



Restitution du programme national de recherche environnement santé travail

Radiofréquences & santé

Dossier du participant

17
mai 2017

Maison de la RATP
Espace du centenaire
189 rue de Bercy - 75012 Paris

Éditorial

La question de l'impact des radiofréquences sur la santé reste une préoccupation importante, notamment en raison de l'apparition régulière de produits faisant appel à des technologies sans fil qui constituent autant de nouvelles sources d'exposition.

L'Anses est ainsi régulièrement conduite à mener des expertises collectives sur le thème « radiofréquences et santé » dans le cadre du Programme national de recherche environnement santé travail (PNREST). En outre, depuis 2011, l'Agence dispose de fonds spécifiques issus d'une taxe sur les émetteurs radiofréquences, à hauteur de 2 M€ par an, pour financer la recherche sur les expositions aux champs électromagnétiques et leurs éventuels impacts sur la santé. Trois quarts de ces fonds sont dédiés au soutien d'activités de recherche sélectionnées par le biais d'appels à projets compétitifs. Ainsi, depuis 2011, 45 projets en ont bénéficié. En complément, l'Anses finance d'autres actions plus ciblées, en particulier la participation française à la cohorte européenne Cosmos.

Ce programme de recherche sur les radiofréquences permet de traiter un grand nombre de questions en s'appuyant sur des domaines scientifiques variés : ingénierie, biologie et santé, sciences humaines et sociales. Pour une moitié des 45 projets sélectionnés, il s'agit de recherches sur les effets des ondes, à travers des études *in vitro*, *in vivo* ou de contributions à des études épidémiologiques étudiant les relations entre effets sur la santé et expositions. Un tiers des projets vise à quantifier l'exposition humaine à de multiples sources de champs électromagnétiques, dans la vie quotidienne ou en milieu professionnel. Plus récemment, l'Agence a soutenu des projets traitant de l'hypersensibilité électromagnétique.

Aujourd'hui, nous avons souhaité à l'occasion de ces Rencontres scientifiques donner la parole aux porteurs de projets récemment finalisés ou en phase finale de réalisation. La journée est organisée autour d'une quinzaine de conférences qui permettront d'appréhender ces différentes approches.

Pour terminer, je souhaiterais mentionner que, outre la création de connaissances qui découle de cet ensemble, ce programme de recherche a pour effet de faire croître le nombre de chercheurs qui s'intéressent à ce sujet. C'est important pour l'Anses et les pouvoirs publics car une bonne évaluation de risque s'appuie sur une communauté scientifique puissante et diversifiée.

Roger GENET
Directeur général de l'Anses

Session 1 - Caractérisation des expositions

Analyse et caractérisation de l'exposition des très jeunes enfants aux systèmes de communication sans fil LTE

Joe WIART¹, Isabelle BLOCH², Sonia DAHDOUH¹, Abdelhalid HADJEM⁵, Nadège VARSIER⁵, Ilaria LIORMI³, Christian PERSON², Azadeh PEYMAN⁴, Tongning WU⁶, Congsheng LI⁶

¹Telecom ParisTech, Paris ; ²Telecom Bretagne Brest ; ³CNR Milan Italie ; ⁴Public Health England, London ; ⁵Orange labs ; ⁶China Academy of Telecommunication Research, Beijing. Contact : joe.wiart@telecom-paristech.fr

Introduction

L'objectif du projet a été de caractériser l'exposition des très jeunes enfants aux ondes émises par les systèmes de communication sans fil actuels et nouveaux (LTE) au démarrage du projet. L'utilisation croissante des systèmes de communication sans fil par les enfants a motivé la mise en place du projet 'Acte'. Les travaux menés ont permis de construire, par la première fois, des modèles anatomiques de très jeunes enfants. Des outils pour déformer ces modèles ont également été développés afin d'avoir des représentations réalistes de très jeunes enfants portés par les parents. Les travaux menés ont permis d'évaluer l'exposition des très jeunes enfants dans les configurations typiques d'utilisation et leur impact sur la variabilité de l'exposition de en fonction de la morphologie des enfants et des valeurs diélectriques de leurs tissus.

Matériels et méthodes

Pour caractériser l'exposition des enfants aux ondes radioélectriques émises par les nouveaux systèmes de communication sans fil, il est nécessaire de disposer d'une méthode de représentations numériques incluant la source d'ondes électromagnétiques dans les configurations retenues et de modèles du corps de l'enfant incluant les propriétés diélectriques des tissus. Les modèles anatomiques de très jeunes enfants utilisables en dosimétrie n'existant pas, de nouveaux modèles numériques d'enfants ont été construits à partir d'images 3D obtenues par résonance magnétique (IRM). Pour évaluer l'exposition, la méthode des différences finies dans le domaine temporel (FDTD) a été utilisée car très adaptée aux problèmes de dosimétrie.

Résultats

Des modèles numériques de très jeunes enfants dans les configurations typiques ont été développés. Six situations ont été étudiées : enfant seul assis utilisant une tablette, enfant seul couché utilisant une tablette, enfant assis utilisant un mobile en mode « voix » (i.e. près de la tête) ou en mode « data », enfant dans les bras de l'un de ses parents en train d'utiliser une tablette en mode « voix » ou « data ». Dans le cas d'une onde plane et pour le WBSAR (débit d'absorption spécifique (DAS) moyenné sur le corps entier), les résultats obtenus semblent montrer que pour un champ électromagnétique incident équivalent, le WBSAR des très jeunes enfants est supérieur à celui des adultes. Ces résultats sont cohérents avec la littérature. Vis-à-vis de l'exposition du cerveau, les études montrent que suivant les bandes de fréquences, l'utilisation des propriétés diélectriques des tissus adultes à la place de celles liées aux tissus d'enfants peut sous-estimer l'exposition. Etant donné qu'aucune de ces valeurs ne peut être considérée comme un « pire cas » pour toutes les fréquences, les travaux menés dans 'Acte' montrent l'importance d'utiliser les bonnes valeurs diélectriques.

Dans le cas de l'exposition proche, les usages sont variables. Nos travaux, basés sur des méthodes statistiques avancées ont montré que les variations de position de la tablette (ou du téléphone) autour d'une position d'usage réaliste ont un impact limité (coefficient de variation (CV), écart type sur moyenne, de l'ordre de 5%) pour l'exposition corps entier (WBSAR). En revanche et comme cela était prévisible, les variations de position ont un impact possible plus important sur l'exposition locale. Au niveau de la tête, les variations du CV peuvent atteindre 36%.

Conclusion

Les travaux menés ont permis de développer des modèles numériques de très jeunes enfants dans les configurations typiques d'usage ou d'expositions passives. Les nouveaux modèles ont été utilisés pour évaluer l'exposition et les résultats présentés et discutés dans de nombreuses conférences scientifiques. Ils ont aussi donné lieu à deux publications dans des revues à comité de lecture (S. Dahdouh *et al.*, 2015 Phy Med Bio, T. Wu *et al.*, 2015 Phys Med Bio, I. Liormi *et al.*, 2016. Phy med bio). Ces travaux ont montré que les variations de position de la tablette (ou du téléphone) autour d'une position d'usage ont un impact limité (CV de l'ordre de 5%) pour l'exposition corps entier (WBSAR). En revanche, l'impact de ces variations de position est plus important sur l'exposition locale (CV peut atteindre 36%).

Les travaux du projet 'Acte' ont permis de mieux évaluer l'exposition des très petits enfants. Ces travaux permettent de mieux informer les utilisateurs et les autorités en charge de la gestion de risque, ils vont aussi apporter des éléments nouveaux aux études épidémiologiques (COSMOS, MobiKids, GERONIMO) en permettant une meilleure caractérisation de l'exposition réelle.

Projet PIREST réalisé entre décembre 2012 et novembre 2014.

Mobi-Expo : caractérisation de l'utilisation du téléphone portable chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte dans le cadre d'une étude épidémiologique multicentrique

Martine VRIJHEID¹, Elisabeth CARDIS², Albert DALMAU³, Geertje GOEDHART³, Martine HOURS³, Chelsea E LANGER², Patricia de LLOBET², Roel VERMEULEN², Joe WIART⁴

¹SGlobal, Centro de Investigación en Epidemiología Ambiental (CREAL), Barcelone (Espagne) ; Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Espagne ; Universitat Pompeu Fabra, Barcelone ; ²Division of Environmental Epidemiology, Institute for Risk Assessment Sciences, université d'Utrecht, Utrecht (Pays-Bas) ; ³Unité mixte de recherche épidémiologique et de surveillance transport travail environnement (UMRESTTE), Université de Lyon, IFSTTAR, Lyon ; ⁴Chaire C2M, LTCl, Telecom ParisTech, Université Paris-Saclay, Paris. Contacts : martine.vrijheid@isglobal.org ; joe.wiart@telecom-paristech.fr

Introduction

S'il existe un risque pour la santé lié aux radiofréquences (RF) des téléphones portables, il sera probablement plus important chez les jeunes parce que leur système neurologique en développement peut être plus sensible, la répartition spatiale de l'absorption des RF dans le cerveau des jeunes peut être différente de celle de l'adulte, le débit d'absorption spécifique (DAS) est plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte et, dans la mesure où les jeunes commencent à utiliser le téléphone portable à un jeune âge, ils seront probablement exposés plus longtemps au cours de leur vie aux RF des téléphones portables que les personnes qui ont commencé à utiliser un téléphone portable à l'âge adulte. Il est essentiel d'améliorer les indices d'exposition au moyen d'études épidémiologiques évaluant l'exposition aux RF, ces dernières devant tenir compte spécifiquement des caractéristiques d'utilisation du téléphone portable qui sont propres aux jeunes et aux réseaux de téléphonie mobile modernes.

Mobi-Expo avait pour but de caractériser et de valider les habitudes d'utilisation du téléphone portable chez les jeunes (en utilisant une nouvelle application logicielle).

Matériels et méthodes

Mobi-Expo a recueilli des données chez 534 enfants, adolescents et jeunes adultes (de 10 à 24 ans) dans 12 pays du monde. Les sujets étaient des volontaires sélectionnés pour représenter les deux sexes ainsi qu'une multitude de statuts socioéconomiques et de zones géographiques. Les volontaires ont utilisé un smartphone qui leur a été fourni ou leur propre smartphone Android pendant un mois. Une application logicielle pour Android (« XMobiSense ») a été installée sur chaque téléphone. XMobiSense a enregistré des données sur l'utilisation et les caractéristiques du téléphone, notamment : la date et l'heure des appels vocaux ; la durée des appels vocaux ; la latéralité ; le type de réseau et l'opérateur ; le nombre de SMS envoyés et reçus ; la quantité de données émises et reçues ; et d'autres variables. Six mois après la fin de la période de surveillance, tous les volontaires ont rempli une version légèrement modifiée de la partie sur l'utilisation des téléphones portables du questionnaire principal de l'étude MOBI-Kids.

Résultats

La caractérisation des comportements d'utilisation du téléphone portable a montré que le nombre et la durée des appels sont plus élevés chez les filles que chez les garçons (rapport des moyennes géométriques (RMG) de respectivement 1,17 et 1,42), chez les 20-24 ans que chez les 10-14 ans (RMG de respectivement 2,09 et 4,40), et chez les classes sociales défavorisées que chez les classes sociales aisées (RMG de respectivement 1,52 et 1,58). Le nombre de SMS est plus élevé chez les filles (RMG de 1,43) et dans le groupe d'âge intermédiaire (15-19 ans : RMG de 2,21, par rapport aux 10-14 ans) et diminue dans le temps.

L'utilisation des données est plus importante dans le groupe le plus âgé, alors que l'utilisation du wifi est plus importante dans le groupe d'âge intermédiaire. L'utilisation des données et l'utilisation du wifi augmentent toutes deux dans le temps.

De grandes différences ont été observées entre les pays au niveau du nombre et de la durée des appels, des SMS et de l'utilisation des données/du wifi, le pays et l'âge expliquant jusqu'à 50 % de la variance. L'utilisation du kit mains libres et la latéralité d'utilisation n'ont pas révélé de différences significatives selon le sexe, l'âge, le niveau d'études, la période de l'étude ou le pays.

Concernant les comparaisons avec les réponses au questionnaire, le coefficient de corrélation de Spearman entre le nombre et la durée des appels vocaux enregistrés et autodéclarés (après 6 mois) est de respectivement 0,68 et 0,65. Le nombre d'appels est en moyenne sous-estimé par les participants (RMG ajusté données autodéclarées/enregistrées de 0,52, IC 95 % = 0,47-0,58), tandis que la durée des appels est surestimée (RMG = 1,32, IC 95 % = 1,15-1,52). Les ratios varient de manière significative selon le pays, l'âge, le niveau d'études et le niveau d'utilisation déclaré du téléphone, mais pas en fonction du moment où les participants ont été interrogés (6 ou 18 mois). Les sujets qui ont déclaré utiliser leur téléphone principalement du côté droit de la tête l'ont davantage utilisé à droite (70,9 %) qu'à gauche (29,1 %). Cependant, les sujets qui ont déclaré l'utiliser du côté gauche l'ont utilisé à peine plus à gauche (53,3 %) qu'à droite (46,7 %).

Conclusion

Mobi-Expo est la première étude qui a recueilli des données comparables sur l'utilisation du téléphone portable chez les jeunes dans 12 pays. Les résultats obtenus indiquent que l'âge et le pays, et dans une moindre mesure le sexe et le niveau d'études, déterminent une grande part de la variabilité observée au niveau du nombre et de la durée des appels, ainsi que de l'utilisation des données et du wifi. La latéralité et l'utilisation du kit mains libres sont moins influencés par ces caractéristiques des utilisateurs.

Les comparaisons que nous avons réalisées entre les utilisations déclarée et enregistrée du téléphone portable apportent des informations importantes sur la validité de l'utilisation autodéclarée du téléphone portable. L'une des observations les plus importantes a été la présence d'un biais de mémoire différentiel pour le nombre et la durée des appels selon le pays, l'âge, le niveau d'études et le niveau d'utilisation déclaré du téléphone. Par ailleurs, les données enregistrées sur la latéralité et l'utilisation du kit mains libres ont apporté de nouvelles informations importantes, indiquant que la validité de la latéralité et de l'utilisation du kit mains libres autodéclarées est moins bonne qu'on ne le pensait auparavant.

Ces résultats apportent de précieux éclairages sur la conception, l'analyse et l'interprétation de futures études épidémiologiques portant sur les effets sur la santé d'une exposition due à l'utilisation du téléphone portable chez les jeunes. De plus, les informations apportées par cette étude peuvent servir à mettre au point des stratégies de réduction de l'exposition aux RF. Ces résultats serviront par ailleurs à améliorer la modélisation de l'exposition aux RF qui repose sur l'utilisation autodéclarée du téléphone portable dans le cadre de l'étude MOBI-Kids.

Projet PNREST réalisé entre décembre 2011 et mai 2015.

Réponses physiologiques d'adaptation ou d'évitement du rat juvénile exposé aux ondes radiofréquences type antenne relais

Flavia DEL VECCHIO¹, Aymar BOSQUILLON DE JENLIS², Christian PERSON³, René De SEZE², Stéphane DELANAUD², Véronique BACH², Amandine PELLETIER²

¹Laboratoire PériTox, UPJV, Amiens ; ²Equipe TOXI, Ineris, Verneuil-en-Halatte ; ³Laboratoire WHIST-Lab, Télécom Bretagne, Brest. Contact : amandine.pelletier@u-picardie.fr

Introduction

Cette étude a pour but de déterminer si une exposition chronique aux radiofréquences (RF) type antenne relais est perçue par l'organisme. Pour cela, nous avons conçu un système d'exposition (radiopreferendum) dans lequel l'animal avait le choix de se déplacer entre un environnement exposé aux RF et un environnement moins exposé.

Si l'adaptation mise en place lors de l'exposition chronique aux RF n'est pas délétère, l'animal ne devrait pas préférer l'environnement moins exposé et les fonctions physiologiques seront peu modifiées. Si l'adaptation est délétère ou qu'une adaptation durable n'a pas été mise en place, le rat devrait éviter l'enceinte plus exposée. Une autre solution serait qu'il reste malgré tout dans l'enceinte plus exposée mais avec des fonctions physiologiques altérées.

Matériels et méthodes

Les animaux ont été exposés dès l'âge de 3 semaines à une exposition type antenne relais (900 MHz, intensité moyenne de $1,7 \pm 0,4$ V.m⁻¹ et DAS d'environ 30 mW.kg⁻¹) durant 5 semaines (23h30 heures/24 et 7 jours/7).

A la 4^e semaine d'exposition, les animaux ont été opérés pour implanter l'émetteur radio pour l'enregistrement du sommeil. A la 6^e semaine d'exposition, les enregistrements dans le radiopreferendum ont débuté à 2 températures d'air : 24°C ou 31°C.

A J1, les deux enceintes étaient exposées aux RF (pas de choix). A J2, l'une des deux enceintes était moins exposée que la seconde enceinte. A J3, l'enceinte plus exposée était inversée. Les journées J4 et J5 répètent les conditions d'exposition de J2 et J3. Pour chaque paramètre, la différence a été calculée avec J1 (sans choix).

Résultats

Les principaux résultats montrent que durant le jour (période où l'animal passe principalement son temps à dormir), les animaux préfèrent l'enceinte moins exposée, quelle que soit le groupe de température ambiante (groupe 24 : $47,5 \pm 33,4$ vs $-47,5 \pm 33,4$ min et groupe 31 : $29,3 \pm 15,2$ vs $-29,3 \pm 15,2$ min). Ce choix permet d'allonger les durées totales d'éveil et de sommeil lent (éveil : groupe 24 : $15,5 \pm 5,3$ vs $-5,3 \pm 5,4$ min et groupe 31 : $8,0 \pm 3,7$ vs $-9,6 \pm 2,6$ min, SL : groupe 24 : $26,5 \pm 23,8$ vs $-35,5 \pm 23,9$ min et groupe 31 : $20,0 \pm 11,1$ vs $-11,4 \pm 12,5$ min) ainsi que celle du sommeil paradoxal (seulement pour le groupe à 31°C, $0,4 \pm 1,9$ vs $-5,4 \pm 2,1$ min).

Les résultats de l'analyse de la microstructure des stades de vigilance (durées moyennes et fréquences des épisodes de sommeil lent, paradoxal et de veille) actuellement en cours de finalisation, permettront de démontrer si c'est la durée de chaque épisode ou le nombre d'épisodes qui est augmenté.

La nuit (période où l'animal est très actif), les animaux à 24°C préfèrent l'enceinte plus exposée avec des durées d'éveil et de SL plus longues lorsqu'ils sont dans l'enceinte la plus exposée comparées à l'enceinte la moins exposée (éveil : $-22,0 \pm 12,2$ vs $1,6 \pm 12,3$ min et SL : $-4,8 \pm 12,2$ vs $23,8 \pm 11,9$ min); les animaux à 31°C n'ont pas de réelle préférence entre les deux enceintes.

Conclusion

Cette étude montre que l'organisme détecte une exposition aux RF et la considère comme une astreinte mais seulement durant le jour (période de vulnérabilité car il dort). L'exposition chronique n'a pas permis de mettre en place des réponses adaptatives durables et adéquates face à ce stress.

A 24°C, le sommeil paradoxal (stade le plus sensible) n'est pas affecté par l'exposition. Ainsi, les modifications hypniques permettraient à l'organisme de s'adapter sans compromettre son homéostasie : l'exposition aux RF pourrait être considérée comme une contrainte modérée.

La température ambiante jouerait un rôle dans la réponse à la contrainte RF car durant la nuit à 31°C, il n'y a pas de véritable choix et les deux contraintes (exposition et température ambiante) affectent le sommeil paradoxal.

L'étude montre que les animaux sont sensibles à l'exposition aux RF. Il pourrait donc y avoir un lien entre ce type d'exposition et les symptômes et désagréments ressentis par les personnes qui se disent atteintes d'hypersensibilité électromagnétique (EHS), même pour des niveaux d'intensité très faible. Toutefois, cette étude ne permet pas de savoir par quel(s) mécanisme(s) biologique(s) l'exposition agit sur l'organisme et la raison pour laquelle seule une petite proportion de la population se dit atteinte d'EHS.

Projet PNREST réalisé entre octobre 2013 et février 2017.

Technologies de communication, environnement et tumeurs cérébrales chez les jeunes – Données françaises

Brigitte LACOUR^{1,2}, Thomas REMEN¹, Martine HOURS³, Elisabeth CARDIS⁴

¹ARECEA, Registre national des tumeurs solides de l'enfant, CHU Nancy ; ²UMRS 1153, Cress équipe 7 (EPICEA), Inserm, Villejuif ; ³UMRT 9405, Université de Lyon, IFSTTAR, Lyon ; ⁴Institute for Global Health, Barcelone, Espagne.

Contact : brigitte.lacour@univ-lorraine.fr

Introduction

Ces dernières années, l'utilisation de plus en plus importante du téléphone portable chez les adolescents, et plus récemment chez les enfants, a suscité un intérêt considérable quant à de possibles effets sanitaires des ondes radiofréquences. L'étude *MOBI-KIDS* s'inscrit dans ce contexte : elle a pour objectif d'évaluer le risque potentiel de tumeur cérébrale chez l'enfant et l'adolescent lié à l'exposition aux champs électromagnétiques générés par les téléphones mobiles et par d'autres sources d'exposition dans leur environnement. Pour atteindre cet objectif, une enquête épidémiologique internationale prospective de type cas/témoins a été mise en place avec la participation de 14 pays. Cette étude s'appuie sur l'expérience de l'étude INTERPHONE, réalisée chez les adultes de 2000 à 2004.

Matériels et méthodes

L'exposition aux radiofréquences (RF) générées par l'utilisation du téléphone mobile, ainsi que les autres expositions environnementales sont comparées chez deux populations parmi les jeunes de 10 à 24 ans ; (1) les cas : patients présentant une tumeur cérébrale primitive, bénigne ou maligne ; (2) les témoins : patients opérés pour appendicite, appariés aux cas sur l'âge, le sexe et le département de résidence. Le recueil des données a été réalisé par l'intermédiaire d'un questionnaire détaillé administré lors d'un entretien en face-à-face. Les relevés des communications ont parallèlement été demandés aux opérateurs avec le consentement des participants à l'étude, afin d'estimer le biais de mémorisation des individus, inévitable dans ce type d'étude.

Résultats

En France, l'étude s'est déroulée dans 16 départements représentant 7 régions. Le recrutement des cas a été réalisé de mars 2011 à décembre 2014, avec poursuite du travail de recueil et d'interviews des cas et des témoins jusqu'en avril 2015. Au total, 104 cas et 188 témoins ont été inclus en France, sur un total de 901 cas et 1 922 témoins sur le plan international. La France se place en troisième position des pays recruteurs avec un peu plus de 10% de la totalité des inclusions.

Description des expositions

La grande majorité des jeunes sont des utilisateurs réguliers du téléphone portable : 85,5% en France, 84,2 % pour l'ensemble des pays. Moins de la moitié des sujets ont déjà utilisé un kit mains-libres. Outre les appels, les jeunes utilisent le téléphone portable pour l'envoi de SMS (98%), de courriels ou de fichiers (51%), télécharger de la musique (64%) ou communiquer avec des applications telles que Skype (20%). Les autres sources d'exposition aux RF sont le WiFi, surtout à la maison (91% des cas), plus rarement à l'école (25%) ou dans d'autres endroits (17%).

Le nombre moyen d'appels passés par jour se situe entre 1 et 2 au début de l'utilisation du mobile, et entre 3 et 4 pour l'utilisation plus récente. De même, la durée quotidienne de communication passe de 3 à 4 minutes par jour en début d'utilisation à 5 minutes pour l'utilisation récente. Il est néanmoins nécessaire de pondérer ces indicateurs d'utilisation dans l'analyse car les études de validation montrent que les utilisateurs ont tendance à sous-estimer le nombre d'appels mais à sur-estimer leur durée. De même, l'analyse des questionnaires des personnes ayant refusé de participer à l'enquête montre que les utilisateurs de longue durée sont sur-représentés chez les participants.

Conclusion

Les analyses internationales sont actuellement en cours, prenant en compte les résultats des études de validation et des questionnaires non-répondants. Deux types d'analyses sont menés : une portant sur le lien entre tumeurs cérébrales et caractéristiques de l'utilisation des mobiles (en particulier nombre d'années, durée des appels, nombre d'appels), et l'autre en fonction de l'exposition aux radiofréquences et aux ondes extrêmement basse fréquence à la localisation de la tumeur.

Au vu de la forte utilisation de téléphones chez les jeunes, les résultats de cette étude sont très importants pour évaluer l'existence ou non d'une augmentation de risque d'une des tumeurs les plus fréquentes dans cette tranche d'âge et dont l'étiologie est mal connue. Si les résultats ne montrent pas d'effet, cette étude, combinée avec les résultats d'autres études surtout chez les adultes, permettra de conclure qu'il n'existe pas de risque majeur, bien qu'elle ne pourra pas exclure la possibilité d'un risque faible. Si au contraire les résultats montrent un effet, ceci sera important pour renforcer les politiques de protection et suggérer des manières simples et efficaces de réduire les expositions (utilisation préférentielle du kit mains-libres ou du mode haut-parleur, de SMS, courriel, etc.).

Projet PNR-EST réalisé entre décembre 2013 et février 2017.

Analyse de l'impact des ondes millimétriques sur la différenciation des cellules nerveuses

Yves Le DREAN¹, Alexis HASS², Yann Le PAGE¹, Maxim ZHADOBOV², Christian SALIGAUT¹, Ronan SAULEAU²

¹Institut de recherche en santé, environnement et travail (IRSET), Inserm U1085, Rennes ; ²Institut d'électronique et de télécommunications de Rennes (IETR), UMR CNRS 6164, Rennes. Contact : yves.le-drean@univ-rennes1.fr

Introduction

Actuellement, la saturation des gammes de fréquences existantes et l'augmentation permanente des besoins en haut débit imposent le recours à des fréquences porteuses toujours plus élevées. Le prochain véritable changement sera l'introduction de systèmes sans fil dans la gamme des ondes millimétriques (OMM), qui devraient apparaître dans les foyers et les milieux professionnels d'ici 2020. Il est donc nécessaire d'étudier l'impact sanitaire potentiel des OMM par anticipation et ceci avant tout déploiement massif dans la population.

Les objectifs majeurs de ce projet consistent à déterminer les effets potentiels des OMM aux alentours de 60 GHz sur des cultures de cellules nerveuses *in vitro*.

Matériels et méthodes

Un système d'exposition *in vitro*, qui permet d'illuminer des cultures de cellules avec un faisceau homogène d'OMM a été optimisé. Des cellules Neuroscreen-1 ont été exposées pendant 24 h à 60,4 GHz avec une densité de puissance incidente moyenne de 10 mW/cm², ce qui est au-dessus des normes ICNIRP et correspond à l'ordre de grandeur des puissances utilisées en thérapie. A cette puissance, un très léger effet thermique est enregistré dans nos conditions de culture, aussi un contrôle thermique a systématiquement été effectué pour chaque expérience. Après exposition, les cellules ont été fixées, marquées et photographiées. Nous avons utilisé une technique d'imagerie en semi-haut débit pour évaluer les niveaux d'expression de plusieurs facteurs spécifiques. Des dosages biochimiques ont aussi été effectués pour quantifier les niveaux de dopamine et de son métabolite, le DOPAC. Ces dosages permettent d'obtenir un index de recapture dopaminergique, reflet de l'activité cellulaire.

Résultats

Plusieurs paramètres ont été analysés, tels que l'expression d'une dizaine de facteurs protéiques marqueurs de stress, marqueurs de la différenciation neuronale ou liés à la nociception. Nous avons également analysé le métabolisme et le trafic de la dopamine ainsi que la poussée neuritique. Pour ce dernier point, le nombre, la longueur et l'orientation des neurites dans le champ électromagnétique ont été examinés.

Quels que soient les tests utilisés, nos résultats ont été négatifs. On peut toutefois souligner que quelques tendances ont été observées, mais le différentiel entre les contrôles et les cellules exposées est trop faible pour pouvoir être statistiquement relevant. De plus, les contrôles thermiques que nous avons effectués ont permis à chaque fois de mimer ces effets, ce qui indique qu'ils sont très certainement d'origine thermique.

Conclusions

L'objectif principal de la demande était d'étudier plus en détail les effets biologiques potentiels des OMM sur des cellules neuronales en culture. Plusieurs paramètres ont été analysés et la conclusion majeure de ce projet est que : la différenciation neuronale, l'expression de récepteurs-canaux spécifiques à la nociception, et le métabolisme de la dopamine, ne sont pas affectés par des expositions à 60 GHz de courte durée (24h) à des puissances à la limite des normes permises. Ces résultats sont rassurants en ce qui concerne l'utilisation des OMM en télécommunication, mais il faut toutefois ne pas perdre de vue les limites de notre modèle d'étude. En effet, nos travaux ne présagent en rien de l'innocuité de ces ondes en ce qui concerne les effets à long terme, ou les effets sur l'activité électrique des neurones.

Projet PNREST réalisé entre décembre 2012 et décembre 2015.

Caractérisation des expositions induites par les futurs systèmes de transfert d'énergie sans fil

Maxim ZHADOBOV¹, Mohsen KOOESTANI¹, Mauro ETTORRE², Yves Le Dréan²

¹Institut d'électronique et de télécommunications de Rennes (IETR), UMR CNRS 6164, Rennes ; ²Institut de recherche en santé, environnement et travail (Irset), Inserm U1085, Rennes.

Contacts : maxim.zhadobov@univ-rennes1.fr (IETR) ; yves.le-drean@univ-rennes1.fr (Irset)

Introduction

Le projet Expo-WPT a pour objectif principal la caractérisation numérique et expérimentale des expositions induites par les systèmes de transfert d'énergie sans fil (ou Wireless Power Transfer [WPT]) émergents dans les environnements professionnels, personnels et domestiques. Les acteurs majeurs de l'industrie électronique (Nokia, HTC, Samsung, Intel, General Electrics, etc.) investissent massivement dans cette nouvelle technologie qui est considérée comme le dernier chaînon manquant pour la «mobilité totale». L'enjeu est essentiel sur le plan sociétal et sanitaire compte tenu : 1) du déploiement massif de ces systèmes dans les années à venir ; 2) des niveaux de puissance relativement élevés (de quelques Watts à quelques centaines de Watts selon la portée et les applications visées) ; 3) du très faible nombre d'études dosimétriques sur le sujet et de l'absence de données bioélectromagnétiques pour ces nouvelles sources de rayonnement.

Matériels et méthodes

Les travaux se déclinent selon deux axes :

1. étude dosimétrique des systèmes WPT afin de quantifier les niveaux d'exposition induits dans le corps humain pour des scénarios d'exposition typiques (première phase du projet).
2. conception d'un nouveau système d'exposition reproduisant fidèlement le rayonnement induit par les systèmes WPT. Ce système d'exposition permettra l'étude *in vitro* des impacts possibles de ces rayonnements au niveau cellulaire (deuxième phase du projet).

Ces travaux s'appuient sur l'expertise de l'IETR en modélisation numérique avancée, en instrumentation et en métrologie électromagnétique, ainsi que sur l'expertise de l'Irset en biologie cellulaire et moléculaire.

Résultats

Les travaux réalisés durant la première phase du projet sont résumés ci-dessous :

- nous avons étudié et analysé numériquement plusieurs scénarios d'exposition représentatifs (avec un système WPT générique à proximité d'un modèle hétérogène du corps humain) à des fréquences autour de 10 MHz.
 - la complexité des modèles numériques à étudier a été évaluée (maillage local et global, conducteurs à pertes ou idéaux, modèle géométrique des systèmes, modélisation d'alimentation, etc.). Dans l'étude dosimétrique, nous avons utilisé à la fois un système générique standard représenté par deux boucles adaptées, ainsi qu'un système résonant réaliste. Nos résultats démontrent qu'autour de 10 MHz (fréquence à partir de laquelle uniquement le DAS est utilisé comme grandeur dosimétrique), dans certains scénarios d'exposition, la limite en termes de densité de courant peut être atteinte plus rapidement que celui en DAS.
 - pour valider les résultats numériques nous avons fabriqué un système WPT qui consiste en deux parties (Tx et Rx) ; chaque partie est composée d'une boucle d'excitation et d'une bobine imprimée, espacées de 20 cm. Le système complet a été mis en place à l'IETR. Les résultats préliminaires montrent un bon accord entre les mesures et les simulations.

- Les travaux en cours sont résumés ci-dessous :
- mesures du champ électrique et de la température à l'intérieur d'un fantôme ;
 - développement, fabrication et caractérisation d'un système d'exposition pour les expériences *in vitro* au voisinage de 10 MHz ;
 - études *in vitro* afin d'estimer l'impact potentiel sur l'intégrité cellulaire.

Conclusions

Les niveaux d'exposition autour de 10 MHz ont été évalués et comparés aux niveaux de référence (en termes de champs E et H) et aux restrictions de base (en termes de densité de courant $J_{1\text{cm}^2}$, de champ électrique E_{99} et de DAS local et moyen). Nos résultats montrent que pour les scénarios d'exposition étudiés, $J_{1\text{cm}^2}$ est la grandeur dosimétrique la plus restrictive. Pour les niveaux de puissance inférieurs à environ 80 W, la limite d'exposition en $J_{1\text{cm}^2}$ n'est pas dépassée. La limite de puissance est de 3 kW pour E_{99} et de 45 kW pour $\text{DAS}_{10\text{g}}$. Il est intéressant de noter que, contrairement aux systèmes rayonnants, aux fréquences étudiées dans ce projet, des niveaux d'exposition importants peuvent apparaître près des récepteurs.

Ce travail contribue à une meilleure compréhension des interactions ondes/vivant en bande HF, où relativement peu de données bioélectromagnétiques sont disponibles actuellement par rapport à des fréquences plus hautes (par ex. microondes) ou plus basses (par ex. fréquences basses). Notre étude apporte des éléments d'information, à la fois sur la dosimétrie (méthodologie, compréhension de mécanismes d'absorption dans le corps à ces fréquences, modèles équivalents, etc.), et sur les impacts possibles au niveau cellulaire (mise en place d'un système d'exposition spécifique et étude *in vitro* en cours).

Projet PNREST réalisé entre décembre 2013 et août 2017.

Étude en temps réel des effets cellulaires globaux des champs radiofréquences

Hermanus J. RUIGROK¹, Delia ARNAUD-CORMOS², Isabelle LAGROYE², Bernard VEYRET², Philippe LEVEQUE², Yann PERCHERANCIER²

¹Laboratoire de l'intégration du matériau au système, Centre national de la recherche scientifique (CNRS) UMR 5218, Talence ;

²Laboratoire XLIM, CNRS UMR 7252, Limoges. Contact : yann.percherancier@ims-bordeaux.fr

Introduction

La connaissance des effets biologiques potentiels des champs RF à bas niveau bute sur le manque de connaissances concernant les mécanismes cellulaires et moléculaires qui pourraient être affectés ou mis en action par les RF à des niveaux environnementaux. Dans ces conditions, une approche empirique intégrant en temps réel l'ensemble des réponses sur cellule vivante au cours de l'exposition aux champs RF serait précieuse car elle permettrait d'étudier la réponse cellulaire aux RF sans *a priori* sur un mécanisme cellulaire particulier. Le présent projet visait à l'établissement d'un appareillage permettant une mesure effective du comportement cellulaire global sous exposition RF, sans l'aide de marquage.

Matériels et Méthodes

Différents biocapteurs sont disponibles dans le commerce et compatibles avec l'exposition des cellules à des champs électromagnétiques :

- l'appareil xCelligence distribué par la société Ozyme s'appuie sur une mesure d'impédance entre électrodes d'or formant un tapis interdigité sur lequel viennent adhérer les cellules à tester.

- l'appareil EPIC distribué par Corning s'appuie sur une mesure optique à l'aide d'un réseau de guides d'onde optique sur lesquels poussent les cellules à tester.

Dans les deux cas, en fonction de leur comportement, les cellules vont modifier en temps réel la mesure physique réalisée à l'interface cellule-senseur, laquelle représentera une signature du comportement cellulaire global. Les deux appareils utilisent des puits de lecture au format d'une plaque 96 puits.

Résultats

La contrainte du dispositif d'exposition à mettre en œuvre reposait sur les dimensions réduites du puits et sur la présence des électrodes de mesure d'impédance au fond des puits (pour le XCelligence). Une solution consistait à plonger un coaxial ouvert dans le milieu de culture présent dans un puits. Dans cette configuration, il aurait été recherché une exposition localisée. Malheureusement, les modélisations et les analyses dosimétriques ont révélé que cette stratégie était vouée à l'échec.

Nous avons finalement opté pour une solution alternative utilisant le tapis d'électrode disposé au fond des puits des plaques de l'appareil XCelligence pour émettre le champ électrique radiofréquence au plus proche des cellules, tout en réalisant une mesure du comportement cellulaire en impédancemétrie. Nous avons publié les résultats de cette étude (Garcia-Fernandez MA *et al.* IEEE Trans Biomed Eng. 2016 ; 63(11):2317-2325).

Grâce à cette stratégie, les RF n'étant émis que dans l'épaisseur des cellules adhérentes sur les électrodes, la chaleur produite par l'exposition au champ est instantanément dissipée dans le milieu de culture rendant possible d'exposer des cellules à des champs électriques RF à haute amplitude sans chauffer.

Nous avons pu réaliser l'exposition de deux lignées cellulaires (lignée HaCAT (kératinocytes humains) et lignée SH-SY5Y (neuroblastomes humains) à des champs RF 1 800 Mhz présentant différentes modulations (CW, GSM, Edge, LTE et Wifi) et 4 niveaux de DAS (allant jusqu'à 200 W/Kg), en présence et en absence de co-stimulation chimique. Une deuxième publication est en cours de préparation.

Conclusions

Nous avons pu mettre au point le premier système permettant une exposition de cellules en culture à des champs radiofréquences et une mesure non invasive et simultanée du comportement cellulaire dans sa globalité. L'appareil est extrêmement précis et permet d'analyser en temps réel plusieurs conditions expérimentales en parallèle. Les premiers résultats pointent une absence d'effet des champs RF sur le comportement cellulaire (adhésion, croissance, réaction à une stimulation chimique), et ce quelle que soit la modulation étudiée.

Maintenant que nous maîtrisons les différents paramètres expérimentaux, nous projetons de poursuivre nos analyses sur des cellules primaires. A l'aide de notre dispositif expérimental, l'analyse systématique des effets des champs sur le comportement de lignées cellulaires ou de cultures de cellules primaires contribuera de manière solide à l'évaluation du risque sanitaire présenté par l'exposition environnementale aux champs RF.

Projet PNREST réalisé entre décembre 2013 et décembre 2014.

Développement d'un scanner de débit d'absorption spécifique à haute résolution basé sur un capteur électro-optique

Gwenaël GABORIT^{1,4}, Fabien NDAGIJIMANA², Marylène CUEILLE³, Lionel DUVILLARET⁴

¹IMEP-LAHC, Université de Savoie, Le Bourget-du-Lac ; ²IMEP-LAHC, Université Joseph Fourier, Grenoble ; ³LEAT, Campus Sophiatech, Sophia Antipolis ; ⁴KAPTEOS, Saint-Hélène-du-Lac. Contact : gwenael.gaborit@univ-savoie.fr

Introduction

L'étude dosimétrique a pour vocation d'évaluer l'impact des rayonnements électromagnétiques (EM) sur le vivant en quantifiant le niveau des champs EM ainsi que les puissances absorbées. Elle peut se conduire à la fois de manière expérimentale, nécessitant alors la mise en place de systèmes d'exposition spécifiques et l'utilisation de capteurs dédiés, et par la simulation numérique. Le paramètre communément utilisé est le débit d'absorption spécifique (DAS) exprimé en W/kg. Il permet d'évaluer la puissance absorbée par les tissus grâce, par exemple, à une mesure du champ électrique *in situ*. Cette caractérisation du DAS est intimement liée au capteur employé qui doit être large bande, à grande dynamique et qui, surtout ne doit perturber ni la structure d'exposition ni le milieu exposé.

Matériels et méthodes

À l'heure actuelle, la technique la plus employée pour mesurer le champ électrique, et donc obtenir le DAS, au sein d'un fantôme est l'antenne dipolaire redressée. La présence d'un élément redresseur implique que le contenu spectral du signal recueilli est irrémédiablement perdu. De plus, de telles sondes sont intrinsèquement perturbatrices vis-à-vis du champ électrique à mesurer. L'onde RF est alors modifiée au niveau de la répartition spatiale du champ, de même que son influence sur le milieu biologique. Nous proposons dans le projet DOSIT, une cartographie non invasive du DAS *in situ* au moyen d'une sonde optique vectorielle de constitution purement diélectrique.

Résultats

Avec la sonde électro-optique (EO) millimétrique développée, les laboratoires IMEP-LAHC et LEAT, associés à la société Kapteos, ont démontré la mesure ultra large bande de trois composantes du vecteur champ électrique avec un champ électrique minimum détectable inférieur à $100 \text{ mV} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{Hz}^{-1/2}$. Cette valeur de champ électrique conduit à un seuil de mesure de DAS de l'ordre de $10 \text{ } \mu\text{W/kg}$ (cette valeur de DAS est calculée pour un milieu de conductivité de 1 S/m et de masse volumique de 1000 kg/m^3). La dynamique intrinsèque à la sonde de mesure dépasse 120dB. Cette sonde EO, couplée à un scanner haute résolution synchronisé, a permis de caractériser vectoriellement le rayonnement en champ proche d'une antenne radiofréquence (900 MHz). Cette antenne a ensuite été utilisée pour l'exposition d'une tête fantôme «face down» remplie d'un liquide simulant électromagnétiquement l'encéphale. Le champ électrique *in situ* a été cartographié vectoriellement en trois dimensions. La résolution spatiale de cette cartographie est sub-millimétrique.

L'utilisation des sondes EO ne se limite pas à la mesure au sein du fantôme. De nombreuses campagnes expérimentales ont été menées (distribution spatiale du champ au sein de système IRM, cartographie vectorielle d'antenne en champ proche, etc.) et d'autres sont envisagées (analyse du DAS avec une exposition multisource avec une unique sonde de mesure, comparaison exhaustive avec les capteurs existants, etc.).

Conclusion

Ce projet à vocation expérimentale vise à établir l'état de l'art dans la métrologie du champ électrique pour l'évaluation du taux d'exposition radiofréquence. L'outil de mesure développé permet la caractérisation vectorielle du champ électrique sur une très large bande de fréquences (jusque plus de 10 GHz). La mesure est résolue non seulement dans le temps mais aussi dans l'espace avec une résolution spatiale millimétrique en parfaite adéquation avec les longueurs d'onde considérées. De plus, la sonde de mesure est entièrement diélectrique et de permittivité effective très proche de celle des milieux biologiques rendant ainsi le capteur quasiment invisible d'un point de vue électromagnétique. Enfin, le niveau de maturité technologique de cette technique autorise désormais des mesures sur site, hors laboratoire, là où résident des contraintes environnementales (notamment en termes de variation de température).

Le champ d'application s'étend bien au-delà de la mesure dosimétrique au sein d'un fantôme exposé à une onde radio-fréquence CW. Pour les applications biomédicales, la sonde de mesure est adaptée à la mesure de l'exposition d'un milieu biologique à une onde impulsionnelle (électroporation cellulaire) ou à un plasma (traitement ciblé de l'épiderme ou même de tumeur cancéreuse, exposition plasma bactéricide, etc.). Toujours dans ce même domaine d'application, des travaux en cours visent à étudier l'exposition radiofréquence d'un milieu biologique soumis à une IRM. Les premiers résultats sont encourageants et la compatibilité de la sonde, ainsi que celle du scanner, ont été validées pour un système IRM clinique à 3 Tesla.

Projet PNREST réalisé entre décembre 2013 et février 2017.

Session 2 - Conférences

Programme de recherche radiofréquences et santé à l'Anses : bilan enjeux et perspectives

Louis LAURENT, Paulina CERVANTES, Laetitia DUBOIS, Delphine LASCAR, Aurélié PAJON, Nathalie RUAUX, Anne TILLOY

Anses, Maisons-Alfort

Introduction

En 2010, l'Anses s'est vu confier une partie des recettes d'une taxe sur les émetteurs radiofréquences pour financer des activités de recherche. Ce financement répond à deux besoins.

Il s'agit tout d'abord de créer des connaissances en amont de l'expertise. Les sujets de recherche qu'il conviendrait de développer sont notamment discutés à l'occasion des expertises successives de l'Anses sur le thème « radiofréquences et santé ». Parmi ceux-ci, les effets à long terme des radiofréquences, l'étude de co-expositions et une meilleure caractérisation des expositions. Un autre sujet est la compréhension de l'hypersensibilité électromagnétique, c'est-à-dire l'existence d'une population ressentant des symptômes qu'elle attribue aux ondes.

La seconde finalité de l'appel à projet, est de faire croître la communauté des chercheurs qui s'intéressent à ces thématiques. Ces travaux demandent des savoirs-faire et des équipements différents de ceux auxquels on fait appel lorsqu'on traite de toxicité chimique ou d'agents biologiques. En particulier, la maîtrise de l'utilisation et de la métrologie des ondes électromagnétique est nécessaire pour l'obtention de résultats crédibles.

Depuis 2011, l'Anses consacre la majeure partie de ces fonds au financement de projets de recherche sélectionnés à l'issue d'appels à projets ouverts, dans le cadre du Programme de recherche national environnement santé travail (PNREST). C'est ainsi qu'entre 2011 et 2016, 45 projets d'une durée moyenne de trois ans ont été sélectionnés, pour un montant d'aide total d'environ 9,1 M€.

La croissance d'une communauté de recherche

Le premier acquis de cette action est la croissance de la communauté des chercheurs actifs dans le domaine. Les 45 projets soutenus depuis 2011 ont impliqué 67 équipes distinctes et cet ensemble continue à croître. Les équipes sont issues du monde académique (CNRS, Inserm, universités,...) pour 49% d'entre elles, d'établissements à caractère technique (CEA, CSTB, Ineris) ou d'écoles d'ingénieurs (Institut télécom, Centrale Supélec, Cnam) pour 30 %, et d'établissements dans le domaine de la santé (CHU, CIRC, Centre Léon Bérard,...) pour 12%. Par rapport à l'ensemble des projets soutenus par le PNREST, tous domaines confondus, il y a plus de partenaires « techniques », ce qui était attendu compte tenu de la nature du sujet. Un point notable est une proportion de 20% d'équipes étrangères, contre 9% pour le PNREST en général.

Un effort de recherche en cours

Les questions de recherche que traite l'appel à projets peuvent se classer en trois grandes catégories.

La recherche d'effets soit au niveau de la cellule (dans ce cas on recherche plutôt un mécanisme d'action), soit au niveau de l'organisme. Ces sujets sont couverts par 50% des projets. En ce qui concerne les cibles étudiées, les équipes ont traité en grande majorité du système nerveux (12 projets) avec des questions variées (sommeil, mémoire, effet de l'inflammation, tumeurs). D'autres traitent de la peau (4 projets) ou de la cellule en général (5 projets). Diverses approches sont mises en œuvre dans des proportions à peu près égales : effet des ondes sur des cultures cellulaires, effet sur des modèles animaux, études épidémiologiques.

La caractérisation des expositions avec 33% des projets répond à deux grandes familles d'objectifs : tout d'abord, quantifier l'exposition de la population *via* les terminaux qu'elle utilise ou des infrastructures de communication ; deuxièmement, contribuer à des recherches épidémiologiques dans lesquelles on cherche à associer état de santé et historique des expositions.

Le dernier sujet, apparu en 2013 dans l'appel à projets, est l'hypersensibilité électromagnétique avec 17% de projets. Elle reste encore mal définie, et les projets suivent des pistes variées. Certains investiguent des pistes de mécanismes biologiques, d'autres visent à mettre au point de l'instrumentation ou à caractériser la population des hypersensibles.

Perspectives

En ce début d'année 2017, seulement un quart des 45 projets soutenus depuis 2011 est clos et beaucoup de résultats sont encore attendus. En ce qui concerne le futur :

- en matière de création de connaissances, l'une des forces de ce programme est le volume de la production scientifique qu'il va induire. A terme, il permettra de disposer de résultats multiples sur des sujets de préoccupation comme l'effet des ondes sur le système nerveux.
- la formule de l'appel à projets avec les marges de choix qu'il implique pour les équipes de recherche en fait un outil très adapté à l'exploration de pistes nouvelles.
- la communauté scientifique impliquée dans le domaine radiofréquences et santé va continuer à croître, dans l'hypothèse d'une poursuite de l'engagement de l'Etat. Celui-ci est en effet déterminant pour inciter des chercheurs à investir dans ce domaine peu soutenu par ailleurs.
- l'un des défis que doit relever ce programme est la diffusion des techniques mettant en œuvre des radiofréquences dans des équipes impliquées sur les sujets radiofréquences et santé, au-delà du cercle des laboratoires tournés vers l'innovation.
- dans ce domaine tout particulièrement, il est également important que ce programme fournisse des opportunités de réunions scientifiques lors desquelles cette communauté en phase de croissance puisse échanger.

L'étude Cosmos, une cohorte prospective européenne sur la téléphonie mobile et la santé : premiers coups d'œil sur les données

Isabelle DELTOUR¹, Joachim SCHÜZ², Ann OLSSON³, Mireille B. TOLEDANO², Paul ELLIOTT², Anders AHLBOM³, Maria FEYCHTING³, Lena HILLERT³, Anssi AUVINEN⁴, Aslak POULSEN⁵, Hans KROMHOUT⁵, Roel VERMEULEN⁶

¹Centre international de recherche sur le Cancer (IARC), Lyon, France ; ²Imperial College, London, UK ; ³Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden ; ⁴University of Tampere, Tampere, Finland ; ⁵The Danish Cancer Society Research Center, Copenhagen, Denmark ; ⁶Utrecht University, Utrecht, The Netherlands. Contact : deltouri@iarc.fr

Introduction

Les effets sanitaires éventuels de la téléphonie mobile font l'objet d'un intérêt considérable de la part du public et de la communauté scientifique. Les recherches épidémiologiques antérieures ont été limitées par les biais de rappel et par la nature transversale des analyses. L'étude de cohorte Cosmos, qui inclut déjà 290 000 utilisateurs adultes de téléphones mobiles en Europe, présente les avantages uniques d'une étude prospective et du recueil de données objectives d'usage du téléphone mobile provenant des opérateurs de téléphonie mobile. Dans cette présentation, la validité des déclarations des participants sera examinée.

Matériels et méthodes

Cosmos cible la population des adultes de plus de 18 ans utilisateurs de téléphones mobiles. Les participants répondent à des questionnaires, au sujet de l'usage de leurs téléphones mobiles et d'autres objets communicants *via* les radiofréquences et de leurs habitudes de vie. En complément, l'étude recueille les volumes d'appels vocaux, les protocoles de communication utilisés pour ces appels, et les volumes de données transférées sont recueillis prospectivement pendant 3 mois chaque année, pour les participants ayant explicitement consenti à ce recueil, si leur opérateur de téléphonie mobile contribue à fournir ces informations.

La concordance entre les volumes de trafic déclarés par les participants et ceux enregistrés par les opérateurs sera présentée.

Résultats

Entre 2007 et 2012, environ 290 000 personnes ont été recrutées dans l'étude Cosmos. Les cohortes de Suède (50 000 participants), de Finlande (15 000 participants), du Royaume-Uni (105 000 participants) et du Danemark (27 000 participants), ont été constituées spécifiquement pour ce projet. Aux Pays-Bas (90 000 participants), l'étude repose sur 3 cohortes, dont 1 cohorte existante. Cosmos inclut 60% de femmes et 40% d'hommes. Les données techniques de trafic ont été recueillies pour 136 000 personnes au moment du premier questionnaire.

Par ailleurs, Constances est une vaste étude constituant un outil puissant pour la recherche épidémiologique et la santé publique en France. Elle a été conçue pour aider à analyser une large gamme de problèmes scientifiques. En France, Cosmos et Constances collaborent pour mener l'étude Cosmos-France qui débutera en 2017. Les volontaires Constances seront invités à participer à l'étude Cosmos-France sur l'utilisation des téléphones mobiles et la santé. A ce jour, les opérateurs Orange, Bouygues Telecom et SFR ont établi des accords de transfert de données avec le CIRC.

Dans une sous-population de participants de Cosmos du Royaume Uni, de Suède et de Finlande, la validité des déclarations des participants a été examinée en comparant les volumes de trafic déclarés par les participants et ceux enregistrés par les opérateurs. 59,5% des participants avaient déclaré la catégorie correcte pour leur nombre d'appels et 43,5% avaient déclaré leur catégorie correcte pour leur durée d'appels (résultats préliminaires, N=70 000).

Conclusion

Cosmos constitue la plus grande cohorte d'utilisateurs de téléphone mobile. En évitant le biais de rappel présent dans certaines études antérieures, elle permettra l'étude des risques éventuels de maladies chroniques : cancers, maladies cardiovasculaires et neurologiques, de symptômes spécifiques : acouphènes, maux de tête, troubles du sommeil, impacts éventuels sur la reproduction.

Cosmos répond aux recommandations de recherche des autorités de santé publique et en particulier à celles de l'Organisation mondiale de la santé et de l'Anses. Grâce à sa taille, à la diversité des pays d'étude et des événements de santé qui seront étudiés, l'étude de cohorte internationale Cosmos contribuera aux connaissances scientifiques et sanitaires sur les risques éventuels associés à l'usage intensif et à long terme de téléphones mobiles et à l'exposition aux radiofréquences.

Représentation du risque et coproduction de savoirs experts et profanes dans la résolution des controverses liées aux radiofréquences en France et au Québec (RISQUE)

Dorothee MARCHAND¹, Geneviève BRISSON^{2,3}, Mathieu GAUTHIER², Denis GAUVIN², Steve PLANTE³, Emmanuelle BOUCHARD²

¹Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB), Direction santé confort, Champs-sur-Marne, Marne-la-Vallée ; ²Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), Québec ; ³Université du Québec à Rimouski, Québec
Contact : dorothee.marchand@cstb.fr

RISQUE a exploré les dimensions sociocognitives qui participent à la compréhension et la gestion de controverses liées aux radiofréquences. L'hypothèse a reposé sur une interrelation entre les représentations du risque, la dynamique d'acteurs et le processus communicationnel dans la construction des conflits. La recherche s'est organisée en quatre étapes : 1) une analyse des représentations sociales ; 2) des études de cas ; 3) une recension systématique des écrits et 4) un cadre de référence sur une approche de dialogue.

Étape 1 : analyse des représentations sociales

Une enquête par associations libres a été réalisée auprès de 73 sujets en France et au Québec. Trois inducteurs ont été testés : les risques sanitaires liés à l'environnement, aux nouvelles technologies et à l'exposition aux ondes. Le corpus de mots recueillis a fait l'objet d'une analyse de contenu et les résultats ont fait l'objet d'analyses descriptives et d'une analyse structurale. Les résultats montrent que chacun des trois objets a une organisation qui lui est spécifique. La variable culturelle a une incidence très significative sur les données recueillies relatives aux trois objets étudiés. Les sujets français se sont révélés plus soucieux de l'exposition aux RF dans l'espace public avec des inquiétudes davantage associées aux conséquences sanitaires des expositions.

Les sujets québécois sont plus soucieux de l'exposition aux RF dans l'espace privé et leurs inquiétudes sont davantage centrées sur les troubles psychologiques.

Étape 2 : étude de cas

Une enquête par entretiens semi-directifs a été menée en France et au Québec avec une variable socioenvironnementale consistant à faire varier la source et le lieu de son implantation (antenne/espace public ; compteur communicant/espace privé). 56 entretiens ont été menés auprès de différents acteurs ; citoyens, associations/collectifs, industriel, agents de l'Etat, élus, agences de santé publique, experts/chercheurs et médias. Le corpus discursif recueilli a fait l'objet d'une analyse de contenu thématique. Les catégories d'analyse traduisent l'incidence de la variable socioculturelle sur des variables contextuelles et celle de la variable socioenvironnementale sur la relation entre la représentation du risque lié à la source et celle du lieu où elle est implantée. Les résultats montrent comment les représentations mobilisées par les acteurs construisent le conflit et comment le processus de communication s'impose comme un facteur déterminant de son émergence, de son évolution et des perspectives de sa meilleure gestion en situation de risque incertain. Le sentiment de perte de contrôle est un mécanisme qui s'impose comme un facteur clé de la controverse et est identifié à différents niveaux de la controverse (contrôle cognitif, contrôle de l'expertise, contrôle des expositions, contrôle politique, contrôle juridique, contrôle industriel, etc.).

Étape 3 : recension systématique des écrits

La recension a reposé sur des requêtes dans plusieurs bases de données, la sollicitation d'experts et l'analyse d'articles pertinents ont permis d'identifier plus de 6 400 documents. Leur évaluation selon les critères de pertinence et de qualité définis par la grille du NICE nous a amené à retenir 11 articles.

L'approche participative basée sur la concertation, où l'ensemble des parties prenantes participe à la prise de décisions, apparaît la plus prometteuse pour mettre en place un dialogue. La recension ayant identifié un petit nombre de cas, il est demeuré aussi limité, notamment en raison des types de conflits examinés. Il en est ressorti que la mise en application des méthodes de dialogue identifiées aux conflits sur les CEM doit dépendre du contexte des conflits particuliers.

Étape 4 : cadre de référence

Cette dernière étape du projet RISQUE s'est voulu une application des résultats mis au jour dans les étapes antérieures. Il s'agit d'un document de transfert de connaissances sur le développement de l'approche de dialogue entre les parties prenantes dans les dossiers controversés, tels que les CEM. Il se fonde sur la littérature scientifique et sociotechnique en sciences sociales, tient compte des contextes particuliers de la France et du Québec, et fait preuve d'un souci de vulgarisation et d'applicabilité afin de faciliter sa mise en œuvre. Une première approche par le renforcement des capacités de résilience vise à comprendre comment une communauté/collectivité peut planifier ses stratégies d'adaptation et de développement. Six dimensions et outils à utiliser sont présentés pour son développement. Une deuxième approche, participative, par la concertation semble la plus adaptée aux dossiers controversés. Le cadre de référence présente le rôle et les objectifs de la concertation, les règles de l'art de sa réalisation et les principales directives de mise en place.

Projet PNREST réalisé entre octobre 2013 et mai 2016.

Session 3 - Caractérisation des effets

Caractérisation des effets d'un champ électromagnétique GSM sur des modèles de vulnérabilité cérébrale : développement, neuro-inflammation et hypersensibilité

Nicolas PETITDANT^{1,2}, Nihal OUADAH^{1,2}, Anthony LECOMTE^{1,2}, Franck ROBIDEL^{1,2}, Christelle GAMEZ^{1,2}, Kelly BLAZY^{1,2}, Anne-Sophie VILLEGIER^{1,2}

¹Unité de toxicologie, Ineris, Verneuil-en-Halatte; ²Unité mixte PériTox, CHU Amiens. Contact : anne-sophie.villegier@ineris.fr

Introduction

Les organismes vulnérables sont exposés par des sources variées aux champs électromagnétiques (CEM) radiofréquences. Les fœtus peuvent recevoir des expositions au niveau du corps entier et les enfants utilisateurs du téléphone portable reçoivent en plus des expositions localisées au niveau de leur cerveau. Ces organismes sont susceptibles d'être fragilisés par des expositions combinées, pertinentes d'un point de vue environnemental. Dans un contexte de co-exposition CEM et agents bactérien, nous avons testé les effets sur les marqueurs inflammatoires et comportementaux relatifs au traitement de l'information sensori-motrice chez des rats exposés durant la maturation cérébrale. Nous avons posé l'hypothèse que combiner un agent pro-inflammatoire augmenterait la probabilité d'observer des effets du fait de la fragilisation des organismes.

Matériels et méthodes

Des rats en contention ont été exposés aux CEM (puissance d'émission 0 (sham), 1 et 4 W, 45 min/jours, 20 jours) par des antennes boucles sur l'abdomen pendant les jours gestationnels 2 à 20 (groupe 1) ou sur la tête à l'adolescence (groupes 2-4) avec des puissances absorbées au niveau du cerveau, d'après la dosimétrie, de 0 (sham), 1, 5, 6 W/kg.

Les effets d'une coexposition CEM-agents bactériens ont été étudiés en utilisant des lipopolysaccharides (LPS), un fragment bactérien. Les LPS ont été injectés durant la gestation des rats (groupe 1 et 2) afin d'induire une fragilisation. Pour le groupe 3, l'injection a été effectuée à l'adolescence.

L'inhibition du réflex de sursaut, le conditionnement de peur, l'exploration, l'anxiété et les marqueurs d'inflammation (Glial fibrillary acidic protein [GFAP] et interleukines) ont été mesurés chez les rats des groupes 1 et 3 à plusieurs âges.

Les rats du groupe 4, testés en préférence thermique (50 ou 28°C, 4 tests, 1 test/semaine), ont reçu une injection de N-méthyl D-aspartate, agoniste des récepteurs glutamatergiques, pour examiner leur implication dans la perception de la douleur.

Résultats

Les résultats suggèrent que des expositions durant la gestation ou pendant l'adolescence peuvent avoir des effets mesurables chez les rats adolescents ou adultes.

- Expositions pendant la gestation
 - o à l'adolescence
 - Le groupe exposé au fort niveau de CEM explore moins que les rats shams (-19 %);
 - Le groupe traité aux LPS sans contention gestationnelle s'adapte plus vite que les contrôles (groupe 1).

- o à l'âge adulte
 - Les groupes traités aux LPS sans contention se redressent plus (+48%) (groupes 1) et s'adaptent plus lentement (groupe 1 et 2) par rapport aux contrôles ;
 - L'inhibition du réflexe de sursaut (prepulse 75db) du groupe traité aux LPS est inversement corrélée aux niveaux de CEM (groupe 1).

- Expositions pendant l'adolescence
 - o à l'adolescence
 - Le groupe des rats exposé à 6 W/kg évite la plaque à 50°C alors que les groupes sham, sham-NMDA et 6 W/kg-NMDA ne la discriminent pas (groupe 4). En revanche, tous les groupes de rats adultes évitent la plaque à 50°C au 4^e test.
 - o à l'âge adulte
 - Dans le groupe des rats traités aux LPS, la GFAP cérébrale est augmentée par rapport au groupe contrôle dans le cortex, l'hippocampe, l'amygdale et le striatum (+90 à +142%), et la mémoire de peur à court terme est diminuée (groupe 3).
 - Une corrélation est obtenue entre la GFAP dans l'amygdale antérieure et la mémoire de peur à court terme dans les groupes exposés aux CEM à 6 W/kg (groupes 2 et 3).
 - Dans le groupe traité aux LPS, les shams ont une adaptation plus lente (groupe 3).
- Les résultats n'indiquent pas d'effet sur les interleukines et l'anxiété (groupes 1-3).

Conclusion

Nos résultats ne suggèrent pas qu'un événement inflammatoire ait fragilisé les rats adolescents aux désadaptations comportementales induites par les CEM. En revanche, ils suggèrent que chez le rat adulte, des comportements pourraient être modifiés de manière dose-dépendante par les CEM suite à une trace laissée par un événement inflammatoire au moment de la gestation ou de l'adolescence. Dans cette étude, les niveaux de CEM supérieurs aux limites réglementaires suggèrent l'existence d'interactions avec le tissu biologique et de possibles effets sanitaires pour des DAS cumulés élevés.

Les données apportées par INFLA-RF contribuent à l'évaluation des risques sanitaires. Connaître les stades vulnérables de la maturité cérébrale face aux expositions CEM en coexposition (avec des agents bactériens, par exemple) contribuera à identifier les populations pour lesquelles la vigilance doit être accrue. Connaître les délais d'apparition et les stades de maturité cérébrale pour l'expression des anomalies comportementales contribuera à préciser les temps d'observation clinique et épidémiologique pour la recherche des symptômes en lien avec les CEM.

Projet PNR-EST réalisé entre décembre 2012 et juin 2015.

Effets des ondes GSM 1800MHz sur les cellules microgliales et la neurotransmission dans un contexte neuroinflammatoire

Julie LAMETH¹, Annie GERVAIS², Catherine COLIN¹, Philippe LEVEQUE², Thérèse JAY³, Florian OCCELLI⁴, Chloé HUETZ⁴, Victor ADENIS⁴, Jean-Marc EDELINE⁴, Michel MALLAT¹

*¹Sorbonne Universités, UPMC, Inserm U1127, CNRS, Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), Paris ; ²Université de Limoges, CNRS, XLIM, UMR 7252, Limoges ; ³Centre de psychiatrie et neurosciences, UMR S894, Inserm, Université Paris Descartes, Paris ; ⁴Institut de neuroscience Paris-Saclay UMR 9197, CNRS, université Paris sud, Orsay
Contact : michel.mallat@upmc.fr*

Introduction

Bien que de nombreuses publications visent à préciser les effets des radiofréquences (RF) utilisées par la téléphonie mobile sur le système nerveux central (SNC) de sujets sains, l'impact de ces RF sur le cerveau affecté par un processus pathologique demeure peu étudié. Il est acquis que de nombreux états neuropathologiques ont une composante neuroinflammatoire associant des réactions morphologiques et fonctionnelles des cellules microgliales à des modifications de l'activité ou de l'intégrité des réseaux neuronaux. Utilisant un modèle animal classique de neuroinflammation, notre projet était de caractériser l'effet d'une exposition à des RF de type GSM 1800 MHz sur la réaction microgliale pro-inflammatoire, sur la neurotransmission excitatrice et sur l'activité électrique des neurones.

Matériels et méthodes

Une neuroinflammation aiguë a été induite chez des rats ou des rats adultes par injection ip. de lipopolysaccharide (LPS). Vingt-quatre heures après l'injection, les rats ont été exposés aux RF en mode «tête seule» pendant 2h, sous anesthésie. L'énergie absorbée (DAS) a été déterminée par la méthode FDTD. Les effets des RF sur la réaction neuroinflammatoire et la neurotransmission excitatrice intracorticale ont été évalués par mesure RT-QPCR de l'expression de gènes codant pour des médiateurs de l'inflammation, par détection immunohistologique d'antigènes microgliaux et par mesure biochimique (Western blot) de l'expression et de la phosphorylation de récepteurs glutamatergiques de type AMPA. Les réponses évoquées des neurones ont été étudiées par électrophysiologie dans le cortex auditif primaire.

Résultats

Dans nos conditions d'exposition aux RF, les valeurs de DAS moyennées sur le cerveau de rats de deux semaines ou de rats adultes étaient respectivement de 2,2 ou de 1,7 W/kg. Ces valeurs recouvrent une hétérogénéité de l'énergie absorbée qui varie selon la distance des structures cérébrales à la source des RF. Les effets des RF ont été déterminés dans des régions corticales dans lesquelles les valeurs moyennes de DAS étaient similaires chez les rats et chez les adultes (2,9 W/kg). Pour les adultes, la comparaison des rats exposés à des animaux témoins (DAS nul) a montré que l'exposition aux RF entraîne une réduction de 50% des taux de transcrits de l'interleukine 1β (IL 1β) et un accroissement de la longueur des prolongements des cellules microgliales. Ces modifications de la réaction inflammatoire sont accompagnées d'une réduction de la phosphorylation de résidus serine de la sous unité GluA1 des récepteurs AMPA, qui est de nature à moduler la neurotransmission excitatrice. Ces effets des RF sont statistiquement significatifs 24h après l'exposition des animaux ; ils ne le sont plus 72h après l'exposition et nous avons montré qu'ils nécessitent le prétraitement inflammogène des animaux par le LPS.

Chez les rats prétraités au LPS, des enregistrements électrophysiologiques du cortex auditif réalisés 3h après l'exposition aux RF, ont montré des diminutions de décharges neuronales évoquées par des sons purs et des stimuli naturels (vocalisations animales). S'agissant des rats prétraités au LPS, l'exposition aux RF a entraîné des diminutions transitoires de 55 à 60% de l'expression corticale de transcrits codant l'enzyme Nox2 ou l'IL1 β , en l'absence d'effet apparent sur la morphologie de la microglie ou sur la phosphorylation des récepteurs AMPA.

Conclusion

L'ensemble de nos résultats met en évidence de nouveaux effets des champs GSM 1800 MHz sur le SNC lors d'un épisode neuroinflammatoire aigu. Les données vont dans le sens de modulations transitoires de la réaction neuroinflammatoire et de la neurotransmission. L'absence d'effets similaires chez des animaux non traités au LPS indique qu'un traitement proinflammatoire peut potentialiser des réponses de cellules cérébrales lorsqu'elles sont soumises à des RF de type GSM 1800. De plus, ces réponses peuvent différer selon le stade de maturation des sujets exposés, comme l'indique la comparaison des effets chez les rats et chez les rats adultes.

Outre des données d'ordre fondamental sur les effets biologiques des RF, nos travaux indiquent que la sensibilité ou la réponse de cellules cérébrales à des RF utilisées pour la téléphonie mobile peuvent être augmentées lors d'un épisode neuroinflammatoire aigu. Nos résultats sont donc en faveur d'une prise en compte de la prévalence marquée des états neuroinflammatoires aigus ou chroniques dans la population pour l'évaluation des risques. Cependant, il convient de souligner que nos observations portent sur des expositions d'intensités supérieures à celles qui sont tolérées pour le grand public selon les normes européennes (2 W/kg pour une exposition de la tête) et que leur impact fonctionnel (bénéfique ou nocif) reste à préciser.

Projet PNREST réalisé entre décembre 2013 et mai 2017.

Effets biologiques de l'exposition aux radiofréquences des cellules neuronales – Avancement du projet MOTUS

Noëlle LEWIS¹, Isabelle LAGROYE², André GARENNE², Philippe LEVEQUE³

¹Laboratoire Intégration du matériau au système, Université de Bordeaux ; ²Laboratoire Institut des maladies neurodégénératives, Université de Bordeaux ; ³Laboratoire XLIM, Université de Limoges. Contact : noelle.lewis@ims-bordeaux.fr

Introduction

Le projet MOTUS étudie les éventuels effets biologiques, à faible puissance, de l'exposition aux radiofréquences (RF) et pose la question de la sensibilité particulière des cellules neuronales. Partant de travaux préliminaires indiquant une diminution significative de l'activité électrique de réseaux de neurones *in vitro* pendant l'exposition à des ondes GSM, et une diminution de la prolifération des cellules souches dans le cerveau du rat après exposition à un signal GSM, contrairement à l'exposition UMTS, le projet MOTUS a pour objectifs : (1) de caractériser *in vitro* et *in vivo*, de manière approfondie, l'effet différentiel déjà observé de l'exposition GSM/CW et (2) de rechercher le mécanisme à l'origine de l'effet sur les réseaux de neurones.

Matériels et méthodes

La caractérisation approfondie des effets différentiels GSM/CW *in vitro* et *in vivo* est décomposée en 4 tâches :

Tâche 1 : étude électrophysiologique des réseaux de neurones *in vitro* sous exposition RF ;

Tâche 2 : étude *in vivo* sur la neurogenèse adulte sur modèle rat ;

Tâche 3 : étude de l'effet *in vitro* de l'exposition RF sur les cellules souches neuronales murines ;

Tâche 4 : système d'exposition couplant exposition RF et impédance-métrie cellulaire, pour l'étude sur les cellules souches.

Tâche 5 : recherche du mécanisme à l'origine de l'effet observé sur les réseaux de neurones, étude *in vitro* par une approche pharmacologique. Les actions d'agents pharmacologiques seront évaluées en présence ou non des RF.

Résultats

Les tâches 1, 2, 4 et 5 ont été abordées, conformément au calendrier prévisionnel. Ici ne figurent que les résultats marquants (tâche 1) sur cette période. Des cultures de neurones primaires de rat sont réalisées sur des MEA, placés dans une cellule TEM, où se propage un signal RF. Le système d'acquisition permet d'enregistrer l'activité électrophysiologique en présence de RF. La métrique choisie est le MBR (Mean Bursting Rate).

Influence du DAS sur l'effet observé, pour les signaux CW et GSM. Nos travaux antérieurs (Moretti *et al.*, 2013, Bioelectromagnetics) ont montré une diminution significative (-30%) du MBR, pendant une exposition GSM de 3 min, à 4,6 W/kg. Dans un nouveau protocole, les cellules ont été exposées aux RF pendant une phase de 15 min. Un effet d'inhibition est observé, d'amplitude supérieure à celle obtenue pour une exposition de 3 min. Une étude systématique a été réalisée pour évaluer l'influence du DAS (de 0,1 W/kg à 9,2 W/kg), montrant un effet inhibiteur croissant avec le DAS et une efficacité supérieure de l'exposition GSM, en comparaison de l'exposition CW. Ces travaux ont été soumis à publication dans Bioelectromagnetics.

Une réplication de l'expérience initiale est en cours. Cette réplication reprend le protocole d'exposition GSM de 3 min, à 4,6 W/kg, utilise les MEAs et le pré-amplificateur spécifiques, prêtés par notre laboratoire. Par contre, la réalisation des cultures neuronales, leur exposition RF, l'enregistrement électrophysiologique et l'analyse des données sont réalisés par des opérateurs indépendants et dans un autre laboratoire. Les résultats préliminaires de cette réplication confirment la diminution nette du MBR pendant la phase d'exposition.

Conclusion

A 14 mois du démarrage opérationnel du projet, 4 tâches sur 5 ont été abordées, conformément au calendrier prévisionnel.

Des résultats marquants ont été obtenus pour la tâche 1. La caractérisation de l'effet sur les réseaux de neurones en fonction du DAS a été soumise à publication. Les résultats préliminaires de la réplication tendent à prouver la robustesse de l'effet d'inhibition de l'activité électrophysiologique sous exposition RF, observée sur les réseaux de neurones *in vitro*.

Les expositions *in vivo* sont en cours d'achèvement et l'immunochimie en cours.

Le système d'exposition RF combiné à l'impédancemétrie cellulaire a été décrit dans deux publications [1,2]. La dosimétrie du système complet est en cours d'achèvement.

Dans le contexte des effets non-thermiques des RF, le projet MOTUS s'inscrit dans le cadre des recommandations de recherche récentes de l'OMS. L'étude systématique des expositions CW et GSM, permettra de distinguer la différence éventuelle des effets en fonction de la nature des signaux (en particulier CDMA vs TDMA)¹. Même si des effets sanitaires des RF liés aux effets sur le système nerveux restent peu probables, il est important de délimiter la nature des effets biologiques éventuels, leurs mécanismes, pour les resituer dans le contexte de l'évaluation des risques.

1- Garcia-Fernandez MA, Percherancier Y, Lagroye I, O Connor RP, Veyret B, Arnaud-Cormos D, Leveque P. (2016) Dosimetric Characteristics of an EMF Delivery System Based on a Real-Time Impedance Measurement Device. *IEEE Trans Biomed Eng.* 63(11):2317-25.

2- Corinne El Khoueiry, Daniela Moretti, Francesca Camera, Rosa Orlacchio, Rémy Renom, André Garenne, Florence Poulletier De Gannes, Emmanuelle Poque-Haro, Isabelle Lagroye, Bernard Veyret, Noëlle Lewis, Decreased spontaneous electrical activity in neuronal networks exposed to 1800 MHz CW and GSM signals, soumis à *Bioelectromagnetics*.

Projet PNREST réalisé entre février 2016 et août 2018.

Analyse moléculaire et cellulaire des effets des radiofréquences sur les membranes des cellules

Marie BRETON¹, Pablo CAMPOMANES², Julian GARREC², Isabelle LERAY¹, Antonio MONARI¹, Alain DEROUSSENT¹, Xavier ASSFELD², Mounir TAREK², Lluís M. MIR²

¹UMR 8203 CNRS, Université Paris-Sud, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, Villejuif; ²UMR 7565 CNRS, Université de Lorraine, Nancy. Contact : luis.mir@cnrs.fr

Introduction

L'application de radiofréquences (RF) à des cellules n'avait pas permis, jusqu'à présent, de détecter d'autres effets que des effets thermiques. L'unité mixte de recherche 8203 a déjà montré un effet des signaux GSM sur l'endocytose des cellules. Ce résultat avait été obtenu en suivant une hypothèse basée sur le fait que l'endocytose est perturbée par des signaux électriques. Avec le projet MARFEM, nous avons voulu étudier l'oxydation des lipides membranaires suite à l'exposition de membranes biologiques à des RF et à des impulsions électriques avec lesquelles nous avons mis en évidence le phénomène auparavant. L'étude devait être à la fois expérimentale et numérique, avec des vésicules lipidiques géantes unilamellaires (GUVs) et de la modélisation numérique utilisant la dynamique moléculaire et la mécanique quantique.

Matériel et méthodes

Les GUVs sont des vésicules constituées seulement d'une membrane dont la composition lipidique est contrôlable. Des vésicules de différents lipides (plus ou moins insaturés et donc plus ou moins oxydables) ont été exposées à des RF de type GSM (900 MHz), d'abord dans un système fil-plaque, puis dans une cellule TEM.

Différentes approches de spectrométrie de masse (MS/MS et MRM) ont été utilisées pour analyser l'oxydation des lipides. Pour comprendre les réactions d'oxydation et leur faisabilité dans le contexte membranaire d'une bicouche lipidique, des calculs de mécanique quantique (QM) ont été mis en place.

Pour des descriptions plus précises des réactions précitées, nous avons mis en place des calculs hybrides, dits QM/MM, combinant des simulations de dynamique moléculaire et de mécanique quantique.

Résultats

Les molécules identifiées par spectroscopie de masse, résultant de l'exposition de GUV de DLPC à des champs électriques intenses ou à des GSM, sont des lipides oxydés. Ils sont tous des produits de réactions d'oxydation et de peroxydation faisant intervenir des initiateurs radicalaires (l'hydroxyle HO[•], le peroxyde HOO[•], ou encore le superoxyde O₂^{•-}).

Bien que la fraction de lipides oxydés soit très faible dans le cas des GSM, les résultats des expériences ont été très reproductibles et la significativité statistique très élevée compte tenu du nombre d'échantillons. Cette oxydation n'a pas été retrouvée avec d'autres lipides moins insaturés (DOPC). L'oxydation peut être intensifiée si on amène des radicaux ou si le système de départ présente déjà un certain taux d'oxydation. Les calculs de QM ont permis de modéliser les étapes d'initiation (arrachage d'un hydrogène allylique sur un lipide LH par un radical initiateur) et de propagation (arrachage d'un atome d'hydrogène d'un site allylique LH par un intermédiaire radicalaire LOO[•], réaction donnant lieu à la formation d'un nouveau radical L[•]). Ces résultats indiquent que l'effet catalytique (augmentation globale de la vitesse de réaction de peroxydation) observé expérimentalement sous l'effet de champs électriques intenses s'expliquerait par une augmentation de la probabilité de rencontre entre espèces réactives et non par un abaissement de la barrière d'activation d'une des étapes élémentaires. Nous avons aussi modélisé le comportement de l'intermédiaire de la réaction de peroxydation dans la membrane et montré que l'intermédiaire peroxy se localise préférentiellement au sein du cœur hydrophobe de la membrane, contrairement à ce qui était admis dans la communauté depuis les années 80 (la "floating peroxy hypothesis").

Conclusion

Nous avons apporté non seulement une vision très nouvelle, mais aussi une approche et des méthodes très innovantes pour analyser le vieux problème de l'interaction des RF avec les organismes vivants et ses composants. Les études numériques ont permis de proposer des mécanismes plausibles de l'oxydation des molécules membranaires expliquant les observations expérimentales. L'utilisation de GUVs au contenu contrôlé et l'analyse par spectrométrie de masse des modifications moléculaires sont des méthodes qui n'avaient pas encore été utilisées dans l'étude des effets des RF. L'oxydation très limitée des lipides des GUVs que nous avons mis en évidence est similaire à celle causée par l'application d'impulsions électriques ultracourtes très intenses observée dans nos études préliminaires. Nous pensons alors que les effets observés et les mécanismes décrits dans MARFEM sont peut-être généraux, c'est-à-dire qu'ils peuvent être causés par des ondes électriques et électromagnétiques de forme et d'amplitude très différentes. La perméabilisation des cellules (qui n'a pas été observée en présence de signaux GSM) nécessite une perturbation majeure de la membrane : la détection des lipides oxydés permet de mettre en évidence des effets des RF à des niveaux de champ beaucoup plus bas. Toutes ces expériences ont été réalisées en conditions quasiment athermiques. MARFEM a donc permis de mettre en évidence d'une part, des mécanismes moléculaires d'interaction des RF et d'autre part, l'effet extrêmement limité des GSM.

Projet PNREST réalisé entre janvier 2013 et décembre 2015.

Partenaires du PNR-EST

 <p><i>Liberté • Égalité • Fraternité</i> RÉPUBLIQUE FRANÇAISE</p>
<p>MINISTÈRE DE L'ENVIRONNEMENT, DE L'ÉNERGIE ET DE LA MER</p>
<p>MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI, DE LA FORMATION PROFESSIONNELLE ET DU DIALOGUE SOCIAL</p>

anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

ADEME



Agence de l'Environnement
et de la Maîtrise de l'Énergie

ÉCOPHYTO
RÉDUIRE ET AMÉLIORER
L'UTILISATION DES PHYTOS

aviesan
alliance nationale
pour les sciences de la vie et de la santé

Itmo Cancer