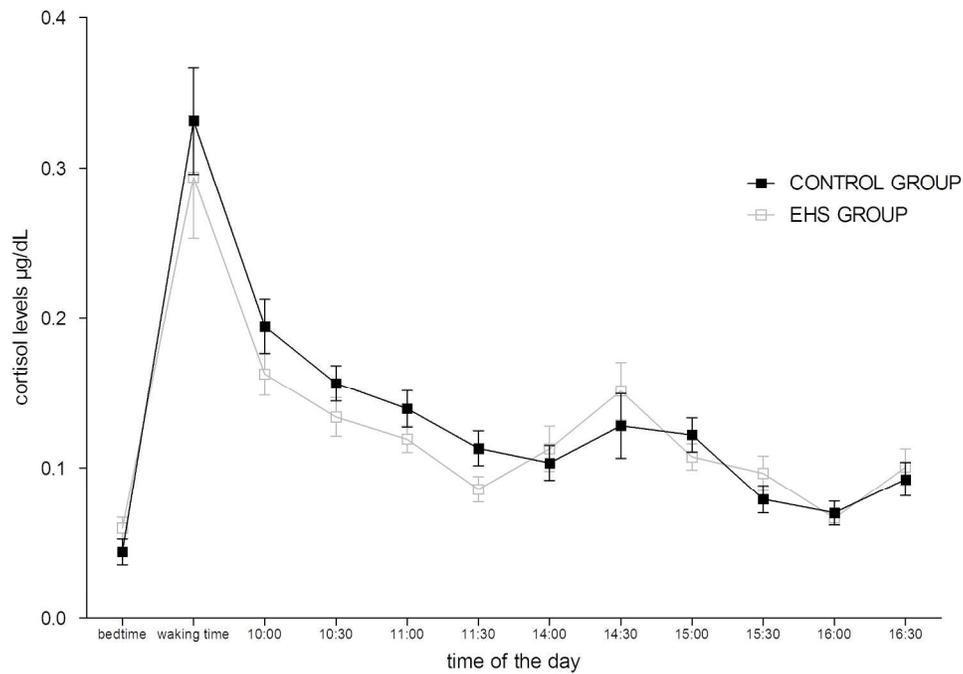


Figure 1. Saliva level of cortisol in control (black line) and EHS (grey line) groups, data represent mean \pm SEM. Significant time effect ($p < 0.05$) with typical morning peak (waking point). No significant effect of group was observed ($p > 0.05$)

202x144mm (300 x 300 DPI)

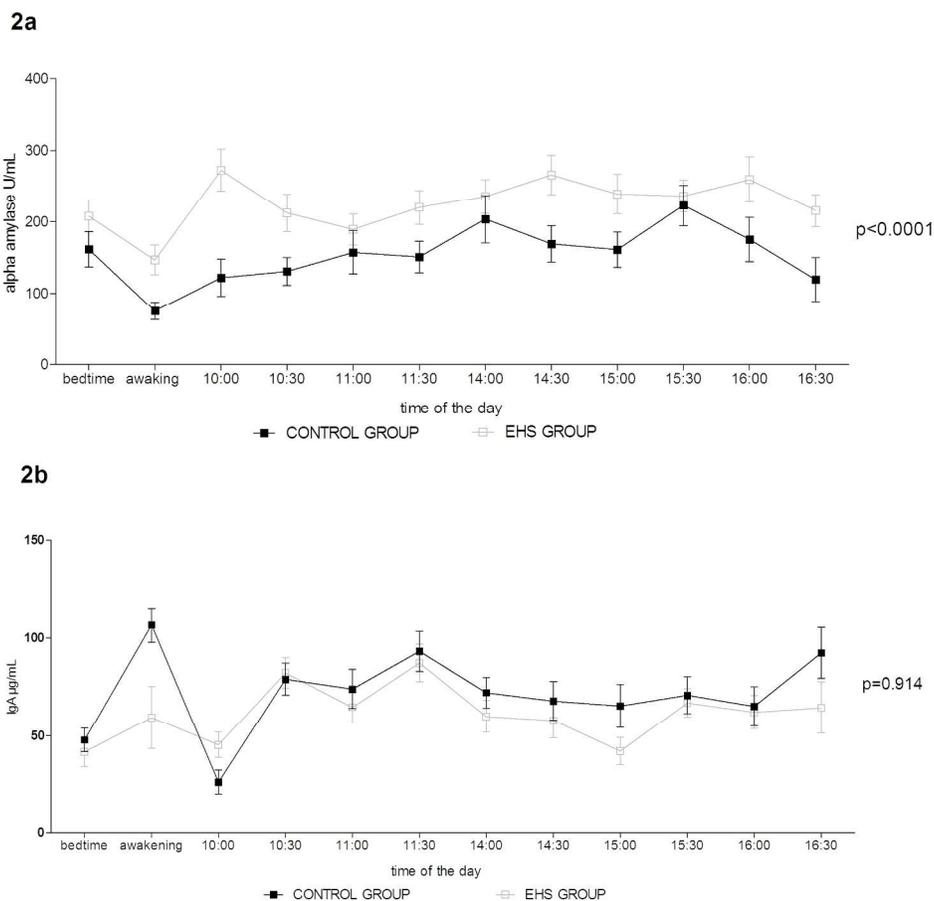


Figure 2. Salivary concentration of α -amylase (a) and IgA (b) in the control (black line) and EHS group (grey line) during experimentation (from bedtime to 16.30). Data expressed as mean \pm SEM
 - Significant difference between groups for α -amylase ($p < 0.0001$)
 - Significant effect of time for α -amylase ($p = 0.0001$) and IgA ($p < 0.0001$)

206x195mm (300 x 300 DPI)



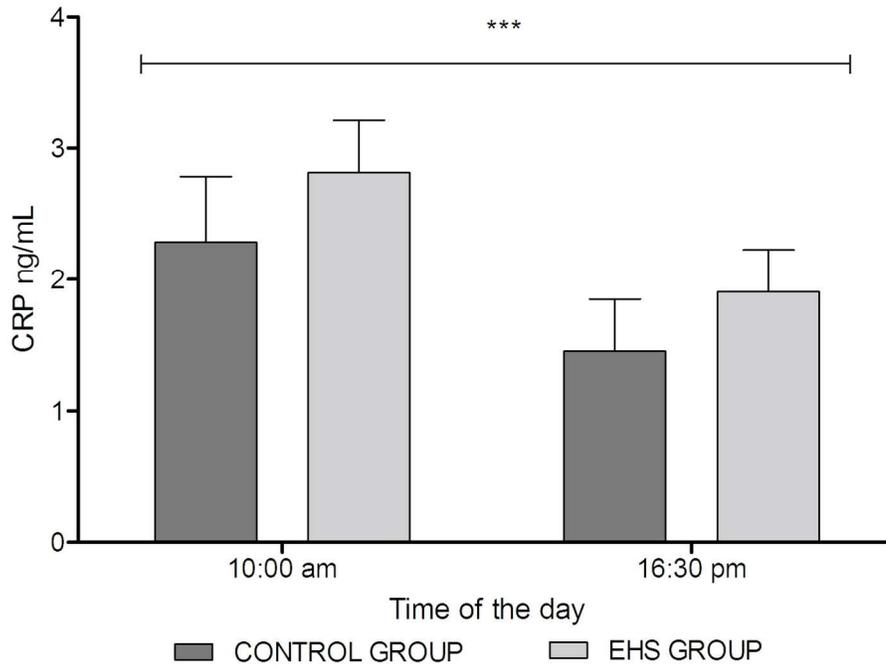


Figure 3. Mean \pm SEM of salivary CRP in the control (black bars) and EHS group (grey bars)

144x106mm (300 x 300 DPI)

View Only

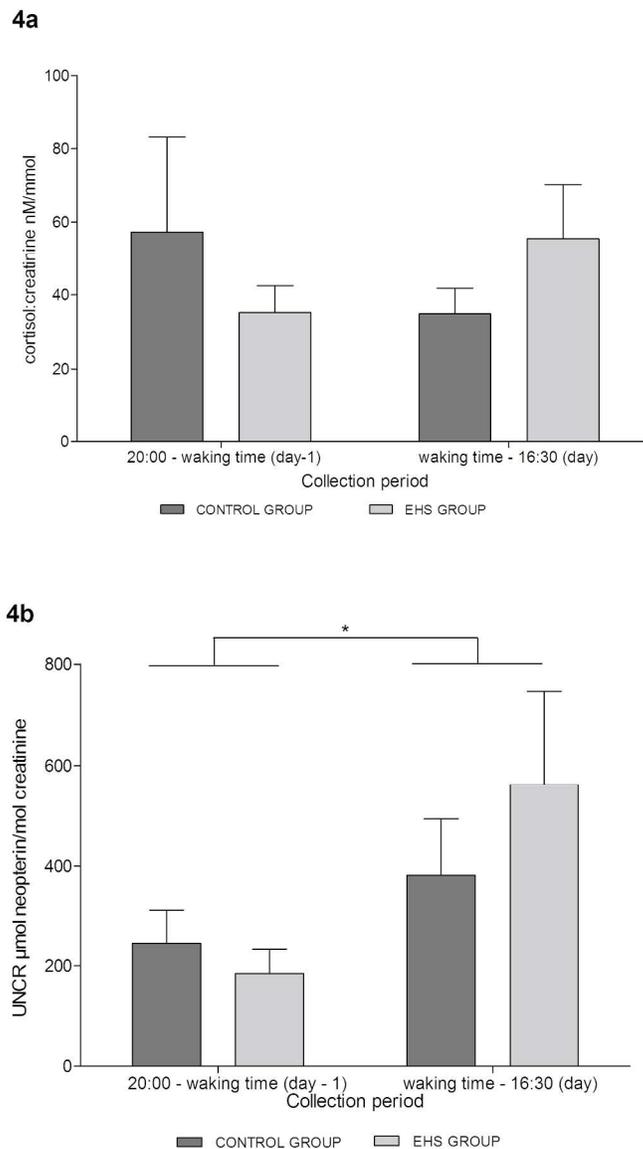


Figure 4. Mean \pm SEM of urine cortisol:creatinine ratio (a) and neopterin:creatinine ratio (b) in control (black bars) and EHS group (grey bars). No significant effect of group, significant time effect for neopterin:creatinine ratio, $p < 0.05$ (b); abbreviations: UNCR: urinary neopterin to creatinine ratio.

169x273mm (300 x 300 DPI)

Table 1. Demographic characteristics and levels of markers in control and subgroups of EHS based on EHS duration (median duration = 7 years) in saliva collected at night, wake up, 10:00, and 16:30

*sCRP only analyzed on 10:00 and 16:30 points; Data are quoted as mean \pm SD value for continuous variables, or number; symbols: ‡ $p < 0.05$; § $p < 0.01$

	Control group	EHS duration <7 years (A)	EHS duration \geq 7 years (B)	P-values (A vs. B)	Global P* values
n	25	17	12	-	-
Mle	4	3	3	-	-
Female	21	15	8	0.494	-
Age, years	46.24	47.50	44.82	0.674	0.942
BMI, kg/m²	22.80 \pm 2.60	22.11 \pm 2.54	21.91 \pm 3.52	0.707	0.470
sCRP					
*10:00 ng/mL	2.74 \pm 0.90	2.56 \pm 1.11	3.09 \pm 0.88	0.173	0.419
*16:30 ng/mL	1.75 \pm 0.90	1.90 \pm 0.73	2.10 \pm 0.90	0.674	0.489
cortisol					
bedtime μ g/dL	0.041 \pm 0.041	0.061 \pm 0.047	0.049 \pm 0.028	0.777	0.333
awakening μ g/dL	0.331 \pm 0.178	0.279 \pm 0.194	0.299 \pm 0.250	0.698	0.049‡
10:00 μ g/dL	0.187 \pm 0.095	0.152 \pm 0.079	0.186 \pm 0.074	0.227	0.298
16:30 μ g/dL	0.074 \pm 0.058	0.095 \pm 0.075	0.092 \pm 0.052	0.744	0.584
sAA					
bedtime U/mL	161.26 \pm 124.07	182.14 \pm 125.07	240.10 \pm 108.44	0.166	0.124
awakening U/mL	75.12 \pm 60.45	146.29 \pm 140.12	146.82 \pm 62.68	0.501	0.014‡
10:00 U/mL	121.62 \pm 129.84	185.67 \pm 109.54	337.50 \pm 163.42	0.043‡	0.007§
16:30 U/mL	119.20 \pm 152.86	208.79 \pm 142.71	226 \pm 89.71	0.781	0.033‡
IgA					
bedtime μ g/mL	47.74 \pm 30.32	30.41 \pm 37.86	57.46 \pm 39.04	0.03‡	0.034‡
awakening μ g/mL	106.54 \pm 44.04	55.70 \pm 89.12	64.29 \pm 82.56	0.913	0.003§
10:00 μ g/mL	26.20 \pm 31.06	53.57 \pm 33.13	33.38 \pm 34.90	0.073	0.025‡
16:30 μ g/mL	92.27 \pm 64.62	52.74 \pm 36.67	77.90 \pm 96.56	0.781	0.061

Table 2. Biochemical urinary characteristics of the study population: controls (n =25) and the two subgroups (based on the median duration of EHS), data are quoted as mean \pm SD

	<i>Control</i> (n=25)	<i>EHS duration < 7 years (A)</i> (n=17)	<i>EHS duration \geq 7 years (B)</i> (n=12)	<i>P (A vs. B)</i>	<i>Global P</i>
Night fraction (20:00 to awakening)					
Cortisol:creatinin (nmol/mmol)	54.90 \pm 12.14	38.85 \pm 47.63	34.18 \pm 33.33	0.914	0.989
Neopterin:creatinin (μ mol/mol)	223.82 \pm 314.10	229.40 \pm 322.17	107.15 \pm 81.53	0.377	0.153
Day fraction (awakening to 16:30)					
Cortisol:creatinin (nmol/mmol)	33.51 \pm 33.64	57.10 \pm 10.33	52.47 \pm 53.71	0.603	0.368
Neopterin:creatinin (μ mol/mol)	354.82 \pm 519.18	472.58 \pm 438.35	138.68 \pm 133.43	0.011‡	0.037‡

‡ p < 0.05; § p < 0.01

5.2. Etude 1 et Etude 2 : Evaluation de l'équilibre du système nerveux autonome chez les électrohypersensibles : analyses de la variabilité du rythme cardiaque et de la conductance cutanée dans les deux études

Résumé de la Publication

Cette investigation a été menée afin d'évaluer l'équilibre du système autonome chez des individus s'auto-déclarant électrosensibles par le calcul de la variabilité du rythme cardiaque et la mesure de la conductance cutanée : sans exposition électromagnétique (Etude 1) et en présence d'exposition électromagnétiques (Etude 2).

La première expérience a consisté en une comparaison des paramètres du SNA entre un groupe EHS et un groupe contrôle. La seconde étude a été réalisée en double aveugle, selon deux conditions expérimentales : « exposition réelle » versus « exposition fictive » chez des individus EHS uniquement.

Dans la première expérimentation, les mesures des paramètres de la VRC et de la SC ont été réalisées dans une chambre blindée pendant une durée totale de 30 minutes. Les enregistrements ont été analysés chez 30 EHS et 25 non EHS. La conductance cutanée est mesurée en réponse à des stimulations sonores répétés.

Pendant la l'exposition réelle (Etude 2), les signaux de type GSM 900 MHz, GSM 1800 MHz, DECT et Wi-Fi d'une durée de 5 minutes pour chaque exposition ont été générés. Les mêmes mesures physiologiques que la première étude ont été effectuées lors de cette deuxième partie.

Les résultats issus de la première étude indiquent un nombre plus élevé de réponses aux stimulations sonores mesurées par la conductance cutanée chez les EHS. D'autre part, en absence d'exposition, aucune des variables du rythme cardiaque : temporel ou fréquentiel dont le rapport BF/HF ne diffère significativement entre les deux groupes. La conductance cutanée et les paramètres évalués ne diffèrent pas entre les deux conditions d'expérimentation mais on note une variabilité temporelle.

Selon la deuxième expérience, réalisée sur dix participants, des variations significatives de la fréquence cardiaque et du pic des hautes fréquences (peak HF) sont retrouvées lors de la session avec exposition réelle.

En conclusion, nos résultats indiquent une possible différence de base entre EHS et non EHS selon la mesure de la conductance cutanée. Les paramètres mesurés ne sont pas influencés par l'exposition successive à différents signaux électromagnétiques.

Cette publication est en cours de préparation.

Assessment of the autonomic nervous system in electro hypersensitive population: study of heart rate variability and skin conductance [as physiological markers]

*Soafara Andrianome^{a,c}, Jonathan Gobert^{a,c}, Laurent Hugueville^b Alexandre Demessence^{a,c},
Frederic Telliez^c and Brahim Selmaoui^{a,c,*}*

*^a Unité de toxicologie expérimentale TOXI-PériTox UMR-I 01, Institut National de l'Environnement
Industriel et des RISques (INERIS), Parc ALATA BP2, 60 550, Verneuil-en-Halatte, France;*

*^b Centre National de la Recherche Scientifique, Centre MEG-EEG, CRICM et CENIR, UMR 7225,
Paris, France*

^c PériTOX, UPJV, Faculté de Médecine, 80 000 Amiens, France

** Corresponding author, electronic address: brahim.selmaoui@ineris.fr*

ABSTRACT

The present study was divided into two Experiments in order to identify the activity and balance of autonomic nervous system assessed by heart rate variability (HRV) and skin conductance (SC), on people self-reporting electro hypersensitivity (EHS). In the first experiment, comparison of autonomic nervous system function was made between EHS group (n=30) and control group (n=25) without exposure to any electromagnetic field. Results showed that EHS group has an increased number of responses to auditory stimuli measured by skin conductance activity, and that none of short-time heart rate variability parameters differs between the two matched study groups including LF/HF ratio.

The second Experiment, performed in a shielded chamber involved 10 self-reporting EHS from the first Experiment. Participants were exposed to four electromagnetic (EMF) signals (GSM 900, GSM 1800, DECT and Wi-Fi), at environmental level (1V/m). The Experiment was double blinded and counterbalanced. Results indicated that some variables of HRV were reduced (HR) or increased (HF peak) during exposure session but did not differ between the two sessions (Sham and exposure). Skin conductance and tonic activity did not differ between sessions but showed a time-variability.

In conclusions, study showed that HRV and SC profiles did not significantly differ between EHS population and control one under no exposure. However, exposure of EHS population to EMF indicated that some variables of HRV were reduced or increased along the exposure period that need to be discussed.

Keywords: heart rate variability; IEI-EMF; skin conductance; autonomic nervous system; electromagnetic fields; electrohypersensitivity; electrodermal activity; autonomic balance; galvanic skin response; environmental illness; physiological

INTRODUCTION

Electrohypersensitivity also known as idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF)[Mild KH et al., 2006] is a controversial condition whose pathogenesis and clear etiology is so far unknown. Characterized by a wide diversity of symptoms [Röösli et al., 2004] and multiple incriminated sources of electromagnetic fields [Kato and Johansson, 2012], electrohypersensitive (EHS) patients are mainly suffering from symptoms such as tiredness, vertigo, tachycardia, headaches...Some studies attempted to suggest different mechanisms of triggering symptoms or an individual predisposition to become EHS but nowadays no consensual physiopathological mechanism has been accepted. One of the suspected causes of the appearance of symptoms could be the imbalance of the autonomic nervous system (ANS)

The ANS has multiple nervous origins which innervates the sympathetic and the parasympathetic systems and the enteric nervous system. This system transmits impulses from the central nervous system (CNS) to multiple organs in order to control the functions of the body organ system. For example, ANS regulates body temperature and heart rate. Dysfunction of these systems is manifested by multiple symptoms.

Very few studies conducted on EHS did not find an effect of acute exposure of electromagnetic fields (EMF) on autonomic nervous system for cardiovascular monitoring [Eltiti et al., 2009] [Nam et al., 2009] [Ofstedal et al., 1999] [Wallace et al., 2010] [Kwon et al., 2012] [Furubayashi et al., 2009] or papillary light reflex (Real et al., 2011). An imbalance in the ANS has been suggested by studies of neurophysiological characteristics on EHS subjects [Lyskov et al., 2001a]. For visual testing, a higher critical flicker frequency (CFF) and visual evoked potential (VEP) than normal has been found in patient suffering from visual display terminal related symptoms and EHS. Furthermore, autonomic nervous imbalance-deviation of circadian rhythmic (Heart Rate Variability or HRV) [Lyskov et al., 2001a] and hyper reactivity in the CNS [Sandström et al., 2003] was reported. An increased electrodermal activity reaction to sound stimuli was also reported [refs].

Various methods are available to assess the functionality of ANS and its balance: cardiovascular tests, biochemicals, pharmacological tests, pupilar tests or scintigraphic tests, HRV... Among the various techniques, a non-invasive and simple method to analyze the sympathovagal balance at the sino-atrial level is the HRV. Heart rate variability is known to respond to autonomic nervous regulation and was more used to reflect this regulation than heart frequency measurement. HRV is the physiological phenomenon of variation in the time

interval between electrocardiogram's R-waves and is widely believed to reflect changes in cardiac autonomic regulation. Skin conductance (SC) mostly known as electrodermal activity or sympathetic skin response results from activation of reflex arch to different stimuli, an electrical activity of eccrine glands is analyzed in parallel. The latter is thought to reflect sympathetic arousal.

According to the last proceeding of the World Health Organization (WHO) on EHS [Mild KH et al., 2006] , more studies focusing on sympathetic nervous system are required to understand this condition. Firstly, we aimed to analyze the characteristics of the ANS for EHS volunteers under baseline condition (without exposure to EMF) and compared them to a non EHS group for these two indices: short-time HRV and skin conductance (SC) by evaluating parameters generally assessed for these measurements. Second study was performed to identify a possible effect of an acute exposure to EMF signals on HRV and SC in EHS volunteers. To our knowledge, this is the first time a study was designed into two steps to understand whether the autonomic nervous system is disturbed in EHS population when compared to control one, and the effect of EMF exposure, if it exists, on the autonomic nervous system of EHS individual.

PATIENTS AND METHODS

Approval

For the whole study, ethical approval was obtained from the appropriate local committee (Comité de Protection des Personnes CPP Nord-Ouest N°: CPP/2014/8; CPP/2015/38) and informed consent was obtained from all participants.

Study Population

In the first part of this study (Experiment 1), a total of 30 EHS (mean age: 47 ± 9) and 25 non EHS (mean age: 46 ± 10) participated in the experimental protocol. EHS patients (aged from 18 to 65) who declared suffering from symptom(s) to various EMFs source such as mobile phone (54%) and ELF-emitting sources (24%) were included in this study. None of the EHS participants were under medication such as anti-depressant, analgesic or muscle relaxants. They were recruited after stopping medications or any medication that could affect the autonomic nervous system. The control group, of this first experiment was recruited through advertisement. Control and EHS group were matched for age, body mass index, and gender. Control had no medications and no evidence of disease. All participants were instructed to

abstain from consuming alcohol and coffee for the 24h before and during the study. The first study protocol with results from biological analysis can be found in [Andrianome et al., 2016].

In the second part of our study (Experiment 2), 10 EHS individuals who participated in the previous study (part 1) were selected. They were reporting being EHS and were aged between 35 and 63 (mean age: 48 ± 10). Participants reported to be sensitive or attributed their symptoms to either one of the following sources: GSM 900, GSM 1800, DECT and Wi-Fi 2.45 GHz. Study group was composed of 8 females and 2 male participants.

All participants gave informed consent and were informed of the purpose, aims and procedure of the Experiments.

Experimental conditions

In Experiment 1, no intentional EMF exposure was performed, and experimentation took place in a shielded chamber. No EMF source was allowed and EHS and control individuals were advised to switch off EMF sources and to stop using all possible EMFs sources at least 2 hours before testing. Participants arrived in the Experimental room in the morning for a series of biological collections whose results were reported or “published” in [Andrianome et al., 2016a] and [Andrianome et al, 2016b, submitted]. All recordings were performed between 16h00 and 16h30 in a noise-free chamber after an acclimating period. Blood pressure (systolic and diastolic) was measured with a commercial device upon arrival of participants.

In Experiment 2, no external EMF sources were allowed and exposure consisted of a series of EMF signals emitted from a generator (Rhode & Schwarz) and a horn antenna (Schwarzbeck BBHA9120b). Consecutive RF signals were: GSM 900, GSM 1800, DECT and Wi-Fi signals during 5 minutes for each signal. Each exposure period was followed by 10 minutes’ rest. A dosimeter was placed near the participant to record level of exposure. Participants arrived in the experimental room at 09h00 and all recordings began at 10h00. Two blood pressure measurements were performed: upon arrival and at the end of the Experiment. The two sessions (sham or real) were separated of at least one week.

During the second Experiment, tests were double blinded and data analysis were performed in blind , without possible recognition of real or sham exposure.

For both experiments, temperature and humidity were measured and average temperature in the laboratory was: 24 ± 1 °C in the morning and 25 ± 0.8 °C in the afternoon. Humidity mean was: 44 ± 8 % during experiments.

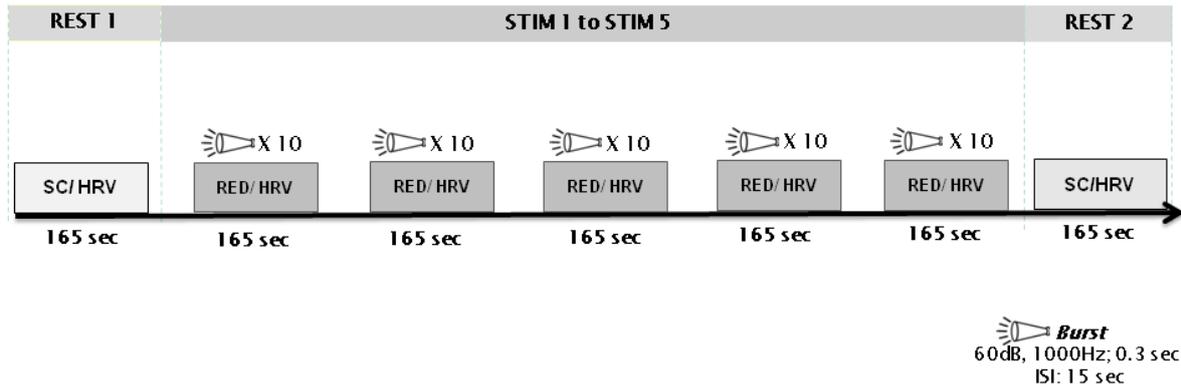


Figure 1. Experimental procedures for measures of physiological changes during Experiment 1. SC: skin conductance, no auditory stimulation; HRV: heart rate variability; RED: Electrodermal Response to auditory stimulation

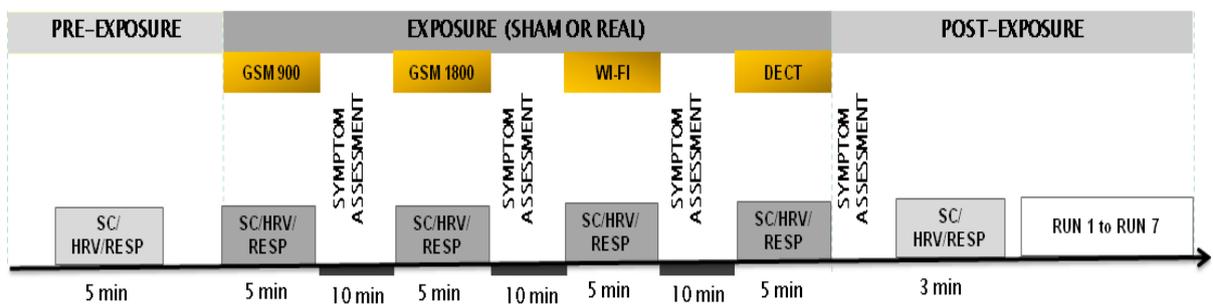


Figure 2. Experimental procedures for measures of physiological changes during Experiment 2 (Sham or Real Session). SC: skin conductance, no auditory stimulation; HRV: heart rate variability; RESP: breathing frequency measurement

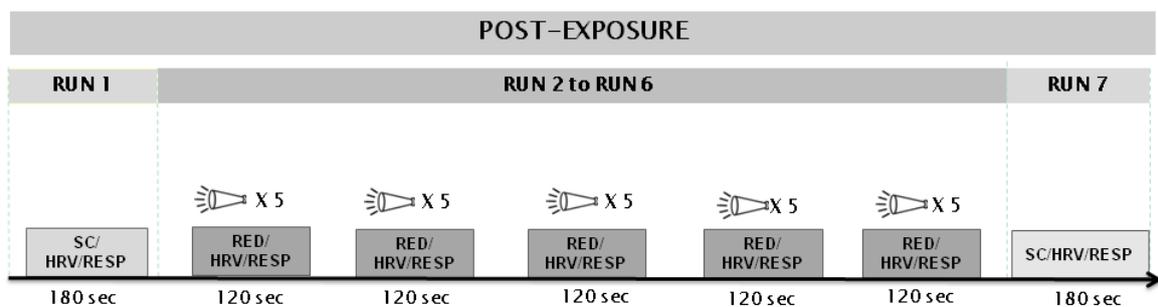


Figure 3. Procedures during Post-exposure (Experiment 2) period SC: skin conductance, no auditory stimulation, RED: Electrodermal Response to auditory stimulation, HRV: heart rate variability, RESP: breathe frequency measurement

Heart rate variability measurement

The electrocardiogram (ECG) signal was recorded following the instructions of the European Society of Cardiology [Circulation, 1996]. Leads, attached to left and right wrists and ankle, were connected to a Biopac system and a Laptop with a rate of 1000 samples/sec. Kubios HRV® signal analysis software (Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Department of Physics, University of Kuopio, Kuopio, Finland) was used to automatically detect QRS complexes from ECG signals. A visual inspection was first performed to avoid any

misdetected and to ensure that the records did not contain any ectopic beats or artifacts. Cubic spline interpolation was used when a correction was needed. This software was also employed to determine the intervals between successive R waves.

Non-stationary trends were removed from the HRV signals by using a detrending procedure based on smoothness prior regularization. Then, time and frequency domain parameters were extracted. During Experiment 2, recordings with a length less than 4 minutes were excluded whereas in experiment 1, all recordings were analyzed. Using standard conditions and before all examination, participants were not allowed to take food or drink beverage containing caffeine, theine or alcohol. Participants were seated in a comfortable position in normal and resting state. Due to circadian rhythm of HRV, recordings were performed at the same moment of the day for each participant for Experiment 1 and Experiment 2.

Skin conductance and electrodermal responses measurement

Two Ag/AgCl electrodes were attached on phalanges of non-dominant hand and linked to Biopac MP 36 system to record SC and the resulting skin conductance responses (SCR). In order to get sufficient quality of data, participants were requested to take some sharp and deep breaths and the quality of the response was then checked. For Experiment 1, SC was recorded without auditory stimulation for run 1 and run 7; and under stimulation from run 2 to run 6 (10 * auditory burst for each run) (Fig.1). For Experiment 2, SC was continuously recorded before exposure; during all exposure runs (Real/Sham for GSM900/GSM1800/Wi-Fi and DECT) and after exposure with repetitive auditory stimuli (5 * auditory burst for each run) (Fig. 2 and Fig. 3). The software used was Ledalab, which provides multiple possibilities of analysis: continuous decomposition analysis (CDA), trough to peak (TTP) or general linear method. After visual inspection and artifact correction, an analysis was performed on recordings. The software can separate SC signal into phasic and tonic activities. The CDA method has shown benefit for analyzing data with apparent superposition of SCRs signals [Benedek and Kaernbach, 2010].

Symptoms assessment

No symptoms assessment was performed in the first Experiment (No EMF exposure). During the second Experiment, participants were asked about their perception of EMF and symptoms during rest period between each stage of exposure. By the end of the two sessions, participants were asked: « which session do you consider as a real exposure? ».

Variables

R-R intervals were acquired from ECG recording 7 times and 5 times respectively for Experiment 1 and Experiment 2 (Fig. 1 and Fig. 2). Time domain parameters analyzed were: the average of RR intervals (RR), heart rate (HR), standard deviation of instantaneous heart rate values (STD HR) the standard deviation of RR intervals (SDNN), square root of the mean squared differences between successive RR intervals (RMSSD), number of successive RR interval pairs that differ more than 50 ms (NN50) and NN50 divided by the total number of RR intervals (pNN50). Power spectral analysis was then conducted using the non-parametric Fast Fourier Transform (FFT) method (window width: 256s; window overlap: 50%; interpolation rate: 4 Hz). Frequency-domain metrics (ms^2) were: low frequency band (LF: 0.04 – 0.15 Hz), high frequency band (HF: 0.15 - 0.4 Hz) powers. Furthermore, LF in normalized unit (nu), HF nu and LF/HF ratio were extracted. The latter represents the frequency where the power spectral density is the highest within the HF band. Additionally, we analyzed HF and LF peaks (Hz) which provide supplementary information on frequency-domain analysis parameters. Results obtained for these parameters will be slightly presented in the discussion section.

Ledalab was used to extract SC and hence tonic and phasic activities after applying the CDA method. The software was employed to extract the following parameters: total number of SCRs above threshold, response latency of first significant SCR within response window (wrw), sum of amplitudes of significant SCRs wrw, average phasic driver wrw (SCR amplitude), area (i.e time integral) of phasic driver wrw (ISCR) and mean tonic activity wrw (tonic amplitude). The amplitude threshold of SCR was defined as 0.02 μS for both non-specific and event-related SCRs. The responses to auditory stimuli were summed for Experiment 1.

For non-specific SCRs (i.e without auditory stimuli), the total number of SCRs and hence the average peak number over a 1-minute time frame (Mean peak/min) were retrieved. For event-related SCRs (i.e with auditory stimuli), a time window relative to events of 1-4 sec was set up.

For blood pressure: arterial systolic (PAS) and diastolic (PAD) were directly obtained from device and breathing frequency from respiratory belt monitoring.

Statistics

Normally-distributed HRV data were analyzed with repeated two-way analysis of variance (RM-ANOVA) followed by Bonferroni adjusted post-hoc analysis. There were two factors: Stage (seven levels: Rest 1, Stim 1, Stim 2, Stim 3, Stim 4, Stim 5 and Rest 2) and Group (two levels: EHS and control). In Experiment 1, some non-normally distributed variables were log (ln) transformed. These parameters include: RR, RMSSD, SDNN, LF, HF, and LF/HF ratio.

For Experiment 2, the two factors for the RM-ANOVA were Session (two levels: Real and Sham) and Stage (five levels: Pre-expo, GSM 900, GSM 1800, DECT and Wi-Fi).

Data with non-normal distribution were analyzed by non-parametric t tests for Stage or group differences (Experiment 1) and paired rank tests for inter sessions (i.e Wilcoxon tests with multiple comparisons adjustment) or intra sessions differences (i.e Friedman tests followed by Bonferroni adjusted post-hoc analysis if significant) (Experiment 2).

For RED analysis under Experiment 1, proportion of significant responses between groups was compared by using chi test. SC, tonic and phasic components under auditory stimulation, and characteristics of SCRs were compared by using Mann-Whitney test between groups; times comparison was performed using Friedman test.

The Wilcoxon t test was applied for comparisons of respiration rates, blood pressures acquired before/after and between sessions.

Statistical analyzes were performed and plotted using SPSS IBM Statistics version 20, Graph Pad Prism version 5.0 and Excel software.

RESULTS

Experiment 1

Respiratory rate

Respiratory frequency was not available during the first Experiment.

Blood pressure

Diastolic and systolic pressures recorded during the first Experiment did not show any significant difference between EHS and non EHS. Neither systolic (PAS: 115 ± 12 mmHg, PAS: 108 ± 13 mmHg, $p= 0.27$) nor diastolic pressure (PAD: 73 ± 10 mmHg, PAD: 71 ± 8 mmHg, $p= 0.64$) differs between groups.

HRV parameters

Time-domain parameters

Among all analyzed parameters, no significant differences between groups were found (Fig. 4). RR and SDNN significantly vary during Experiment. In the control group, RR was the

shorter during Stim 3; whereas RR significantly differs between Stim 5 and Rest 1; and between Rest 2 and Rest 1.

SDNN visually increases for both groups, with a significantly higher SDNN during Stim 5 and Rest 2 compared to Rest 1 period in EHS group.

Frequency-domain parameters

LF, HF and LF/HF ratio were not significantly different between groups. While HF ratio did not vary during the course of the Experiment, LF and LF/HF ratio are both modified in both groups. There is a tendency of an increase in LF/HF ratio due to LF increase.

The analysis on LF nu and HF nu has confirmed the increase of LF nu and the decrease of HF nu. (Fig.6)

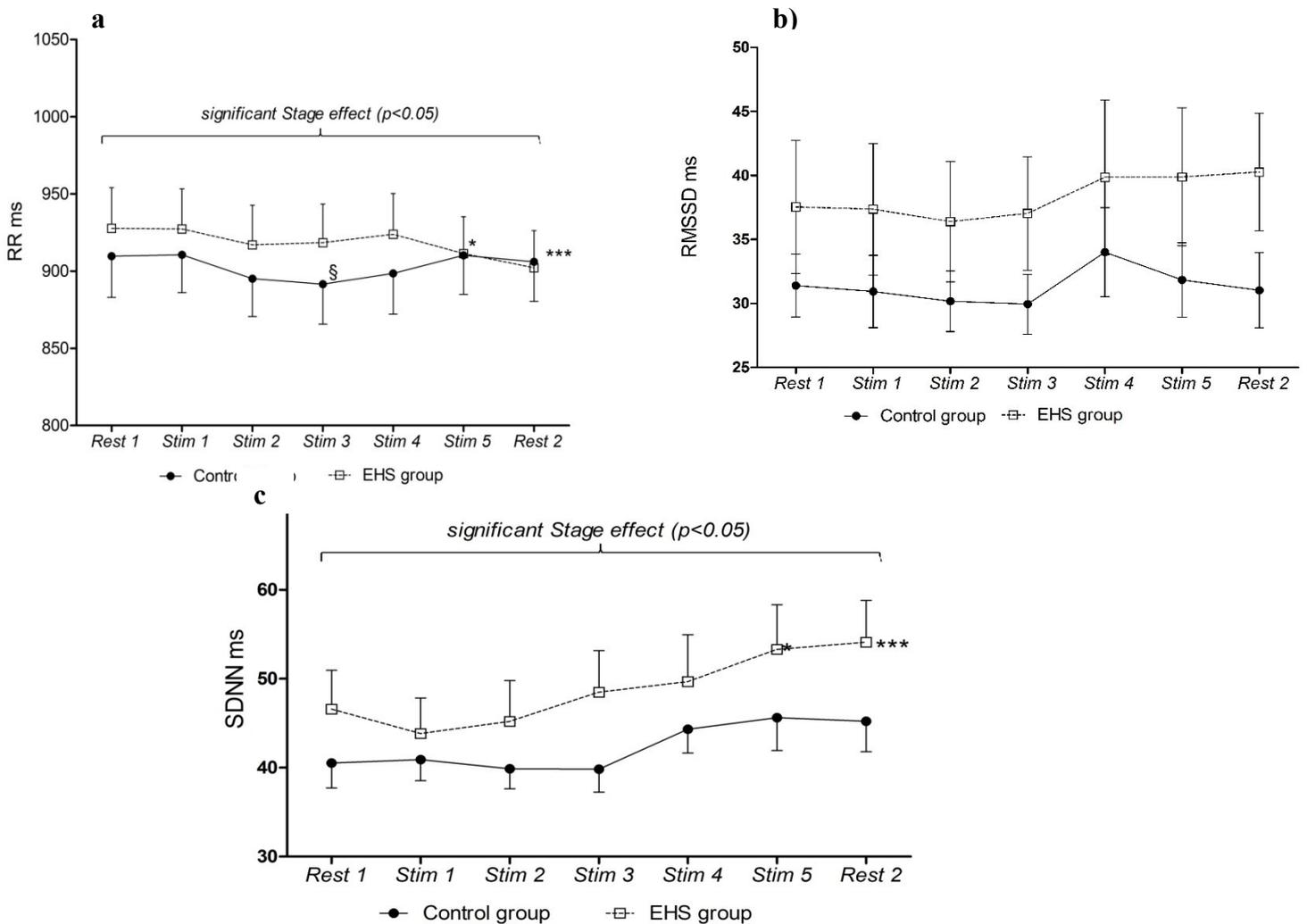


Figure 4. Time-domain parameters of heart rate variability during Experiment 1. Data are presented as mean ± SEM, RM-ANOVA: No significant effect of Group for RR, SDNN and RMSSD. Significant Stage effect for RR and SDNN. Tests performed on ln-transformed data; § p < 0.05 in control group, compared to Rest 1; * p < 0.05 in EHS group, compared to Rest 1 *** p < 0.0001

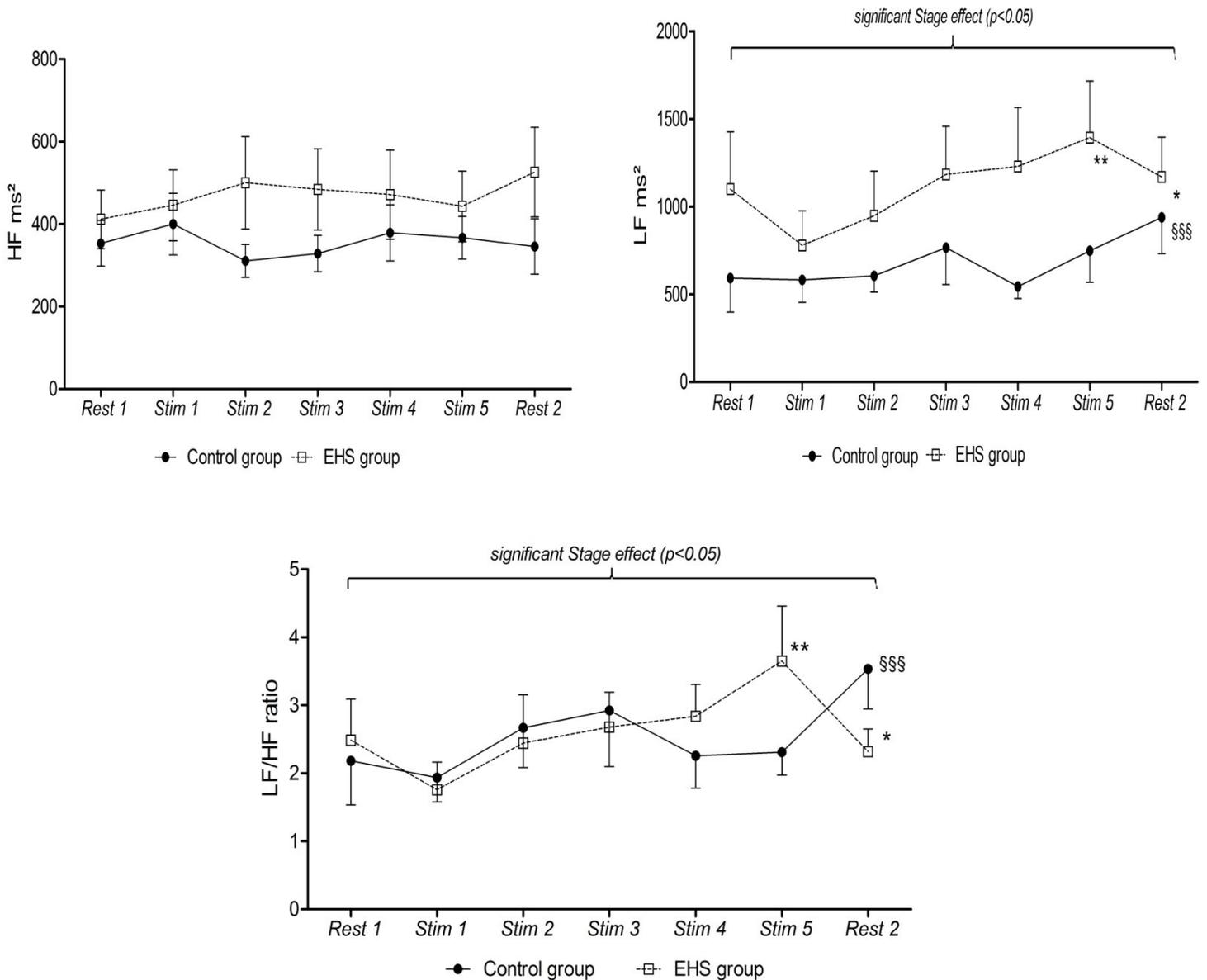


Figure 5. Frequency-domain parameters of heart rate variability during Experiment 1. Data are presented as mean \pm SEM, RM-ANOVA: No significant effect of Group for LF, HF and LF/HF ratio. Significant Stage effect for LF and LF/HF ratio. Tests performed on ln-transformed data; § $p < 0.05$ in control group, compared to Rest 1; * $p < 0.05$ in EHS group, compared to Rest 1 *** $p < 0.0001$

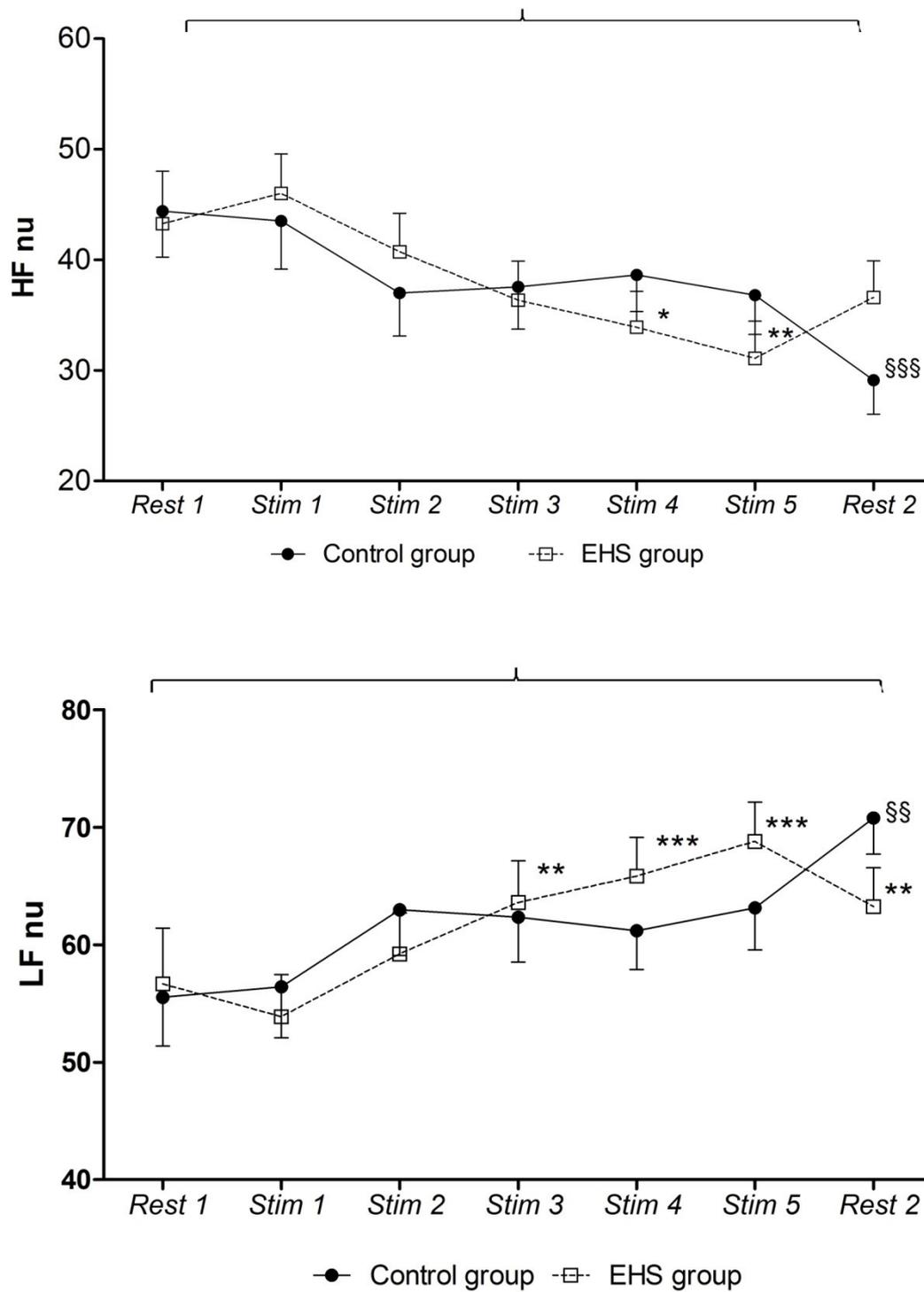


Figure 6. Variations of LF nu and HF nu during Experiment 1. Data are presented as Mean \pm SEM. §§ $p < 0.01$ in control group, compared to Rest 1; §§§ $p < 0.001$ in control group, compared to Rest 1; * $p < 0.05$ in EHS group, compared to Rest 1; ** $p < 0.01$ in EHS group, compared to Rest 1; *** $p < 0.001$ in EHS group, compared to Rest 1.

Skin conductance (SC) and SCR parameters (SCRs or RED)

SC, tonic and phasic activity levels did not show a significant difference between the two groups (Run 1).

	Control group (n= 23)	EHS group (n=28)	<i>P (control vs. EHS)</i>
SC (μ S)			
1 st min	3.67 \pm 2.28	3.17 \pm 2.37	0.819
2 nd min	3.33 \pm 2.14	2.89 \pm 2.31	0.882
3 rd min	3.14 \pm 2.05	2.74 \pm 2.35	0.805
<i>P (time)</i>	<0.0001	<0.0001	-
Tonic activity (μ s)			
1 st min	3.60 \pm 2.23	3.09 \pm 2.33	0.789
2 nd min	3.29 \pm 2.11	2.82 \pm 2.25	0.835
3 rd min	3.09 \pm 2.01	2.68 \pm 2.27	0.789
<i>P (time)</i>	<0.0001	<0.0001	-
Phasic activity			
1 st min	0.07 \pm 0.06	0.08 \pm 0.09	0.947
2 nd min	0.04 \pm 0.03	0.07 \pm 0.09	0.755
3 rd min	0.05 \pm 0.05	0.06 \pm 0.09	0.813
<i>P (time)</i>	0.0001	0.0037	-

Table 1. Analysis of SC and tonic activity during study 1 no effect of group, data are expressed as mean \pm SD (analyzed on Run 1)

SC, tonic and phasic levels are significantly different between 1st, 2nd and 3rd min.

In all periods of recording including auditory bursts (Run 2 to Run 6) responses to auditory bursts showed a higher percentage of responses in EHS group compared to control group (36 % of responses in EHS versus 29 % in control group) (Fig. 1).

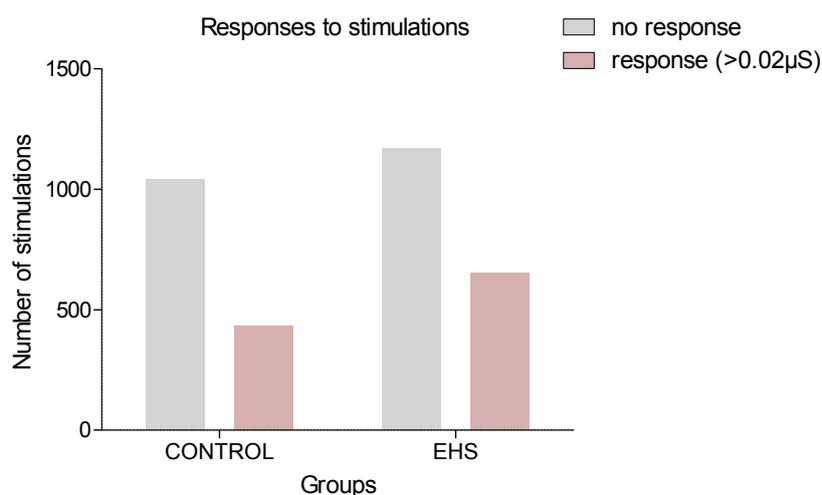


Figure 7. Number of responses (> 0.02 μ S) to stimulation for all groups, data are represented are sum of responses. *, $p < 0.05$ significant difference between groups

Due to a rapid habituation of participants to bursts, analysis of SCR presently shown are based only on first auditory burst analysis but not on 10 bursts (significant differences between bursts). Due to the presence of non-specific responses during runs, analysis on Run 2 (first run with burst) was considered as appropriate for comparison of EHS group and non EHS groups.

	EDR parameter	Control (n=23)	EHS (n= 28)	p
1st signal	Number of SCRs	1 ± 1 (Σ= 16)	1 ± 1 (Σ=21)	0.805
bip	Latency of SCRs	3.09 ± 0.34	2.99 ± 0.39	0.209
	Sum of amplitudes of SCRs	0.60 ± 0.95	0.51 ± 0.70	0.985
	SCR amplitude	0.84 ± 1.23	0.79 ± 0.97	0.677
	Tonic amplitude	2.97 ± 1.93	2.90 ± 2.43	0.545
	ISCR	1.41 ± 2.37	1.64 ± 2.37	0.677

Table 2. SCRs characteristics for EHS and control participants in response to the first auditory burst. Data are presented as mean ± SD.

Other methods of analysis including TTP method and general methods did not show a difference between groups during the Run 2 and after the first stimulation.

Experiment 2

Respiratory rate

Figure 1 shows respiration rates at each stage of the sham and real exposures in the EHS group during Experiment 2. There were no statistically significant differences between sham and real exposures.

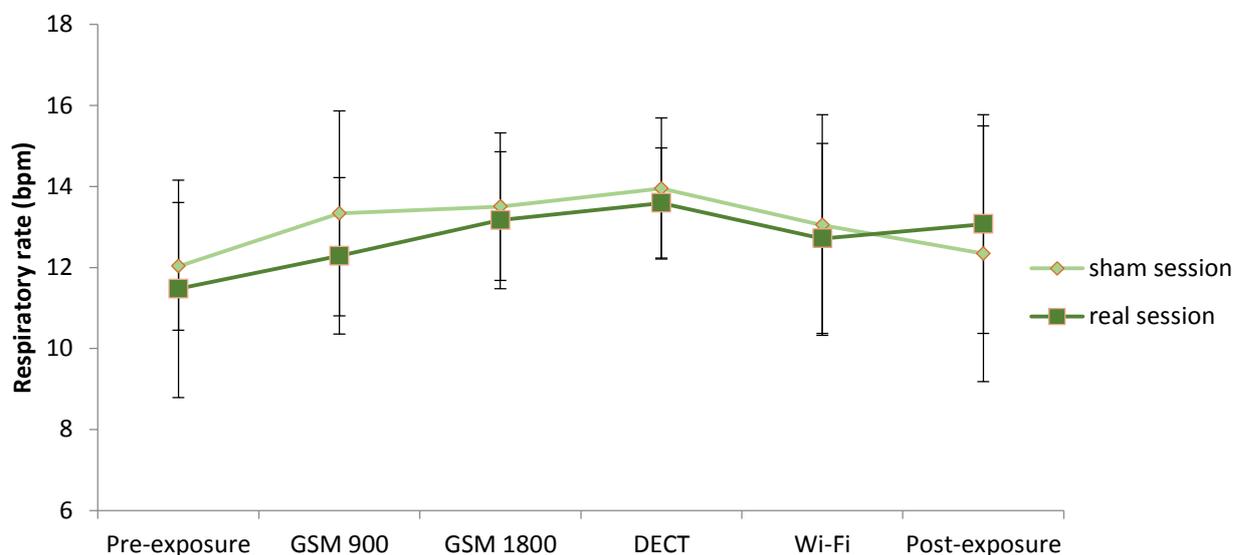


Figure 8. Respiratory rates during Experiment 2. Means are presented with SD (data on 10 participants)

Blood pressure

Under each exposure, blood pressures measured before and after exposure are not significantly different between real and sham for PAS ($p > 0.05$). PAD is lower after real

exposure compared to sham exposure (PAD post sham-exposure: 82 ± 11 mmHg, PAS post real-exposure; 76 ± 10 mmHg; $p=0.022$) but not for measurement before exposition.

HRV parameters

Time-domain parameters

None of time-domain parameters have shown a difference between sham and real sessions after Bonferroni correction for multiple comparisons. Corrected alpha values were obtained by taking $0.05/\text{number of comparisons}$. However, intra session tests revealed two significant differences for Mean RR ($p=0.041$) and HR ($p=0.026$) during real exposure. Mean RR post-tests were not significant. HR during pre-exposure is higher than DECT exposure value ($p=0.023$), (Figure 9). Results obtained with time-domain methods are displayed in Table 3.

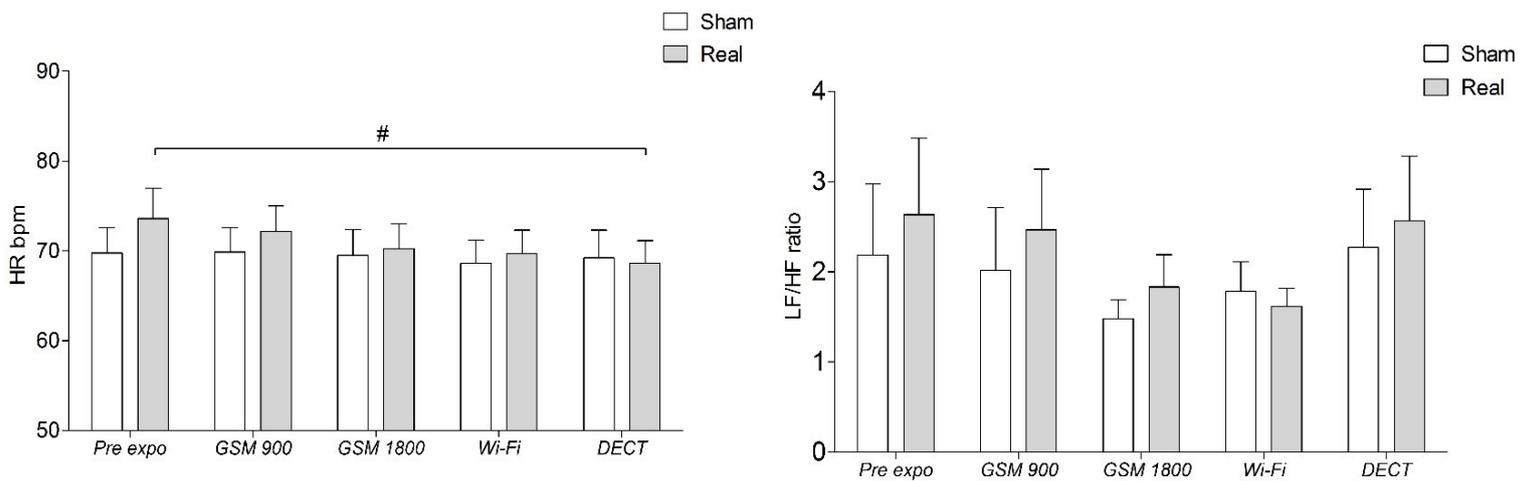


Figure 9. Intra-session comparisons for HR and LF/HF during Experiment 2. # : $p<0.05$ significant difference with pre-exposure . Error bars represent SEM.

Frequency-domain parameters

None of frequency-domain parameters has shown a difference between sham and real sessions with or without Bonferroni correction. LF/HF ratio is not significantly different between the two sessions and there is a tendency of a decrease with the lowest value for GSM 1800 and Wi-Fi exposure, then an increase in DECT for both sessions, but this was not significant. (Figure 9). Friedman tests were significant for HF peak ($p=0.041$). However, post-tests didn't reveal any variation. There is a tendency of an increase in HF peak between pre-exposure and Wi-Fi for real session. Besides, statistical tests highlighted a significant

difference for HF peak between pre-exposures of the two day of the experiment ($p=0.028$). Analysis performed on frequency-domain are displayed in Table 3.

Skin conductance (SC) and SCR parameters (SCRs)

Exposure to EMF

Non specific SCRs parameters (number of non specific SCRs, average number of non-specific SCRs in a 1-minute time frame) were not significantly different between sessions and between stages of exposure. Results are displayed in Table 4. SC as well as tonic activity was found to be time-varying after exposure for both real and sham sessions as shown on figure 11 below. There is a tendency to an increase for both parameters in both sessions.

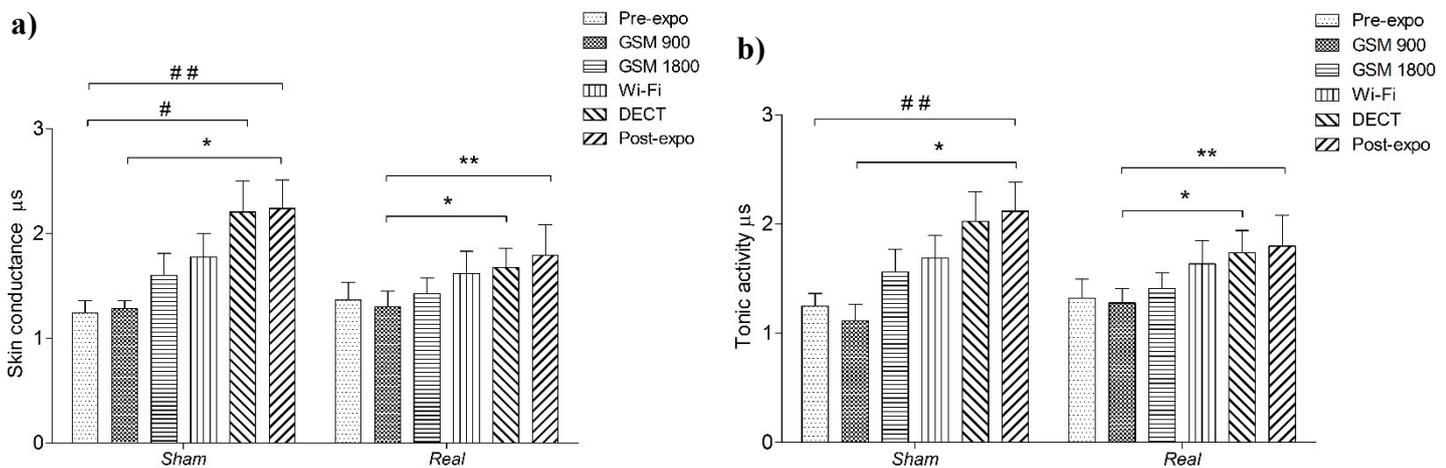


Figure 11. Intra-session comparisons of skin conductance (a) and tonic activity (b) during Experiment 2. #: $p<0.05$ significant difference with pre-exposure, ##: $p<0.01$ significant difference with pre-exposure, *: $p<0.05$ significant difference between two stages not involving pre-exposure, **: $p<0.01$ significant difference between two stages not involving pre-exposure. Error bars represent SEM

Chapitre 5. Résultats

Table 3. Summary of time-domain and frequency-domain parameters of heart rate variability during Experiment 2; comparisons between sessions (Sham vs. Real) and between stages inside each session. Vertical displayed p-values reported are for inter-sessions tests and compared to a 0.01 critical value (i.e 0.05/5 according to Bonferroni correction).*: $p < 0,05$ for intra-session test without any difference for post-hoc analysis; †: $p < 0.05$ for intra-session test with difference for post-hoc analysis Data are expressed as Mean \pm SD.

Time-domain parameters												
Stage	Mean RR(ms)			SDNN (ms)			Mean HR (bpm)			STD HR (bpm)		
	Sham session	Real session	p	Sham session	Real session	p	Sham session	Real session	p	Sham session	Real session	p
Pre-expo	876 \pm 125	830 \pm 121	0.116	28 \pm 15	28 \pm 12	0.249	70 \pm 9	74 \pm 9	0.116	2.57 \pm 0.89	3.09 \pm 1.13	0.075
GSM900	874 \pm 118	847 \pm 125	0.203	28 \pm 14	26 \pm 10	0.333	70 \pm 9	72 \pm 9	0.203	2.69 \pm 1.19	2.81 \pm 0.73	0.386
GSM1800	880 \pm 130	871 \pm 126	0.508	26 \pm 12	27 \pm 8	0.646	70 \pm 9	70 \pm 9	0.445	2.4 \pm 0.67	2.68 \pm 0.67	0.169
WIFI	890 \pm 122	875 \pm 117	0.285	27 \pm 13	27 \pm 10	0.508	69 \pm 8	70 \pm 8	0.285	2.55 \pm 0.87	2.57 \pm 0.77	0.878
DECT	942 \pm 150	890 \pm 127	0.953	33 \pm 19	29 \pm 12	0.953	65 \pm 9	69 \pm 8	0.953	2.69 \pm 1.15	2.8 \pm 0.94	0.594
p	0.258	0.041*		0.207	0.869		0.367	0.026*		0.463	0.348	

Time-domain parameters										
Stage	RMSSD (ms)			NN50 (count)			pNN50 (%)			
	Sham session	Real session	p	Sham session	Real session	p	Sham session	Real session	p	
Pre-expo	25.8 \pm 16.02	21.52 \pm 10.1	0.600	30.11 \pm 38.67	13 \pm 19.53	0.715	9.98 \pm 13.82	4.02 \pm 6.3	0.715	
GSM900	25.81 \pm 14.94	23.17 \pm 13.42	0.445	27.4 \pm 38.47	20.7 \pm 30.95	0.594	9.28 \pm 14.4	6.85 \pm 11.55	0.515	
GSM1800	24.73 \pm 14.62	25.15 \pm 11.02	0.959	24.6 \pm 33.85	22 \pm 25.77	0.735	8.37 \pm 12.61	7.2 \pm 9.62	0.779	
WIFI	25.31 \pm 15.65	24.72 \pm 11.32	0.878	27.7 \pm 39.89	19.3 \pm 21.48	0.624	9.52 \pm 14.93	6.4 \pm 8.15	0.575	
DECT	34.52 \pm 23.11	24.92 \pm 10.52	0.953	28.44 \pm 33.2	20 \pm 21.32	0.310	17.04 \pm 21.77	6.42 \pm 7.21	0.310	
p	0.791	0.905		0.519	0.674		0.486	0.766		

Frequency-domain parameters									
Stage	LF power (ms ²)			HF power (ms ²)			LF/HF (ms ²)		
	Sham session	Real session	p	Sham session	Real session	p	Sham session	Real session	p
Pre-expo	424 \pm 335	539 \pm 490	0.463	362 \pm 358	208 \pm 161	0.917	2.19 \pm 2.37	2.64 \pm 2.24	0.600
GSM900	418 \pm 483	368 \pm 236	0.386	328 \pm 310	320 \pm 356	0.878	2.02 \pm 2.21	2.47 \pm 2.13	0.386
GSM1800	349 \pm 274	374 \pm 198	0.575	276 \pm 230	273 \pm 201	0.959	1.48 \pm 0.67	1.83 \pm 1.14	0.721
WIFI	432 \pm 376	372 \pm 240	0.508	305 \pm 299	237 \pm 130	0.445	1.78 \pm 1.03	1.62 \pm 0.64	0.508
DECT	753 \pm 760	518 \pm 640	0.441	571 \pm 663	250 \pm 180	0.594	1.74 \pm 1.37	2.57 \pm 2.27	0.859
p	0.343	0.887		0.592	0.998		0.791	0.663	

Exposure to auditory stimulation

All activities (tonic and phasic) analyzed on 120 sec period, decreased during exposure to auditory sounds for sham and real exposures ($p < 0.0001$) but not conductance during sham exposure (Figure 12). There is no significant difference between runs under stimulation for SC ($p = 0.838$), tonic activity ($p = 0.800$) for both sessions.

Analysis was performed on response to 1st signal and first stimulation to burst which showed a higher response to stimulation. Only 5 repetitions of auditory Stim were used and all responses are shown in analysis. There are no significant differences between sham and real exposure for latency, number of SCRs, and amplitudes of responses ($p > 0.05$) (results not shown)

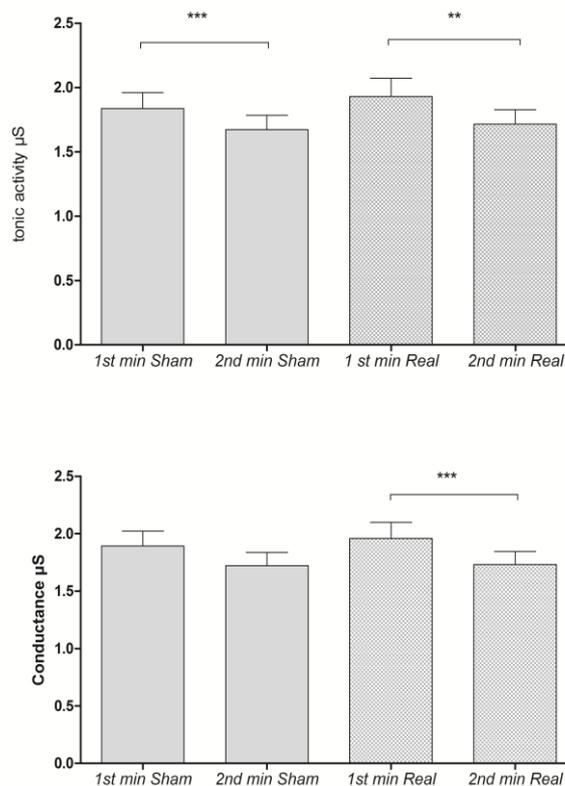


Figure 12. Variations of SC and tonic activity during auditory stimulation after real and sham session. Error bars represent SEM

Table 4: SC parameters for each Stage during Experiment 2 (Pre-exposure to Post-exposure). P-values reported have to be compared to 0.08 (i.e 0.05/6 according to Bonferroni correction). Data are expressed as Mean \pm SD.

Stage	Skin conductance (μ S)			Tonic activity (μ S)			Phasic activity (μ S)		
	Sham	Real	p	Sham	Real	p	Sham	Real	p
	Session	Session		Session	Session		Session	Session	
Pre-exposure	1.26 \pm 0.37	1.34 \pm 0.53	0.214	1.25 \pm 0.37	1.32 \pm 0.52	0.260	0.01 \pm 0.01	0.02 \pm 0.01	0.594
GSM 900	1.26 \pm 0.24	1.32 \pm 0.48	0.594	1.11 \pm 0.46	1.28 \pm 0.42	0.767	0.15 \pm 0.36	0.04 \pm 0.06	0.314
GSM 1800	1.59 \pm 0.68	1.44 \pm 0.49	0.386	1.56 \pm 0.66	1.41 \pm 0.46	0.959	0.02 \pm 0.03	0.03 \pm 0.03	0.721
Wi-Fi	1.72 \pm 0.69	1.67 \pm 0.71	0.169	1.69 \pm 0.67	1.63 \pm 0.68	0.878	0.04 \pm 0.02	0.04 \pm 0.03	0.575
DECT	2.11 \pm 0.93	1.77 \pm 0.67	0.047	2.03 \pm 0.86	1.74 \pm 0.65	0.799	0.08 \pm 0.11	0.04 \pm 0.02	0.203
Post-exposure	2.18 \pm 0.88	1.85 \pm 0.94	0.093	2.12 \pm 0.84	1.80 \pm 0.90	0.093	0.06 \pm 0.04	0.05 \pm 0.08	0.169

Stage	Peak number			Mean peak/min		
	Sham Session	Real Session	p	Sham Session	Real Session	p
Pre-exposure	10.3 \pm 13.52	13.89 \pm 16.29	0.575	2.10 \pm 2.69	3.25 \pm 3.31	0.401
GSM 900	23.11 \pm 29.46	30.9 \pm 40.48	0.374	4.62 \pm 5.89	6.18 \pm 8.10	0.374
GSM 1800	15.2 \pm 22.27	32.4 \pm 31.92	0.221	3.04 \pm 4.45	6.48 \pm 6.38	0.221
Wi-Fi	28 \pm 26.33	27.3 \pm 31.31	0.508	5.6 \pm 5.27	5.46 \pm 6.26	0.508
DECT	41.3 \pm 50.62	38.8 \pm 38.37	0.678	9.07 \pm 10.78	7.76 \pm 7.68	0.678
Post-exposure	20.7 \pm 17.58	23.5 \pm 36.61	0.905	7.29 \pm 6.41	7.88 \pm 12.26	0.859

Symptoms assessment

Symptoms were assessed during break periods and included the following: tension, dizziness, spasms, intracranial pressure, electrical sensations, tremors, heart sensations, stress, localized pain, tingling, fog, heat, discomfort, earache, tinnitus, burning sensation in the hands, difficulty concentrating, muscle contractions ...

Although a rest period before exposure, some participants developed symptoms before any exposure (real/sham) occurs in 7 out of 20. We did not include the symptoms assessment and consider it is not an objective method and were not be analyzed. We also note that among participants, 3 out of 10 had a correct guess. These 3 female participants did not report symptoms during the pre-exposure period.

DISCUSSION

The current study aimed to analyze the state of ANS balance in self-reporting EHS subjects first by comparing a EHS sample to a non-EHS control group, and secondly by evaluating effect of successive short time EMFs exposure on ANS parameters. It is the first time that potential effect of successive EMFs sources on EHS is studied. Scarce studies are available on characteristics of people self-reporting EHS. There are few reports investigating the regulation function of cardiovascular and electro dermal systems on EHS patients. Those studies indicate a possible arousal and hyper reactivity in EHS subjects [Sandström et al., 1997] [Lyskov et al., 2001b]. Most of those studies were not replicated and despite an interesting hypothesis, imbalance of ANS or hyperactivity of EHS subjects was not confirmed. Majority of studies focused on effects of exposure and concluded that the link between exposure and symptoms is still to be proven.

The research on EHS has suffered the last 10 years from a lack of participants involved in comprehensive research. Participants in our study belong to associations or were spontaneous EHS and fully collaborate to the entire studies. However, fewer participants from Experiment 1 agreed to be exposed to EMF sources despite reminders and explanation about the possibility to stop the Experiment at any time of symptoms appearance. The Experiment 1 did not involve EMF exposure and was obviously better accepted than the second part.

HRV studies the oscillations of the intervals between consecutive heartbeats. According to baseline records, HRV results do not indicate the presence of imbalance in cardiovascular regulation evaluated by LF/HF ratio on EHS comparing to non EHS. However, in response to successive auditory stimulation, LF/HF ration seems to gradually increase in

both populations but was rapidly increased in EHS group (Stim 5). For both groups a stage effect is found for LF nu and HF nu. A decreasing in HF nu reflecting a parasympathetic withdrawal and an increase in sympathetic activity (LF nu) can explain this variation. Similar findings have been reported by a study on LF/HF ratio during sleep-deprivation [Nam et al., 2011]. LF/HF can also increase or decrease in response to stressful situations [Akselrod et al., 1981]. Meanwhile HR monitoring did not show a presence of stress. Moreover, this increase was found for both groups and means that responsiveness of ANS is similar for EHS and control group. Psychological stress can increase LF/HF ratio [Hjortskov et al., 2004]. In a study on magnetic fields where participants were asked not to move during a 64-min experiment, an increase in LF/HF ratio [Kim et al., 2013] during stages of Experiment was found.

Our Experiment 1 data indicated unaffected LF/HF ratio in EHS subjects which does not corroborate previous studies [Lyskov et al., 2001a] [Lyskov et al., 2001b]. In their first study, they found differences for heart rate, electrodermal activity (latency and amplitude), diastolic pressure, critical fusion frequency, and LF/HF ratio in EHS volunteers in comparison to healthy subjects. Tests were significant during baseline and after mathematical tasks. In their second study they used functional tests [Ravits, 1997] including: deep breathing, standing position for 1 min and followed by visual acuity and contrast sensitivity. They found that mean HR was different during baseline whereas LF/HF ratio and response to standing test were decreased in EHS group. EHS group also had a faster onset, higher amplitude of electrodermal response to auditory tones. Also, in a study evaluating effect of GSM signal, the LF/HF ratio was elevated during memory tests and CFFT measurement but not in relaxed condition [Wilén et al., 2006]. Discrepancy with our results can be partially explained by the different tests and methodology of studies (absence/presence of functional or cognitive test) but also difference in population characteristics. Functional test and cognitive tasks are not similar and do not stimulate the same brain regions. However, in our study we did not include such tests. Likewise, in the first study reported by Lyskov, participants reported skin-related symptoms whereas in our study generally EHS subjects reporting symptoms related to MP or/and to ELF. In Wilén's study, only MP-related subjects were involved in the study. None of RR and HR differs between our two populations. This is in contradiction with those previous studies which reported higher HR associated with shorter RR in EHS. Presently, healthy subjects were matched for age, gender, BMI in order to obtain a comparability of groups.

According to our findings, a globally high number of skin responses to auditory stimulus are found for EHS subjects although parameters of SCRs (amplitude and latency) were not modified. We presently provided a further analysis on SC parameters using newly developed method (peak/min, extraction of SCRs which was not previously performed). Previous studies on EMF effects mainly focused on Skin conductance levels [Eltiti et al., 2007], skin resistance [Nam et al., 2009], EDA latency or EDA onset [Lyskov et al., 2001a] or spontaneous peaks numbers [Lyskov et al., 2001b]. Our analysis provided the same parameters but additionally the SC signal was decomposed considering tonic and phasic activities to be a distinct compounds.

An elevated number of spontaneous peak during rest conditions or mathematical tasks per 10 min duration was reported by Lyskov [Lyskov et al., 2001b]. Combined with their previous finding on amplitude and latency of EDA, they suggest that EHS subjects to have a physiological predisposition to sensitivity to various physiological and psychosocial stressors. A higher number of responses from EHS can be attributable to higher attention from EHS when compared to non-EHS. Responses to auditory stimuli can also include non-specific SCRs which processes of generation are influenced by multiple regions of the central nervous system. The cortical regions implicated in SCRs generation also control attention, emotion, and cognitive process. Several hypotheses could explain this high number of responses. The individual difference has been strongly raised in early studies examining the number of non-specific SCRs in various experiments. In 1958, Lacey and Lacey first used the term “electrodermal lability” for subjects with high NS-SCRs frequency. In opposite, individuals with few NS-SCRs were called “electrodermal stables”. The related higher number of EDR has been associated with habituation process. Multiple individual studies explored this difference, and found that electrodermal lability- associated with neuroticism. Also, multiple associations are formulated; while some authors suggest this as an indicative of defensive hyperactivity to any stimuli, and state anxiety, some suppose that the Individual “lability”: is the ability to allocate information processing capacity to stimuli that are to be attended. Furthermore, some has proposed it to be linked to a heightened general arousal (Crider 1993).

This “electrodermal lability” in EHS could explain the absence of difference during Experiment 2. The responses rates varied significantly as each subject represented his own control. The absence of effect of EMF exposure can be attributable to this propriety. Indeed, it is also hypothesized that exposure did not have any effect on SCRs. We can also say that variability was the same during the two Experiments and no hyper reactivity is found in

response to EMF exposure. Mechanism underlying SCRs generation is still complex despite a rich literature. On the other hand, different reactivity of cardiovascular system and electrodermal measures has been hypothesized. Some studies maintain that electrodermal lability express a general autonomic lability. More specific method of activation imagery would be preferred to determine more precisely activated area in EHS. For example, in a study performed by Landgrebe, identification of activated area of the brain using imaging technique [Landgrebe et al., 2008] was used in a provocation study. Similar studies would be appropriate for EHS comprehension. Here, skin conductance responses are not lengthen by EMF exposure in opposite of Esen and Esen findings [Esen and Esen, 2006]. In their study, exposure was associated with a longer latency time.

Nevertheless, cardiovascular function is found to be influenced in EHS only during the session with real exposure to EMF sources (Experiment 2). Despite a relatively low number of participants, analysis on 10 subjects revealed some differences during real exposure. HR significantly decreases between pre expo and DECT exposure. This finding can be interpreted as a reduction in stress in participants. Entering the Experiment and the ignorance of EMF exposure can be a source of stress. At the DECT stage, which constitutes the end of the Experiment, participants have completed the Experiment session and can be more relaxed. This is on the opposite of what is found in literature where exposure was often associated with no changes in HR for EHS population [Wilén et al., 2006] [Ofstedal et al., 2007] [Nam et al., 2009] [Kwon et al., 2012]. The successive EMF sources have no effect on LF/HF ratio, and time-domain parameters of HRV. Additional analysis has shown that HF peak is linked to a non –significant trend to increase for HF (for FFT method) and statistical significant variation (autoregressive method) between exposure and Wi-Fi exposure (Results not shown). The meaning of this finding may be interesting but will not be discussed here.

In general, studies did not report any effect of exposure to GSM alone, or to electromagnetic fields in EHS after acute-exposure. Although one study suggests an ECG disruption in circadian rhythm of HRV on EHS [Sandström et al., 2003], we did not evaluate the long term variation of HRV in our participants in order to get sufficient quality of data and to fully respect Experimental setup (low EMF background, controlled room).

Apart from the physiological recordings, symptoms were assessed during Experiment 2. We observed symptoms occur during pre-exposure period in 7 out of 20 data sets. Due to this, data about symptoms assessment are not considered as appropriate for this study. The unreliability between symptom perception and EMF exposure in EHS and non EHS

volunteers was constantly reported by literature [Rubin et al., 2011] [Eltiti et al., 2007] [Röösli, 2008]. This was explained by a strong symptom anticipation in people self-reporting EHS. To address those effects, including a long acclimation period (non EMF source room for more than 3 hours, relaxed participants) would be necessary. It is to note that 3 participants among 10 had correct guesses. No elevation of LF/HF ratio or increased skin conductance was found in those 3 female participants. Beyond symptoms occurrence, this low proportion revealed that symptom perception and EMF perception are two distinct phenomena. Furthermore, during Experiment 2, we informed all subjects that one session would be the real and the other sham, in a counterbalanced order. This information could influence the report of exposure during Experiment especially in second session.

Our experimental studies have some limitations. We had short duration of ECG recordings in Experiment 1 (duration < 5 min). This makes the difficult comparison between both experimentations. However, in the second study, a 5-min ECG recording was performed. Based on spectral analysis of short term fluctuations of HRV, a sequential time of 2-5 min is useful as reported by literature. Recordings performed during the first experimentation was also influenced by auditory stimulation resulting in higher LF/HF ratio, whereas in experiment 2, there is a tendency to a decrease in LF/HF ratio in absence of those stimulation. Those findings support the effective sensibility of HRV to external stimulation and stress. Indeed, that could be a confounding factor for the determination of EMF effect and has to be taken into account for future studies.

Secondly, we did not measure respiration rates in experiment 1, and this would have provided an important information on SC and HRV since respiration could affect those parameters. Problems in information on cardiac function are obvious when participants have low respiratory rates frequencies resulting in overlap between sympathetic region and respiration range. It is known that frequency of breathing influence the spectral powers of HRV [Hirsch and Bishop, 1981] [Brown et al., 1993]. As a matter of fact, a change in breath frequency (lower or higher frequency) induces a shift in sympathetic activity to adapt to the new frequency. Differences in signals occurring during exhalation and inhalation are also reported. It is known and clearly established that single deep breath can evoke electrodermal response [Hay et al., 1997] and presently used as a control response. Here, inspiratory related SCRs have been visually inspected during experiment 2. More generally, in order to develop clear psycho physiological inference on signals, Cacioppo and Tassinari have suggested that method of analysis should account for other physiological signals or event of interest

[Cacioppo and Tassinary, 1990]. Future studies including SCR and HRV as a measure of ANS should take into account the interaction between different signals.

Finally, the small number of participants in experiment 2 as well as the absence of additional control group make the statistical power of analyzes performed relatively low. Volunteer represented their own control. According to the potential-invasive character of exposure to EMF in EHS, many participants declined to be exposed. The respect of inclusion criteria (e.g. absence of chronic illness) due to biological analysis performed in parallel also contributed to the restricted number of participants. A similar study involving all self-declaring EHS with a comparative group using symptoms-defined criteria will be necessary. However, some modifications on HF peak deserve much attention and should be replicated in subsequent studies.

CONCLUSION

In summary, HRV and SC measurements are presently used to assess ANS function and balance. Those methods are appropriate and easily feasible in the EHS study but need a special consideration of other physiological signals. The hypothesis of a hyper reactivity and influencing individual difference of EHS subjects is not rejected by our SC results. We still reiterate that generation of SCR is a rather complex phenomenon including cognitive process and respiratory processes. Meanwhile, the second Experiment indicate some effects of EMFs on EHS for HRV but due to the relative low number of participants, this study has to be conducted with a higher number of participants and a comparative group will be full of interest to confirm findings on cardiovascular modulation of ANS. Complementary tests are available to assess ANS imbalance and functional tests with task demanding attention completed by imaging techniques should be integrated in such studies.

Acknowledgements

We thank Patrice Cagnon (Ineris-Cetim) for his help during the experiment 2, and all the participants for their collaboration. This study was supported by the French national agency for food, Environmental and Occupational Health Safety (ANSES) and managed by Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS). Experiments were performed at the Brain and Spine Institute (ICM) Paris.

REFERENCES

- Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. 1981. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213:220–222.
- Andrianome S, Hugueville L, de Seze R, Hanot-Roy M, Blazy K, Gamez C, Selmaoui B. 2016. Disturbed sleep in individuals with Idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF): Melatonin assessment as a biological marker. *Bioelectromagnetics*.
- Benedek M, Kaernbach C. 2010. A continuous measure of phasic electrodermal activity. *J. Neurosci. Methods* 190:80–91.
- Brown TE, Beightol LA, Koh J, Eckberg DL. 1993. Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 75:2310–2317.
- Cacioppo JT, Tassinary LG. 1990. Inferring psychological significance from physiological signals. *Am. Psychol.* 45:16–28.
- Eltiti S, Wallace D, Ridgewell A, Zougkou K, Russo R, Sepulveda F, Fox E. 2009. Short-term exposure to mobile phone base station signals does not affect cognitive functioning or physiological measures in individuals who report sensitivity to electromagnetic fields and controls. *Bioelectromagnetics* 30:556–563.
- Eltiti S, Wallace D, Ridgewell A, Zougkou K, Russo R, Sepulveda F, Mirshekar-Syahkal D, Rasor P, Deeble R, Fox E. 2007. Does short-term exposure to mobile phone base station signals increase symptoms in individuals who report sensitivity to electromagnetic fields? A double-blind randomized provocation study. *Environ. Health Perspect.* 115:1603–1608.
- Esen F, Esen H. 2006. Effect of electromagnetic fields emitted by cellular phones on the latency of evoked electrodermal activity. *Int. J. Neurosci.* 116:321–329.
- Furubayashi T, Ushiyama A, Terao Y, Mizuno Y, Shirasawa K, Pongpaibool P, Simba AY, Wake K, Nishikawa M, Miyawaki K, Yasuda A, Uchiyama M, Yamashita HK, Masuda H, Hirota S, Takahashi M, Okano T, Inomata-Terada S, Sokejima S, Maruyama E, Watanabe S, Taki M, Ohkubo C, Ugawa Y. 2009. Effects of short-term W-CDMA mobile phone base station exposure on women with or without mobile phone related symptoms. *Bioelectromagnetics* 30:100–113.
- Hay JE, Taylor PK, Nukada H. 1997. Auditory and inspiratory gasp-evoked sympathetic skin response: age effects. *J. Neurol. Sci.* 148:19–23.
- Hirsch JA, Bishop B. 1981. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am. J. Physiol.* 241:H620-629.
- Hjortskov N, Rissén D, Blangsted AK, Fallentin N, Lundberg U, Søgaard K. 2004. The effect of mental stress on heart rate variability and blood pressure during computer work. *Eur. J. Appl. Physiol.* 92:84–89.
- Kato Y, Johansson O. 2012. Reported functional impairments of electrohypersensitive Japanese: A questionnaire survey. *Pathophysiol. Off. J. Int. Soc. Pathophysiol. ISP* 19:95–100.
- Kim SK, Choi JL, Kwon MK, Choi JY, Kim DW. 2013. Effects of 60 Hz magnetic fields on teenagers and adults. *Environ. Health* 12:42.
- Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, Hancock EW, van Herpen G, Kors JA, Macfarlane P, Mirvis DM, Pahlm O, Rautaharju P, Wagner GS. 2007. Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part I: The Electrocardiogram and Its Technology A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49:1109–1127.
- Kwon MK, Choi JY, Kim SK, Yoo TK, Kim DW. 2012. Effects of radiation emitted by WCDMA mobile phones on electromagnetic hypersensitive subjects. *Environ. Health* 11:69.
- Landgrebe M, Barta W, Rosengarth K, Frick U, Hauser S, Langguth B, Rutschmann R, Greenlee MW, Hajak G, Eichhammer P. 2008. Neuronal correlates of symptom formation in functional somatic syndromes: A fMRI study. *NeuroImage* 41:1336–1344.

- Lyskov E, Sandström M, Hansson Mild K. 2001a. Neurophysiological study of patients with perceived “electrical hypersensitivity.” *Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol.* 42:233–241.
- Lyskov E, Sandström M, Mild KH. 2001b. Provocation study of persons with perceived electrical hypersensitivity and controls using magnetic field exposure and recording of electrophysiological characteristics. *Bioelectromagnetics* 22:457–462.
- Mild KH, Repacholi M, van Deventer E, Ravazzani P. 2006. Electromagnetic hypersensitivity, in: proceedings of the International Workshop on EMF Hypersensitivity, Prague, Czech Republic, October 25–27, 2004, World Health Organization, 2006.
- Nam KC, Kwon MK, Kim DW. 2011. Effects of posture and acute sleep deprivation on heart rate variability. *Yonsei Med. J.* 52:569–573.
- Nam KC, Lee JH, Noh HW, Cha EJ, Kim NH, Kim DW. 2009. Hypersensitivity to RF fields emitted from CDMA cellular phones: a provocation study. *Bioelectromagnetics* 30:641–650.
- Oftedal G, Nyvang A, Moen BE. 1999. Long-term effects on symptoms by reducing electric fields from visual display units. *Scand. J. Work. Environ. Health* 25:415–421.
- Ravits JM. 1997. AAEM minimonograph #48: autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve* 20:919–937.
- Röösli M. 2008. Radiofrequency electromagnetic field exposure and non-specific symptoms of ill health: a systematic review. *Environ. Res.* 107:277–287.
- Röösli M, Moser M, Baldinini Y, Meier M, Braun-Fahrländer C. 2004. Symptoms of ill health ascribed to electromagnetic field exposure--a questionnaire survey. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 207:141–150.
- Rubin GJ, 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* 32:593–609.
- Sandström M, Lyskov E, Berglund A, Medvedev S, Mild KH. 1997. Neurophysiological effects of flickering light in patients with perceived electrical hypersensitivity. *J. Occup. Environ. Med. Am. Coll. Occup. Environ. Med.* 39:15–22.
- Sandström M, Lyskov E, Hörnsten R, Hansson Mild K, Wiklund U, Rask P, Klucharev V, Stenberg B, Bjerle P. 2003. Holter ECG monitoring in patients with perceived electrical hypersensitivity. *Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol.* 49:227–235.
- Wallace D, Eltiti S, Ridgewell A, Garner K, Russo R, Sepulveda F, Walker S, Quinlan T, Dudley S, Maung S, Deeble R, Fox E. 2010. Do TETRA (Airwave) Base Station Signals Have a Short-Term Impact on Health and Well-Being? A Randomized Double-Blind Provocation Study. *Environ. Health Perspect.* 118:735–741.
- Wilén J, Johansson A, Kalezic N, Lyskov E, Sandström M. 2006. Psychophysiological tests and provocation of subjects with mobile phone related symptoms. *Bioelectromagnetics* 27:204–214.

5.3. Autres résultats de l'Etude SENSI-RF de phase 2 : Etude de l'effet des champs électromagnétiques de type radiofréquence sur les paramètres salivaires et sur la perception des symptômes

A côté de l'exploration des variables électrophysiologiques (VRC et AED), des prélèvements salivaires ont été réalisés avant l'exposition (préexposition) après exposition à chacune des source électromagnétique (GSM 900, GSM 1800, DECT, Wi-Fi) et enfin après chaque exposition. Ces dosages ont été réalisés sur les deux sessions. Les symptômes reportés au cours des deux expérimentations ont été recueillies et analysées.

5.3.1. Dosages salivaires d'immunoglobuline A, alpha amylase et cortisol

Les dosages salivaires de du cortisol (**Fig. 21**), de l'immunoglobuline A (**Fig. 22**) et de l'alpha amylase (**Fig. 23**) n'indiquent pas de différence significative entre les deux sessions réelles ou fictive donc pas d'effet de l'exposition cumulée sur le cortisol, l'AA et l'Immunoglobuline A. On note une décroissance significative de la quantité de cortisol salivaire au cours des différents dosage. Cette décroissance est visible lors des deux sessions.

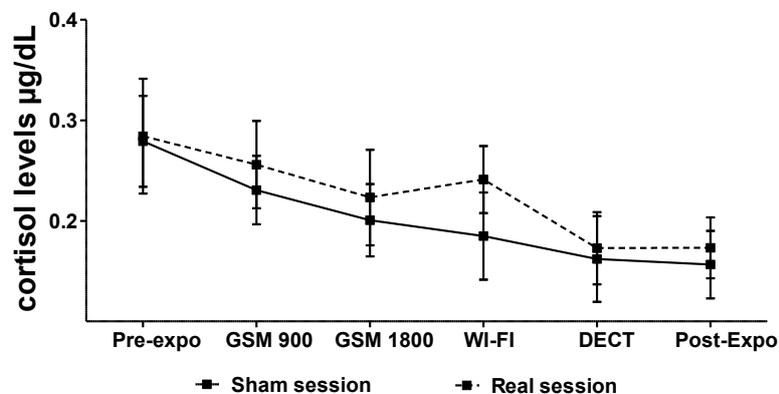


Figure 24. Dosage du Cortisol salivaire chez 10 participants lors de l'expérimentation de phase 2 (Analyse selon l'effet, le temps et l'interaction : Effet d'exposition $p=0,3438$; temps $p=0,0477$; interaction $p=0,99$)

Contrairement à la première phase du travail de thèse, l'exposition aux CEM n'a aucun effet sur l'AA et donc n'induit pas une activation du système hypothalamo-hypophyso-adrénergique chez les EHS. Cependant, durant ces dosages, les niveaux de AA sont relativement plus faibles que lors de la première phase sans exposition pour les EHS où chez les mêmes individus la moyenne globale au cours de la journée d'expérimentation était de 224

± 134 U/mL contre 94 ± 83 U/mL. Une comparaison des taux chez les mêmes individus indique une diminution. Cette différence peut être attribuée à la technique et aux réactifs ou une éventuelle différence dans les lots utilisés.

Parmi les volontaires ayant participé à cette seconde étude, 3 participants sur 10 ont déclaré avoir une amélioration de leur condition, ceci pourrait influencer les paramètres quantifiés.

Les niveaux d'IgA mesurés lors de la deuxième phase sont sensiblement identiques à ceux de la première phase.

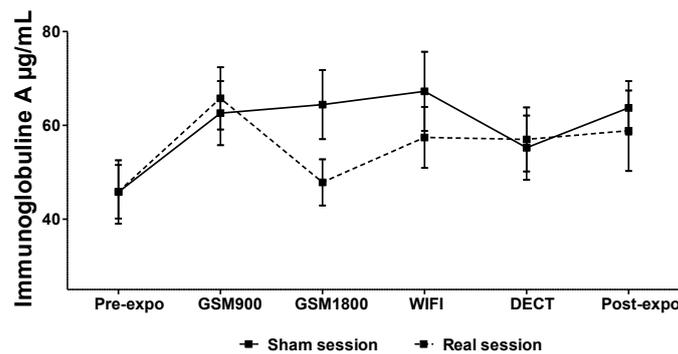


Figure 25. Dosage de l'Immunoglobuline A salivaire chez 10 participants lors de l'expérimentation de phase 2 (Analyse selon l'effet, le temps et l'interaction : Effet d'exposition $p=0,2676$; temps $p=0,0988$; interaction $p=0,6793$)

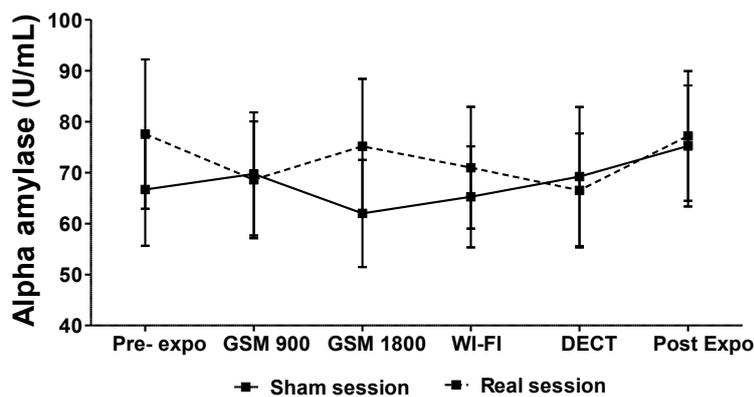


Figure 26. Dosage de l'alpha amylase salivaire (sAA) chez 10 participants lors de l'expérimentation de phase 2 (Analyse selon l'effet, le temps et l'interaction : Effet d'exposition $p=0,9798$; temps $p=0,9805$; interaction $p=0,1655$)

5.3.2. Analyse des symptômes reportés par les participants

Sur les 10 volontaires, neuf des volontaires recrutés lors de la deuxième phase de l'étude présentent une sensibilité à l'une ou l'autre des sources électromagnétiques exposées de type Wi-Fi, DECT GSM (tous les types). Un individu de genre féminin (Sujet 9) déclarait une sensibilité à des sources non spécifiques.

Sujet	Age	Genre	Durée électrohypersensibilité (années)	Sensibilité *au Wi-fi	Sensibilité* au DECT	Sensibilité* au GSM (tous types)	Sensibilité* A d'autre type
1	43	M	2,4	oui	oui	oui	
2	47	M	3			oui	
3	38	F	8,3	oui	oui	oui	
4	35	F	8,3	oui	oui		
5	45	F	2,6	oui	oui	oui	
6	57	F	21,3			oui	
7	62	F	2,6	oui		oui	
8	63	F	4,3		oui	oui	
9	46	F	8				non spécifique
10	42	F	8,3	oui		oui	

Tableau 4. Caractéristiques des participants issus de la deuxième phase * Déclaré selon les questionnaires

Les volontaires pouvaient signaler à l'expérimentateur leur symptômes et leur ressenti lors des différentes expositions (réelles et factice). Cependant, de nombreux participants présentaient des symptômes bien avant la phase d'exposition aux CEM. En effet, 7 enregistrements sur 20 présentent des symptômes lors de la phase de pré-exposition. Les différents signalements sont reportés dans le tableau 5 : incluent des symptômes variés.

A l'issue de l'expérimentation, les participants devaient répondre à l'expérimentateur laquelle des deux sessions considéraient ils comme exposée. Selon nos résultats, 3 participants (femmes) sur les 10 volontaires ont correctement distingué l'exposition réelle de l'exposition factice. Sur les 7 participants restant, qui n'ont pas distingué les deux sessions, ces derniers considéraient la première session réalisée comme étant exposée. Cette tendance globale chez ces participants pourrait s'expliquer par une anticipation importante et une habitude au lieu d'expérimentation lors de la première session. Il semble que d'après ces

résultats, les participants sont plus confiants lors de la deuxième session indépendamment de l'exposition réalisée. Ces effets sont à prendre en compte dans des études ultérieures et n'ont pas permis d'identifier dans cette étude la relation entre les champs électromagnétiques et les symptômes qui figurait parmi les objectifs de la thèse.

	<i>N° du sujet</i>	<i>Pre-exposition</i>	<i>GSM 900</i>	<i>GSM 1800</i>	<i>DECT</i>	<i>WI-FI</i>
Session réelle	1			petite pression intra crânienne	petite pression intra crânienne	sensation électrique au niveau desdoigts
	2				sensations auditives	perception de courant au niveau de la jambe, sensation front
	3*	pb lumières LED	spasmes, mal de tete, secousse coté droit, sensation de tiraillement au niveau cardiaque		étirement cardiaque	éveil,douleur tete, tension
	4		fourmillement faibles		faibles fourmillement	mal de crâne
	5					
	6	sympt	bouche sèche, tic nerveux, mal de crane, picotement, maux estomac			picotement visge , spasme
	7*		mal de tête	mal de tête, problème respiration, gêne, pression, tachycardie	mal de crâne, douleur cœur	sensation qui s'atténue
	8*				acouphènes, tension, douleur aux tympans	fourmillement membres inférieurs
	9	fatigue	acouphène et fatigue		engourdissement doigts	picotement, acouphène pulsatile
	10					
Session fictive ou "Sham"	1	tension cou	étourdissement	pression intracrânienne, spasmes musculaires	pression intracrânienne	pression intracrânienne
	2		sensations auditives, acouphène	mal au sommet du crâne	perception de bruit	sensation au niveau du front
	3*	spasmes musculaires	tremblement passagers			
	4	mal de crâne et mal d'estomac	sensation thyroïde, fatigue, maux d'estomac	douleur thyroïde, douleur de l'avant bras	échauffement tete, fourmillement, fatigue, mal de crâne	pression intracrânienne
	5			fourmillement, brouillard	fourmillement, brouillard	
	6	picotement front	picotement au niveau du visage, sensation de chaleur et fatigue	picotement	picotement, reflux gastrique	malaise important
	7*		gêne lié au dosimètre	gêne lié au dosimètre	palpitation,douleur oreille,chaleur	douleur aux oreilles
	8*			éructations	acouphènes , mal de tête, cephalées	
	9		engourdissement, acouphène, picotement	acouphène, engourdissement, somnolence	acouphène, engourdissement	engourdissement des mains
	10		brulûre mains	oreilles bouchées, difficulté de conentration	contraction musculaire	problèmes de respiration, paranoia

Tableau 5. *Symptômes reportés tels quels par les sujets issus de la Phase 2, lors des sessions réelles et fictives. Les individus 3*, 7* et 8* ont correctement distingué la session réelle de la session fictive ou « sham »*

<i>N° du sujet</i>	<i>Session Réelle</i>					<i>Session fictive ou "Sham"</i>				
	<i>Pre-exposition</i>	<i>GSM 900</i>	<i>GSM 1800</i>	<i>DECT</i>	<i>Wi-Fi</i>	<i>Pre-exposition</i>	<i>GSM 900</i>	<i>GSM 1800</i>	<i>DECT</i>	<i>Wi-Fi</i>
<i>1</i>	0	0	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>2</i>	0	0	0	X	X	0	X	X	X	X
<i>3</i>	0	X	0	X	X	0	X	0	0	0
<i>4</i>	0	X	0	X	X	X	X	0	0	0
<i>5</i>	0	0	0	0	0	0	X	X	X	0
<i>6</i>	X	X	0	0	X	X	X	X	X	X
<i>7</i>	0	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>8</i>	0	0	0	X	X	X	0	X	X	0
<i>9</i>	X	X	0	0	0	0	X	X	X	X
<i>10</i>	0	0	0	0	0	0	X	X	X	X

Tableau 6. *Présence (X) ou absence (0) de symptômes notés lors de la Phase 2*

CHAPITRE 6.

DISCUSSION GENERALE

De nos jours, les technologies utilisant les ondes électromagnétiques font partie intégrante de la vie quotidienne de millions d'utilisateurs. Ce développement a entraîné une augmentation du nombre de personnes exposées. De ce fait, de nombreuses interrogations sont donc nées quant à la nocivité de cette technologie. Parallèlement aux études évaluant la nocivité potentielle des champs électromagnétiques, une population appelée « électrosensible » ou « électrohypersensible » a émergé depuis une dizaine d'années. Cependant, le syndrome d'électrosensibilité reste inexpliqué.

L'électrosensibilité ou EHS désigne un syndrome dont la multitude des symptômes ne permet pas à ce jour, de déterminer de manière exacte l'origine, ou le mécanisme physiopathologique qui l'induisent. Le caractère auto-déclaratif et subjectif permet d'identifier des cas, mais ne constitue en aucun cas un critère de diagnostic en lui-même. Face à ces différents aspects et la difficulté des situations auxquelles font face les personnes souffrant d'EHS, il s'est avéré intéressant d'aborder le syndrome. Et ce, en explorant différentes fonctions physiologiques de façon objective. Dans un premier temps, nous avons donc tenté de savoir si le profil biologique, biochimique et/ou physiologique des EHS ne diffère pas à la base, de celui des non EHS. Ceci afin de savoir si les personnes auto-déclarés EHS ne constituent pas une population fragile à la base. Puis voir si l'exposition à différents signaux de champ électromagnétique n'entraîne pas de modification de ces profils. Ce travail avait pour but d'évaluer l'ensemble des fonctions suivantes en considérant la présence ou non d'une exposition aux champs électromagnétiques, à savoir :

- évaluer le système nerveux autonome par l'étude de la balance entre le système nerveux autonome sympathique et parasympathique,

- évaluer l'état du système immunitaire et endocrinien à l'aide de marqueurs objectifs ;

- explorer le sommeil de manière objective et subjective.

L'exploration de ces fonctions se justifie par plusieurs raisons. D'abord le système nerveux autonome se compose de systèmes électriquement excitables et il est plausible que ces derniers peuvent être stimulés par les CEM. De plus, vu les symptômes rapportés par les EHS tels que les démangeaisons ou la sensation de brûlure au niveau de la peau, les maux de tête, ...on s'attend à ce que les systèmes immunitaires et endocrinien soient affectés. A noter également

que c'est la première fois que l'on étudie à la fois les marqueurs objectifs et subjectifs du sommeil chez les hypersensibles aux ondes électromagnétiques.

Afin de parvenir à nos objectifs, deux études ont été réalisées sur des volontaires âgés de plus de 18 ans et auto-déclarant une EHS ainsi que sur de volontaires sains. Ces études se déroulent durant des périodes d'expérimentations composées d'une session pour la première et de deux sessions pour la deuxième.

Dans la première étude, nous avons rédigé un questionnaire afin d'identifier des cas auto-déclarant une EHS. Plusieurs enquêtes par auto-questionnaires sont relatées dans la littérature dans le domaine de l'EHS [Eltiti et al., 2007b] [Kato and Johansson, 2012a]. A l'aide de ces questionnaires, nous avons rédigé notre propre auto-questionnaire comportant des sections à remplir par le participant. Le questionnaire utilisé inclut des sections à remplir par le participant. – Dans le cas des personnes EHS, le questionnaire leur est envoyé ou remis afin d'éviter leur déplacement. En effet, la difficulté relative au transport constitue pour eux un frein à la participation aux études. Le questionnaire a ainsi permis la participation de patients de diverses régions. Chez cette population particulière, l'entretien téléphonique est difficilement envisageable. Cependant, le caractère auto-déclaratif et la réalisation à domicile ne permet pas la vérification de certaines données. A savoir le diagnostic de maladies comme la sensibilité chimique multiple ou la maladie de Lyme encore appelée borréliose. Au-delà de la caractérisation des personnes déclarant une EHS et leurs troubles, ce type de questionnaire pourrait servir ultérieurement à l'estimation de la prévalence de ce syndrome.

Comme résultat de cette enquête, les caractéristiques démographiques des participants (âge, genre) et la symptomatologie ressemblent fortement à celui rapporté dans la littérature [Levallois et al., 2002] [Rööslé et al., 2004a] [Kato and Johansson, 2012a]. Toutefois, le questionnaire met en évidence les nouvelles sources dont les réseaux sans fil ou « Wi-Fi » comme étant les premières sources à l'origine des symptômes selon les participants. Au vu des connaissances actuelles, aucune étude n'a montré d'effets associés au « Wi-Fi » chez l'homme. Dans la littérature, les études antérieures ont identifié des effets liés aux écrans d'ordinateur [Ofstedal et al., 1995], à des signaux de station de base [Hietanen et al., 2002], à des basses fréquences [Kaul, 2009] ou encore à des antennes de téléphonie mobile [Eltiti et al., 2009] chez les personnes déclarant une EHS. A ce jour, il n'existe aucune étude publiée sur les effets des signaux de type Wi-Fi dans l'EHS. La déclaration d'une relation entre ces sources émergentes et les symptômes pourrait partiellement s'expliquer par la perception du risque lié à ces sources.

Mais leurs effets à long terme sur la santé ne sont pas encore connus. De plus, selon une étude, les principales sources à l'origine des expositions individuelles aux RF sont représentées par les radio, Wi-Fi, téléphones sans fil et téléphone mobile en France [Viel et al., 2009]. Les signaux Wi-Fi sont quasi-présents et de plus en plus déployés en France. Les auteurs notent par ailleurs que les niveaux d'expositions sont toutefois bien en dessous des limites réglementaires. Cependant, en absence d'études menées sur le Wi-Fi, notamment chez l'homme, ces associations entre symptômes et nouvelles sources suggèrent l'inclusion de ces sources dans les protocoles de recherche.

D'autre part, la prédominance de femmes auto-déclarant une EHS n'est pas une caractéristique nouvelle de l'EHS. Cette forte proportion de femmes EHS est reportée par la grande majorité des enquêtes [Röösli et al., 2004b] [Seitz et al., 2005] [Hillert et al., 2002] [Baliatsas et al., 2014] [Kjellqvist et al., 2016] avec une proportion pouvant aller à plus de 80% [Kato and Johansson, 2012b] [Hagström et al., 2013]. L'hypothèse d'une différence biologique entre mâle/femelle représentée par la présence du cycle hormonal chez la femme est une piste hypothétique, mais ni étudiée ni prouvée. En effet, à ce jour, aucune étude n'a tenté d'identifier les causes de la représentation importante de femmes chez les personnes ayant une EHS. Différentes réactions entre homme/femme ou animaux mâle/femelle en réponse à des CEM sont retracées dans la littérature [Chance et al., 1995]. Ces différences décelées concernent principalement les études menées chez les sujets sains. En effet, cette étude de Chance et ses collaborateurs, montrent que chez les rats exposés à un champ magnétique, des effets sur les métabolites de neurotransmetteurs sont retrouvés chez les mâles et femelles. Mais dans le plasma, les concentrations d'acides aminés chez la femelle et chez le mâle diffèrent. De même, l'influence du téléphone sur l'activité cérébrale varierait entre les hommes et les femmes [Papageorgiou et al., 2004]. Cette étude a révélé que chez les sujets exposés à un signal 900 MHz, l'énergie totale des bandes alpha, beta, delta et thêta de l'EEG diminuait chez les hommes. Alors que chez les femmes, elle augmentait. Enfin, il a été constaté que le seuil de perception du courant électrique est significativement plus bas chez les volontaires femmes que chez les hommes [Leitgeb and Schroettner, 2002] [Leitgeb and Schröttner, 2003].

Dans notre étude, aucune différence en termes de fréquence et de sévérité des symptômes n'est retrouvée. Aussi, l'utilisation personnelle des téléphones mobiles, de téléphone sans fil, entre femmes et homme n'est pas différente. Néanmoins, dans tous les tests que nous avons réalisés, les femmes représentent 8 participants sur 10. A cause de ces

proportions différentes, les tests de comparaison sont difficilement interprétables. Notre questionnaire recueillait leur utilisation actuelle mais ne reflétait en aucun cas l'utilisation antérieure de ces sources. A cet effet, il est nécessaire de compléter les études expérimentales par des analyses rétrospectives chez les individus rapportant une EHS. Concernant les études animales, peu d'études sont réalisées chez la femelle avec en majorité des rats/ souris mâles soumis en expérimentation. On peut en conclure que l'influence des champs électromagnétiques sur le cycle hormonal est encore mal connue.

Une fois l'analyse de l'étude par questionnaire est terminée, nous avons sélectionné 30 EHS de ce groupe. Ces derniers ont été appariés à 25 sujets témoins afin de comparer leurs profils biologiques, biochimiques et physiologiques. Dans cette première étude, à l'aide du dispositif Biopac, nous avons estimé l'équilibre du système nerveux autonome (SNA) par mesure de la variation du rythme cardiaque (VRC) à court terme ainsi que la conductance cutanée. Les oscillations des intervalles entre battements cardiaques sont influencées à la fois par le système sympathique et par le parasympathique. Le SNA possède des afférences sympathiques au niveau des glandes sudoripares. Chez les participants, nous avons mesuré la VRC selon les recommandations de la Société européenne de cardiologie. Nous avons utilisé le ratio BF/HF pour déterminer la balance vagosympathique. Cette ci est préconisée comme mesure de cet équilibre dans les conditions physiologiques et physiopathologiques [La Rovere et al., 1998] [Malik et al., 1989] [Montano et al., 1994] [Pagani et al., 1986] [Cerutti et al., 1989]. Le système électrodermal est communément étudié pour déterminer l'activité du système nerveux sympathique notamment l'excitation sympathique très explorée dans la recherche psychophysiological. Un test préalable a été réalisé avant la mesure de la conductance cutanée (CC), ce qui assure une bonne qualité des données [Boucsein et al., 2012b]. Nous avons exploré plusieurs paramètres pour explorer la CC : les niveaux d'activité tonique et phasique, ou encore les propriétés des RED à des stimulations sonores.

En résultat, nous avons observé un nombre plus élevé de réponses globales aux stimulations sonores chez le groupe EHS que chez les contrôles. Ce constat suggère une hyperréactivité aux stimulations sonores des personnes rapportant une EHS. Bien que le nombre de réponses aux stimulations soient plus important chez les EHS, les caractéristiques des réponses (amplitudes, latences...) n'indiquent pas de différence par rapport aux témoins. Le nombre total de réponses se compose en réalité de réponses liées aux stimulations auxquelles s'ajoutent les réponses non spécifiques incluses dans les fenêtres définies (1-4 sec). Ces

changements sont non attribuables à la température (au contraire, la température est négativement corrélée aux nombres de réponses [Fisher and Winkel, 1979] ; il s'agirait probablement de réponses aux stimulations. Cependant, certaines réponses peuvent être liées à l'activité respiratoire. L'inspiration et l'expiration sont associées à des RED que l'on ne peut distinguer des RED non spécifiques. Nous avons effectué une élimination visuelle de ces RED, cependant le couplage respiratoire aurait permis une analyse plus fine.

En supposant que les stimulations sonores induisent plus de REDs chez les sujets EHS, il serait intéressant de connaître si les champs électromagnétiques induisent des réponses électrodermales. C'est sur cette question que s'est orientée la deuxième partie du projet.

En absence d'exposition aux champs électromagnétiques, l'équilibre du SNA évalué au niveau cardiovasculaire par le rapport BF/HF n'est pas différent entre le groupe EHS et le groupe contrôle. L'évolution de ce rapport durant les différents stades de l'expérimentation 1 montre des variations liées aux réponses aux stimulations. On note dans les deux groupes, la même augmentation du rapport BF/HF au cours de l'enregistrement. Cet accroissement pourrait indiquer une activation sympathique qui est démontrée par la bande des basses fréquences ou BF nu qui augmente. Parallèlement, la puissance des bandes HF diminue au cours de l'expérimentation dans les deux groupes. Le même phénomène est observé au cours d'expérimentations précédentes [Nam et al., 2011] et s'explique par la compensation du manque de sommeil. En effet, on a remarqué quelques cas de somnolence lors de l'expérimentation. De manière globale, la durée de l'expérience ainsi que la réalisation de l'étude dans un milieu sans bruit peuvent favoriser cette activation sympathique pour lutter contre la somnolence. Les stimulations sonores présentes lors des enregistrements représentent un stimulus induisant une activation du sympathique.

Dans la même étude, nous avons quantifié des marqueurs salivaires et urinaires chez les mêmes volontaires. Certains paramètres (l'alpha amylase) sont des marqueurs du SNA alors que d'autres sont associées au sommeil (mélatonine), au système immunitaire ou endocrinien (Immunoglobuline A, cortisol). Le prélèvement salivaire est une alternative simple et fiable au prélèvement sanguin et améliore l'acceptation du protocole par les participants. Dans notre étude, les participants ont accepté et réalisé la collection salivaire à domicile et au centre de recherche. Plusieurs dispositifs de collection existent selon plusieurs méthodes de prélèvement : passif ou actif (avec malaxation). Les techniques actuelles proposent un dosage

de marqueurs diffusées ou non à partir de la circulation. C'est une *Salivette*® constituée d'un tampon à mâcher pendant 3 minutes que nous avons utilisé lors de ces prélèvements.

Durant l'expérimentation, les niveaux de mélatonine, cortisol, immunoglobuline A et néoptérine ne différaient pas entre les deux populations étudiées. Ainsi, pour le groupe EHS, le cortisol qui est sous influence circadienne, n'est pas affecté. Dans le contexte des rythmes circadiens, différents marqueurs biologiques peuvent être étudiés et le cortisol et la mélatonine sont les plus utilisés. La désorganisation des rythmes circadien et donc des marqueurs entraîne des perturbations métaboliques et hormonales. En effet, une telle perturbation peut influencer sur les taux circulants de glucose ou d'insuline, et entraîner l'obésité. Nos données sur le cortisol, complété ensuite par la mélatonine, indiquent que des dysfonctions circadiennes ne sont donc pas associées à l'EHS. Il s'agit de la première étude évaluant ces marqueurs dans l'EHS et aucune littérature de référence n'existe pour ces mêmes paramètres. En revanche, notre analyse a été réalisée sur une période inférieure à 24 heures. Nos prélèvements couvrent le réveil et le coucher mais il serait préférable de réaliser des prélèvements réguliers sur 24 heures couvrant ainsi toute la période nocturne. Dans la salive, la mesure du pic de cortisol 20 à 30 minutes après le réveil serait aussi un marqueur d'intérêt. Ce dernier se superpose au rythme circadien et impliqué dans diverses pathologies de type cardiovasculaire, allergies, ou encore des maladies psychiatriques [Wüst et al., 2000].

Dans la littérature, une étude reporte la perturbation du rythme circadien de la VRC [Sandström et al., 1997]. Etant donné la courte durée de nos enregistrements, nous n'avons pas pu obtenir de variation circadienne. Les enregistrements ont été réalisés sur une période précise et non durant la journée. D'autre part, une étude a montré que d'autres paramètres endocriniens tels que l'hormone de stimulation thyroïdienne ou les enzymes digestives [Dahmen et al., 2009b] sont plus élevés chez l'EHS. Nous n'avons pas effectué le dosage des hormones thyroïdiennes et hypothalamiques ou hypophysaires car les kits de dosage de ces derniers dans la salive ne sont pas commercialisés.

Au cours de la première expérimentation, on ne distingue aucune perturbation de l'IgA, de la néoptérine et de la CRP dans l'EHS. Ce résultat écarte partiellement l'implication du système immunitaire et l'inflammation dans les troubles liés à l'EHS. C'est la première fois que l'on évalue ces paramètres dans l'EHS. Toutefois, notre analyse est limitée par la variabilité de la corrélation entre les taux sériques et les taux salivaires de certains marqueurs immunitaires. En effet, si la CRP est de plus en plus utilisée pour mesurer l'inflammation,

l'origine de certains paramètres est discutable et peut être influencé par les flux salivaires. De même, il n'existe actuellement pas de valeurs de référence pour ces marqueurs. Les seuils d'élévation de marqueur comme la CRP sont bien connus dans le sang. Nos prélèvements ont été réalisés au niveau salivaire car c'est une alternative simple et non traumatisante pour les participants. Afin d'explorer plus finement le système immunitaire, il serait préférable d'utiliser la méthode de référence : le dosage sanguin de marqueurs cliniques réalisés en routine. On peut citer parmi les indicateurs fiables : le nombre de leucocytes, des thrombocytes, le volume moyen des plaquettes, et aussi la quantification de cytokines.

Nous avons montré que la mélatonine, impliquée dans le sommeil n'est pas altérée bien que les questionnaires sur la qualité du sommeil révèlent une présence de perturbation de ce dernier. Les troubles ne sont donc pas attribués à une baisse ou un décalage de la production de mélatonine. Ainsi, l'origine de ces troubles et le lien avec les CEM n'est pas encore clair et nécessite des analyses approfondies. De même, les chronotypes des deux groupes constitués ne diffèrent pas, indiquant une bonne comparabilité des deux groupes. La synthèse normale de mélatonine chez les EHS n'exclut pas la présence de troubles du sommeil. Les données actuelles de la littérature montrent que la mélatonine n'est pas affectée par l'exposition aux CEM chez l'homme [Wood et al., 2006][Touitou and Selmaoui, 2012]. D'autres mécanismes pourraient expliquer la survenue des troubles du sommeil chez les EHS. Il est connu que des perturbations du sommeil peuvent être associées à différents processus : psychologique, psychiatrique, physiologique, d'autre pathologies, la douleur ou être liées à l'environnement et à l'hygiène de vie. Afin de déceler les causes et l'implication des CEM dans ces troubles, ces perturbations sont à objectiver par l'analyse des structures du sommeil.

Un biomarqueur utilisé pour évaluer le système nerveux autonome se distingue de tous ceux qui ont été comparés. La comparaison des taux d'alpha amylase suggère des taux plus élevés chez les EHS comparés aux non EHS. Nos résultats avancement une élévation globale allant de 15 à 40 % (9 points sur 12) par rapport aux contrôles. Cette augmentation ne peut pas être attribuée aux conditions expérimentales (déroulement dans le centre de recherche) car le niveau de sAA est élevé dès le premier prélèvement réalisé au domicile (réalisé à 20 heures la veille). Des facteurs comme des élévations de température sont connues pour influencer la sAA [Rohleder and Nater, 2009]. Cependant, c'est seulement à des températures de 60° C que l'on constate une augmentation de sAA. Dans notre étude, la température ambiante est identique lors des tests réalisés sur les sujets sains. Sauf pour l'après-midi où la température de la chambre

est supérieure pour les EHS mais sans conséquence sur le taux de la sAA. Aussi, on sait que la sAA est influencée par l'activité physique. Dans notre étude, tous les participants étaient au repos selon les consignes, ce qui exclut l'influence de ce paramètre. Dans notre étude, tous les participants étaient au repos à partir de la veille de l'étude, ce qui exclut, en principe, l'influence de ce paramètre.

Enfin, le stress psychologique est un facteur majeur qui peut influencer la sAA. Nos expérimentations ont été réalisées dans un environnement calme. De manière générale, les participants étaient détendus et ne manifestaient pas de signe de stress. Néanmoins, nous n'avons pas réalisé de questionnaires évaluant le stress, qui auraient pu informer sur cet état chez le participant. L'élévation à moindre niveau (inférieure à 50% par rapport aux témoins) indique un processus se rapprochant de celui du stress psychologique. En absence de test de base (réponse à un élément stressant), cette hypothèse reste à confirmer. La fréquence cardiaque du groupe EHS mesurée est en moyenne de 65 bpm. Cette valeur n'indique pas d'élévation associée au stress que ce soit avec ou sans stimulation sonore. De même, le cortisol, appartenant à l'axe hypothalamo-hypophysaire et marqueur fiable du stress n'est pas élevé lors des périodes de dosage. Le cortisol implique la voie hormonale du stress alors que la sAA représente les voies nerveuses (plus rapide). Contrairement au cortisol, la sAA est sensible au stress physique [Rohleder and Nater, 2009] et à la perception de la douleur [Shirasaki et al., 2007]. Les mécanismes induisant l'élévation de la sAA sont ainsi multifactoriels et le lien avec l'EHS n'est encore pas clair : l'élévation entraînerait les symptômes liés à l'EHS ou celle-ci résulterait de l'EHS ? Ce mécanisme serait à approfondir avec notamment la quantification d'autres marqueurs en amont de l'axe HPA : catécholamines sanguines, plus précisément la norépinephrine dont les concentrations sont corrélées avec la sAA.

Dans la deuxième partie du travail, nous avons mené une étude pour déterminer le niveau de plusieurs marqueurs suite à une exposition aux CEM. Nous avons recruté des participants issus de la première expérimentation. Un système d'exposition composé d'une antenne à cornet a été mis en place. Dans cette étude clinique, nous avons testé si l'exposition à différents signaux EM, parmi les plus incriminés par les EHS, pourrait induire des modifications. C'est-à-dire des changements au niveau du système nerveux autonome qui se traduisent par les modifications de la VRC à court terme et de la conductance cutanée ainsi que la fréquence respiratoire. Nous avons soumis les participants à quatre signaux électromagnétiques différents : signaux de téléphonie GSM 900 MHz, GSM 1800 MHz, téléphone sans fil DECT et au signal Wi-Fi. Ces sources de CEM sont les plus reportés par le groupe EHS comme étant à l'origine de leur symptôme. C'est la première fois que l'on étudie l'effet de cumul de CEM chez les EHS. Une telle exposition avait pour but de mimer l'exposition réelle équivalent à un cocktail de sources électromagnétiques différentes. A ce jour, la plupart des études n'ont pas démontré des effets d'exposition aux CEM chez les EHS [Rubin et al., 2005] [Rubin et al., 2011].

Les analyses du domaine fréquentiel et temporel de la VRC n'indiquent aucun effet lié aux expositions sur la régulation du SNA au niveau cardiovasculaire. En particulier, le rapport BF/HF ne présente pas de différences significatives entre les deux sessions. Cependant, le pic des fréquences HF ou pic HF semble graduellement augmenter et se décaler lors de la phase d'exposition réelle. Bien que ce pic soit lié aux bandes hautes fréquences et aux fréquences respiratoires, il représente la valeur maximale de la fréquence associée aux hautes fréquences (0,15 - 0,4 Hz). L'interprétation de ce déplacement de pic de fréquence nécessite quelques approfondissements. De même, le résultat s'appliquant à un groupe de dix volontaires est à confirmer sur un nombre plus élevé de participants.

Durant la même expérimentation, la fréquence respiratoire a été enregistrée en complément aux paramètres cardiaques et électrodermaux. La fréquence respiratoire est un paramètre physiologique pouvant être influencé par le stress et qui elle-même influence d'autres paramètres (VRC, RED). Aucun changement n'a été constaté pour la fréquence respiratoire ou les paramètres électrodermaux (nombre de pics/min, nombre de pics totaux, latence et amplitude). Les réponses électrodermales présentent une variabilité temporelle dans les deux conditions expérimentales. A cause de cette variabilité qui peut être expliquée par l'influence de plusieurs paramètres physiologiques, psychologiques ou physique sur la RED, et malgré la

réalisation de mesures dans des conditions calmes, la question est de savoir si la mesure de la RED est appropriée et peut être soulevée. Malgré le développement des outils d'analyse de pointe, quelques auteurs soulèvent ces difficultés techniques [Nam et al., 2009] liées à la mesure de la RED. Les mesures dépendent avant tout de l'état du SNA avant l'expérimentation. Et la génération de RED concerne plusieurs régions du système nerveux central impliquées dans diverses fonctions comme les émotions ou l'attention.

Nous avons effectué des prélèvements salivaires avant, pendant et après les sessions d'exposition. Le niveau de cortisol décroît de manière identique dans les deux conditions et aucun effet du facteur exposition n'est retrouvé. Pour l'IgA et l'AA, aucun effet de l'exposition cumulée ou séparée n'est remarqué. Nous avons comparé les paramètres de ces participants (âge, IMC, et niveaux de sAA) à ceux issus de la première étude car on pourrait supposer que les participants les moins affectés ont été inclus durant cette deuxième phase. Ceux-ci ne diffèrent pas de la population globale de la phase 1 ou encore de la population n'ayant pas participé. Il semblerait que l'exposition à court terme n'induit pas de modifications des systèmes hypothalamo-hypophysaire adrénérgique et du système adrénomédullaire chez ce groupe EHS.

Etant donné le faible nombre de volontaires comparé à la première étude, nos résultats sont avant tout des résultats préliminaires qu'il serait préférable de confirmer. En effet, ces résultats ne peuvent être utilisés pour confirmer ou infirmer (exclure) la présence d'effets physiologiques chez les individus auto déclarant une EHS.

La problématique principale repose sur la difficulté d'acceptation de l'exposition chez les EHS. De plus, on sait que de nombreux auteurs débattent sur les niveaux (études avec différents niveaux / niveaux personnalisés) et de même pour le suivi post exposition ou encore la nécessité d'étude plus longue (mesure de la VRC ou de paramètres électrophysiologiques plus longue...). Des périodes de suivi allant d'une à deux heures après exposition, seraient utiles afin d'étudier d'éventuels effets retardés [Nam et al., 2009]. Enfin, dans notre étude, nous avons évalué les effets de sources de type radiofréquence uniquement au vu de la prédominance des sources RF reportées par le groupe EHS. Cependant, certains participants associent aussi les symptômes aux champs de BF (ligne haute tension, lampes, ligne électrique...) ce qui justifierait de déterminer l'effet de ces sources chez les EHS.

Parallèlement aux mesures relevées, un recueil des symptômes reportés au cours de l'exposition a été effectué. De nombreux signes identiques à ceux reportés par les questionnaires recueillis ont été déclarés durant la deuxième partie de l'étude. Cependant, en raison du déclenchement des symptômes avant toute exposition durant les deux sessions, ces manifestations n'ont pas été analysées. Cette situation reflète une anticipation importante des symptômes dans l'EHS comme reporté par de nombreux auteurs [Rubin et al., 2005] [Nieto-Hernandez et al., 2008]. Parmi les volontaires, 3 individus sur 10 ont correctement distingué la session réelle de la session exposée. Il est également important de noter que 3 individus sur 10 ont noté une amélioration de leur état de santé entre les deux études. Ceci supposerait la possibilité d'une réversibilité de l'état de sensibilité chez les EHS. En opposition à cela, des cas indiquent une aggravation des symptômes. Ces informations confortent une fois de plus la complexité du syndrome dont l'évolution dépend à la fois des mesures prises par l'individu, la prise en charge (médication, restriction d'utilisation, utilisation de mesure d'éviction des CEM), et peut être l'évolution intrinsèque de la sensibilité. Le schéma de l'étude (« Sham » contre Réel) constitue l'une des limites à l'étude de provocation qui peut induire des biais au niveau de la perception des CEM. Notamment la majorité des participants (70%) ont déclaré être exposés à la première session. Ceci peut être dû à un manque d'habitude à l'environnement d'exposition qui n'est donc pas à négliger. La réalisation d'une deuxième session factice ou « Sham » pourrait permettre une bonne comparabilité entre session réelle et session exposée. Cependant, les différentes sessions prendraient davantage de temps et nécessiteraient une plus grande disponibilité des participants. Ces différents aspects sont donc à considérer lors de la mise en place d'études.

CONCLUSION & PERSPECTIVES

En conclusion, les études expérimentales réalisées au cours de cette thèse montrent que les personnes auto-déclarant une EHS présentent des caractéristiques différentes de ceux des non EHS. A savoir une élévation de l'alpha amylase salivaire ainsi qu'un nombre élevé de réponses électrodermales à des stimulations sonores. De plus, les perturbations du sommeil prédominent chez les participants. L'exposition aux champs électromagnétiques n'indique aucun effet à court terme sur les paramètres biologiques et électrophysiologiques évalués. Cette étude de provocation doit être menée avec un plus grand nombre de participants pour garantir une puissance suffisante. Les pistes soulevées serviront de point de départ pour des études ultérieures et pour la compréhension de cette condition physique. Peu d'études de caractérisation de l'EHS ont été entreprises à ce jour. De même que la recherche d'effet de cumul d'exposition à court terme à des CEM chez cette population particulière constitue une première.

Dans nos expérimentations, nous avons recruté des volontaires provenant de groupes d'entraide, des personnes ayant répondu aux annonces mais également des volontaires se présentant spontanément pour participer à l'étude et issues de la population générale. La présence de pathologies sous-jacentes a constitué un critère d'exclusion. La mise en place de critères précis pour l'inclusion des cas EHS dans de futures études reste un point discutable. De manière globale, toute la réflexion réside autour du schéma optimal des études expérimentales chez les personnes rapportant une EHS (durée de l'étude, le temps de suivi, le temps d'acclimatation, l'intégration de périodes de « *wash out* » ou d'acclimatation...); le type d'exposition (une source, multiple sources...). Nous avons démontré lors de cette thèse que l'étude des caractéristiques des personnes auto-déclarant une EHS est tout aussi importante que les études de provocation. Ainsi, ce type d'étude pourrait aider à une meilleure prise en charge et compréhension de cette condition physique.

En perspective, ces résultats suggèrent quelques pistes à explorer. Il serait utile d'approfondir l'étude du sommeil notamment par la détermination de la macrostructure du sommeil par méthode précise. Des approches de type polysomnographie ou actigraphie complétées par l'analyse de journaux du sommeil pourraient aider à la compréhension des mécanismes et l'étiologie des troubles du sommeil. L'effet d'exposition aux champs

électromagnétiques sur la synthèse de mélatonine dans l'EHS est un point que nous n'avons pas exploré mais qui mérite une certaine réflexion.

Ensuite, afin d'évaluer les fonctions de l'axe HPA, en lien avec l'alpha amylase salivaire chez les personnes déclarant une EHS, il serait judicieux de quantifier des marqueurs en amont de la sAA tels que les catécholamines (dont la noradrénaline plasmatique qui est corrélée avec sAA). Mais aussi, d'intégrer des tâches fonctionnelles avec les dosages de bio marqueurs (test à effectuer dans plusieurs conditions : conditions de base, présence d'éléments stressants etc.).

Pour identifier d'éventuelles zones d'activations cérébrales, les méthodes d'imagerie pourraient aider à la reconnaissance des zones associées aux élévations des réponses électrodermales chez les EHS. Des tests complémentaires (de type examen de la pupille) peuvent également soutenir à l'exploration de l'équilibre du système nerveux autonome.

Enfin, l'enregistrement de la VRC à plus long terme et dans des conditions expérimentales définies, serait intéressant, en vue de connaître l'évolution du rythme circadien de la variabilité du rythme cardiaque. De nombreux dispositifs portatifs sont disponibles et permettent l'enregistrement de l'électrocardiogramme sur une durée de 24 heures (Holter ECG).

De manière générale, l'EHS est un syndrome complexe qui nécessite une approche multidisciplinaire et dont la compréhension requiert des études supplémentaires. La réalisation d'études rétrospectives ne pourrait qu'améliorer la connaissance de l'EHS. Pour conclure, les études de provocation sollicitent une réflexion sur un schéma optimal ou l'individualisation des niveaux de CEM qui serait une approche très réaliste pour chaque patient.

ANNEXES

**Annexe 1 : Auto-questionnaire d'évaluation de
L'intolérance environnementale idiopathique avec attribution aux
champs électromagnétiques (IEI-CEM)**

PARTIE 1. DONNEES PERSONNELLES

Nom :

Prénom(s) :

Date de Naissance : / /

Lieu de Naissance :

Domicile :

Age :

Sexe : M F

Statut marital : célibataire marié divorcé en concubinage
 divorcé veuf/veuve

Niveau d'études : Sans diplôme Brevet CAP ou BEP
 Baccalauréat Etudes supérieures

Statut professionnel actuel : Employé à temps partiel Employé à temps plein
 Employé pour un travail de nuit ou posté, si oui, horaires

Auto-entreprise Volontaire Femme ou Homme au foyer
 Incapable de travailler Sans emploi Retraité
 Etudiant à temps partiel Etudiant à temps complet Stagiaire

Activité professionnelle actuelle ou antérieure :

PARTIE 2. SYMPTOMES ET SOURCES LIES A L'EXPOSITION AUX CHAMPS ELECTROMAGNETIQUES

1. A quelle fréquence et à quelle sévérité souffrez-vous des symptômes suivants (ces 30 derniers jours) → *veuillez cocher la les case(s) correspondant à votre (vos) réponse(s)*

	<i>Fréquence</i>					<i>Sévérité</i>				
	<i>Jamais</i>	<i>Rarement</i>	<i>Parfois</i>	<i>Souvent</i>	<i>Très souvent</i>	<i>Négligeable</i>	<i>Minimale</i>	<i>Modérée</i>	<i>Importante</i>	<i>Très importante</i>
Allergies										
Anxiété										
Asthme										
Douleurs au niveau du dos										
Sensations de mauvais goût dans la bouche										
Apparition de boutons au niveau de la peau										
Flou visuel										
Difficultés de respiration										
Douleurs cardiaques										
Douleurs articulaires										
Transpiration accrue										
Dépression										
Difficultés de concentration										
Troubles de l'attention										
Problèmes digestifs										
Désorientation, confusion										
Vertiges										
Toux sèche										

Annexes

Peau sèche										
Légers maux de tête										
Epuisement										
Problèmes oculaires (irritation, tremblement, douleurs)										
Picotements au niveau du visage										
Fatigue										
Idées noires										
Maux de tête										
Palpitations cardiaques										
Sensation de lourdeur dans la tête										
Troubles de la pression artérielle										
Gorge sèche										
Altération de l'odorat										
Altération du goût										
Perte d'appétit										
Troubles de la mémoire										
Migraines										
Tension musculaire										
Faiblesse musculaire										
Nausées										
Douleurs au niveau des oreilles										
Douleurs articulaires										
Douleurs cutané										
Douleur ou chaleur										

Annexes

dans la tête										
Pression dans les oreilles										
Acouphène ou bourdonnements, sifflement dans les oreilles										
Nez bouché ou qui coule										
Douleurs vive au niveau de la tête										
Malaise										
Sensation de brûlures cutanées										
Irritations de la peau										
Engourdissement de la peau										
Rash cutané										
Rougeurs de la peau										
Gonflement de la peau										
Troubles du sommeil										
Stress										
Picotements (mains, pieds)										
Sensation de chaleur au niveau des oreilles										
Anomie (difficulté à trouver certains mots)										
Sensibilité accrue à la lumière (photosensibilité)										
Sensibilité accrue aux médicaments										
Sensibilité accrue aux bruits										
Agitation, nervosité										

Annexes

Autres : _____										
----------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

2. Croyez-vous qu'un lien existe entre l'apparition des symptômes indiqués ci-dessus et l'exposition à : ->veuillez mettre une croix dans la case correspondant à votre (vos) réponse(s)

	<i>Existence du lien</i>				
	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Enormément
Ordinateurs					
Appareils électriques (sèche-cheveux, Aspirateur, perceuse, réveil électrique, Hifi, Appareil en veilleuse...)					
Lumières phosphorescentes					
Fours à micro ondes					
Téléphones mobiles GSM/3G/4G					
Lignes à haute tension					
Antenne de transmission radio/TV					
Télévision					
Téléphone sans fil d'intérieur (DECT)					
Réseau sans fil (Wi-LAN, Wifi)					
Cuisinières à induction					
Trains/tram					
Transformateurs électriques					
Lignes électriques					
Lampes à basse consommation					
Néons					
Compteurs intelligents					
Antennes de téléphonie mobile					
Toutes les sources					
Autres sources (préciser.....)					

3. Vous considérez-vous sensible aux champs électromagnétiques ?

Oui

Non

Si vous êtes sensible aux CEM, quel équipement électrique vous perturbe le plus, et quels symptômes présentez-vous face à l'exposition à cette source ?

Equipement/ source de champ électromagnétique	Symptôme(s) que vous attribuez à cet équipement
1-	
2-	
3-	
...	

4. Quand sont apparus les premiers symptômes ? (mois/année) _____
5. Comment sont apparus pour la première fois ces symptômes? après un évènement particulier, si c'est le cas, veuillez préciser _____ Progressivement
soudainement
6. Généralement, les symptômes apparaissent : Immédiatement après quelques minutes après quelques heures un jour après votre exposition Autre : _____
7. Les symptômes disparaissent : Spontanément après arrêt de l'exposition Quelques minutes après arrêt de l'exposition Quelques heures après arrêt de l'exposition Autre : _____
8. Quel est pour vous, le symptôme qui vous incommode le plus ? _____
9. Y a-t'il des **antennes de téléphonie mobile** près de votre domicile ou votre lieu de travail?
Oui Non
Si Oui, préciser Domicile Lieu de travail
Si oui, à quelle distance ≤ à 100m
 > à 100m
10. Y a-t il des **lignes à haute tension** près de votre domicile ou votre lieu de travail?
 Oui Non
Si oui, préciser Domicile Lieu de travail
Si oui, à quelle distance ≤ à 100m
 >à 100m
11. Y a-t il des **lignes électriques, transformateurs ou lignes ferroviaires** près de votre domicile ou votre lieu de travail ?
Oui Non
Si oui, préciser Domicile Lieu de travail
Si oui, à quelle distance ≤ à 100m
 >à 100m
12. Utilisez-vous un **téléphone portable** à domicile ou au travail?
 Oui Non
Si oui, préciser Domicile Travail

Combien de minutes, en moyenne, passez-vous au téléphone par jour : _____

Si réduction, nombre de minutes de réduction par jour : _____

Depuis combien de temps, réduisez-vous vos appels ? _____

Avez-vous constaté une amélioration de votre état de santé après cette réduction ?

Oui

Non

Si arrêt d'utilisation, depuis quand ne l'utilisez-vous plus ? _____

Avez-vous constaté une amélioration de votre état de santé après arrêt d'utilisation ?

Oui

Non

13. Utilisez-vous un **téléphone sans fil d'intérieur (DECT)** à domicile ou au travail ?

Oui

Non

Si oui, combien de minutes par jour, en moyenne, utilisez vous votre téléphone ? _____

Si réduction, nombre de minutes de réduction par jour : _____

Depuis combien de temps, réduisez-vous vos appels ? _____

Avez-vous constaté une amélioration de votre état de santé après cette réduction ?

Oui

Non

Si arrêt d'utilisation, depuis quand ne l'utilisez-vous plus ?? _____

Où se situe la station de base de ce dernier ? _____

14. Utilisez-vous **l'accès sans fil internet (Wi max, Wifi)** à domicile ou au travail ?

Oui

Non

Si oui, préciser Domicile Travail

Depuis combien de temps (années /mois) _____

Si réduction, nombre d'heures passées actuellement en moyenne par jour : .../....

Depuis combien de temps avez vous réduit l'utilisation ? _____

Avez-vous constaté depuis une amélioration de votre état de santé ?

Oui

Non

15. Utilisez-vous un **ordinateur** pour votre loisir ou votre travail ?

Oui

Non

Si oui, depuis combien d'années : _____

Nombre d'heures d'utilisation moyenne par jour: _____

Si peu fréquent, nombre d'heures par semaine : _____

Si réduction, nombre d'heures passées actuellement en moyenne par jour : _____

Depuis combien de temps avez-vous réduit l'utilisation ? _____

Avez-vous constaté depuis cette réduction une amélioration de votre état de santé ?

Oui

Non

Si non, depuis quand ne l'utilisez-vous plus ?

je n'utilise presque jamais l'ordinateur

je l'ai supprimé depuis _____

Avez-vous constaté une amélioration de votre état de santé

Oui Non

16. Y a-t-il des changements négatifs au niveau de votre santé quand vous êtes à proximité d'une source de CEM ?

Oui Non

17. Des membres de votre entourage présentent-ils le même problème ?

Oui Non

Si oui, précisez s'il s'agit de voisins, parents, collègues de travail, enfants ou autre :

18. Faites-vous partie d'une association d'électrosensibles ?

Oui Non

Si oui laquelle ?

PARTIE 3. INFORMATIONS DE SANTE GENERALE

1. Pourriez-vous décrire votre état de santé actuel comme étant BON ?
Oui Non
2. En général, votre état de santé est-il BON ?
Oui Non
3. Après une nuit de sommeil, vous sentez-vous rafraichi ?
Oui Non
4. Souffrez-vous d'une maladie chronique telle que le diabète ou le cancer ?
Oui Non
 Si c'est le cas, veuillez détailler - pathologie : _____
 Date de découverte : _____
5. Avez-vous subi, un des évènements suivants :
Opération chirurgicale, si oui, veuillez préciser : _____
Accident (AVP, Accident vasculaire...), si oui, veuillez, préciser : _____
Maladie avec séquelles, si oui, veuillez préciser : _____
6. Dans votre famille, y a-t-il des maladies graves ?
Oui Non
 Si oui, lesquelles ? _____
7. Quels médicaments prenez-vous actuellement ? (Dernière ordonnance)

Nom DCI/ Nom commercial	Indications	Posologie

8. Quelle est votre tension artérielle habituelle ?
 ____ / ____
9. Présentez-vous des troubles du sommeil ?
Oui Non
10. Avez-vous de l'asthme ou faites-vous des allergies ?
Oui Non
 Si oui, à quoi êtes-vous allergique/ intolérant : _____
11. Avez-vous des amalgames dentaires ? Si oui, combien ?
Oui Non
 Si oui, avez-vous des problèmes liés à vos amalgames dentaires ?
Oui Non
12. Avez-vous le rhume des foins ?
Oui Non
13. Souffrez-vous de Sensibilité Chimique Multiple (symptômes dus à des produits chimiques piquants ou odorants, tels que parfum, agent de nettoyage...) ?
Oui Non je ne sais pas

Annexes

14. Souffrez-vous de fatigue chronique ?

Oui Non

15. Souffrez-vous de fibromyalgie ?

Oui Non

16. Avez-vous déjà subi un choc électrique sévère ?

Oui Non

17. A quelle fréquence, expérimentez-vous des chocs statiques ?

18. Etes-vous dérangé ou affecté par les facteurs de nuisance domestiques suivants ?

	<i>Pas du tout</i>	<i>Un peu</i>	<i>Modérément</i>	<i>Beaucoup</i>	<i>Enormément</i>
Bruits du voisinage					
Bruits des systèmes de ventilation					
Bruit du trafic					
Gaz d'échappement des voitures					
Fumées de tabac de l'environnement					
Odeurs de la rue					
Suie					
Poussière					
Mauvais air, étouffant					
Faible température de la pièce					
Air sec					
Parfums					
Odeurs particulières					
Lumière du jour					
Néons					
Electricité statique					
Changement de saison ou de temps					
Autre : <input type="text"/>					

PARTIE 4. PRISE EN CHARGE DE L'INTOLERANCE ENVIRONNEMENTALE IEI-CEM

1. A la suite de vos symptômes, vous êtes-vous tourné vers une de ces entités, et si oui, à quel degré avez-vous été satisfait ?

	<i>Pas du tout Satisfaisant</i>	<i>Peu satisfaisant</i>	<i>Moyennement satisfaisant</i>	<i>Assez satisfaisant</i>	<i>Très satisfaisant</i>	<i>Extrêmement satisfaisant</i>
<input type="checkbox"/> Un médecin généraliste						
<input type="checkbox"/> Un médecin du travail						
<input type="checkbox"/> Un médecin spécialiste (autre que médecin du travail)						
<input type="checkbox"/> Un expert scientifique						
<input type="checkbox"/> Une association ou un groupe de soutien						
<input type="checkbox"/> Les autorités locales						
<input type="checkbox"/> La compagnie de téléphone						
<input type="checkbox"/> Le fabricant d'un appareil						
<input type="checkbox"/> Le ministère						
<input type="checkbox"/> Ecologistes						
<input type="checkbox"/> Un thérapeute						
<input type="checkbox"/> Autre, veuillez préciser : _____						

2. Quelles mesures avez-vous prises afin de réduire vos symptômes ? Pouvez-vous décrire le degré d'efficacité de ces mesures

	<i>Pas du tout efficace</i>	<i>Peu efficace</i>	<i>Moyennement efficace</i>	<i>Assez efficace</i>	<i>Très efficace</i>	<i>Extrêmement efficace</i>
<input type="checkbox"/> S'informer						
<input type="checkbox"/> Déconnecter l'appareil ou la source incriminée						
<input type="checkbox"/> Retirer les sources d'exposition intérieures						
<input type="checkbox"/> S'éloigner / Eviter des sources d'exposition						
<input type="checkbox"/> Installer ou utiliser des écrans et dispositifs de protection contre les champs						
<input type="checkbox"/> Déménager						
<input type="checkbox"/> Construire une nouvelle maison						
<input type="checkbox"/> Aménager mes heures et mon poste de travail						
<input type="checkbox"/> Prendre des médicaments						
<input type="checkbox"/> Prendre des vitamines, suppléments,						

Annexes

antioxydants, algues, etc.						
<input type="checkbox"/> Porter plainte						
<input type="checkbox"/> Recourir à des techniques de médecine alternative (homéopathie, acupuncture)						
<input type="checkbox"/> Se faire aider par : techniques de bien-être, développement personnel						
<input type="checkbox"/> Se faire aider par : une psychothérapie						
<input type="checkbox"/> Changement dans le style de vie						

Commentaires sur ce questionnaire :

Date de remplissage du questionnaire : __/__/____

Signature.....

Annexe 2. Index de qualité du sommeil de Pittsburgh

NOM : PRÉNOM :
 Date de naissance :/...../..... Date de ce jour :/...../.....

Les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil pendant le dernier mois seulement. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. Répondez à toutes les questions.

1/ Au cours du mois dernier, quand êtes-vous habituellement allé vous coucher le soir ?

Heure habituelle du coucher :

2/ Au cours du mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous endormir chaque soir ?

Nombre de minutes :

3/ Au cours du mois dernier, quand vous êtes-vous habituellement levé le matin ?

Heure habituelle du lever :

4/ Au cours du mois dernier, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eu chaque nuit ? (Ce nombre peut être différent du nombre d'heures que vous avez passé au lit)

Nombre d'heures de sommeil par nuit :

Pour chacune des questions suivantes, indiquez la meilleure réponse. Répondez à toutes les questions.

5/ Au cours du mois dernier, avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil car

	Pas au cours du dernier mois	Moins d'1 fois par semaine	1 ou 2 fois par semaine	3 ou 4 fois par semaine
a) vous n'avez pas pu vous endormir en moins de 30 mn				
b) vous vous êtes réveillé au milieu de la nuit ou précocement le matin				

c) vous avez dû vous lever pour aller aux toilettes				
d) vous n'avez pas pu respirer correctement				
e) vous avez toussé				
f) vous avez eu trop froid				
g) vous avez eu trop chaud				
h) vous avez eu de mauvais rêves				
i) vous avez eu des douleurs				
j) pour d'autre(s) raison(s). Donnez une description :				
Indiquez la fréquence des troubles du sommeil pour ces raisons	Pas au cours du dernier mois	Moins d'1 fois par semaine	1 ou 2 fois par semaine	3 ou 4 fois par semaine

6/ Au cours du mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?

Très bonne Assez bonne Assez mauvaise Très mauvaise

7/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous pris des médicaments (prescrits par votre médecin ou achetés sans ordonnance) pour faciliter votre sommeil ?

Pas au cours du dernier mois Moins d'1 fois par semaine 1 ou 2 fois par semaine 3 ou 4 fois par semaine

8/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé(e) pendant que vous conduisiez, preniez vos repas, étiez occupé(e) dans une activité sociale ?

Pas au cours du dernier mois Moins d'1 fois par semaine 1 ou 2 fois par semaine 3 ou 4 fois par semaine

9/ Au cours du mois dernier, à quel degré cela a-t-il représenté un problème pour vous d'avoir assez d'enthousiasme pour faire ce que vous aviez à faire ?

Pas du tout un problème Seulement un tout petit problème Un certain problème Un très gros problème

10/ Avez-vous un conjoint ou un camarade de chambre ?

Annexe 3. Questionnaire de sommeil de Spiegel

NOM : PRÉNOM :

Date de naissance :/...../.....

Nuit du au

Pour répondre, entourez le chiffre le plus approprié pour chaque situation.

1/ Délai d'endormissement : Combien de temps vous a-t-il fallu pour vous endormir la nuit dernière ?

- 5 Très peu de temps
- 4 Peu de temps
- 3 Moyennement de temps
- 2 Longtemps
- 1 Très longtemps (je suis resté éveillé très longtemps)
- 0 Ne sait pas

2/ Qualité du sommeil : Avez-vous bien dormi ?

- 5 Oui, de façon parfaite (d'un sommeil paisible, sans réveil nocturne)
- 4 Oui, bien
- 3 Moyennement bien
- 2 Non, mal
- 1 Non, très mal (sommeil agité, réveils fréquents)
- 0 Ne sait pas

3/ Durée du sommeil : Combien de temps avez-vous dormi ?

- 5 Très longtemps (je ne me suis pas réveillé spontanément)
- 4 Longtemps
- 3 Moyennement longtemps
- 2 Peu de temps
- 1 Très peu de temps (je me suis réveillé beaucoup trop tôt)
- 0 Ne sait pas

4/ Réveils nocturnes : Vous êtes-vous réveillé au cours de la nuit ?

- 5 Jamais (j'ai dormi d'une seule traite)
 - 4 Rarement
 - 3 Relativement souvent
 - 2 Souvent
 - 1 Très souvent (réveils répétés)
 - 0 Ne sait pas
- 5/ Rêves :** Avez-vous fait des rêves ?
- 5 Aucun
 - 4 Quelques uns seulement

- 3 Modérément
- 2 Beaucoup
- 1 Enormément et des rêves particulièrement marquants
- 0 Ne sait pas

6/ Etat le matin : Comment vous sentez-vous actuellement ?

- 5 En excellente forme
- 4 En bonne forme
- 3 Moyennement en forme
- 2 En mauvaise forme
- 1 En très mauvaise forme : fatigué, abattu
- 0 Ne sait pas

Score : /30

Commentaires éventuels :

Annexe 4. Echelle de somnolence d'Epworth

NOM : PRÉNOM :

Date de naissance :/...../..... Date de ce jour :/...../.....

Quelle chance avez-vous de somnoler ou de vous endormir, pas simplement de vous sentir fatigué(e) dans les situations suivantes ?

Cette question concerne votre mode vie habituel au cours des derniers mois. Au cas où une des situations ne s'est pas produite récemment, essayez d'imaginer ce qui se passerait.

Pour répondre, utilisez l'échelle suivante en entourant **le chiffre le plus approprié** pour chaque situation :

- 0** = aucune chance de somnoler
- 1** = faible chance de s'endormir
- 2** = chance modérée de s'endormir
- 3** = forte chance de s'endormir

Situation	Probabilité de s'endormir			
	0	1	2	3
Assis(e) en train de lire	0	1	2	3
En train de regarder la télévision	0	1	2	3
Assis(e), inactif(e) dans un lieu public (théâtre, cinéma, réunion...)	0	1	2	3
Comme passager(e) d'une voiture (ou transport en commun) roulant sans arrêt pendant une heure	0	1	2	3
Allongé(e) l'après-midi pour vous reposer, lorsque les circonstances le permettent	0	1	2	3
Etant assis(e) en train de parler avec quelqu'un	0	1	2	3
Assis(e) au calme après un repas sans alcool	0	1	2	3
Dans une voiture immobilisée depuis quelques minutes	0	1	2	3

Total :

Annexe 5. Questionnaire Médical

Initiales Nom :

Numéro d'identification :

Initiales Prénoms :

Date de naissance :

Age :

Poids :

Taille :

Tension artérielle :

Fréquence cardiaque :

OUI

NON

Etes-vous fumeur ?

Consommation de café

Si oui, nombre de tasses/jour

Consommation de thé

Si oui, nombre de tasses/ jour

Consommation d'alcool

Si oui, nombre de verres/ jour

Prise médicamenteuse récente

Si oui, préciser les médicaments (Nom, Indication)

(NB : glucocorticoïdes, des

Si femme, contraceptifs ?

Date dernière règles

SI femme, ménopausée ?

Si oui, jour de venue = phase folliculaire (avant période de menstruations)

Maladie cardiaque ?

Hypertension ?

Maladie neurologique ?

Fatigue chronique ?

Migraine chronique ?

Maladie respiratoire ?

Diabète ?

Caries dentaires ?

Inflammation buccale ?

Inflammation gencive ?

Pathologie des glandes salivaires ?

Troubles du sommeil (difficulté d'endormissement, réveils nocturnes, grincement des dents, somnambulisme, insomnies, troubles associés à des problèmes psy)

Sensibilité à des produits chimiques ?

Sensibilité particulière (bruits, pollution) ?

Autre :

Hospitalisation pour une dépression ou un autre trouble psychiatrique ?

Hospitalisation récente (durée supérieure à 24 heures) ?

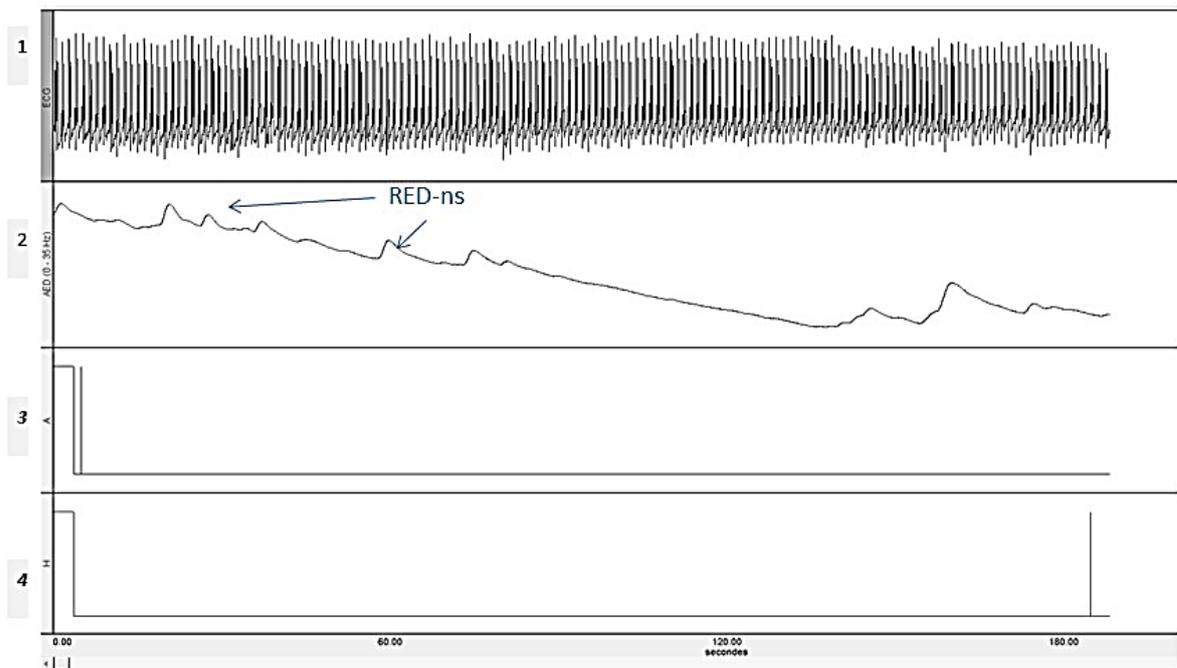
Difficulté occasionnelle dans la lecture, l'écriture ou le comptage

Perte de conscience ou amnésie temporelle

Souffrez-vous de toute autre maladie d'origine neurologique dont vous avez connaissance

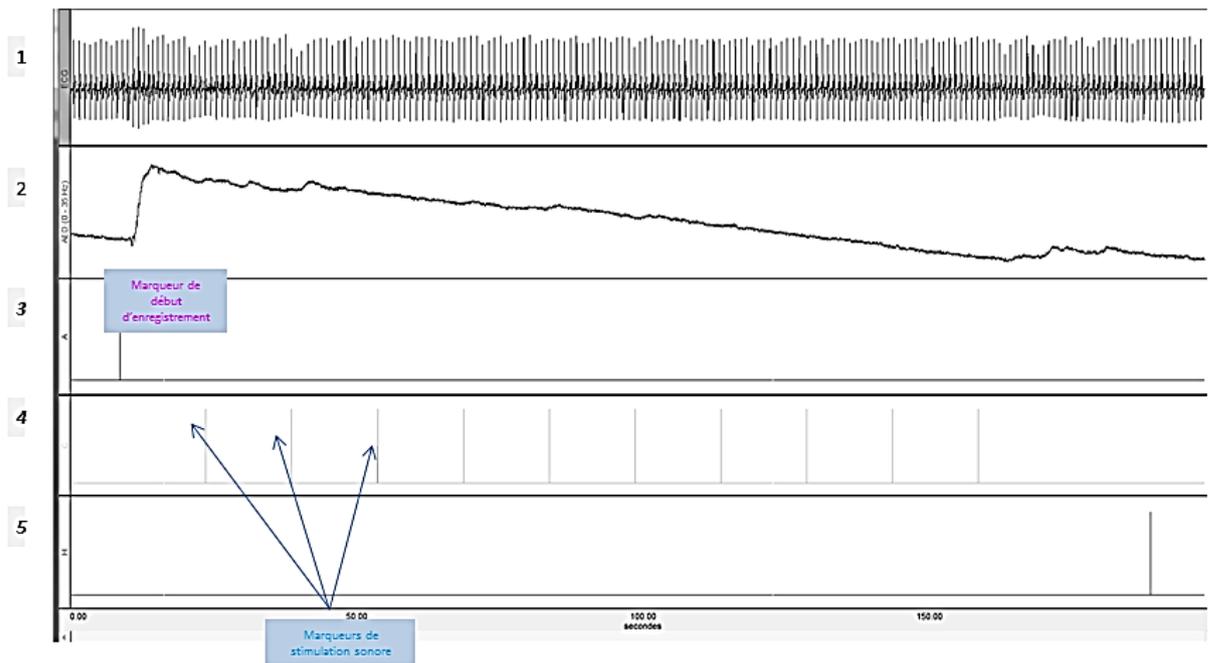
Utilisez-vous des crèmes pour votre peau ?

Annexe 6. Exemple d'enregistrement électrophysiologique réalisé chez un participant, Etude SENSI-RF de phase 1, Run sans stimulation sonore, à l'aide du Biopac MP 36



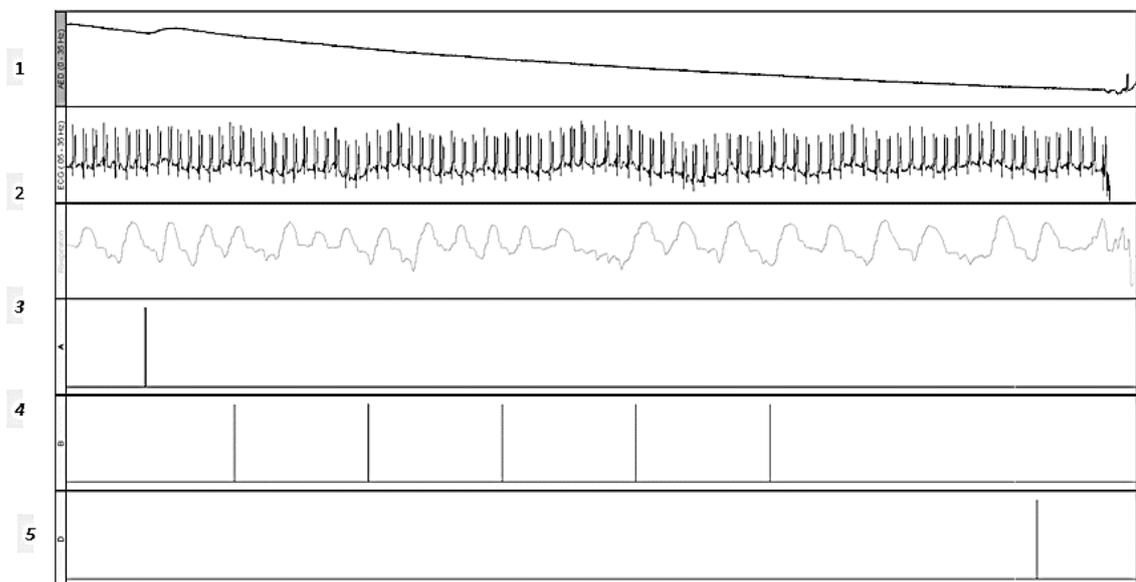
Canaux d'enregistrements électrocardiogramme (1) et réponse électrodermale (2). Canaux de marquages de début d'enregistrement (3), et de fin d'enregistrement (4), enregistrement d'une durée de 160 secondes

Annexe 7. Exemple d'enregistrement réalisé chez un participant, Etude SENSI-RF de phase 1, Run avec stimulations sonores (10 bips), à l'aide du Biopac MP 36



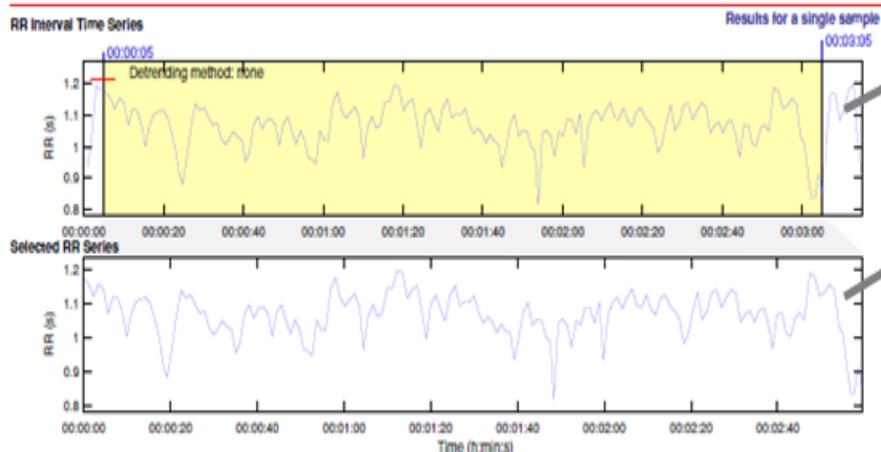
Canaux d'enregistrement électrocardiogramme (1), et réponse électrodermale (2), canaux de marquage de début d'enregistrement (3), de stimulations sonores (4), et de fin d'enregistrement (5)

Annexe 7. Exemple d'enregistrement réalisé chez un participant, Etude SENSI-RF de phase 2, Run avec stimulations sonores (5 bips), à l'aide du Biopac MP 36



Canaux d'enregistrements de l'activité électrodermale en réponse à une stimulation (1), électrocardiogramme (2), enregistrement respiratoire (3). Canaus de marquage de début d'enregistrement (4), de stimulations sonores (5 bips) et de fin d'enregistrement (6)

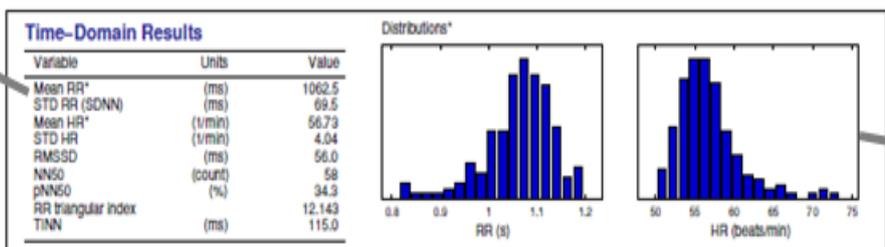
Annexe 8. Exemple de rapport d'analyse de résultats sur Kubios-HRV 2.2



Tachogramme, intervalles R-R (enregistrement total)

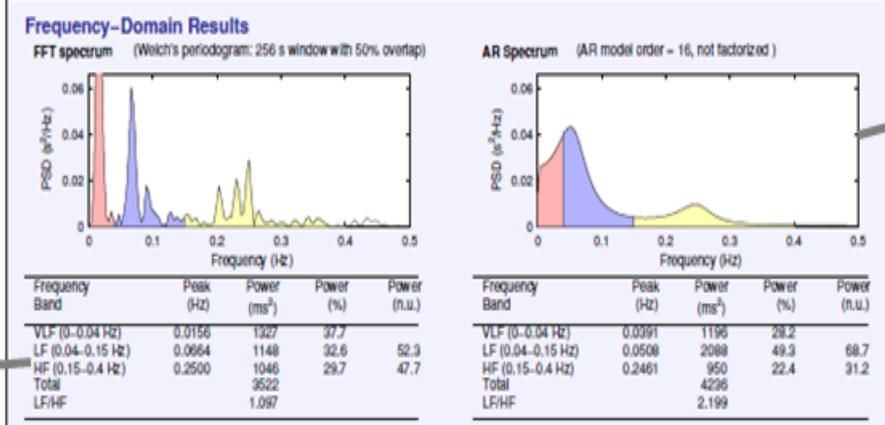
Tachogramme, intervalles RR (enregistrement sélectionné)

Résultats de l'analyse du domaine temporel



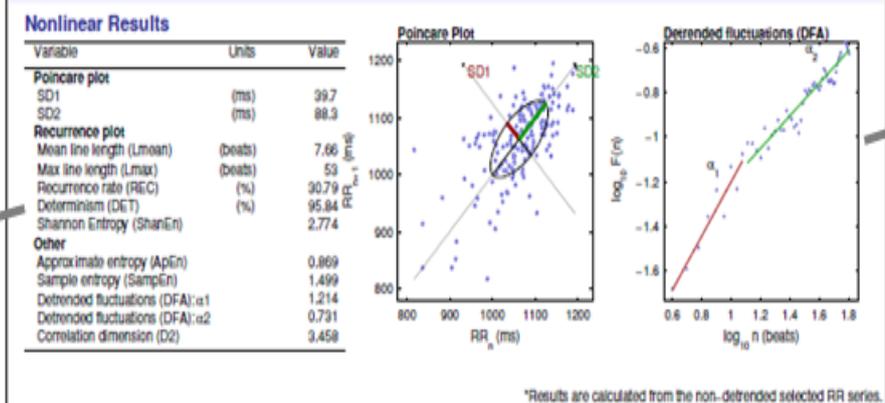
Distributions des intervalles RR et HR

Résultats de l'analyse du domaine fréquentiel



Représentation graphique des puissances spectrales

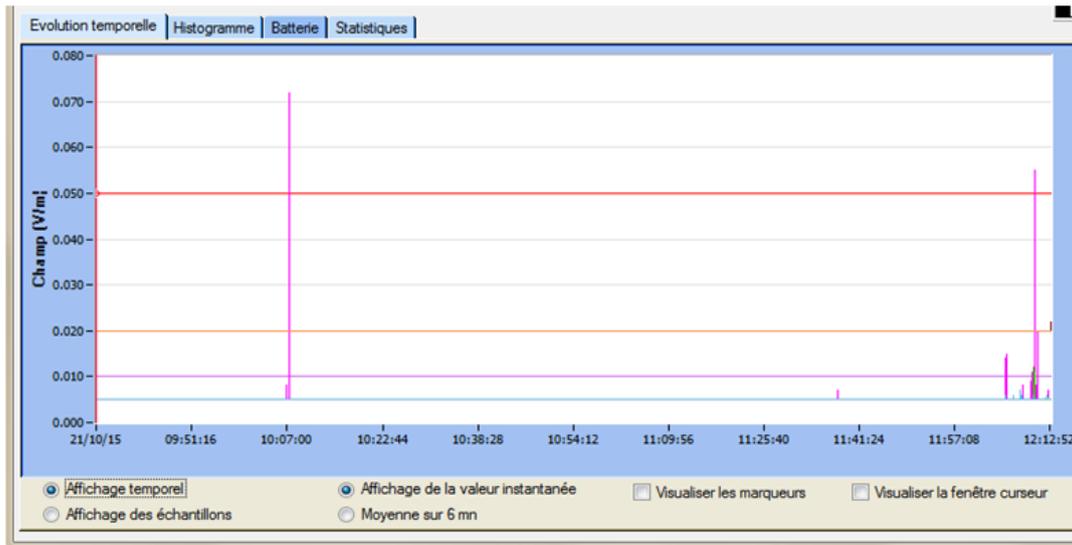
Résultats des analyses non linéaire



Distributions des paramètres non linéaires

*Results are calculated from the non-detrended selected RR series.

Annexe 9. Mesure du champ électrique (V/m) au cours de l'expérimentation sans exposition intentionnelle, Etude SENSI-RF de phase 1 (de 9 : 00 à 12 : 13)



- FM signal (88 - 100 MHz)
- WIFI 2G (2400-2500MHz)
- GSMtx (UL) (880-915 Mhz)
- DCsrx (DL) (1805- 1880 MHz)

Annexe 10. Caractéristiques des participants du Groupe Contrôle (n=25), Phase 1 ; Abréviation : IMC : indice de masse corporelle, $IMC = Poids / (Taille)^2$

	<i>N° du sujet</i>	<i>Genre</i>	<i>Age (années)</i>	<i>Poids (kg)</i>	<i>Taille (m)</i>	<i>IMC</i>
Groupe contrôle, phase 1	<i>V1</i>	F	24	80	1,71	27,36
	<i>V2</i>	F	66	66	1,57	26,78
	<i>V3</i>	F	22	52	1,63	19,57
	<i>V4</i>	M	48	80	1,76	25,83
	<i>V5</i>	F	58	65	1,7	22,49
	<i>V6</i>	F	45	56	1,64	20,82
	<i>V7</i>	F	60	64	1,6	22,80
	<i>V8</i>	F	46	65	1,58	26,04
	<i>V9</i>	M	41	65	1,77	20,75
	<i>V10</i>	F	53	60	1,65	22,04
	<i>V11</i>	F	51	57,5	1,64	21,38
	<i>V12</i>	F	39	65	1,73	21,72
	<i>V13</i>	M	57	78	1,77	24,90
	<i>V14</i>	M	35	65	1,77	20,75
	<i>V15</i>	F	46	58	1,67	20,80
	<i>V16</i>	F	55	63	1,71	21,55
	<i>V17</i>	F	40	55	1,66	19,96
	<i>V18</i>	F	49	60	1,6	23,44
	<i>V19</i>	F	48	64	1,7	22,15
	<i>V20</i>	F	51	55	1,71	18,81
	<i>V21</i>	F	50	68	1,68	24,09
	<i>V22</i>	F	46	66	1,69	23,11
	<i>V23</i>	F	39	63	1,62	24,01
	<i>V24</i>	F	44	78	1,66	28,31
	<i>V25</i>	F	43	53	1,6	20,70
	<i>Moyenne</i>		46	64,06	1,67	22,80
	<i>Ecart-type</i>		10	8,00	0,06	2,55

Annexe 11. Caractéristiques des participants du Groupe électrohypersensible ou EHS (n=30), Phase 1 ; Abréviations : IMC : indice de masse corporelle, $IMC = Poids / (Taille)^2$, *déclaré selon le questionnaire

<i>N° du sujet</i>	<i>Genre</i>	<i>Age</i>	<i>Poids (kg)</i>	<i>Taille (m)</i>	<i>IMC</i>	<i>Durée EHS *(années)</i>
<i>1</i>	F	22	51	1,62	19,43	9
<i>2</i>	F	63	59	1,63	22,21	2
<i>3</i>	M	45	83	1,75	27,10	4
<i>4</i>	F	55	62	1,58	24,84	13
<i>5</i>	F	60	64	1,69	22,41	7
<i>9</i>	F	42	79	1,82	23,85	6
<i>10</i>	F	38	65,5	1,67	23,49	6
<i>11</i>	F	52	50	1,69	17,51	9
<i>12</i>	M	47	82	1,67	29,40	17
<i>13</i>	F	42	54	1,69	18,91	5
<i>14</i>	F	52	60	1,62	22,86	14
<i>15</i>	F	44	66	1,65	24,24	2
<i>16</i>	M	59	108	1,85	31,56	35
<i>18</i>	F	62	62	1,72	20,96	1
<i>21</i>	F	45	60	1,73	20,05	2
<i>22</i>	F	42	61	1,7	21,11	10
<i>24</i>	F	46	50	1,62	19,05	6
<i>26</i>	M	43	62	1,72	20,96	8
<i>30</i>	F	53	50	1,6	19,53	2
<i>31</i>	F	57	57	1,71	19,49	19
<i>33</i>	M	42	74	1,69	25,91	16
<i>34</i>	F	45	58,5	1,59	23,14	7
<i>38</i>	F	35	70	1,65	25,71	6
<i>39</i>	F	48	53	1,64	19,71	16
<i>40</i>	M	36	77	1,79	24,03	1
<i>41</i>	F	33	52,5	1,63	19,76	14
<i>43</i>	F	58	59	1,72	19,94	7
<i>46</i>	F	45	58	1,76	18,72	1
<i>48</i>	M	43	64	1,78	20,20	1
<i>49</i>	F	53	75	1,75	24,49	7
<i>Moyenne</i>		<i>47</i>	<i>64,22</i>	<i>1,69</i>	<i>22,35</i>	<i>8,43</i>
<i>Ecart-type</i>		<i>9</i>	<i>12,60</i>	<i>0,07</i>	<i>3,33</i>	<i>7,29</i>

Annexe 12. Caractéristiques des participants du Groupe électrohypersensible ou EHS (n=10), Phase 2 ; Abréviations : IMC : indice de masse corporelle, $IMC = \text{Poids} / (\text{Taille})^2$; *déclaré selon le questionnaire

	<i>Num</i>	<i>Genre</i>	<i>Age</i>	<i>IMC</i>	<i>Durée EHS (années)*</i>
Groupe électrohypersensible (EHS), phase 2	1	M	43	21,10	2,4
	2	M	47	28,70	3
	3	F	38	22,50	8,3
	4	F	35	24,60	8,3
	5	F	45	18,70	2,6
	6	F	57	20,20	21,3
	7	F	62	20,90	2,6
	8	F	63	22,20	4,3
	9	F	46	19,80	8
	10	F	42	26,90	8,3
	Moyenne		48	22,56	6,91
	Ecart-type		10	3,23	5,71

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Adey WR. 1993. Biological effects of electromagnetic fields: Biophysics of Electromagnetic Fields. *J. Cell. Biochem.* 51:410–416.
- Ahlbom A, Day N, Feychting M, Roman E, Skinner J, Dockerty J, Linet M, McBride M, Michaelis J, Olsen JH, Tynes T, Verkasalo PK. 2000. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br. J. Cancer* 83:692–698.
- Anderson V, Joyner KH. 1995. Specific absorption rate levels measured in a phantom head exposed to radio frequency transmissions from analog hand-held mobile phones. *Bioelectromagnetics* 16:60–69.
- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. 1996. *Eur. Heart J.* 17:354–381.
- ANSES. 2013. Radiofréquences et santé Mise à jour de l'expertise Avis de l'Anses Rapport d'expertise collective. <https://www.anses.fr/fr/system/files/AP2011sa0150Ra.pdf>.
- Aserinsky E, Kleitman N. 1955. Two types of ocular motility occurring in sleep. *J. Appl. Physiol.* 8:1–10.
- Augner C, Gnambts T, Winker R, Barth A. 2012. Acute effects of electromagnetic fields emitted by GSM mobile phones on subjective well-being and physiological reactions: A meta-analysis. *Sci. Total Environ.* 424:11–15.
- Augner C, Hacker GW. 2009. Are people living next to mobile phone base stations more strained? Relationship of health concerns, self-estimated distance to base station, and psychological parameters. *Indian J. Occup. Environ. Med.* 13:141–145.
- Bach DR, Flandin G, Friston KJ, Dolan RJ. 2009. Time-series analysis for rapid event-related skin conductance responses. *J. Neurosci. Methods* 184:224–234.
- Bach DR, Friston KJ, Dolan RJ. 2010. Analytic measures for quantification of arousal from spontaneous skin conductance fluctuations. *Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol.* 76:52–55.
- Baliatsas C, van Kamp I, Hooiveld M, Yzermans J, Lebre E. 2014. Comparing non-specific physical symptoms in environmentally sensitive patients: prevalence, duration, functional status and illness behavior. *J. Psychosom. Res.* 76:405–413.
- Baliatsas C, Van Kamp I, Lebre E, Rubin G. 2012. Idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF): A systematic review of identifying criteria. *BMC Public Health* 12:643.
- Bamiou D-E, Ceranic B, Cox R, Watt H, Chadwick P, Luxon LM. 2008. Mobile telephone use effects on peripheral audiovestibular function: A case-control study. *Bioelectromagnetics* 29:108–117.
- 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* 30:251–271.
- Benedek M, Kaernbach C. 2010. A continuous measure of phasic electrodermal activity. *J. Neurosci. Methods* 190:80–91.
- Bergdahl J. 1995. Psychologic aspects of patients with symptoms presumed to be caused by electricity or visual display units. *Acta Odontol. Scand.* 53:304–310.
- Berg M, Lonne-Rahm SB, Fischer T. 1998. Patients with visual display unit-related facial symptoms are stingers. *Acta Derm. Venereol.* 78:44–45.
- Bergqvist U., Vogel E. 1997. Possible health implication of subjective symptoms and electromagnetic fields. A report by a European group of experts for the European Commission, DG V. Solna (Sweden): National Institute for Working Life; 1997.

- Bessou P. 1978. *Le Système nerveux*. Villeurbanne: SIMEP-éditions.
- Billman GE. 2009. Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 297:H1171–1193.
- Blettner M, Schlehofer B, Breckenkamp J, Kowall B, Schmiedel S, Reis U, Potthoff P, Schüz J, Berg-Beckhoff G. 2009. Mobile phone base stations and adverse health effects: phase 1 of a population-based, cross-sectional study in Germany. *Occup. Environ. Med.* 66:118–123.
- Boucsein W. 2012. *Electrodermal Activity*. Boston, MA: Springer US. <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-1126-0>.
- Boucsein W, Fowles DC, Grimnes S, Ben-Shakhar G, Roth WT, Dawson ME, Filion DL, Society for Psychophysiological Research Ad Hoc Committee on Electrodermal Measures. 2012. Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology* 49:1017–1034.
- Boucsein W, Fowles DC, Grimnes S, Ben-Shakhar G, Roth WT, Dawson ME, Filion DL, Society for Psychophysiological Research Ad Hoc Committee on Electrodermal Measures. 2012. Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology* 49:1017–1034.
- Brand S, Heller P, Bircher AJ, Braun-Fahrlander C, Huss A, Niederer M, Schwarzenbach S, Waeber R, Wegmann L, Kuechenhoff J. 2009. Patients with environment-related disorders: comprehensive results of interdisciplinary diagnostics. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 212:157–171.
- Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, Ford I. 2005. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 9:41–50.
- Carpenter GH, Proctor GB, Anderson LC, Zhang XS, Garrett JR. 2000. Immunoglobulin A secretion into saliva during dual sympathetic and parasympathetic nerve stimulation of rat submandibular glands. *Exp. Physiol.* 85:281–286.
- Carpenter GH, Proctor GB, Ebersole LE, Garrett JR. 2004. Secretion of IgA by rat parotid and submandibular cells in response to autonomic stimulation in vitro. *Int. Immunopharmacol.* 4:1005–1014.
- Cerutti S, Bianchi A, Baselli G, Civardi S, Guzzetti S, Malliani A, Pagani A, Pagani M. 1989. Compressed spectral arrays for the analysis of 24-hr heart rate variability signal: enhancement of parameters and data reduction. *Comput. Biomed. Res. Int. J.* 22:424–441.
- Chance WT, Grossman CJ, Newrock R, Bovin G, Yerian S, Schmitt G, Mendenhall C. 1995. Effects of electromagnetic fields and gender on neurotransmitters and amino acids in rats. *Physiol. Behav.* 58:743–748.
- Chou CK, McDougall JA, Chan KW, Luk KH. 1991. Heating patterns of microwave applicators in inhomogeneous arm and thigh phantoms. *Med. Phys.* 18:1164–1170.
- Claustrat B. 2009. *Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil Médecine du sommeil*.
- Claustrat B, Brun J, Garry P, Roussel B, Sassolas G. 1986. A once-repeated study of nocturnal plasma melatonin patterns and sleep recordings in six normal young men. *J. Pineal Res.* 3:301–310.
- Critchley HD. 2002. Book Review: *Electrodermal Responses: What Happens in the Brain*. *The Neuroscientist* 8:132–142.
- Dahmen N, Ghezal-Ahmadi D, Engel A. 2009a. Blood laboratory findings in patients suffering from self-perceived electromagnetic hypersensitivity (EHS). *Bioelectromagnetics* 30:299–306.

- Dahmen N, Ghezal-Ahmadi D, Engel A. 2009b. Blood laboratory findings in patients suffering from self-perceived electromagnetic hypersensitivity (EHS). *Bioelectromagnetics* 30:299–306.
- D’Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. 2004. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J. Periodontal Res.* 39:236–241.
- Danker-Hopfe H, Dorn H, Bolz T, Peter A, Hansen M-L, Eggert T, Sauter C. 2016. Effects of mobile phone exposure (GSM 900 and WCDMA/UMTS) on polysomnography based sleep quality: An intra- and inter-individual perspective. *Environ. Res.* 145:50–60.
- Eltiti S, Wallace D, Ridgewell A, Zougkou K, Russo R, Sepulveda F, Fox E. 2009. Short-term exposure to mobile phone base station signals does not affect cognitive functioning or physiological measures in individuals who report sensitivity to electromagnetic fields and controls. *Bioelectromagnetics* 30:556–563.
- Eltiti S, Wallace D, Ridgewell A, Zougkou K, Russo R, Sepulveda F, Mirshekar-Syahkal D, Rasor P, Deeble R, Fox E. 2007a. Does short-term exposure to mobile phone base station signals increase symptoms in individuals who report sensitivity to electromagnetic fields? A double-blind randomized provocation study. *Environ. Health Perspect.* 115:1603–1608.
- Eltiti S, Wallace D, Zougkou K, Russo R, Joseph S, Rasor P, Fox E. 2007b. Development and evaluation of the electromagnetic hypersensitivity questionnaire. *Bioelectromagnetics* 28:137–151.
- Esen F, Esen H. 2006. Effect of electromagnetic fields emitted by cellular phones on the latency of evoked electrodermal activity. *Int. J. Neurosci.* 116:321–329.
- Fisher LE, Winkel MH. 1979. Time of Quarter Effect: An Uncontrolled Variable in Electrodermal Research. *Psychophysiology* 16:158–163.
- Forgács Z, Thuróczy G, Paksy K, Szabó LD. 1998. Effect of sinusoidal 50 Hz magnetic field on the testosterone production of mouse primary Leydig cell culture. *Bioelectromagnetics* 19:429–431.
- Frick U, Kharraz A, Hauser S, Wiegand R, Rehm J, Kovatsits U von, Eichhammer P. 2005. Comparison perception of singular transcranial magnetic stimuli by subjectively electrosensitive subjects and general population controls. *Bioelectromagnetics* 26:287–298.
- Frick U, Rehm J, Eichhammer P. 2002. Risk perception, somatization, and self report of complaints related to electromagnetic fields--a randomized survey study. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 205:353–360.
- Gabriel C. 2005. Dielectric properties of biological tissue: Variation with age. *Bioelectromagnetics* 26:S12–S18.
- Ghezal-Ahmadi D, Engel A, Weidemann J, Budnik LT, Baur X, Frick U, Hauser S, Dahmen N. 2010. Heavy metal exposure in patients suffering from electromagnetic hypersensitivity. *Sci. Total Environ.* 408:774–778.
- Gómez-Laguna J, Gutiérrez A, Pallarés FJ, Salguero FJ, Cerón JJ, Carrasco L. 2010. Haptoglobin and C-reactive protein as biomarkers in the serum, saliva and meat juice of pigs experimentally infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Vet. J. Lond. Engl.* 1997 185:83–87.
- Greenland S, Sheppard AR, Kaune WT, Poole C, Kelsh MA. 2000. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. Childhood Leukemia-EMF Study Group. *Epidemiol. Camb. Mass* 11:624–634.
- Hackman RM, Graves HB. 1981. Corticosterone levels in mice exposed to high-intensity electric fields. *Behav. Neural Biol.* 32:201–213.

- Hagström M, Auranen J, Ekman R. 2013. Electromagnetic hypersensitive Finns: Symptoms, perceived sources and treatments, a questionnaire study. *Pathophysiol. Off. J. Int. Soc. Pathophysiol.* 20:117–122.
- Hardeland R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. 2006. Melatonin. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 38:313–316.
- Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H. 2003. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosom. Med.* 65:528–533.
- Hentschel U, Schubö W, von Zerssen D. 1976. [Attempts at a nosological classification with two standardized psychiatric rating scales (author's transl)]. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 221:283–301.
- Herman JP, Cullinan WE. 1997. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci.* 20:78–84.
- Hietanen M, Hämäläinen A-M, Husman T. 2002. Hypersensitivity symptoms associated with exposure to cellular telephones: no causal link. *Bioelectromagnetics* 23:264–270.
- Hillert L, Berglind N, Arnetz BB, Bellander T. 2002. Prevalence of self-reported hypersensitivity to electric or magnetic fields in a population-based questionnaire survey. *Scand. J. Work. Environ. Health* 28:33–41.
- Hillert L, Flato S, Georgellis A, Arnetz BB, Kolmodin-Hedman B. 2001. Environmental illness: fatigue and cholinesterase activity in patients reporting hypersensitivity to electricity. *Environ. Res.* 85:200–206.
- Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. 2003. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflamm. Res. Off. J. Eur. Histamine Res. Soc. AI* 52:313–321.
- I**nternational Agency for Research on Cancer, Weltgesundheitsorganisation, International Agency for Research on Cancer eds. 2013. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 102, Non-ionizing radiation: part 2 ; radiofrequency electromagnetic fields. Lyon: International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 102.
- INTERPHONE Study Group. 2010. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *Int. J. Epidemiol.* 39:675–694.
- INTERPHONE Study Group. 2011. Acoustic neuroma risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *Cancer Epidemiol.* 35:453–464.
- J**ohansson A, Nordin S, Heiden M, Sandström M. 2010. Symptoms, personality traits, and stress in people with mobile phone-related symptoms and electromagnetic hypersensitivity. *J. Psychosom. Res.* 68:37–45.
- K**ane Yee. 1966. Numerical solution of initial boundary value problems involving maxwell's equations in isotropic media. *IEEE Trans. Antennas Propag.* 14:302–307.
- Karasek M, Woldanska-Okonska M. 2004. Electromagnetic fields and human endocrine system. *ScientificWorldJournal* 4 Suppl 2:23–28.
- Karasek M, Woldanska-Okonska M, Czernicki J, Zylinska K, Swietoslowski J. 1998. Chronic exposure to 2.9 mT, 40 Hz magnetic field reduces melatonin concentrations in humans. *J. Pineal Res.* 25:240–244.
- Kato Y, Johansson O. 2012a. Reported functional impairments of electrohypersensitive Japanese: A questionnaire survey. *Pathophysiol. Off. J. Int. Soc. Pathophysiol.* 19:95–100.
- Kaul G. 2009. Was verursacht "elektromagnetische Hypersensibilität"? individuelle Wahrnehmung oder reaktiv ausgelöste Empfindlichkeit auf elektromagnetische Felder ;

- Forschung Projekt F 5212. Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin.
- Khan MM. 2008. Adverse effects of excessive mobile phone use. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 21:289–293.
- Kingwell BA, Thompson JM, Kaye DM, McPherson GA, Jennings GL, Esler MD. 1994. Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation* 90:234–240.
- Kirschbaum C, Hellhammer DH. 1989. Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology* 22:150–169.
- Kirschbaum C, Hellhammer DH. 1994. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* 19:313–333.
- Kjellqvist A, Palmquist E, Nordin S. 2016. Psychological symptoms and health-related quality of life in idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields. *J. Psychosom. Res.* 84:8–12.
- Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. 2005. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann. Noninvasive Electrocardiol. Off. J. Int. Soc. Holter Noninvasive Electrocardiol. Inc* 10:88–101.
- Knave BG, Wibom RI, Voss M, Hedström LD, Bergqvist UO. 1985. Work with video display terminals among office employees. I. Subjective symptoms and discomfort. *Scand. J. Work. Environ. Health* 11:457–466.
- Knave B, Paulsson H, Floderus B, Grönkvist L, Häggström T, Jungeteg G, Nilsson H, Voss M, Wennberg A. 1991. Incidence of work-related disorders and absenteeism as tools in the implementation of work environment improvements: the Sweden Post strategy. *Ergonomics* 34:841–848.
- Kurokawa Y, Nitta H, Imai H, Kabuto M. 2003. Acute exposure to 50 Hz magnetic fields with harmonics and transient components: lack of effects on nighttime hormonal secretion in men. *Bioelectromagnetics* 24:12–20.
- Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. 2008. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 51:1725–1733.
- Lamech F. 2014. Self-reporting of symptom development from exposure to radiofrequency fields of wireless smart meters in victoria, australia: a case series. *Altern. Ther. Health Med.* 20:28–39.
- Landgrebe M, Frick U, Hauser S, Langguth B, Rosner R, Hajak G, Eichhammer P. 2008. Cognitive and neurobiological alterations in electromagnetic hypersensitive patients: results of a case-control study. *Psychol. Med.* 38:1781–1791.
- Lavie P. 1997. Melatonin: role in gating nocturnal rise in sleep propensity. *J. Biol. Rhythms* 12:657–665.
- Leitgeb N, Schröttner J. 2003. Electrosensibility and electromagnetic hypersensitivity. *Bioelectromagnetics* 24:387–394.
- Leitgeb N, Schroettner J. 2002. Electric current perception study challenges electric safety limits. *J. Med. Eng. Technol.* 26:168–172.
- Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. 1958. ISOLATION OF MELATONIN, THE PINEAL GLAND FACTOR THAT LIGHTENS MELANOCYTES ¹. *J. Am. Chem. Soc.* 80:2587–2587.
- Levallois P, Neutra R, Lee G, Hristova L. 2002. Study of self-reported hypersensitivity to electromagnetic fields in California. *Environ. Health Perspect.* 110 Suppl 4:619–623.
- Lhee HY, Kim H, Joo KJ, Jung SS, Lee KB. 2006. The Clinical Significance of Serum and Urinary Neopterin Levels in Several Renal Diseases. *J. Korean Med. Sci.* 21:678–682.

- Lindén V, Rolfsen S. 1981. Video computer terminals and occupational dermatitis. *Scand. J. Work. Environ. Health* 7:62–64.
- Li T-L, Gleeson M. 2004. The effect of single and repeated bouts of prolonged cycling and circadian variation on saliva flow rate, immunoglobulin A and alpha-amylase responses. *J. Sports Sci.* 22:1015–1024.
- Lonne-Rahm S, Andersson B, Melin L, Schultzberg M, Arnetz B, Berg M. 2000. Provocation with stress and electricity of patients with “sensitivity to electricity.” *J. Occup. Environ. Med. Am. Coll. Occup. Environ. Med.* 42:512–516.
- Lowden A, Akerstedt T, Ingre M, Wiholm C, Hillert L, Kuster N, Nilsson JP, Arnetz B. 2011. Sleep after mobile phone exposure in subjects with mobile phone-related symptoms. *Bioelectromagnetics* 32:4–14.
- De Luca C, Thai JCS, Raskovic D, Cesareo E, Caccamo D, Trukhanov A, Korkina L. 2014. Metabolic and genetic screening of electromagnetic hypersensitive subjects as a feasible tool for diagnostics and intervention. *Mediators Inflamm.* 2014:924184.
- Lyskov E, Sandström M, Hansson Mild K. 2001a. Neurophysiological study of patients with perceived “electrical hypersensitivity.” *Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol.* 42:233–241.
- Lyskov E, Sandström M, Mild KH. 2001b. Provocation study of persons with perceived electrical hypersensitivity and controls using magnetic field exposure and recording of electrophysiological characteristics. *Bioelectromagnetics* 22:457–462.
- Mahlberg R, Tilmann A, Salewski L, Kunz D. 2006. Normative data on the daily profile of urinary 6-sulfatoxymelatonin in healthy subjects between the ages of 20 and 84. *Psychoneuroendocrinology* 31:634–641.
- Malek F, Rani KA, Rahim HA, Omar MH. 2015. Effect of Short-Term Mobile Phone Base Station Exposure on Cognitive Performance, Body Temperature, Heart Rate and Blood Pressure of Malaysians. *Sci. Rep.* 5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4541152/>.
- Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. 1989. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur. Heart J.* 10:1060–1074.
- Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. 1991. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 84:482–492.
- Massin MM, Derkenne B, von Bernuth G. 1999. Correlations between indices of heart rate variability in healthy children and children with congenital heart disease. *Cardiology* 91:109–113.
- Meg Tseng M-C, Lin Y-P, Cheng T-J. 2011. Prevalence and psychiatric comorbidity of self-reported electromagnetic field sensitivity in Taiwan: A population-based study. *J. Formos. Med. Assoc.* 110:634–641.
- Mild KH, Repacholi M, van Deventer E, Ravazzani P. 2006. Electromagnetic hypersensitivity, in: proceedings of the International Workshop on EMF Hypersensitivity, Prague, Czech Republic, October 25–27, 2004, World Health Organization, 2006.
- Møllerlækken OJ, Moen BE, Baste V, Magerøy N, Oftedal G, Neto E, Erslund L, Bjørge L, Torjesen PA, Mild KH. 2012. No effects of MRI scan on male reproduction hormones. *Reprod. Toxicol. Elmsford N* 34:133–139.
- Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. 1994. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 90:1826–1831.
- 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.* 24:274–278.

- Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. 2002. Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr. Drug Metab.* 3:175–187.
- Nam KC, Kwon MK, Kim DW. 2011. Effects of posture and acute sleep deprivation on heart rate variability. *Yonsei Med. J.* 52:569–573.
- Nam KC, Lee JH, Noh HW, Cha EJ, Kim NH, Kim DW. 2009. Hypersensitivity to RF fields emitted from CDMA cellular phones: a provocation study. *Bioelectromagnetics* 30:641–650.
- Nater UM, Rohleder N. 2009. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology* 34:486–496.
- Nater UM, Rohleder N, Gaab J, Berger S, Jud A, Kirschbaum C, Ehlert U. 2005. Human salivary alpha-amylase reactivity in a psychosocial stress paradigm. *Int. J. Psychophysiol.* 55:333–342.
- Nater UM, Rohleder N, Schlotz W, Ehlert U, Kirschbaum C. 2007. Determinants of the diurnal course of salivary alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology* 32:392–401.
- National Sleep Foundation. 2005. 2005 Sleep in America Poll. https://sleepfoundation.org/sites/default/files/2005_summary_of_findings.pdf.
- Nieto-Hernandez R, Rubin GJ, Cleare AJ, Weinman JA, Wessely S. 2008. Can evidence change belief? Reported mobile phone sensitivity following individual feedback of an inability to discriminate active from sham signals. *J. Psychosom. Res.* 65:453–460.
- Nilsen A. 1982a. Facial rash in visual display unit operators. *Contact Dermatitis* 8:25–28.
- Nordin S, Neely G, Olsson D, Sandström M. 2014. Odor and noise intolerance in persons with self-reported electromagnetic hypersensitivity. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 11:8794–8805.
- Oftedal G, Vistnes AI, Rygge K. 1995. Skin symptoms after the reduction of electric fields from visual display units. *Scand. J. Work. Environ. Health* 21:335–344.
- Otsuki T, Sakaguchi H, Hatayama T, Takata A, Hyodoh F, Tsujita S, Ueki A, Morimoto K. 2004. Secretory IgA in saliva and academic stress. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 17:45–48.
- Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell’Orto S, Piccaluga E. 1986. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ. Res.* 59:178–193.
- Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Sandrone G, Rimoldi O, Malfatto G, Cerutti S, Malliani A. 1984. Power spectral density of heart rate variability as an index of sympatho-vagal interaction in normal and hypertensive subjects. *J. Hypertens. Suppl. Off. J. Int. Soc. Hypertens.* 2:S383–385.
- Papageorgiou CC, Nanou ED, Tsiafakis VG, Capsalis CN, Rabavilas AD. 2004. Gender related differences on the EEG during a simulated mobile phone signal. *Neuroreport* 15:2557–2560.
- Quinlan WJ, Petrondas D, Lebda N, Pettit S, Michaelson SM. 1985. Neuroendocrine parameters in the rat exposed to 60-Hz electric fields. *Bioelectromagnetics* 6:381–389.
- Radon K, Parera D, Rose DM, Jung D, Vollrath L. 2001. No effects of pulsed radio frequency electromagnetic fields on melatonin, cortisol, and selected markers of the immune system in man. *Bioelectromagnetics* 22:280–287.
- Rajaratnam SMW, Middleton B, Stone BM, Arendt J, Dijk D-J. 2004. Melatonin advances the circadian timing of EEG sleep and directly facilitates sleep without altering its duration in extended sleep opportunities in humans. *J. Physiol.* 561:339–351.

- Real WJ, Pan Y, Fenyves EJ, Sujisawa I, Suyama H, Samadi N, Ross GH. 1991. Electromagnetic Field Sensitivity. *J. Bioelectr.* 10:241–256.
- Reiter RJ, Reiter MN, Hattori A, Yaga K, Herbert DC, Barlow-Walden L. 1994. The pineal melatonin rhythm and its regulation by light in a subterranean rodent, the valley pocket gopher (*Thomomys bottae*). *J. Pineal Res.* 16:145–153.
- Rohleder N, Nater UM. 2009. Determinants of salivary alpha-amylase in humans and methodological considerations. *Psychoneuroendocrinology* 34:469–485.
- Röösli M. 2008. Radiofrequency electromagnetic field exposure and non-specific symptoms of ill health: a systematic review. *Environ. Res.* 107:277–287.
- Röösli M, Moser M, Baldinini Y, Meier M, Braun-Fahländer C. 2004a. Symptoms of ill health ascribed to electromagnetic field exposure--a questionnaire survey. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 207:141–150.
- La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. 1998. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet Lond. Engl.* 351:478–484.
- Rubin GJ, Cleare AJ, Wessely S. 2008. Psychological factors associated with self-reported sensitivity to mobile phones. *J. Psychosom. Res.* 64:1–9; discussion 11–12.
- Rubin GJ, Hahn G, Everitt BS, Cleare AJ, Wessely S. 2006. Are some people sensitive to mobile phone signals? Within participants double blind randomised provocation study. *BMJ* 332:886–891.
- Rubin GJ, 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* 32:593–609.
- Rubin GJ, Das Munshi J, Wessely S. 2005. Electromagnetic hypersensitivity: a systematic review of provocation studies. *Psychosom. Med.* 67:224–232.
- Russell MW, Lue C, van den Wall Bake AW, Moldoveanu Z, Mestecky J. 1992. Molecular heterogeneity of human IgA antibodies during an immune response. *Clin. Exp. Immunol.* 87:1–6.
- Sandström M, Lyskov E, Berglund A, Medvedev S, Mild KH. 1997. Neurophysiological effects of flickering light in patients with perceived electrical hypersensitivity. *J. Occup. Environ. Med. Am. Coll. Occup. Environ. Med.* 39:15–22.
- Sandström M, Lyskov E, Hörnsten R, Hansson Mild K, Wiklund U, Rask P, Klucharev V, Stenberg B, Bjerle P. 2003. Holter ECG monitoring in patients with perceived electrical hypersensitivity. *Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol.* 49:227–235.
- Santini R, Santini P, Danze JM, Le Ruz P, Seigne M. 2002. [Investigation on the health of people living near mobile telephone relay stations: I/Incidence according to distance and sex]. *Pathol. Biol. (Paris)* 50:369–373.
- Santini R, Santini P, Danze JM, Le Ruz P, Seigne M. 2003. [Symptoms experienced by people in vicinity of base stations: II/ Incidences of age, duration of exposure, location of subjects in relation to the antennas and other electromagnetic factors]. *Pathol. Biol. (Paris)* 51:412–415.
- Schmid MR, Loughran SP, Regel SJ, Murbach M, Bratic Grunauer A, Rusterholz T, Bersagliere A, Kuster N, Achermann P. 2012. Sleep EEG alterations: effects of different pulse-modulated radio frequency electromagnetic fields. *J. Sleep Res.* 21:50–58.
- Schooneveld, van Bijnen, van Zuilen. 2008. Electromagnetic field reduction restores health of electro-sensitive people.
http://www.hugoschooneveld.nl/pdf_bestanden/pdf_overige_publicaties/electromagnetic_field_reduction_restores_health_of_electrosensitive_people.pdf.

- Schreier N, Huss A, Rössli M. 2006. The prevalence of symptoms attributed to electromagnetic field exposure: a cross-sectional representative survey in Switzerland. *Soz.-Präventivmedizin* 51:202–209.
- Seitz H, Stinner D, Eikmann T, Herr C, Rössli M. 2005. Electromagnetic hypersensitivity (EHS) and subjective health complaints associated with electromagnetic fields of mobile phone communication--a literature review published between 2000 and 2004. *Sci. Total Environ.* 349:45–55.
- Selmaoui B, Lambrozo J, Touitou Y. 1996. Magnetic fields and pineal function in humans: evaluation of nocturnal acute exposure to extremely low frequency magnetic fields on serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin circadian rhythms. *Life Sci.* 58:1539–1549.
- Selmaoui B, Lambrozo J, Touitou Y. 1997. Endocrine functions in young men exposed for one night to a 50-Hz magnetic field. A circadian study of pituitary, thyroid and adrenocortical hormones. *Life Sci.* 61:473–486.
- Selmaoui B, Touitou Y. 2003. Reproducibility of the circadian rhythms of serum cortisol and melatonin in healthy subjects: a study of three different 24-h cycles over six weeks. *Life Sci.* 73:3339–3349.
- Shirasaki S, Fujii H, Takahashi M, Sato T, Ebina M, Noto Y, Hirota K. 2007. Correlation between salivary alpha-amylase activity and pain scale in patients with chronic pain. *Reg. Anesth. Pain Med.* 32:120–123.
- Shochat T, Haimov I, Lavie P. 1998. Melatonin--the key to the gate of sleep. *Ann. Med.* 30:109–114.
- Smith CW. 1997. Nursing the electrically-sensitive patient. *Complement. Ther. Nurs. Midwifery* 3:111–116.
- Stenberg B, Eriksson N, Mild KH, Höög J, Sandström M, Sundell J, Wall S. 1995. Facial skin symptoms in visual display terminal (VDT) workers. A case-referent study of personal, psychosocial, building- and VDT-related risk indicators. *Int. J. Epidemiol.* 24:796–803.
- Szyjkowska A, Bortkiewicz A, Szymczak W, Makowiec-Dabrowska T. 2005. [Subjective symptoms related to mobile phone use--a pilot study]. *Pol. Merkur. Lek. Organ Pol. Tow. Lek.* 19:529–532.
- Tan D-X, Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Tamura H, Reiter RJ. 2007. Melatonin as a naturally occurring co-substrate of quinone reductase-2, the putative MT3 melatonin membrane receptor: hypothesis and significance. *J. Pineal Res.* 43:317–320.
- Tarvainen MP, Niskanen J-P, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. 2014. Kubios HRV--heart rate variability analysis software. *Comput. Methods Programs Biomed.* 113:210–220.
- TASKER JG, HERMAN JP. 2011. Mechanisms of rapid glucocorticoid feedback inhibition of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Stress Amst. Neth.* 14:398–406.
- Touitou Y, Selmaoui B. 2012. The effects of extremely low-frequency magnetic fields on melatonin and cortisol, two marker rhythms of the circadian system. *Dialogues Clin. Neurosci.* 14:381–399.
- Tsujita S, Morimoto K. 1999. Secretory IgA in saliva can be a useful stress marker. *Environ. Health Prev. Med.* 4:1–8.
- Tumilasci OR, Cersósimo MG, Belforte JE, Micheli FE, Benarroch EE, Pazo JH. 2006. Quantitative study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 21:660–667.
- Valberg PA, Kavet R, Rafferty CN. 1997. Can low-level 50/60 Hz electric and magnetic fields cause biological effects? *Radiat. Res.* 148:2–21.

- Viel J-F, Cardis E, Moissonnier M, de Seze R, Hours M. 2009. Radiofrequency exposure in the French general population: Band, time, location and activity variability. *Environ. Int.* 35:1150–1154.
- W**ang T, Hawkins L, Rea W. 1994. Effects of ELF magnetic fields on patients with chemical sensitivities. COST 244: Biomedical effects of electromagnetic fields, September 27-29; Graz, Austria. 123-132.
- Weeks SR, McAuliffe CL, Durussel D, Pasquina PF. 2010. Physiological and psychological fatigue in extreme conditions: the military example. *PM R* 2:438–441.
- Wertheimer N, Leeper E. 1979. Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am. J. Epidemiol.* 109:273–284.
- Wilén J, Johansson A, Kalezic N, Lyskov E, Sandström M. 2006. Psychophysiological tests and provocation of subjects with mobile phone related symptoms. *Bioelectromagnetics* 27:204–214.
- Wittwer A, Krummenacher P, La Marca R, Ehlert U, Folkers G. 2016. Salivary Alpha-Amylase Correlates with Subjective Heat Pain Perception. *Pain Med.* Malden Mass 17:1131–1136.
- Woldanska-Okonska M, Karasek M, Czernicki J. 2004. The influence of chronic exposure to low frequency pulsating magnetic fields on concentrations of FSH, LH, prolactin, testosterone and estradiol in men with back pain. *Neuro Endocrinol. Lett.* 25:201–206.
- Wood AW, Loughran SP, Stough C. 2006. Does evening exposure to mobile phone radiation affect subsequent melatonin production? *Int. J. Radiat. Biol.* 82:69–76.
- World Health Organization. 1996. Report of multiple chemical sensitivities (MCS) workshop.
- Wüst S, Wolf J, Hellhammer DH, Federenko I, Schommer N, Kirschbaum C. 2000. The cortisol awakening response - normal values and confounds. *Noise Health* 2:79–88.

INDEX DES SITES INTERNET

- <http://www.etsi.org/index.php/technologies-clusters/technologies/dect>
- www.gsma.com
- http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/217/Chapitre_12.html
- www.salimetrics.com
- www.studentcolsult.com