

Résumé et évaluation des études sélectionnées

De mi-janvier à fin avril 2024, 84 nouvelles publications ont été identifiées, dont huit ont fait l'objet de discussions approfondies au sein du groupe BERENIS. Cinq d'entre elles ont été retenues comme particulièrement pertinentes au regard des critères de sélection. Elles sont résumées et évaluées ci-après.

1) *Études animales et études cellulaires expérimentales*

Champs électromagnétiques (CEM) des ondes millimétriques et activité génétique dans les cellules cutanées (Martin et al. 2024)

S'appuyant sur un nouveau développement d'analyses globales de l'expression génétique, les auteur·e·s de cette étude cellulaire (Martin et al. 2024) se sont intéressés aux profils d'activité des gènes (« transcriptomique ») de cellules cutanées ayant été exposées à des CEM de haute fréquence de la gamme des ondes millimétriques (60,4 GHz). En raison de la faible profondeur de pénétration des CEM dans cette gamme de fréquences, la peau et les yeux sont les premiers organes exposés aux ondes millimétriques. C'est pourquoi, dans le cadre de cette étude, l'accent a été mis sur un type particulier de cellules cutanées : les kératinocytes. Les auteur·e·s ont employé d'une part une lignée cellulaire établie (cellules HaCaT) et d'autre part des kératinocytes primaires issus de donneurs (cellules HEK et NHEK), se différenciant par leur modèle d'activité génétique en conditions d'exposition fictives. Parmi les 17 000 gènes détectés, 200 à 1100 (selon les comparaisons opérées) avaient une modification statistiquement significative et supérieure au facteur 1,5. À l'inverse, l'exposition des cellules à un CEM de 60,4 GHz avec une densité de puissance de 20 mW/cm² (valeur limite de l'ICNIRP pour l'exposition professionnelle de courte durée) pendant 3 heures n'a généré que de faibles modifications de l'expression génétique (HaCaT : 14 ; HEK : 4 ; NHEK : 0). Ces modifications apparaissaient pour la plupart également dans les conditions de contrôle simulant les augmentations de température (env. 4,5 °C) induites par les CEM des ondes millimétriques. Le même résultat a été obtenu lors des expériences menées sur les kératinocytes HaCaT avec une densité de puissance plus faible (5 et 10 mW/cm², conformément aux valeurs limites fixées par l'ICNIRP en matière d'exposition cutanée locale de la population). Les gènes régulés et les profils d'activité des cellules uniquement soumises à une exposition thermique et de celles exposées à une fréquence de 60,4 GHz présentaient de grandes similitudes. Il a par ailleurs été constaté qu'une exposition prolongée de 14 heures (densité de puissance de 10 mW/cm² dans les kératinocytes HaCaT) ne générait pas de modification plus marquée de l'activité génétique.

S'appuyant sur leurs analyses de l'activité génétique, minutieusement contrôlées et plausibles, les auteur·e·s de l'étude parviennent à la conclusion que les kératinocytes de la peau ne présentent pas de signes indicateurs d'effets athermiques liés à l'exposition aux CEM des ondes millimétriques. Les modifications de l'expression génétique observées sont ainsi en premier lieu induites par les variations de température. Il convient toutefois de noter que ces observations concernent des cellules cultivées et ne peuvent donc être exactement transposées à la peau en tant qu'organe. En effet, les mécanismes de thermorégulation ainsi que la complexité et l'organisation du système cutané, avec ses différents types de cellules, sont impossibles à reproduire de manière réaliste au sein d'un modèle cellulaire. En outre, il n'est pas exclu que le type d'apport thermique joue un rôle dans les cultures cellulaires et influence l'activité génétique, en créant une divergence dans l'augmentation de la température ou du gradient de température dans le milieu de culture.

Profil génétique de tumeurs cérébrales (gliomes) et de tumeurs cardiaques (schwannomes) de rats exposés à vie à des champs électromagnétiques de haute fréquence (CEM-HF) (Brooks et al. 2023)

L'étude Brooks *et al.* (2024) a analysé les profils génétiques de tumeurs rares (comme les gliomes et les schwannomes cardiaques) déjà décrites dans l'étude Ramazzini (cf. [Newsletter 15](#) et [Newsletter Édition spéciale, novembre 2018](#)). L'objectif de ces travaux consistait à analyser dans les gènes les « mutations hot-spots » qui jouent un rôle dans l'apparition de ces tumeurs et sont également connues dans la cancérogenèse humaine. Des variantes génétiques de ces gènes ont en outre été étudiées. Les auteur·e·s ont utilisé pour leurs travaux 9-10 tumeurs ainsi que des tissus sains des organes concernés (coeur et cerveau). L'apparition de mutations a été analysée par séquençage du génome.

Les résultats obtenus montrent que les gliomes des rats correspondent à des gliomes que l'on qualifierait de « bas grade » chez l'humain. Les auteur·e·s n'ont identifié aucune mutation « hot spot » avec homologie des gènes associés chez l'être humain. Dans les contrôles positifs (rats soumis à une exposition chimique), des modifications génétiques ont été relevées, qui présentent des similitudes avec un type de tumeur apparaissant chez l'humain. Des modifications génétiques similaires à un type de tumeur apparaissant chez l'humain ont également été observées dans les schwannomes cardiaques des rats. L'étude n'a cependant rien révélé concernant d'éventuelles différences entre les profils génétiques des tumeurs du groupe de contrôle ou des rats exposés aux CEM-HF. Les données relevées montrent que le séquençage des gènes connus pour leur rôle dans la cancérogenèse humaine constitue un instrument important, qui permet de déterminer la pertinence translationnelle des tumeurs des animaux de laboratoire faisant l'objet d'études à vie et d'estimer ainsi la transférabilité des résultats dans le domaine de la santé humaine.

Microbiote intestinal, mort cellulaire neuronale et comportements anxieux de souris exposées à un CEM-HF de 3,5 GHz (Zhou et al. 2024)

L'étude Zhou *et al.* (2024) entend analyser l'éventuelle corrélation entre les effets des CEM-HF (3,5 GHz) et les comportements anxieux ainsi que le microbiome intestinal (« axe cerveau-intestin ») de souris mâles (souche C57BL/6J). Un mécanisme en particulier, qui s'apparente à l'apoptose, a été étudié dans ce cadre : la pyroptose. Il s'agit d'une forme inflammatoire de la mort cellulaire, qui provoque aussi la libération de cytokines (médiateurs cellulaires), lesquelles déclenchent l'inflammation. Dans les maladies neurologiques telles que la maladie d'Alzheimer, il apparaît par exemple une inflammation des neurones. Des souris enfermées dans une boîte en Plexiglas ont été exposées à des ondes pulsées de 3,5 GHz avec une densité de puissance de 50 W/m², 1 heure par jour, pendant 35 jours au total. La boîte a été placée à 70 cm d'une antenne. En comparaison du groupe de contrôle, il a été observé chez les sujets exposés aux CEM-HF une apparition accrue de comportements anxieux, accompagnés de pyroptose dans la région cérébrale de l'hippocampe, en lien avec un récepteur (NLRP3). Ce récepteur fait partie du système immunitaire naturel et reconnaît les profils moléculaires émanant d'agents pathogènes. La composition bactérienne dans l'intestin (microbiome) des sujets exposés aux CEM-HF comportait de très grandes différences par rapport au groupe de contrôle. Les différences constatées concernaient essentiellement les voies métaboliques du phosphoglycéride, du tryptophane et d'autres lipides. Une augmentation statistiquement significative de la protéine gasdermine D (GSDMD) a été observée dans l'hippocampe des souris exposées aux CEM-HF. Cette protéine joue un rôle de premier plan pour défendre l'organisme contre les agents pathogènes et émettre des signaux de danger en déclenchant la pyroptose.

Les auteur·e·s émettent l'hypothèse d'un mécanisme relatif à l'axe intestin-cerveau : l'exposition aux CEM-HF induit la pyroptose de neurones dans l'hippocampe et une modification de la flore intestinale, ce qui pourrait notamment favoriser l'apparition de maladies métaboliques. Une approche intéressante, qui nécessitera néanmoins encore de nombreux travaux de recherche, avant qu'il soit possible de tirer des conclusions définitives en ce sens.

2) Études épidémiologiques

Utilisation du téléphone portable, risque de tumeur cérébrale et apparition de maux de tête – une étude de cohorte prospective (COSMOS) (Feychting et al. 2024a, Traini et al. 2024)

L'étude transnationale COSMOS, toujours en cours, est la plus importante étude prospective jamais réalisée sur l'utilisation du téléphone portable tout au long de la vie et les impacts éventuels qui en résultent sur la santé. Les personnes participant à l'étude ont été recrutées entre 2007 et 2012. Les résultats issus de la première phase de suivi (2015 à 2018) concernant les liens éventuels entre les maux de tête (Traini *et al.* 2024), les tumeurs cérébrales (Feychting *et al.* 2024a) et l'usage de la téléphonie mobile sont désormais publiés.

Dans l'étude portant sur les maux de tête (Traini *et al.* 2024), les aspects suivants ont été analysés pour des participants issus des Pays-Bas et du Royaume-Uni : fréquence hebdomadaire des 1) maux de tête, 2) maux de tête intenses, 3) fréquence d'apparition des maux de tête dans une journée 4) migraines diagnostiquées dans la période de suivi concernée. Les observations portaient en outre sur la durée des appels depuis un téléphone mobile ou sans fil ainsi que sur le degré d'utilisation (4 catégories), de « très faible » (moins de 19,1 min./semaine) à « élevé » (plus de 107,8 min./semaine). L'usage de dispositifs « mains libres » a également été pris en compte. Lors de l'analyse, d'autres facteurs d'influence importants ont également été pris en considération comme le niveau de formation, l'état de santé général et les troubles du sommeil des participants. L'étude a révélé des liens négatifs significatifs pour ce qui concerne les maux de tête (intenses) à fréquence hebdomadaire et les migraines diagnostiquées. Ces liens n'étaient toutefois plus perceptibles, lorsque les auteur·e·s ont également pris en compte les SMS envoyés. Le nombre de SMS a été considéré comme un indicateur d'usage du téléphone (temps d'écran) présentant une exposition négligeable aux CEM-HF. Les liens établis sur la base du nombre de SMS s'étant de manière générale révélés plus solides que ceux basés sur la durée des appels, les auteur·e·s en déduisent que d'autres facteurs que les CEM-HF sont vraisemblablement à l'origine de l'augmentation des maux de tête ressentis par les utilisateurs de téléphones portables.

Une estimation précise de l'exposition aux CEM-HF des téléphones portables est extrêmement difficile en présence de cohortes de grande envergure comme celles de cette grande étude prospective portant sur le lien entre maux de tête et utilisation de la téléphonie mobile. L'estimation prospective de l'exposition est un point fort de l'étude, même si les auteur·e·s admettent que la dose de CEM-HF dépend fortement de la puissance d'émission et des autres caractéristiques du téléphone, de son mode d'utilisation, de la position de l'appareil par rapport au corps de l'utilisateur et de divers facteurs personnels. Or ces facteurs ne peuvent être pris en compte de manière réaliste dans des cohortes d'une telle envergure.

L'étude consacrée aux tumeurs cérébrales (Feychting *et al.* 2024a) a répertorié, au cours d'un suivi médian de sept ans, 149 cas de gliomes, 89 cas de méningiomes et 29 cas de schwannomes vestibulaires. Elle porte sur 264 574 personnes réparties dans cinq pays (Danemark, Finlande, Pays-Bas, Suède et Royaume-Uni) soit au total 1 836 479 personnes-années. Comme dans l'étude consacrée aux maux de tête, l'exposition a ici aussi été considérée sur la base du nombre d'heures cumulées

passées à téléphoner, avec une catégorisation du degré d'utilisation allant de « faible » (<464 heures, valeur médiane) à « élevé » (≥1062 heures, ≥75e percentile). Les modèles de régression de Cox ont été utilisés dans le cadre de l'étude. Ce procédé statistique typique permet d'analyser le lien éventuel entre l'exposition aux CEM-HF et le temps qui s'écoule avant le diagnostic du cancer (pour autant que la maladie se déclare). Les analyses tiennent compte des différences potentielles que peuvent induire des aspects tels que le pays d'origine, le sexe, le niveau de formation et la situation familiale, mais aussi l'âge, principal facteur de risque d'apparition d'un cancer. Aucun lien n'a pu être établi entre une utilisation modérée ou élevée du téléphone portable et le développement de l'un ou l'autre type de cancer.

Ce résultat corrobore ceux des études précédemment menées avec des cohortes de moindre envergure^{1,2,3} et correspond également aux observations générales n'indiquant pas de tendance d'augmentation du nombre de tumeurs cérébrales diagnostiquées depuis que les téléphones portables sont devenus omniprésents. Ces résultats correspondent aussi dans une large mesure à ceux de l'étude « Interphone », bien qu'un effet ait été constaté ici dans la plus haute catégorie d'exposition, laquelle a toutefois été fortement surestimée. L'étude Feychting a été critiquée dans une lettre à l'éditeur rédigée par Moskowitz *et al.* (2024). La lettre dénonce notamment l'absence d'un groupe témoin non exposé. Selon Feychting *et al.* (2024b), cette démarche n'était pas réalisable, les personnes non exposées ne pouvant constituer un groupe représentatif, étant donné que pratiquement toute la population est soumise aux rayonnements. Moskowitz *et al.* avaient également demandé à ce que soient divulguées l'ensemble des données de l'étude, ce que ne permettent pas les exigences en matière de protection des données. Moskowitz *et al.* attirent également l'attention sur le fait (également reconnu par Feychting *et al.* [2024b]) que les types de tumeur cérébrale analysés dans cette étude sont extrêmement rares et que les estimations d'exposition se trouvent – presque nécessairement et comme dans l'étude consacrée aux maux de tête – entachées d'une grande incertitude. Il est peu probable qu'un lien significatif puisse être trouvé, même si un lien devait exister. Les auteur·e·s soulignent qu'il s'agit du premier suivi mené dans le cadre de l'étude COSMOS en cours, et indiquent que la validité statistique permettant d'établir un lien éventuel sera plus élevée dans les prochains suivis. En résumé, on peut affirmer que la charge de morbidité liée à ces tumeurs est extrêmement faible pour l'ensemble de la population, car elle concerne relativement peu de personnes, et la part imputable aux CEM-HF est vraisemblablement négligeable, en particulier en comparaison avec d'autres types de cancer et leur corrélation avec des facteurs environnementaux.

3) Autres publications pour information

Rapport de l'UE sur les risques sanitaires des CEM pour les fréquences 1 Hz à 100 kHz

Un rapport sur les risques sanitaires liés aux CEM dans la gamme de fréquences de 1 Hz à 100 kHz a été préparé par le Comité scientifique des risques sanitaires, environnementaux et émergents de la Commission européenne (SCHEER) à la demande de l'UE. Une version préliminaire du rapport avait été

¹ Frei P, Poulsen AH, Johansen C, Olsen JH, Steding-Jessen M, Schüz J. Use of mobile phones and risk of brain tumours: update of Danish cohort study. *BMJ*. 2011 Oct 19;343:d6387. <https://doi.org/10.1136/bmj.d6387>

² Schüz J, Steding-Jessen M, Hansen S, Stangerup SE, Cayé-Thomasen P, Poulsen AH, Olsen JH, Johansen C. Long-term mobile phone use and the risk of vestibular schwannoma: a Danish nationwide cohort study. *Am J Epidemiol*. 2011 Aug 15;174(4):416-22. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr112>

³ Schüz J, Pirie K, Reeves GK, Floud S, Beral V; Million Women Study Collaborators. Cellular Telephone Use and the Risk of Brain Tumors: Update of the UK Million Women Study. *J Natl Cancer Inst*. 2022 May 9;114(5):704-711. <https://doi.org/10.1093/jnci/djac042>

soumise à une consultation publique entre novembre 2023 et janvier 2024.⁴ Le rapport finalisé maintenant été publié.⁵

Bibliographie

Brooks AM, Vornoli A, Kovi RC, Ton TVT, Xu M, Mashal A, Tibaldi E, Gnudi F, Li JL, Sills RC, Bucher JR, Mandrioli D, Belpoggi F, Pandiri AR. **Genetic profiling of rat gliomas and cardiac schwannomas from life-time radiofrequency radiation exposure study using a targeted next-generation sequencing gene panel.** PLoS One. 2024 Jan 17;19(1):e0296699. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296699>

Feychting M, Schüz J, Toledano MB, Vermeulen R, Auvinen A, Harbo Poulsen A, Deltour I, Smith RB, Heller J, Kromhout H, Huss A, Johansen C, Tettamanti G, Elliott P. **Mobile phone use and brain tumour risk - COSMOS, a prospective cohort study.** Environ Int. 2024a Mar;185:108552. Epub 2024 Mar 2. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108552>

Feychting M, Schüz J, Toledano MB, Vermeulen R, Auvinen A, Harbo Poulsen A, Deltour I, Smith RB, Heller J, Kromhout H, Huss A, Johansen C, Tettamanti G, Elliott P. **Response to the letter to the editor regarding "Mobile phone use and brain tumour risk - COSMOS, a prospective cohort study".** Environ Int. 2024b Jul;189:108808. Epub 2024 Jun 8. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108808>

Martin C, Evrard B, Percevault F, Ryder K, Darde T, Lardenois A, Zhadobov M, Sauleau R, Chalmeil F, Le Dréan Y, Habauzit D. **Transcriptional landscape of human keratinocyte models exposed to 60-GHz millimeter-waves.** Toxicol In Vitro. 2024 May;97:105808. Epub 2024 Mar 12. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2024.105808>

Moskowitz JM, Frank JW, Melnick RL, Hardell L, Belyaev I, Héroux P, Kelley E, Lai H, Maisch D, Mallory-Blythe E, Philips A; International Commission on the Biological Effects of Electromagnetic Fields. **COSMOS : A methodologically-flawed cohort study of the health effects from exposure to radiofrequency radiation from mobile phone use.** Environ Int. 2024 Aug;190:108807. Epub 2024 Jun 21. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108807>

Traini E, Smith RB, Vermeulen R, Kromhout H, Schüz J, Feychting M, Auvinen A, Poulsen AH, Deltour I, Muller DC, Heller J, Tettamanti G, Elliott P, Huss A, Toledano MB. **Headache in the international cohort study of mobile phone use and health (COSMOS) in the Netherlands and the United Kingdom.** Environ Res. 2024 Jan 25;248:118290. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2024.118290>

Zhou GQ, Wang X, Gao P, Qin TZ, Guo L, Zhang ZW, Huang ZF, Lin JJ, Jing YT, Wang HN, Wang CP, Ding GR. **Intestinal microbiota via NLRP3 inflammasome dependent neuronal pyroptosis mediates anxiety-like behaviour in mice exposed to 3.5 GHz radiofrequency radiation.** Sci Total Environ. 2024 Jun 1;927:172391. Epub 2024 Apr 10. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.172391>

⁴ https://health.ec.europa.eu/consultations/scheer-public-consultation-preliminary-opinion-potential-health-effects-exposure-electromagnetic_en

⁵ SCHEER (2024): Potential health effects of exposure to electromagnetic fields (EMF): Update with regard to frequencies between 1 Hz and 100 kHz – final opinion. Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks. https://health.ec.europa.eu/document/download/85ef39d5-49dc-4b5a-b875-54e578d1d2bc_en?filename=scheer_o_063.pdf

Contact

Stefan Dongus
Secrétariat BERENIS
Institut tropical et de santé publique suisse (Swiss TPH)
Département Épidémiologie et santé publique
Unité Expositions environnementales et santé
Kreuzstrasse 2, 4123 Allschwil
Tél. : +41 61 284 8111
Courriel : stefan.dongus@swisstph.ch

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

[Le groupe consultatif de spécialistes en matière de RNI \(BERENIS\)](#)

[Base de données de toutes les newsletters BERENIS avec fonction de recherche](#)

[Lien vers la liste des abréviations \(PDF\)](#)