

Résumé et évaluation des études sélectionnées

De fin juillet à début novembre 2017, 95 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. Dans la présente édition, une attention particulière est accordée au rôle joué par les cryptochromes en tant que magnétorécepteurs.

1) Études animales et études cellulaires expérimentales

Nouveaux résultats au sujet des cryptochromes en tant que magnétorécepteurs (Muheim et al. 2016 et autres publications sur le thème)

Ces dernières années, de nombreuses études portant sur la détection des champs magnétiques statiques et de basse fréquence par les cryptochromes (CRY) ont été publiées. Le CRY est un photorécepteur, c'est-à-dire une protéine sensible à la lumière bleue et dont les autres fonctions nécessitent la présence de lumière. Il a été découvert pour la première fois dans les plantes dans les années 1990, mais, depuis, de nombreuses publications ont fait état de la présence de protéines de CRY dans les mouches, les rongeurs, les oiseaux et même les mammifères. Dans les bactéries, des enzymes activés par la lumière, participant à la réparation de l'ADN, sont des précurseurs du CRY. Cette fonction n'est plus présente dans les organismes possédant un noyau cellulaire.

Chez les plantes et les animaux, les CRY interviennent dans le rythme circadien. Les drosophiles (mouches du vinaigre) ont la capacité de détecter le champ magnétique terrestre et l'utilisent à des fins d'orientation et de navigation. L'exposition de ces mouches à un champ magnétique alternatif de 3 et de 50 Hz (0,3 et 1 mT) a modifié le rythme circadien ainsi que le comportement locomoteur (voir [Newsletter n° 2, juin 2015](#)). Chez de nombreux animaux, les CRY sont donc responsables de la détection du champ magnétique terrestre alors que leur rôle chez les mammifères est encore en grande partie inconnu. Des scientifiques de l'Université d'Oldenburg ont mis en évidence la présence de protéines de CRY dans la rétine de l'œil d'oiseaux migrateurs (Niessner *et al.* 2016). Il existe de plus en plus de preuves démontrant que le CRY est la molécule sensible au champ magnétique, gérant par conséquent la détection des champs magnétiques et permettant aux oiseaux d'utiliser le champ magnétique terrestre à des fins d'orientation. Ainsi, les protéines de CRY sont des constituants de la boussole magnétique de certains animaux. Ce fait est remarquable en soi, car il montre que, dans l'univers de la biologie, il existe un senseur de champ magnétique même si cela n'est valable à l'heure actuelle que pour le cas d'un champ magnétique statique (champ magnétique terrestre).

Sous certaines conditions, ce « sens magnétique » peut toutefois être perturbé, voire anéanti, par un champ magnétique alternatif. Les perturbations ont été provoquées en partie par des champs de haute fréquence analogues au bruit de fond et en partie par des fréquences efficaces spécifiques (mot-clé « fréquence de Larmor »). Ces interactions conduisent d'une part à une perte d'orientation et d'autre part à une modification du comportement locomoteur.

La recherche actuelle est focalisée sur l'explication du mécanisme moléculaire responsable de la détection et de la perturbation du champ magnétique. Elle se fonde sur des expériences animales et des modèles théoriques. On recherche des propriétés moléculaires réagissant de manière sélective à

un champ magnétique et à son orientation spatiale ainsi que des réactions biochimiques subséquentes renforçant la « stimulation » initiale. L'hypothèse des paires de radicaux est étudiée prioritairement. Elle suppose que la durée de vie et la réactivité chimique de produits intermédiaires de CRY à courte durée de vie sont influencées dans une réaction photochimique par un champ magnétique externe. Les CRY associés à la lumière et aux réactions subséquentes constitueraient ainsi en quelque sorte l'organe pour percevoir les champs magnétiques.

On a récemment montré chez les diamants mandarins qu'il existait des interactions entre la lumière polarisée et la boussole magnétique (la lumière naturelle est polarisée, la polarisation dépendant des conditions météorologiques et de la position du soleil). La capacité d'orientation des oiseaux dans un labyrinthe était fonction de l'orientation relative du plan de polarisation de la lumière par rapport au champ magnétique ; une orientation perpendiculaire au champ magnétique a désorienté les oiseaux. On a ainsi pu montrer pour la première fois que le positionnement réciproque de grandeurs physiques orientées (direction d'oscillation de la lumière et direction du champ magnétique statique) influençait la boussole magnétique et donc la capacité d'orientation des animaux (Muheim *et al.* 2016). L'exposition continue à la lumière renforce la boussole magnétique, ce qui est dû au fait que la fin de la réaction des paires de radicaux est retardée (Kattnig *et al.* 2016).

En plus de l'orientation, d'autres caractéristiques dépendant d'un champ magnétique et transmises par les CRY, comme le comportement locomoteur, un accroissement de l'activité neuronale et les crampes, ont également été décrites, du moins pour les drosophiles. Les crampes ont pu être prévenues par des antiépileptiques (Marley *et al.* 2014). Se pose donc la question de savoir comment s'effectue la transmission du signal vers le cerveau, transmission qui engendre une activité neuronale accrue résultant d'une combinaison de la lumière et du champ magnétique. De tels processus de renforcement du signal sont déjà connus. De nombreuses cascades de signaux de ce type comprennent des protéines G pouvant multiplier le signal par plus d'un million. Les organismes biologiques peuvent ainsi détecter des signaux extrêmement faibles. À la fin d'une telle cascade de signaux intervient souvent un canal ionique (Hore & Mouritsen 2016) qui, dans le cas du canal de sodium, est responsable de l'apparition et de la transmission de potentiels d'actions (impulsions nerveuses) et donc de l'excitation neuronale. De nombreux antiépileptiques activent le récepteur GABA (acide gamma-aminobutyrique) qui est également un canal ionique. De telles interactions des CRY avec des protéines de signalisation et le processus de transmission des informations au cerveau sont actuellement encore inconnus.

Influence des champs magnétiques de basse fréquence sur la régulation épigénétique en lien avec la neurodégénérescence (Consaes et al. 2017)

Consaes *et al.* ont fait une série d'intéressantes observations dans des expériences portant sur des cellules neuronales cultivées (cellules de neuroblastome humaines non différenciées ou différenciées en neurones sensibles à la dopamine, et neurones corticaux de la souris). Elles ont fourni de nouveaux éléments au sujet du mécanisme d'action des CM BF sur la fonctionnalité et la survie des neurones. Les cellules ont été soumises en aveugle à un champ magnétique continu (50 Hz, 1 mT, 4 à 72 heures) et comparées aux cellules de contrôle correspondantes avec exposition simulée. Ce faisant, les auteurs ont constaté que, dans les conditions de contrôle, l'expression de deux molécules microARN spécifiques (miR-34b/c) a continuellement augmenté durant les trois jours de culture alors qu'elle restait relativement stable dans les conditions d'exposition. Les molécules microARN jouent un rôle important dans le contrôle épigénétique de l'expression des gènes. Dans l'étape qui a suivi, on a examiné comment cette relative réduction de l'expression des miR-34b/c se répercute sur les

cellules en comparaison avec les conditions de contrôle. Des gènes ayant pu être régulés par miR-34b/c ont été identifiés au moyen d'analyses informatiques ; parmi eux figurait un nombre étonnamment élevé de protéines jouant un rôle dans l'intégrité et/ou l'équilibre oxydatif des mitochondries. À l'aide d'une régulation ciblée, on a ensuite pu montrer que la réduction des miR-34b/c, dépendante des CM, conduisait effectivement à une modification de la fonctionnalité mitochondriale, à un équilibre redox et à une production accrue de ROS. Ces paramètres sont mis en relation avec la fonction et la dégénérescence des neurones. En outre, les auteurs ont postulé que les miR-34b/c régulaient directement quelques protéines neuronales importantes jouant un rôle dans la neurodégénérescence. Par exemple, l'expression de l'alpha-synucléine augmente sous une exposition aux CM, ce qui a également conduit à une agrégation pathologique accrue comme on l'observe chez les patients atteints de Parkinson. On relèvera les démarches technique et méthodologique exceptionnellement bonnes de l'étude ainsi que le fait que les CM peuvent agir par le biais d'une régulation épigénétique, concept qui pourrait expliquer de nombreux effets rapportés. En outre, cette étude a fourni d'intéressantes indications mécanistiques sur la manière dont l'exposition aux CM peut agir sur les cellules et conduire ainsi indirectement à une augmentation des ROS, ce qui est souvent testé et observé en relation avec les CEM.

2) Étude sur l'être humain

Alpha-amylase (un enzyme de la salive) et hypersensibilité électromagnétique (Andrianome et al. 2017)

L'étude a porté sur la présence de biomarqueurs de l'hypersensibilité électromagnétique (EHS) dans la salive et l'urine. À l'heure actuelle, il n'existe pas de biomarqueurs reconnus, c'est-à-dire que le diagnostic se fonde uniquement sur les indications subjectives fournies par les personnes concernées. Dans le cadre de cette étude, 30 personnes hypersensibles selon leurs propres indications et un groupe de contrôle de 25 personnes avec des répartitions d'âge et de sexe comparables ont été examinés. Le cortisol est considéré comme un indicateur de l'activité de l'axe hypothalamus-hypophyse-glande surrénale et comme un indicateur de stress. L'alpha-amylase, un enzyme de la salive, est considéré comme un indicateur des modifications du système nerveux autonome. Il réagit à des facteurs de stress psychosociaux, mais n'est toutefois pas corrélé avec d'autres marqueurs de stress comme le cortisol, la noradrénaline et le rythme cardiaque. La plupart des marqueurs du système immunitaire et des rythmes circadiens (le cortisol, p. ex.) n'ont pas varié d'un groupe à l'autre. Les quantités d'enzyme de la salive étaient cependant accrues dans le groupe EHS. On ignore cependant si cette différence est due aux CEM ou si elle résulte d'un stress chronique des personnes souffrant d'EHS. L'analyse statistique soulève des questions, car les marqueurs mesurés ont été testés individuellement et n'ont pas été soumis à une analyse multivariée. On ne sait pas non plus comment le groupe de contrôle a été recruté. Malgré tout, le résultat est intéressant et des études futures doivent montrer si les différences notées au sujet de l'alpha-amylase sont suffisamment importantes pour pouvoir être utilisées à des fins de marquage spécifique de l'EHS.

3) Étude dosimétrique

*Nouveaux modèles de têtes d'enfants et champs électromagnétiques de haute fréquence
(Mohammed et al. 2017)*

Jusqu'à présent, les études portant sur l'exposition de têtes d'enfants ont utilisé des modèles anatomiques de têtes d'adultes redimensionnées ou alors des modèles de têtes fondés sur des données IRM d'enfants de plus de trois ans. De ce fait, n'ont été prises en compte que les modifications de la forme extérieure et de la grandeur de la tête ainsi que la relation des paramètres diélectriques avec l'âge. En réalité, la répartition spatiale des divers types de tissus se modifie également et pour les enfants de moins de trois ans, il convient en outre d'intégrer au modèle les fontanelles, dont la grandeur diminue graduellement.

Dans cette étude, trois modifications anatomiques importantes dépendant de l'âge ont été pris en compte dans le modèle. En se fondant sur le modèle d'un enfant de sept ans, on a créé par redimensionnement les modèles d'enfants de 3, 6, 12, 18 et 36 mois. Ce faisant on a adapté la répartition spatiale des masses cérébrales blanche et grise en fonction de l'âge et on a intégré les fontanelles au modèle. En raison de l'absence de données mesurées des paramètres des tissus d'enfants en bas âge, les modifications qui étaient fonction de l'âge ont été extrapolées numériquement. Ce faisant on a tenu compte du fait que la fraction volumique du liquide extracellulaire et la teneur en certains éléments chimiques sont plus élevées chez les enfants en bas âge que chez les adultes. Les paramètres des tissus sont modifiés de manière significative par la croissance et la réduction de la part aqueuse des tissus qui lui est liée. De ce fait, la constante diélectrique diminue alors que la conductibilité augmente. Ces modifications exercent une influence directe sur le rayonnement absorbé par les tissus. Les modèles d'enfants et d'adultes ont été calculés pour des expositions dues aux positionnements d'un téléphone portable à l'oreille, devant la bouche et au-dessus de la tête. Le cas du téléphone au-dessus de la tête correspond au scénario d'un adulte portant un enfant tout en téléphonant. Les résultats de cette étude indiquent que les valeurs TAS maximales dans les têtes d'enfants de moins de trois ans ont été sous-estimées jusqu'à présent. S'agissant du téléphone portable positionné à l'oreille, les valeurs TAS maximales déterminées chez les enfants âgés de trois mois sont supérieures de 61 % à 700 MHz et de 78 % à 2,6 GHz à celles déterminées chez les adultes. Les valeurs TAS sont également supérieures dans les autres scénarios, comparées aux modèles d'adultes et aux études antérieures. Au regard des résultats obtenus, il faudrait approfondir la question de l'influence des différences anatomiques et diélectriques entre enfants et adultes sur les valeurs TAS maximales et sur la puissance absorbée par les tissus. De plus, une incertitude est liée à l'extrapolation numérique des paramètres des tissus ; elle doit être examinée de plus près.

Bibliographie

Andrianome S, Hugueville L, de Seze R, Selmaoui B (2017): **Increasing levels of saliva alpha amylase in electrohypersensitive (EHS) patients.** Int J Radiat Biol. 2017 Aug;93(8):841-848. Epub 2017 May 17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28466664>

Consales C, Cirotti C, Filomeni G, Panatta M, Butera A, Merla C, Lopresto V, Pinto R, Marino C, Benassi B (2017): **Fifty-Hertz Magnetic Field Affects the Epigenetic Modulation of the miR-34b/c in Neuronal Cells**. Mol Neurobiol. 2017 Oct 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29039021>

Hore PJ, Mouritsen H (2016): **The Radical-Pair Mechanism of Magnetoreception**. Annu Rev Biophys. 2016 Jul 5;45:299-344. Epub 2016 May 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27216936>

Kattinig DR, Evans EW, Déjean V, Dodson CA, Wallace MI, Mackenzie SR, Timmel CR, Hore PJ (2016): **Chemical amplification of magnetic field effects relevant to avian magnetoreception**. Nat Chem. 2016 Apr;8(4):384-91. Epub 2016 Feb 1. <https://www.nature.com/articles/nchem.2447>

Marley R, Giachello CN, Scrutton NS, Baines RA, Jones AR (2014): **Cryptochrome-dependent magnetic field effect on seizure response in Drosophila larvae**. Sci Rep. 2014 Jul 23;4:5799. <https://www.nature.com/articles/srep05799>

Mohammed B, Jin J, Abbosh A, Bialkowski K, Manoufali M, Crozier S (2017): **Evaluation of children exposure to electromagnetic fields of mobile phones using age-specific head models with age-dependent dielectric properties**. IEEE Access 2017. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2017.2767074>

Muheim R, Sjöberg S, Pinzon-Rodriguez A (2016): **Polarized light modulates light-dependent magnetic compass orientation in birds**. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Feb 9;113(6):1654-9. Epub 2016 Jan 25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811473>

Niessner C, Denzau S, Malkemper EP, Gross JC, Burda H, Winklhofer M, Peichl L (2016): **Cryptochrome 1 in Retinal Cone Photoreceptors Suggests a Novel Functional Role in Mammals**. Sci Rep. 2016 Feb 22;6:21848. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26898837>

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 81 11
E-mail : stefan.dongus@swisstph.ch

Pour de plus amples informations, veuillez consulter les liens suivants :

[Le groupe consultatif d'experts en matière de RNI \(BERENIS\)](#)

[Lien vers la liste des abréviations](#)