

Résumé et évaluation des études sélectionnées

De février à avril 2016, 100 nouvelles publications ont été identifiées et onze d'entre elles ont été discutées de manière approfondie par le groupe d'experts BERENIS. Parmi ces onze publications, quatre, considérées comme particulièrement significatives, ont été sélectionnées aux fins de l'évaluation ; elles sont résumées ci-après. S'y ajoute la discussion d'une étude dont les premiers résultats partiels ont été publiés en mai et juin 2016 (Wyde *et al.* 2016).

1) Études animales et études cellulaires expérimentales

Rayonnement de la téléphonie mobile et risque de cancer chez le rat – premiers résultats partiels d'une vaste étude animale effectuée aux États-Unis (Wyde et al. 2016)

Les premiers résultats partiels de la plus vaste étude réalisée à ce jour sur la question de savoir si le rayonnement de la téléphonie mobile augmentait le risque de cancer chez le rat et la souris ont été publiés en mai et juin 2016. L'étude a été effectuée aux États-Unis, dans le cadre du *National Toxicology Program* (NTP), à la demande de la *Food and Drug Administration* (FDA). Les résultats publiés concernent exclusivement l'apparition de gliomes dans le cerveau et de schwannomes dans le cœur chez le rat. Ces derniers sont significatifs, car les tumeurs du nerf auditif (neurinomes acoustiques), qui ont été mises en relation avec l'utilisation des téléphones portables dans des études épidémiologiques, sont également des schwannomes. La publication des résultats complets est annoncée pour fin 2017. Il s'agit d'un *bioassay*, c'est-à-dire d'une étude portant sur la durée de la vie, effectué selon les directives, sévères, du NTP (pathologie et analyse incluses). Les rats ont été soumis à des signaux GSM et CDMA (900 MHz, valeurs TAS : 0, 1.5, 3 et 6 W/kg). L'exposition discontinue (10 minutes on, 10 minutes off) a été effectuée pendant 18 heures par jour, sept jours sur sept. L'exposition cumulée était donc de neuf heures par tranche de 24 heures. Les animaux pouvaient se déplacer librement et leur corps était ainsi exposé au rayonnement dans son entier. Ceci est en contraste avec diverses études utilisant des expositions de type carrousel, dans lesquelles les animaux avaient été introduits dans des tubes étroits avant d'être soumis à une exposition réelle ou simulée pendant quelques heures par jour ; généralement seuls certains organes avaient été ainsi exposés au rayonnement (p. ex. le cerveau). Les animaux ont été soumis à une exposition réelle ou simulée à vie ; elle avait débuté avant la naissance, dès le 5^e jour après la fécondation. À l'âge de 21 jours, les animaux ont été répartis par groupes de trois au maximum, de même sexe, à l'âge de 35 jour, en cages individuelles. Les intensités de champ ont été adaptées à la croissance des animaux, l'absorption du rayonnement par ces derniers dépendant de leur taille. Pour chaque condition d'exposition (0, 1.5, 3 et 6 W/kg), on a expérimenté avec 90 animaux mâles et 90 animaux femelles.

On a constaté un nombre accru de gliomes malins dans le cerveau chez les rats mâles exposés au rayonnement comparé au groupe de contrôle correspondant. Le nombre de cas était toutefois faible (0 à 3 cas par groupe d'exposition). Cet effet n'a pas été observé chez les animaux femelles. Un nombre accru de cas de schwannome du cœur a également été observé chez les animaux mâles exposés au rayonnement, mais il n'était statistiquement significatif que pour le groupe au niveau d'exposition le plus élevé. Il y avait par contre une tendance statistiquement significative d'augmentation du nombre de schwannomes par rapport à l'accroissement de la dose de rayonnement. Chez les rats femelles, on n'a observé aucune différence entre exposition réelle et exposition de contrôle simulée en ce qui concerne le nombre d'animaux atteints de schwannome. Les auteurs concluent que l'apparition accrue de gliomes et de schwannomes du cœur chez les rats mâles était probablement due à l'exposition au rayonnement, la relation entre exposition et apparition de schwannomes étant plus solide que celle relative aux gliomes.

Selon le BERENIS, cette étude soulève diverses questions. Le nombre d'animaux malades était faible et les effets dus aux CEM s'exerçaient principalement sur les rats mâles, raison pour laquelle on pourrait supposer que les résultats soient dus au hasard. Les différences entre les sexes sont fréquentes dans les études toxicologiques animales¹ et ne remettent pas en soi les résultats en question. Pour évaluer les résultats, il convient de procéder à une comparaison avec des contrôles historiques, même si un contrôle avec des animaux soumis à une exposition simulée est essentiel. Il ressort des contrôles historiques que le taux de tumeurs (gliomes) est de 0 à 8 %. Il en ressort en outre que la probabilité de formation de gliomes malins est dix fois plus élevée chez les animaux mâles que chez les animaux femelles. La différence entre rats mâles et rats femelles en ce qui concerne l'apparition de schwannomes malins du cœur était également observable, mais de façon moins évidente que celle des gliomes. Il est possible que l'incidence de l'apparition spontanée du cancer soit si faible chez les rats femelles que, même dans une étude aussi vaste, sa puissance statistique soit insuffisante.

Le prolongement de la durée de survie des animaux exposés au rayonnement était inattendu. Se pose donc la question de savoir si le risque de développer des tumeurs n'était pas moindre chez les animaux du groupe de contrôle, ceux-ci ayant vécu moins longtemps. Mais dans un tel cas, on devrait s'attendre à observer une apparition accrue d'hyperplasies (stade préliminaire à la tumeur) chez les animaux de contrôle. Cela n'a pas été le cas. D'un point de vue biologique, il est frappant de constater que les effets s'exercent justement sur les cellules gliales (les cellules schwanniques étant des cellules gliales du système nerveux périphérique), qui ont déjà fourni, dans des études épidémiologiques relatives à l'utilisation du téléphone portable, des indices d'un risque accru de tumeur. Les résultats publiés n'ont pas encore reçu l'aval des pairs d'un grand journal scientifique (*peer-review*), mais ils ont été évalués par des experts invités, dont les commentaires ont été publiés en annexe des rapports. L'étude a également été présentée au Congrès BioEM de Gand en juin 2016. La présentation est accessible à tout un chacun² et contient en outre des informations sur les effets thermiques, les durées de survie et les lésions d'ADN.

En résumé, le BERENIS en tire la conclusion suivante : les présentes expériences animales portant sur le rayonnement de la téléphonie mobile et le cancer sont les plus étoffées ayant jamais été réalisées et la qualité scientifique ainsi que la qualité des techniques de laboratoire de l'étude sont exceptionnellement bonnes. C'est pourquoi les expériences sont d'un grand intérêt scientifique et revêtent une certaine importance en matière de politique sanitaire. Dans la plupart des études animales portant sur la durée de la vie, le fait que le rayonnement de la téléphonie mobile augmente le risque de tumeur dans les expériences animales n'avait pas été observé. Avant d'entreprendre une estimation plus précise de l'importance pour la santé humaine, il y a lieu d'attendre les autres résultats (étude sur la souris ainsi que les résultats sur d'éventuelles lésions d'ADN). On notera que l'exposition aux CEM utilisée ne peut être comparée directement aux expositions subies dans l'environnement. La manière choisie d'exposer le corps entier (allant jusqu'à 6 W/kg) conduit en effet à une augmentation de la température centrale des animaux de 1°C. Or, en Suisse, l'exposition du corps entier est limitée à 0.08 W/kg, ce qui n'entraîne pas d'augmentation notable de la température. Lors de l'utilisation des téléphones portables, les valeurs TAS observées près de l'oreille ou sur la main peuvent atteindre 2 W/kg.

¹ Kadekar et al. (2012): Gender differences in chemical carcinogenesis in National Toxicology Program 2-year bioassays. *Toxicol Pathol.* 2012 Dec;40(8):1160-8. <http://tpx.sagepub.com/content/40/8/1160.long>

² https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/research/areas/cellphone/slides_bioem_wyde.pdf

Champs électromagnétiques de haute fréquence et autophagie dans le cerveau de la souris (Kim et al. 2016)

Dans cette étude *in vivo* ont été étudiés les effets exercés par les CEM de haute fréquence (835 MHz, 4 W/kg) sur le cerveau de la souris (C57BL/6 ; âge au début de l'étude : six semaines). Les animaux ont été soumis à une exposition réelle ou simulée pendant cinq heures par jour durant quatre et douze semaines. Les investigations ont ensuite été réalisées au moyen de *microarrays* – de puces génétiques (gen-chips). L'accroissement ou la réduction de l'expression des gènes a été évalué quantitativement au moyen de la PCR (réaction en chaîne par polymérase ; anglais : *polymerase chain reaction*). Dans deux régions du cerveau, l'hippocampe et le striatum, on a observé que les gènes ayant de l'importance dans le processus de l'autophagie³ ont été exprimés plus fortement chez les animaux soumis à une exposition aux CEM de douze semaines que chez les animaux de contrôle soumis à une exposition simulée de même durée. Ces résultats sont fondés sur des analyses de plusieurs gènes de l'autophagie. En outre, des vacuoles, formées lors de l'autophagie, ont été trouvées dans des cellules de ces régions du cerveau, et leur grandeur et leur nombre étaient significativement plus élevés chez les animaux exposés aux CEM. De plus, on a observé une augmentation significative de la formation d'autophagosomes et d'autolysosomes. Ces effets indiquent un renforcement de l'autophagie après exposition subchronique aux CEM, ce qui peut être interprété comme une adaptation au stress et la mise en œuvre de mesures de protection en rapport.

Champs magnétiques de basse fréquence et communication entre neurones du cerveau (Sun et al. 2016)

Il est possible que les effets exercés par les champs magnétiques de basse fréquence soient dus à des interactions avec des éléments de la membrane cellulaire. Les cellules nerveuses se prêtent bien à l'étude des mécanismes de l'influence exercée par les champs électromagnétiques de basse fréquence sur la communication entre cellules nerveuses du cerveau. L'exocytose et l'endocytose jouent un rôle dans ce processus. L'endocytose est un processus cellulaire d'absorption de liquide ou de particules de l'environnement cellulaire. Dans ce processus, la membrane cellulaire crée une cavité vers l'intérieur afin de pouvoir absorber l'agent correspondant. Ce processus régule également la composition de la membrane cellulaire et la répartition des récepteurs. Ces investigations ont été effectuées sur des coupes organotypiques du cerveau provenant d'animaux préalablement soumis à exposition (champ magnétique, 50 Hz, 1 mT, ou animaux de contrôle) au moyen de méthodes électrophysiologiques. Dans ce contexte, on a mesuré les flux de calcium et la capacité membranaire sur la synapse centrale (*calyx of Held*). Chez les animaux exposés aux champs magnétiques, l'endocytose était renforcée. En revanche, l'exocytose (rejet de particules ou de liquide) n'a pas été modifiée. L'exposition aux champs magnétiques de huit à dix jours des souris C57 mâles et femelles a eu pour conséquence des afflux de calcium significativement plus élevés après stimulation électrique. L'exposition aux champs magnétiques a également conduit à une augmentation de la plasticité courte durée régulant la libération des neurotransmetteurs. Selon les auteurs, ces résultats sont dus à une expression accrue des canaux de calcium (sous-types P/Q, N et R) aux extrémités des nerfs (présynapses) et à un flux accru d'ions calcium.

³ Littéralement, autophagie signifie « se manger soi-même » ; ce processus protège la cellule contre les dysfonctionnements en décomposant dans des organelles cellulaires spécialisées des particules cellulaires défectueuses ou même nuisibles, ou des agents infectieux pour réintégrer les éléments au métabolisme cellulaire. Une autophagie trop souvent sollicitée ou défectueuse peut provoquer des maladies.

Influence des champs magnétiques de basse fréquence sur la régulation de la division cellulaire (Martínez et al. 2016)

Dans cette étude *in vitro*, Martínez et al. (2016) ont examiné la relation entre des champs électromagnétiques de basse fréquence et les mécanismes de la multiplication cellulaire en se basant sur des observations antérieures d'une stimulation de la multiplication de certaines cellules cancéreuses consécutive à une exposition au rayonnement. Ils ont utilisé une lignée cellulaire humaine de tumeur cérébrale ; une exposition de trois jours à un champ magnétique de basse fréquence (50 Hz, 100 μ T, 3 heures on/3 heures off) a entraîné une augmentation d'environ 10 % du nombre de cellules. Cela présente une bonne corrélation avec l'observation selon laquelle davantage de cellules se trouvaient dans la phase de duplication de l'ADN et dans la phase de division cellulaire dans la culture exposée pendant un ou deux jours. Par ailleurs les auteurs ont montré que les protéines régulant le cycle cellulaire étaient modifiées après deux heures d'exposition à un champ magnétique et qu'on pouvait déjà observer après quinze minutes une activation temporaire de deux réactions en chaîne centrales de la transmission du signal pour la multiplication cellulaire (p38, MAP-kinase). Bien que l'activation des deux voies de signalisation soit nécessaire à la stimulation de la multiplication cellulaire par un champ magnétique de basse fréquence, curieusement, seule, une des deux voies a réagi au blocage des radicaux libres. Cela suggère que la libération de radicaux libres par la cellule, due à l'exposition, exerce un effet de signal qui se répercute directement sur la division cellulaire par un accroissement de celle-ci. En résumé les auteurs estiment que l'exposition de cellules à des champs magnétiques de basse fréquence pourrait conduire à une activation au moins temporaire d'un grand nombre de chaînes de voies de signalisation. Cela signifierait qu'il faudrait s'attendre à une réponse spécifique de la cellule à la soumission de celle-ci à un champ magnétique, réponse qui pourrait avoir des conséquences diverses selon la présence d'autres facteurs environnementaux ou l'existence de facteurs génétiques. Dès lors, il est très difficile d'estimer, sur la base de ces observations, les influences possibles, significatives d'un point de vue sanitaire, sur les cellules du corps humain. Ces résultats constituent un point de départ intéressant du point de vue mécanistique pour des études ultérieures.

Champs magnétiques de basse fréquence et développement des cellules cérébrales (Ma et al. 2016)

Dans cette étude *in vitro*, Ma et al. (2016) ont étudié l'influence d'un champ magnétique de basse fréquence (50 Hz, 1 mT) sur des cellules souches neuronales de la souris et leur évolution vers des neurones. Les auteurs ont constaté que la soumission à un champ magnétique pendant quatre heures par jour durant un, deux ou trois jours favorisait la multiplication des cellules souches neuronales ainsi que le maintien de leurs caractéristiques spécifiques. Par ailleurs, l'exposition effectuée durant le processus de différenciation induit, aboutissant à des cellules neuronales, a conduit à la formation d'un plus grand nombre de cellules nerveuses. La formation des astrocytes, qui remplissent dans le cerveau des fonctions structurelles et des fonctions liées à l'alimentation, n'a cependant pas été influencée. Les cellules nerveuses soumises à exposition n'ont pas développé davantage de neurites (prolongement du corps cellulaire d'un neurone), mais des neurites plus longs et plus fortement ramifiés. D'un point de vue mécanistique il a été intéressant de noter l'accroissement d'un canal de calcium spécifique de la membrane cellulaire, dont l'absence éliminait tous les effets exercés par un champ magnétique de basse fréquence sur le processus de différenciation. On peut en conclure que les champs magnétiques de basse fréquence exercent une influence sur la concentration cellulaire de calcium, influence qui se répercute sur le développement des cellules nerveuses, et qui pourrait s'exercer sur la capacité de régénération du cerveau. Les auteurs ignorent si cela joue un rôle bénéfique ou délétère, car même de petites modifications intervenant lors du développement embryonnaire peuvent avoir des conséquences gravissimes apparaissant à l'âge adulte. On relèvera

que dans des études antérieures (Chen et al. 2014⁴, cf. BERENIS-Newsletter N° 1) des champs électromagnétiques de haute fréquence avaient exercé une influence en sens contraire sur le développement des cellules nerveuses. Bien qu'à l'heure actuelle la relation causale ne soit pas encore connue, les résultats de ce type d'étude pourraient fournir un début d'explication de l'observation des effets cognitifs et pathologiques exercés par des champs (électro)magnétiques de basse et de haute fréquence.

Personne de contact

Stefan Dongus
Secrétariat BERENIS
Institut tropical et de santé publique suisse (Swiss TPH)
Département Épidémiologie et santé publique
Unité Expositions environnementales et santé
Socinstr. 57, case postale, 4002 Bâle
Tél. : +41 61 284 8111
E-mail : stefan.dongus@unibas.ch

Bibliographie

Kim JH, Huh YH, Kim HR (2016): **Induction of Autophagy in the Striatum and Hypothalamus of Mice after 835 MHz Radiofrequency Exposure.** PLoS One. 2016 Apr 13;11(4):e0153308.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27073885>

Ma Q, Chen C, Deng P, Zhu G, Lin M, Zhang L, Xu S, He M, Lu Y, Duan W, Pi H, Cao Z, Pei L, Li M, Liu C, Zhang Y, Zhong M, Zhou Z, Yu Z (2016): **Extremely Low-Frequency Electromagnetic Fields Promote In Vitro Neuronal Differentiation and Neurite Outgrowth of Embryonic Neural Stem Cells via Up-Regulating TRPC1.** PLoS One. 2016 Mar 7;11(3):e0150923.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26950212>

Martínez MA, Úbeda A, Moreno J, Trillo MÁ (2016): **Power Frequency Magnetic Fields Affect the p38 MAPK-Mediated Regulation of NB69 Cell Proliferation Implication of Free Radicals.** Int J Mol Sci. 2016 Apr 6;17(4).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27058530>

Sun ZC, Ge JL, Guo B, Guo J, Hao M, Wu YC, Lin YA, La T, Yao PT, Mei YA, Feng Y, Xue L (2016): **Extremely Low Frequency Electromagnetic Fields Facilitate Vesicle Endocytosis by Increasing Presynaptic Calcium Channel Expression at a Central Synapse.** Sci Rep. 2016 Feb 18;6:21774.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26887777>

Wyde M, Cesta M, Blystone C, Elmore S, Foster P, Hooth M, Kissling G, Malarkey D, Sills R, Stout M, Walker N, Witt K, Wolfe M, Bucher J (2016): **Report of Partial findings from the National Toxicology Program Carcinogenesis Studies of Cell Phone Radiofrequency Radiation in Hsd: Sprague Dawley® SD rats (Whole Body Exposures).**

<http://biorxiv.org/content/early/2016/05/26/055699> (original version, posted May 26, 2016)

⁴ Chen C, Ma Q, Liu C, Deng P, Zhu G, Zhang L, He M, Lu Y, Duan W, Pei L, Li M, Yu Z, Zhou Z (2014): Exposure to 1800 MHz radiofrequency radiation impairs neurite outgrowth of embryonic neural stem cells. Sci Rep 2014; 4 : 5103. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24869783>

<http://biorxiv.org/content/early/2016/06/23/055699> (updated version, posted June 23, 2016)

Pour de plus amples informations sur le groupe consultatif d'experts en matière de RNI (BERENIS) et pour un aperçu des abréviations utilisées, veuillez consulter les liens suivants :

<http://www.bafu.admin.ch/elektrosmog/13893/15174/16478/index.html?lang=fr>

Abréviations Newsletter BERENIS