

Résumé et évaluation des études sélectionnées

De fin janvier à mi-mai 2017, 106 nouvelles publications ont été identifiées et douze d'entre elles ont été discutées de manière approfondie par le groupe d'experts BERENIS. Parmi ces douze publications, six, considérées comme particulièrement significatives, ont été sélectionnées aux fins de l'évaluation ; elles sont résumées ci-après.

1) *Études animales et études cellulaires expérimentales*

Analyses globales de protéines et marquages épigénétiques de cellules sous l'influence de champs électromagnétiques (Kuzniar et al. 2017, Manser et al. 2017)

Contrairement à la plupart des études cellulaires, qui examinent une hypothèse spécifique relative à l'effet du rayonnement électromagnétique sur un mécanisme moléculaire, ces deux publications utilisent une approche sans hypothèses spécifiques. Du fait des progrès technologiques des dernières années en ce qui concerne les analyses quantitatives de molécules biologiques, la quantité de protéines et la présence de marquages épigénétiques¹ ont pu être comparées dans leur globalité en ce qui concerne les cellules exposées et les cellules non exposées. À partir de cette grande masse d'informations sur l'état global des cellules, il est ensuite possible, au moyen de méthodes bio-informatiques complexes, de tirer des conclusions relatives à des fonctions cellulaires éventuellement concernées. Les chercheurs mettent leurs données à disposition des milieux scientifiques et du public ; elles constituent ainsi une ressource intéressante pour des analyses ultérieures dans le domaine de la recherche sur les CEM.

Dans leur étude *in vitro*, Kuzniar *et al.* (2017) ont pu analyser une part appréciable de la totalité des protéines (protéome) au moyen de la spectrométrie de masse semi-quantitative. À cet effet, trois types de cellules de la souris et de l'homme ont été utilisées : des fibroblastes de la peau humaine, des cellules humaines d'ostéosarcome et des cellules souches embryonnaires de la souris. Elles ont été systématiquement soumises à un champ magnétique de basse fréquence (CM-BF ; 50 Hz, 2 mT, 5/10 min on/off) pendant 15 heures et à des signaux UMTS ou WLAN de haute fréquence (2,1 GHz, 45 V/m ; 5,8 GHz, 9,5 V/m) pendant 24 heures. À l'aide de diverses approches statistiques, ces ensembles de données ont ensuite été comparés à des données de contrôle correspondantes. Cette comparaison n'a fourni aucune indication en ce qui concerne une influence significative et cohérente exercée par les différents signaux CEM sur les protéines ou les mécanismes cellulaires spécifiques. Les auteurs font remarquer que la variabilité expérimentale intrinsèque est supérieure à l'effet de l'exposition. Ainsi les indications relatives à une légère modification d'une protéine de réparation de l'ADN (MLH1) fournies par l'analyse protéomique n'ont pas pu être confirmées avec des méthodes d'analyse classiques. Les auteurs ont procédé en outre à une analyse de réseau basée sur un jeu de données, en prenant en compte toutes les protéines potentiellement influencées dans toutes les

¹ Par épigénétique on comprend des informations héréditaires qui ne sont pas codées directement dans la suite des paires de bases (code génétique). Les caractéristiques épigénétiques d'une cellule déterminent l'activité des gènes, c.-à-d. quels gènes sont actifs et lesquels ne sont pas transcrits. L'épigénétique permet par là des variations d'activité des gènes caractéristiques suivant l'espèce et la fonction des cellules et sur la base d'une information génétique identique.

conditions d'exposition. Cette analyse indique une éventuelle influence exercée sur la régulation des modifications de l'histone, laquelle joue un rôle central dans la situation épigénétique des cellules.

L'influence des CM-BF (50 Hz, 1 mT, 5/10 min on/off) sur la stabilité et la modification de l'information épigénétique a été examinée dans une étude cellulaire réalisée en Suisse par Manser *et al.* (2017). L'analyse s'est concentrée sur des biomarqueurs de l'activité des gènes et plus précisément de la méthylation spécifique de l'histone H3 et de la méthylation de l'ADN. Ces marquages épigénétiques se modifient durant la différenciation cellulaire et définissent l'état de développement et le type cellulaire. Ils sont typiquement et particulièrement modifiés dans les cellules cancéreuses, qui ont perdu leur identité cellulaire. L'étude a porté sur l'effet exercé par les CM-BF sur le profil épigénétique de cellules leucémiques et de cellules souches sanguines, qui se développent en granulocytes. Comme dans la publication de Kuzniar *et al.* (2017), on n'a pas constaté d'effet statistiquement significatif et cohérent dû à l'exposition alors que les conditions de contrôle basées sur un effet connu (état de développement, ajout de trichostatine A) ont conduit à des modifications substantielles de l'épigénétique. Il n'y eut guère d'indications quant à une influence de l'exposition sur la fonctionnalité et la multiplication cellulaires.

Certes, les auteurs n'ont pas observé de modifications ordonnées des profils épigénétiques, mais ils ont tout de même relevé un fait intéressant. La variabilité des marquages épigénétiques était en effet dépendante des conditions d'exposition, mais pas de la même façon pour tous les éléments génétiques, et était plus ou moins marquée selon la modification. Ainsi, des éléments génétiques importants de la régulation ont été moins concernés que les régions en dehors des gènes. Cela pourrait donner à penser que l'exposition influence quasiment le bruit de fond des profils épigénétiques des cellules. Les questions de savoir si cela peut conduire à des situations pathologiques à long terme ou si cela exerce une influence sur les processus de développement doivent être examinées dans des études ultérieures. Cette influence pourrait toutefois constituer une explication possible pour des observations faites dans des études récentes portant sur les effets CEM exercés sur les processus de différenciation cellulaire.

Influence des champs électromagnétiques de haute fréquence sur les mitochondries (Sun et al. 2017)

Les mitochondries sont des organites jouant un rôle central dans l'approvisionnement énergétique des cellules. Elles sont présentes en nombre variable dans tous les types de cellules et contiennent leur propre ADN circulaire codant l'information génétique pour une partie des protéines nécessaires à l'accomplissement de leurs fonctions importantes. L'étude de Sun *et al.* (2017) est intéressante en ce sens qu'elle s'est focalisée sur l'examen des modifications mitochondriales, ce qui n'a guère été analysé jusqu'à maintenant. Les auteurs ont soumis des cellules leucémiques humaines à un CEM-HF (900 MHz, 120 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$, 4 h/jour) ou à un rayonnement γ radioactif à titre de contrôle positif pendant cinq jours et ont ensuite examiné les effets exercés sur les mitochondries après 30 minutes, 4 et 24 heures. Une augmentation temporaire du nombre de radicaux libres (ROS) a été observée, un effet analogue à celui observé pour l'irradiation radioactive. Cette augmentation était la plus marquée après 30 minutes (jusqu'à 50 %), elle était encore décelable après quatre heures, mais avait disparu après 24 heures. Simultanément et avec une dynamique comparable, les lésions oxydatives de l'ADN mitochondrial se sont également accrues. En plus de ces lésions, on a observé une réduction de la quantité de protéines et de l'expression génétique de facteurs importants dans le contrôle du nombre de copies mitochondriales et de l'activité génétique. Cela a eu pour conséquence que la quantité d'ADN mitochondrial et la disponibilité de l'ATP en tant qu'agent énergétique étaient réduites de

manière significative 30 minutes après exposition. Ces différences n'étaient toutefois plus décelables après 24 heures.

Dans l'ensemble, les observations de cette étude sont compatibles avec les résultats d'autres études sur le stress oxydatif. Des études ultérieures et une confirmation indépendante de ces résultats seront nécessaires pour pouvoir estimer leur validité et leur signification. À l'heure actuelle, on ignore si de telles modifications temporaires dues à des CEM conduisent sur le long terme à des pathologies mitochondriales ou si elles peuvent les influencer.

2) Études épidémiologiques

Utilisation du téléphone portable par les femmes enceintes et particularités du comportement chez l'enfant (Birks et al. 2017)

L'étude de Birks *et al.* 2017 a examiné la question de savoir si l'utilisation du téléphone portable par les femmes enceintes conduit à des comportements particuliers chez l'enfant. À cet effet, des données de cohorte de cinq pays (Danemark, Pays-Bas, Norvège, Espagne et Corée du Sud) ont été utilisées, plus de 80 000 couples mère-enfant y ayant participé. Les données concernant l'utilisation du téléphone portable par les mères ainsi que celles concernant les particularités du comportement des enfants ont été recueillies au moyen de questionnaires remplis par les mères. Dans le cas des données relatives à l'utilisation du téléphone portable, cela s'est opéré de manière prospective dans trois cohortes, c'est-à-dire avant la naissance des enfants, et de manière rétrospective dans les deux autres cohortes au moment de la saisie des éventuelles particularités de comportement alors que les enfants avaient entre cinq et sept ans. On a ainsi observé chez les enfants dont les mères ont souvent utilisé le portable durant la grossesse (selon l'étude, plus de quatre à six fois ou plus d'une heure par jour) une augmentation de 22 % du risque en ce qui concerne l'hyperactivité et le déficit de concentration, mais pas en ce qui concerne les problèmes de comportement général ou les problèmes émotionnels. Dans l'analyse, une série de facteurs de confusion possibles a été prise en compte : l'état civil, la formation, les maladies psychiques familiales, la consommation d'alcool et de tabac durant la grossesse, le poids et la taille. Dans un grand nombre d'analyses de sensibilité, les résultats se sont avérés stables et indépendants de l'estimation prospective ou rétrospective de l'utilisation du portable.

L'ampleur de la base de données constitue un point fort de l'étude, mais on peut également noter quelques points faibles. Les questions portant sur l'utilisation du portable, les problèmes de comportement et les cofacteurs ont en effet été diversement formulées dans divers pays et on n'a pas estimé à quel point ni à quel moment les enfants avaient été véritablement exposés aux CEM-HF durant la grossesse. Bien que la relation observée ait pu être décelée de manière relativement cohérente, on n'est pas certain que l'utilisation du portable par les mères durant la grossesse soit véritablement la cause des particularités de comportement observées chez les enfants, d'autres facteurs pouvant également avoir joué un rôle dans cette question. Les mères qui ont souvent utilisé le portable durant la grossesse l'ont sans doute également souvent utilisé plus tard, ce qui a pu impacter le mode d'éducation.

Perception et modélisation de l'exposition aux stations de base de téléphonie mobile situées à proximité du domicile, et relation avec des symptômes non spécifiques et des troubles du sommeil (Martens et al. 2017)

Dans leur étude, Martens *et al.* (2017) ont modélisé le rayonnement des stations de base de téléphonie mobile agissant aux adresses des domiciles des participants à l'étude de cohorte AMIGO effectuée aux Pays-Bas. En outre, par le biais de questionnaires, ils ont cherché à savoir comment les participants à l'étude avaient estimé ou perçu le rayonnement dû aux stations de base de téléphonie mobile, à la radio et à la TV (0 = aucune exposition, 6 = très exposé), et si des symptômes non spécifiques et des troubles du sommeil étaient apparus. L'exposition a été modélisée pour la période de 2011 à 2012 et pour 2013, et le 10 % de la population de l'étude soumise à une exposition $>0,14$ V/m a été considéré comme exposé. L'estimation subjective de l'exposition ainsi que la collecte de données au sujet de symptômes non spécifiques et de troubles du sommeil ont été effectuées à trois moments différents dans les années 2011/2012, 2013 et 2014. Une analyse transversale des données de 2011/2012 concernant 14 829 participants âgés de 31 à 65 ans ainsi que des analyses longitudinales menées après un (n=2228) et deux ans (n=1740) n'ont pas fourni de relation entre l'exposition aux CEM-HF modélisée et l'apparition de symptômes non spécifiques et de troubles du sommeil ; toutefois les auteurs ont trouvé une relation entre l'exposition perçue et l'apparition de problèmes de santé. La relation trouvée pourrait indiquer l'existence d'un effet nocebo chez les participants qui étaient conscients de la proximité d'une station de base de téléphonie mobile et qui ont estimé que leur exposition était relativement élevée. Globalement, les auteurs en concluent que l'exposition due aux stations de base de téléphonie mobile à domicile n'exerce pas de substantiels effets négatifs sur l'état de santé.

Il s'agit d'une des rares études longitudinales sur ce thème. Le nombre de participants à l'étude est relativement élevé et un modèle validé a été utilisé pour la modélisation de l'exposition. L'utilisation d'un questionnaire uniforme permet une bonne comparaison des données. Un point faible est cependant constitué par des scénarios d'exposition incohérents, la radio et la TV ayant été incluses dans l'exposition perçue, mais pas dans l'exposition modélisée. En outre, les différences d'exposition sont faibles et l'exposition aux CEM-HF due à l'utilisation des propres appareils de communication des participants n'est pas prise en compte. En général, celle-ci est nettement plus élevée que celle due aux émetteurs fixes de CEM-HF, et les auteurs indiquent que, de ce fait, ils ne peuvent pas exclure que l'exposition globale aux CEM puisse entraver l'état de santé au quotidien.

3) Étude théorique sur les mécanismes

Un mécanisme physique de magnétoréception (Binhi & Prato 2017, commentaires de Barnes & Greenebaum 2017 ainsi que Prato & Binhi inclus)

Ces dernières années, des effets exercés par des champs magnétiques de basse fréquence de faible intensité sur divers systèmes biologiques ont été observés, effets qui présentaient en partie une relation dose-effet inhabituelle en ce qui concerne l'intensité et la fréquence. D'un point de vue physique, ces résultats sont remis en cause, car, selon la thermodynamique classique, le champ magnétique appliqué ne contient pas assez d'énergie pour dominer le bruit thermique dans un environnement physiologique. Selon cette théorie, une réaction biologique ne devrait donc pas être possible. C'est là le point de départ des travaux de Binhi & Prato (2017). Les auteurs tentent d'élucider l'étape primaire du couplage d'un champ magnétique (gamme de fréquences < 100 Hz et intensité < 100 μ T) avec des structures biologiques. Le modèle qu'ils développent peut être généralement appliqué et n'est basé que sur trois principes physiques généraux et sur une hypothèse. Les trois principes sont :

- les « senseurs » pour le champ magnétique externe doivent être des molécules (ou des ions) qui présentent elles-mêmes un moment magnétique ;
- dans le champ magnétique terrestre, le moment magnétique de ces molécules effectue un mouvement de précession (analogue à celui d'une toupie). Un champ magnétique alternatif supplémentaire ou un blindage du champ magnétique terrestre perturbe ce mouvement ;
- l'agitation thermique des molécules du voisinage perturbe également la précession, mais ne parvient toutefois pas à la contenir.

L'hypothèse consiste à admettre que la précession du moment magnétique est couplée à une réaction biochimique et qu'elle déclenche des réactions en chaîne. C'est pourquoi des perturbations de la précession entraînent des modifications dans la chaîne biochimique. La nature du couplage reste ouverte. Au moyen des prémisses évoquées, les auteurs montrent que, malgré le bruit thermique, des effets biologiques dus à des champs magnétiques de basse fréquence de faible intensité sont théoriquement possibles ; de même en cas d'absence du champ magnétique terrestre. Le modèle prédit des relations dose-effet complexes et d'autres effets observables, pouvant être testés dans des expériences biologiques.

Le modèle est élégant dans la mesure où il n'implique que quelques principes physiques et où il est fondamentalement applicable à toute sorte de couplage avec une réaction chimique. La nature du couplage reste cependant ouverte. Si les prédictions du modèle pouvaient être confirmées expérimentalement, on aurait fait un pas important en direction d'une compréhension mécanistique des effets à faible dose.

Bibliographie

Barnes F, Greenebaum B (2017): **Comments on Vladimir Binhi and Frank Prato's A physical mechanism of magnetoreception: Extension and analysis**. Bioelectromagnetics. 2017 May;38(4):322-323. Epub 2017 Feb 21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28220941>

Binhi VN, Prato FS (2017): **A physical mechanism of magnetoreception: Extension and analysis**. Bioelectromagnetics. 2017 Jan;38(1):41-52. Epub 2016 Nov 8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27859403>

Birks L, Guxens M, Papadopoulou E, Alexander J, Ballester F, Estarlich M, Gallastegi M, Ha M, Haugen M, Huss A, Kheifets L, Lim H, Olsen J, Santa-Marina L, Sudan M, Vermeulen R, Vrijkotte T, Cardis E, Vrijheid M (2017): **Maternal cell phone use during pregnancy and child behavioral problems in five birth cohorts**. Environ Int. 2017 Apr 6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28392066>

Kuzniar A, Laffeber C, Eppink B, Bezstarosti K, Dekkers D, Woelders H, Zwamborn AP, Demmers J, Lebbink JH, Kanaar R (2017): **Semi-quantitative proteomics of mammalian cells upon short-term exposure to non-ionizing electromagnetic fields**. PLoS One. 2017 Feb 24;12(2):e0170762. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28234898>

Manser M, Sater MR, Schmid CD, Noreen F, Murbach M, Kuster N, Schuermann D, Schär P (2017): **ELF-MF exposure affects the robustness of epigenetic programming during granulopoiesis**. Sci Rep. 2017 Mar 7;7:43345. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28266526>

Martens AL, Slottje P, Timmermans DR, Kromhout H, Reedijk M, Vermeulen RC, Smid T (2017): **Modeled and Perceived Exposure to Radio-Frequency Electromagnetic Fields From Mobile-Phone Base Stations and the Development of Symptoms Over Time in a General Population Cohort.** Am J Epidemiol. 2017 Apr 7:1-10. <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwx041>

Prato FS, Binhi VN (2017): **Response to comments by Frank Barnes and Ben Greenebaum on "A physical mechanism of magnetoreception: Extension and analysis"**. Bioelectromagnetics. 2017 May;38(4):324-325. Epub 2017 Mar 6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28263452>

Sun Y, Zong L, Gao Z, Zhu S, Tong J, Cao Y (2017): **Mitochondrial DNA damage and oxidative damage in HL-60 cells exposed to 900MHz radiofrequency fields.** Mutat Res. 2017 Mar;797-799:7-14. Epub 2017 Mar 7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28340409>

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

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](#)