

Neurotoxicité sur le système nerveux central

René de Seze

► **To cite this version:**

René de Seze. Neurotoxicité sur le système nerveux central. Rapport Scientifique INERIS, 2009, 2008-2009, pp.24-27. ineris-01869240

HAL Id: ineris-01869240

<https://hal-ineris.archives-ouvertes.fr/ineris-01869240>

Submitted on 6 Sep 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Neurotoxicité sur le système nerveux central

{ R. de Sèze }

Le rayonnement radiofréquence émis par les téléphones mobiles numériques (GSM) constitue de par sa proximité avec la tête de l'utilisateur une des sources de champs électromagnétiques les plus importantes auxquelles l'homme ait jamais été exposé; il est légitime de s'inquiéter de savoir si ce rayonnement pourrait éventuellement constituer un risque sanitaire, portant notamment sur le système nerveux.

Compte tenu de la progression rapide de l'usage des téléphones mobiles, plusieurs questions ont émergé au sujet de leur éventuel impact sur la santé. La technologie des téléphones mobiles repose, en effet, sur l'émission de champs électromagnétiques, spécifiquement des radiofréquences entre 400 MHz et 2 100 MHz. La majeure partie des ondes reçues est absorbée par les cellules des organes situés à proximité immédiate du récepteur, au niveau de l'oreille. Une partie importante de cette énergie étant absorbée par le cerveau, les études concernant le système nerveux central se sont multipliées. En l'état actuel des connaissances, aucun effet délétère évident n'a été observé sur le système nerveux central suite à l'exposition aux téléphones portables. Mais certains résultats restent à reproduire ou à compléter, surtout suite à des expositions longues et à faible dose.

Bien qu'il n'ait pas été observé d'effet comportemental sur l'apprentissage et la mémorisation après des expositions aiguës ou répétées [Dubreuil *et al.*, 2003 ; Ammari *et al.*, 2008a], des travaux de recherche récents ont montré un effet persistant après exposition répétée pendant 6 mois à des champs électromagnétiques radiofréquences sur un marqueur de neurotoxicité dans le cer-

veau du rat, la GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) [Ammari *et al.*, 2008b]. Deux voies de recherche permettent d'explorer, d'une part, les conséquences comportementales ou pathologiques possibles, par exemple sur des tests plus sensibles que la mémoire comme l'attention (travaux en cours), d'autre part, rechercher des effets plus précoces qui permettraient d'appréhender les mécanismes impliqués dans l'effet observé ainsi que leur cible initiale. Dans ce travail, nous avons analysé les effets fonctionnels biochimiques d'une exposition *in vivo* à des champs radiofréquences chez des rats par dosage de l'activité enzymatique du métabolisme oxydatif (cytochrome C oxydase).

Etat des connaissances

La cytochrome oxydase a été choisie comme marqueur du niveau d'activité fonctionnelle de la cellule et des neurones pour deux raisons principales :

- d'une part, la cytochrome oxydase (CO) est un composant vital pour la production et la transduction de l'énergie des cellules aérobies (métabolisme oxydatif). Dans l'encéphale, l'activité de la CO est directement associée à l'activité fonctionnelle des neurones [Wong-Riley, 1989, 1998]. Comparée à la consommation du 2-déoxyglucose, l'activité de la CO est plus spécifique du métabolisme oxydatif que du métabolisme glycolytique et reflète l'activité fonctionnelle neuronale globale apparaissant sur des périodes longues, de l'ordre de l'heure et de la semaine, plutôt que de l'ordre de la minute ;
- d'autre part, l'activité de la cytochrome oxydase dans le cerveau correspond principalement à l'activité des neurones et peu ou pas à celle des cellules gliales, puisque

ces dernières dépendent plus de la glycolyse anaérobie que du métabolisme oxydatif [Wong-Riley, 1989].

Objectif

L'objectif de ce travail est d'étudier si une exposition répétée pendant 7 jours à un champ radiofréquence de type GSM à un DAS (Débit d'Absorption Spécifique) de 1,5 et 6 W/kg peut perturber le métabolisme oxydatif dans le cerveau des rats exposés, par la mesure de l'activité de la cytochrome c oxydase, qui est l'enzyme principale de ce processus biologique.

Matériels et méthodes

Système d'exposition

Les champs électromagnétiques émis sont des rayonnements radiofréquences modulés selon la norme GSM déjà utilisée dans les radiocommunications cellulaires. La fréquence porteuse est 900 MHz ; la fréquence de répétition des impulsions est 217 Hz, avec une durée de 576 µs.

Le système d'exposition expérimental consiste en une antenne-boucle, qui a la propriété de permettre une exposition principalement localisée au niveau de la tête des rats. L'antenne est alimentée par l'intermédiaire d'un générateur de radiofréquences couplé à un amplificateur de puissance. Un diviseur permet d'alimenter 4 antennes pour exposer 4 animaux en simultané. Un coupleur permet de mesurer et d'enregistrer la puissance incidente et la puissance réfléchi. Le rapport des deux est un reflet du bon couplage ou non de l'antenne avec la tête du rat, et témoigne de la quantité d'énergie électromagnétique absorbée par l'animal.

Un système de contrôle de l'exposition a été développé et mis au point à l'INERIS, qui permet de régler la puissance incidente et d'enregistrer la qualité du signal fourni sur chaque antenne en début d'étude, et sur une antenne tout au long de l'étude pour garantir la qualité de l'exposition. De plus, des fantômes de rat en gel à base d'acrylamide ont été fabriqués, et une méthodologie de mesure d'échauffement grâce à une thermométrie non perturbable par les champs radiofréquences permet de contrôler la puissance absorbée et d'évaluer le DAS produit par le système.

ÉTUDE D'EXPOMÉTRIE

CHEZ L'HOMME

L'INERIS a été défini comme référent technique par l'AFSSET pour une étude d'expométrie de la population aux champs radiofréquences. Dans ce cadre, nous avons caractérisé et vérifié les mesures effectuées par ces dosimètres dans des conditions de référence. Ils ont en parallèle été utilisés dans le cadre d'une étude en population dans les régions de Lyon et de Besançon pour enregistrer et analyser l'exposition des personnes en fonction de leur localisation et de leurs activités.

Cette étude, conçue comme une étude pilote de population sur 440 personnes, a également constitué une étude de validation des dosimètres. Il a été mis en évidence une fragilité physique des dosimètres, ainsi que la variabilité des mesures recueillies, intrinsèque et en fonction de la méthodologie de référence utilisée. En conséquence, 24 participants ont dû être éliminés de l'analyse.

Deux objectifs de cette étude pilote ont été atteints pour les enregistrements de 24 heures :

- estimer l'exposition aux radiofréquences sur une base populationnelle ;
- déterminer la part des différentes sources d'exposition.

Les pannes survenues sur les dosimètres, associées à des difficultés métrologiques insoupçonnées, ont considérablement retardé l'exploitation statistique des données.

Il n'a pas été possible dans le cadre de cette étude, d'identifier clairement les déterminants principaux de l'exposition ; cependant, les variabilités observées entre les mesures pour un même appareil et entre les villes ou variables font craindre un manque de pouvoir discriminant des variables explicatives.

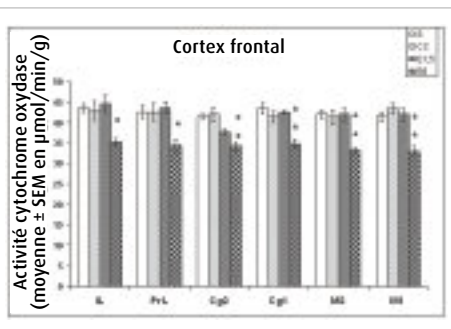
Quelques grands enseignements peuvent être tirés des résultats :

- les pourcentages de mesures supérieures à 1 V/m sont, soit très faibles (GSM Tx, DCSTx, DECT, micro-ondes), soit nuls. Pour information, un champ de 50 V/m pour une exposition sur l'ensemble du corps correspond approximativement à un DAS de 0,1 W/kg, et le DAS varie comme le carré du champ électrique. En-dessous de 1 V/m, le DAS produit est donc inférieur à 1 mW/kg, soit quelques milliers de fois inférieur aux niveaux pour lesquels des effets nocifs ont été observés chez des mammifères (rat et singe) ;
- en ne considérant que les seules émissions détectées (c'est-à-dire supérieures au seuil minimum redressé), les médianes sont proches (aux environs de 0,10 - 0,15 V/m), quelles que soient la radiofréquence, la ville ou la variable considérées ;
- en ce qui concerne les pourcentages de mesures supérieures au seuil minimum corrigé :
 - le contraste entre villes est particulièrement important pour la bande WIFI,
 - un gradient urbain / périurbain / rural est noté à plusieurs reprises (FM, GSM Rx, DCS Rx, WIFI),
 - la localisation « extérieur » est associée à un pourcentage augmenté pour deux radiofréquences (GSM Rx, DCS Rx).

Cette étude pilote a montré la forte variabilité des mesures, et l'influence importante de la région étudiée (Besançon ou Lyon). Elle ne peut donc prétendre à une estimation représentative des expositions de la population française.

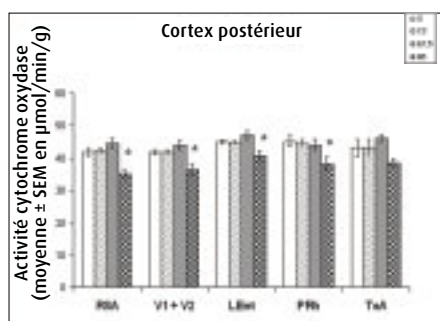
Pour ce faire, il serait nécessaire de :

- disposer au préalable d'un dosimètre plus résistant et sans seuil de détection minimum et maximum (empêchant tout calcul de moyenne ou médiane d'exposition) ;
- caractériser à l'avance la variabilité et l'exactitude des mesures enregistrées ;
- conduire une nouvelle étude populationnelle, sur une base géographique large, en planifiant des évaluations régulières de la qualité des mesures.



Activité cytochrome oxydase (moyenne \pm S.E.M.) dans différentes sous-régions du cortex frontal : infralimbique (IL), prélimbique (PrL), motrices 1 et 2 (M1, M2 - plan antérieur + 2,7 mm) et cingulaires 1 et 2 (Cg1, Cg2 - plan antérieur +1,4 mm) des animaux exposés 45 min à 1,5 W/kg (E1.5), 15 min à 6 W/kg (E6), Sham (S) et contrôles cage (CC).
* $p < 0.05$ E6 vs Sham et CC.

#1



Activité cytochrome oxydase (moyenne \pm S.E.M.) dans les sous-régions du cortex postérieur : rétrospléniale antérieure (RSA), visuelles 1 et 2 (V1, V2) (plan postérieur -6 mm) temporale antérieure (TeA), périrhinale (PRh), subiculum (S) et entorhinale latérale (LEnt) (plan postérieur -6,9 mm) des animaux exposés 45 min à 1,5 W/kg (E1.5), 15 min à 6 W/kg (E6), Sham (S) et contrôles cage (CC).
* $p < 0.05$ E6 vs Sham et CC.

#2

Pour rappel, la quantification du niveau d'exposition se fait en mesurant le DAS, représentant la densité de puissance dissipée par unité de masse de tissus. L'efficacité de l'antenne-boucle a ainsi été caractérisée [Lévêque *et al.*, 2004].

Les puissances d'exposition ont été choisies par rapport à des puissances absorbées dans les tissus superficiels lors de l'utilisation d'un téléphone mobile : 6 W/kg : valeur seuil pour laquelle un effet sur la GFAP a été observé après 15 min d'exposition ; 2 W/kg : valeur limite d'exposition recommandée par la Commission européenne ; 0,5 à 1 W/kg : valeurs auxquelles sont soumis les utilisateurs de radiotéléphones dans les tissus les plus exposés (moyenne entre la peau, le crâne et le cerveau) ; la valeur dans le cerveau lui-même est environ moitié moindre. En conséquence, les valeurs utilisées pour notre étude ont été choisies principalement à 1,5 et 6 W/kg. Le modèle animal utilisé est le rat Sprague Dawley, déjà très étudié en neurosciences et dont la cartographie cérébrale est bien identifiée.

Protocole histochimique

L'activité de la CO a été mesurée sur des coupes de cerveau suivant la technique de Wong-Riley (1979) et le protocole de Hess (1953), modifiés par Strazielle (1998). Des coupes de référence dont l'activité CO est connue, appelées « standards », ont été préparées en parallèle. L'activité de la CO mesurée par spectrophotométrie est exprimée en $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$ de tissu et reste constante pendant plusieurs mois à -80°C .

Analyse d'image

La densité des échantillons a été mesurée par analyse d'images (Visilog 6.2) permettant la conversion des densités optiques mesurées en activité de CO exprimée en $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$ de tissu. Toutes les régions du cerveau peuvent être observées sur une série de 4 lames, deux coupes successives étant séparées de 0,4 mm.

Les régions anatomiques ont été définies suivant l'atlas stéréotaxique de Paxinos et Watson (1998). Trois niveaux de coupes ont été sélectionnés : antérieur (cortex), moyen (hippocampe), postérieur (cervelet) ; avec plusieurs sous-régions décrites dans les

légendes des figures ci-après. La valeur d'activité enregistrée de la CO correspond à une activité moyenne de la structure étudiée. La zone d'analyse est choisie de façon à couvrir la totalité de la structure en tenant compte de son hétérogénéité.

Résultats

L'exposition répétée 7 jours de suite à un signal GSM 900 MHz a induit une diminution du métabolisme oxydatif (activité de la cytochrome C oxydase) au niveau des structures corticales et de l'hippocampe à un DAS de 6 W/kg, 15 min/jour, mais pas à un DAS de 1,5 W/kg, 45 min/jour. Les résultats pour le cortex antérieur et le cortex postérieur sont représentés sur la figure 1 et la figure 2.

Discussion et conclusions

Ces résultats traduisent une diminution de l'activité neuronale chez les rats exposés aux radiofréquences à un DAS de 6 W/kg, tandis que l'exposition à 1,5 W/kg n'altère pas cette activité. L'effet produit par l'exposition à 6 W/kg concerne les zones les plus proches du site d'exposition (cortex frontal) mais aussi des zones plus profondes (septum, hippocampe et cortex postérieur), suggérant une propagation de l'effet par des voies biologiques. Cet effet peut être expliqué par différents mécanismes.

- L'échauffement, mais l'étude de Brillaud *et al.* (2007) n'a pas montré d'augmentation de température entre les animaux exposés à 6 W/kg et les animaux témoins. Par ailleurs, on s'attendrait plutôt à ce qu'un effet thermique augmente l'activité neuronale plutôt que de la diminuer.

- Un autre marqueur d'activation neuronale après stimulation centrale ou périphérique [Bullitt, 1990] est le gène précoce *c-fos*, qui peut être transitoirement induit dans les neurones après exposition à des stimuli très divers [Herrera and Robertson, 1996]. Finnie (2005) a trouvé que l'exposition de souris à un rayonnement GSM 900 MHz pendant une heure à un DAS corps entier de 4 W/kg n'avait pas d'effet sur le nombre de noyaux positifs *c-fos* dans le cerveau. D'Andrea *et al.* (2003) ont indiqué qu'il n'y avait pas d'effet net à des DAS inférieurs à la valeur seuil définie de risque sanitaire de 4 W/kg, et que ceux parfois obtenus à des valeurs inférieu-

res étaient réversibles, comme c'est le cas pour le c-fos.

- D'autres études ont montré une relation entre l'émission RF et le stress oxydant. Ilhan *et al.* (2004) ont exposé des rats aux champs RF 1 h par jour à 2 W/kg pendant 7 jours. Ils ont trouvé une augmentation de MalonDiAldéhyde (MDA) et d'oxyde nitrique (NO) dans le cerveau. NO est un radical libre et peut avoir des effets toxiques: le NO endogène inhibe la cytochrome c oxydase dans les mitochondries cérébrales [Schweizer and Richter, 1994 ; Brorson *et al.*, 1999] et dans les astrocytes en culture [Bolanos *et al.*, 1994] ; il a également été constaté une déplétion des stocks d'énergie cellulaire [Zhang *et al.*, 1994], qui peut être en relation avec le phénomène précédent. Une hypothèse à explorer est donc que l'inhibition de l'activité CO dans le cerveau de rat soit un effet indirect, consécutif à une augmentation de NO induite par les champs radiofréquences ; cette augmentation peut découler d'une activité accrue d'une enzyme de synthèse, la NO-synthase, ou d'un ralentissement de l'élimination du NO.
- Les micro-ondes GSM peuvent aussi induire une inhibition de l'affinité de récepteurs N-methyl-d-aspartate (NMDA) et glutamate pour leurs ligands [Mausset-Bonnefont *et al.*, 2004] ; [Xu *et al.*, 2006]. Des travaux com-

plémentaires sont nécessaires pour étudier s'il existe un lien entre ces effets observés précocement et l'effet observé dans cette étude sur la GFAP.

Le DAS utilisé dans notre travail 1,5 ou 6 W/kg n'est pas directement transposable à l'homme, car le calcul de DAS n'est pas effectué sur les mêmes tissus. Il y a un facteur 4 entre le DAS moyen chez le rat et le DAS chez l'homme. Un DAS de 6 W/kg moyenné sur le cerveau de rat correspond à un DAS de 24 W/kg tel que calculé par les normes chez l'homme. De même, un DAS moyen de 1,5 W/kg chez le rat correspond à un DAS de 6 W/kg dans 10 g de tissus superficiels chez l'homme.

En conclusion, il n'y a pas d'effet chez le rat à 1,5 W/kg, ce qui correspond à une absence de risque envisageable chez l'homme à 6 W/kg. Une diminution du métabolisme oxydatif est observée à 6 W/kg chez le rat ; si cet effet est transposable d'un point de vue biologique, il pourrait se produire chez l'homme à un DAS de 24 W/kg. Il reste donc à vérifier si cela constitue un risque : quelle pathologie cela pourrait entraîner ou quels symptômes cela pourrait produire ou expliquer ? Et si c'est le cas, il restera à définir le seuil d'apparition de ces dangers éventuels entre 6 et 24 W/kg.

ABSTRACT

The world-wide and rapidly growing use of mobile phones has raised serious concerns about the biological and health-related effects of radio frequency (RF) radiation, particularly concerns about the effects of RFs upon the nervous system. The goal of this study was to measure cytochrome oxidase (CO) levels using histochemical methods in order to evaluate regional brain metabolic activity in rat brain after exposure to a GSM 900 MHz signal for 45 min/day at a brain-averaged specific absorption rate (SAR) of 1.5 W/kg or for 15 min/day at a SAR of 6 W/kg over seven days. Compared to the sham and control cage groups, rats exposed to a GSM signal at 6 W/kg showed a 10% decreased CO activity in some areas of the prefrontal and frontal cortex, the septum, the hippocampus and the posterior cortex. However, the exposure to GSM at 1.5 W/kg did not affect brain activity. Our results indicate that 6 W/kg GSM 900 MHz microwaves may affect brain metabolism and neuronal activity in rats. Due to differences in anatomy and scale factors, such an effect could be produced in man at SAR 4 times higher, i.e. of 24 W/kg, well above the recommended maximum level of 2 W/kg.

RÉFÉRENCES

Ammari M., Jacquet A., Lecomte A., Sakly M., Abdelmelek H., de Sèze R. Effect of head-only sub-chronic and chronic exposure to 900-MHz GSM electromagnetic fields on spatial memory in rats. *Brain Injury* (2008a) vol. 22, n° 13-14, p. 1021-1029.

Ammari M., Brillaud E., Gamez C., Lecomte A., Sakly M., Abdelmelek H., de Sèze R. Effect of a chronic GSM 900 MHz exposure on glia in the rat brain. *Biomedecine & Pharmacotherapy* (2008b) vol 62/4, p. 273-281.

Viel J.-F., Cardis E., Moissonnier M., de Sèze R., Hours M., 2009. Radiofrequency exposure in the French general population: band, time, location and activity variability. *Environment International*, 35 (2009) 1150-1154.

Rapport DRC-07-62798-11735A du 12/10/2007. Rapport intermédiaire sur les travaux Expométrie Radiofréquences.

Viel J.F., Hours M., Cardis E., de Sèze R. Évaluation de l'exposition aux RF dans la population générale : une étude pilote. 1^{ères} Journées Scientifiques de la Fondation Santé et Radiofréquences (FSRF), 25 oct 07.

Viel J.F., Hours M., Cardis E., de Sèze R. Évaluation de l'exposition aux radiofréquences dans la population générale : une étude pilote. Recueil des résumés des rencontres scientifiques de l'AFFSET, 5 octobre 2007, Paris, p. 22.

de Sèze R., Hours M., Cardis E., Cagnon P., Charpentier D., Viel J.F. French FR-expometry study. Abstract book of the 8th Congress of the European BioÉlectromagnetics Association, 10-13 april 2007, Bordeaux, p. 49.