

Effets cumulés des ONIE : co-exposition aux ONIE et à une contrainte thermique

Par Amandine PELLETIER et Jean-Pierre LIBERT
Laboratoire PERITOX, Unité mixte INERIS, Amiens

Souvent, seuls sont étudiés les éventuels effets directs des ONIE sur les organismes vivants. Ce n'est qu'en disposant de matériels innovants que notre équipe a pu examiner les effets d'une exposition aux ONIE sur la capacité d'un organisme à répondre à la variation d'un autre paramètre environnemental. Ainsi, les effets d'une co-exposition associant ONIE et contrainte thermique ont été analysés sur des fonctions impliquées dans le maintien de l'homéostasie énergétique. Les résultats obtenus montrent qu'en présence d'ONIE, les animaux répondent en « luttant contre le froid » alors que ce type de réaction ne devrait être observé que pour des températures ambiantes plus basses. De plus, les animaux adoptent une stratégie d'évitement les conduisant à rechercher un environnement plus chaud. Cela signifie qu'un signal périphérique « froid » pourrait provoquer ces réponses paradoxales qui auraient pour origine les récepteurs TRPM8, les principaux thermorécepteurs au froid qui modifieraient leur conformation sous l'action des ONIE et émettraient un signal vers le système nerveux central qui contrôle ces fonctions.

De nombreux travaux scientifiques analysent les effets potentiels des ondes non ionisantes électromagnétiques (ONIE) à des niveaux d'intensité relativement élevés. Or, ces niveaux provoquent un impact thermique dont les effets sont difficilement dissociables de ceux dus à la seule exposition aux ondes. En raison notamment du manque de connaissances sur les mécanismes d'action des ONIE, l'existence de seuils minimaux déclenchant une réponse physiologique par effet non thermique reste une question ouverte. Des effets non détectés pourraient ainsi être observés si ces ondes sont associées à une nuisance environnementale à laquelle l'organisme aurait déjà été exposé et sensibilisé. Cette hypothèse émise par Genuis et Lipp (2012) est fondée sur le syndrome d'intolérance aux toxiques (Miller, 1997) – plus connu sous son acronyme anglais, TILT (Toxicant-induced Loss of Tolerance) –, caractérisé par l'apparition de symptômes touchant différents organes chez des personnes exposées à plusieurs toxiques (pesticides, polluants atmosphériques, médicaments, solvants...) à des concentrations inférieures à celles connues pour induire des effets. Suivant cette théorie, l'organisme pourrait devenir hypersensible aux ONIE lorsque le seuil de bioaccumulation chimique est atteint, induisant une perte de la capacité de l'organisme à s'adapter à d'autres contraintes. Ainsi, une sensibilisation, sans relation directe ni spécifique avec les ONIE, serait alors provoquée même à des intensités

de stimulation relativement faibles n'induisant pas d'effets détectables. Dans ce cas, les effets des ONIE ne pourraient se révéler que par la mise en œuvre de moyens et de protocoles expérimentaux complexes impliquant des co-expositions, où chaque contrainte environnementale doit être rigoureusement maîtrisée et contrôlée. C'est là la raison majeure pour laquelle peu de travaux de la littérature concernent l'impact sur la santé de différentes contraintes environnementales combinées avec les ONIE. Cette hypothèse pourrait expliquer la discordance constatée dans les conclusions d'études scientifiques qui se focalisent sur les effets générés par les ondes seules.

Les études décrites dans la suite de cet article concernent la co-exposition associant les ONIE à la contrainte thermique, qui est un facteur environnemental communément rencontré sur les lieux d'habitation et dans le milieu professionnel. L'hypothèse faite ici est que les ONIE sensibilisent l'organisme sans générer un phénomène de bioaccumulation ni de perturbations particulières qui seraient liés à la contrainte thermique, l'organisme étant grandement capable de s'adapter à de grands écarts de température. Ainsi, les ONIE pourraient modifier le seuil de sensibilité périphérique et, de ce fait, fragiliser l'organisme lorsqu'il est exposé à une nuisance à laquelle il n'a jamais été soumis.

Co-exposition aux ONIE et à la contrainte thermique

Exposé au chaud ou au froid, l'organisme met en œuvre des mécanismes de régulation de sa température interne qui interagissent avec d'autres fonctions physiologiques, telles que le sommeil, l'activité locomotrice ou l'apport alimentaire. Ces fonctions régulent les entrées et les sorties d'énergie de l'organisme (voir la Figure 1 ci-après) afin d'assurer le maintien de l'homéostasie énergétique. Ce maintien est vital, en particulier pour les organismes en développement comme ceux des enfants, car il permet d'assurer une croissance optimale, de réduire la morbidité et la mortalité chez certains nouveau-nés affichant un petit poids à la naissance. Peu d'études se sont intéressées à la population juvénile (nourrissons, enfants, adolescents) qui est pourtant plus sensible à certains facteurs environnementaux en raison de son immaturité cérébrale et de son métabolisme, lesquels la distinguent de la population adulte. Cette vulnérabilité physiologique est exacerbée par des proportions corporelles qui provoquent une pénétration plus profonde des ondes considérées que dans celui d'un adulte (Wiar *et al.*, 2008). Ainsi, on ne peut écarter l'hypothèse que cette pénétration plus importante des ONIE puisse provoquer des effets notables à long terme se répercutant (voire s'accroissant) à l'âge adulte.

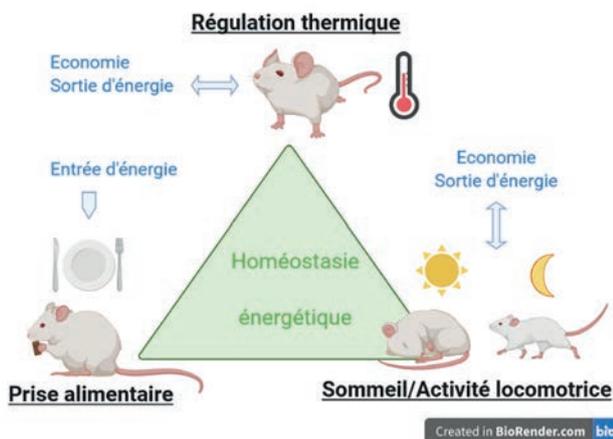


Figure 1 : Les trois grandes fonctions physiologiques contrôlant les entrées et sorties d'énergie de l'organisme et impliquées dans la régulation de l'homéostasie énergétique.

Des expérimentations ont été menées en laboratoire sur le développement de rats juvéniles exposés à des ONIE de faible intensité, du type de celles émises par des antennes relais (Pelletier *et al.*, 2013 ; 2014). L'objectif était d'évaluer les éventuelles perturbations des fonctions physiologiques évoquées *supra*. Des rats âgés de trois semaines ont été exposés pendant cinq semaines (23h/24, 7j/7) à des ondes (900 MHz, 1 V/m, 0,3 mW/kg) à deux températures ambiantes, 24 et 31°C. Les résultats obtenus ont été comparés à ceux d'animaux non exposés ayant suivi le même protocole. Le sommeil, la thermorégulation, la prise alimentaire et l'activité locomotrice ont ensuite été explorés chez les mêmes animaux à l'âge de huit semaines (de jeunes adultes). Contrairement aux travaux de la littérature, les analyses ont été focalisées sur des expositions de

longue durée (plusieurs semaines) et réalisées dans deux conditions thermiques proches du confort, correspondant aux situations rencontrées dans les habitations des personnes exposées aux émissions des antennes relais. Le niveau d'intensité d'exposition aux ONIE a été choisi de façon à être le plus proche possible de celui d'une antenne relais, tout en évitant de provoquer un échauffement de l'organisme.

Les résultats ont montré que la durée et l'efficacité du sommeil, tout comme la vigilance ainsi que les durées du sommeil lent et du sommeil paradoxal n'étaient pas modifiées par l'exposition aux ONIE, et ce quel que soit l'environnement thermique. Seule la fréquence des épisodes de sommeil paradoxal augmentait chez les animaux exposés. Cette fragmentation pourrait correspondre à « une mise en alerte de l'animal », car ce stade du sommeil est particulièrement sensible aux situations de stress (Amici *et al.*, 1994). À 31°C, la température cutanée caudale des rats, mesurée par thermocouples et par caméra thermique, était inférieure chez les animaux exposés (respectivement - 1,21°C et - 1,60°C), traduisant une vasoconstriction (voir la Figure 2 ci-après). L'utilisation d'un agent pharmacologique alpha-adrénergique a confirmé la persistance de cette vasoconstriction uniquement chez les animaux exposés. Paradoxalement, à cette température ambiante, une vasodilatation devrait être observée afin d'augmenter les pertes de chaleur convective et radiative de l'organisme et ainsi assurer le maintien de l'homéothermie. Ce mécanisme vasomoteur inapproprié, associé à une augmentation de l'activité locomotrice et de la prise alimentaire, indique que les animaux exposés aux ONIE mettent en place des processus leur permettant de conserver et de produire de la chaleur, des processus qui ne s'observent normalement que chez des animaux exposés à des températures ambiantes plus basses (Gautier, 2000).

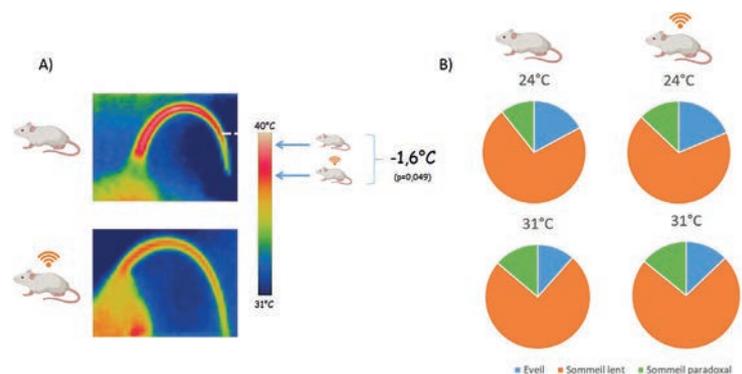


Figure 2 : A) Photographies obtenues par caméra thermique montrant que la température cutanée de la queue des rats exposés aux ONIE à une température de 31°C (🐁) est inférieure à celle des animaux non exposés (🐁). B) Restitution en pourcentages, par rapport au temps d'enregistrement, des durées totales des phases d'éveil, de sommeil lent et de sommeil paradoxal chez les animaux non exposés et chez ceux exposés aux ONIE, à des températures ambiantes de 24 et 31°C.

Ces résultats ont permis de conclure à un dysfonctionnement des systèmes de régulation assurant l'homéothermie. L'hypothèse d'une modification du confort thermique et de l'existence d'un signal nerveux périphérique

« froid », qui pourrait être à l'origine du déclenchement des mécanismes impliqués dans la conservation de l'énergie, pouvait donc être avancée.

Les modifications du confort thermique ont donc été évaluées sur une période de 24h chez des animaux exposés ou non aux ONIE et présentant les mêmes caractéristiques physiques que celles des animaux de l'étude précédente (voir la Figure 3 ci-après). Les rats étaient libres de se déplacer entre trois enceintes régulées chacune à une température d'air différente, 24, 28 et 31°C. L'animal avait donc la possibilité de choisir sa température ambiante optimale de confort (« thermopreferendum »). Les résultats ont montré que les rats du groupe Contrôle préféraient séjourner dans l'enceinte où la température d'air était maintenue à 28°C – ce qui était conforme aux données de la littérature concernant les rats de la sous-espèce Wistar (Kumar *et al.*, 2009) –, alors que pour les animaux exposés aux ondes, le « thermopreferendum » était de 31°C. Ces derniers ont donc adopté une stratégie d'évitement des températures les plus basses, ce qui confirme l'observation faite du déclenchement de réactions thermorégulatrices pour lutter contre le froid. En effet, la réponse comportementale fait partie intégrante de la régulation de l'homéothermie en anticipant le déséquilibre thermique, afin d'éviter l'activation de réactions végétatives beaucoup plus coûteuses en énergie pour l'organisme. Ainsi, le choix d'une température ambiante plus élevée, associée à une augmentation des phases d'immobilité lesquelles représentent un processus d'économie d'énergie, correspond bien à une stratégie de maintien de l'homéostasie énergétique par une réponse comportementale adaptée se révélant peu consommatrice d'énergie. Cet aspect est bien souvent négligé, au profit de la recherche d'effets plus marqués sur les réponses thermiques apportées par le système nerveux autonome, souvent observées pour des niveaux d'intensité des ONIE plus élevés.

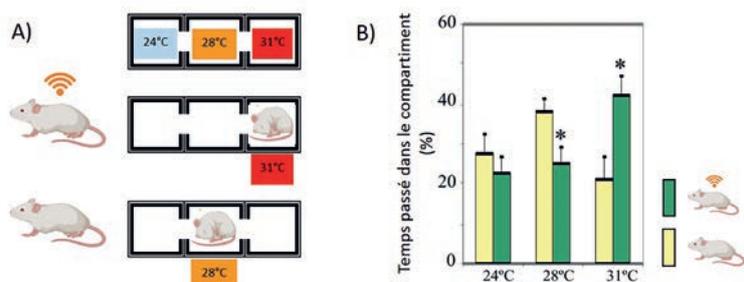


Figure 3 : A) Dispositif d'évaluation du « thermopreferendum » chez les rats exposés aux ONIE. Ces derniers choisissent de séjourner à une température ambiante de 31°C (🐭), alors que ceux non exposés aux ONIE choisissent une température de 28°C (🐭).

B) Graphique représentant le temps passé dans chaque compartiment selon les températures ambiantes par rapport au temps total passé dans le dispositif. La significativité des différences est également indiquée : * $p < 0,05$.

L'exposition aux ONIE athermiques de faible intensité peut donc déséquilibrer le bilan thermique et augmenter la température interne du corps par un processus d'économie et/ou de production d'énergie. Cela a été confirmé par une étude menée sur une autre espèce de rongeur (Mai

et al., 2020). Des souris ont été exposées à des ondes de 900 MHz (DAS de $0,16 \pm 0,1$ W/kg), deux fois par jour pendant une semaine (une heure le matin et une heure l'après-midi) à une température de thermoneutralité de 24°C, c'est-à-dire celle où le métabolisme est minimal et la température interne est maintenue constante par la mise en jeu de la vasomotricité et d'une adaptation comportementale. Ainsi, et à cette condition, toute modification de la température interne ne peut être attribuée qu'à l'impact des ONIE.

Durant les deux sessions d'exposition aux ONIE mais également dans l'heure qui a suivi l'exposition, une augmentation de la température interne péritonéale, en moyenne + 1 °C, a été observée chez les souris exposées par comparaison à celles du groupe Contrôle, à partir du deuxième jour et jusqu'au sixième jour d'exposition (voir la Figure 4 ci-après). Dans la littérature, des augmentations de la température interne induites par les ONIE sont généralement décrites pour des valeurs de DAS plus élevées (≥ 4 W/kg), lesquelles sont considérées comme ayant un effet thermique (ICNIRP, 2020). Dans notre étude, la valeur de DAS étant de 0,16 W/kg, l'élévation de température interne ne pouvait dès lors pas être attribuée à un effet thermique des ONIE par absorption diélectrique. Cette conclusion est renforcée par le fait qu'aucun changement de température interne chez les souris exposées n'a été observé le premier jour d'exposition, signifiant que les ondes n'ont pas entraîné un échauffement corporel chez les souris. De plus, il a été observé que la température interne s'élève dès le début de l'exposition et qu'elle ne baisse qu'à la fin de cette exposition sur une période allant du deuxième au sixième jour, ce qui montre une relation causale étroite entre l'exposition et la régulation thermique. En effet, la vasoconstriction périphérique joue un rôle-clé en réduisant les pertes caloriques de l'organisme, ce qui provoque une augmentation de la température interne. L'augmentation de la production de chaleur n'est cependant pas à exclure ; des études complémentaires sont en cours pour expertiser ce point.

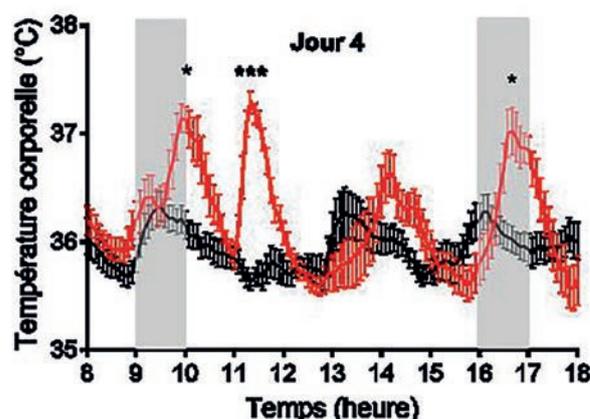
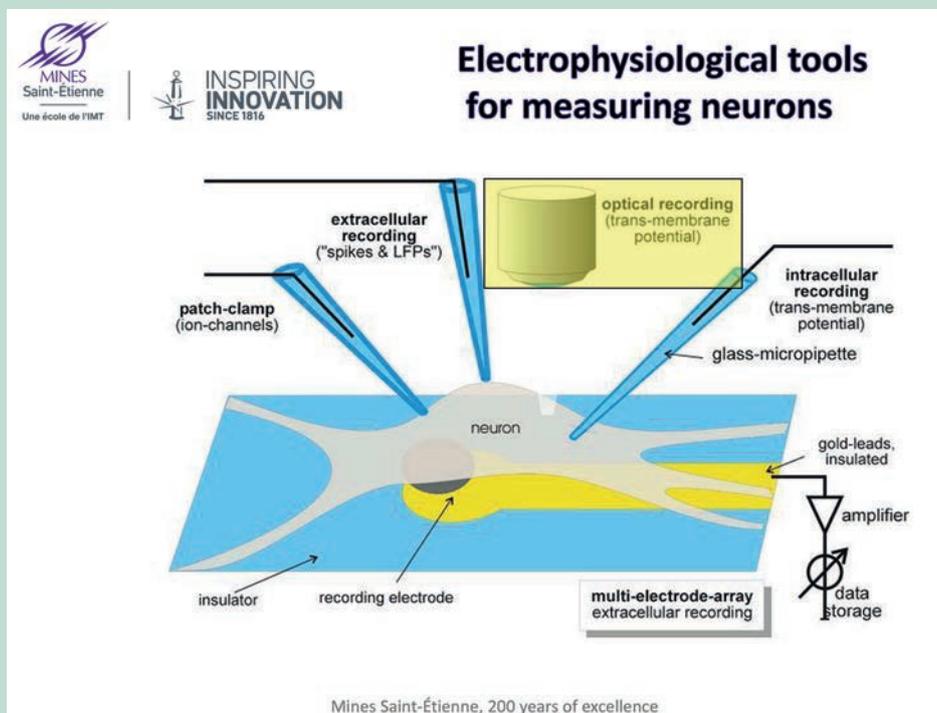


Figure 4 : Évolution, en fonction de l'heure, de la température interne moyenne \pm SEM des animaux non exposés (courbe noire) ou exposés aux ONIE (courbe rouge), à une température de 24°C, au 4^{ème} jour d'exposition. Les bandes grises indiquent les périodes d'exposition. La significativité des différences est également indiquée : * $p < 0,05$ et *** $p < 0,001$ (source : thèse soutenue par Thi Cuc MAI, le 11 décembre 2020).

Un aperçu de la recherche française en neurobioélectronique : focus sur le département Bioélectronique de Gardanne (École des Mines de Saint-Étienne)

Résumé par Dominique Dron, ingénieure générale des mines – Conseil général de l'Économie –
d'après un article de Rodney O'Connor de janvier 2019.



Le département Bioélectronique – BEL – a été créé en 2009 au Centre microélectronique de Provence de Gardanne, rattaché à l'École des Mines de Saint-Étienne. Ce département est dirigé par Rodney O'Connor. L'objectif était de créer un département de renommée internationale dans lequel des technologies bioélectroniques sont développées à partir d'une compréhension de haut niveau de l'interface électronique/tissu biologique.

La bioélectronique traite du couplage des mondes de l'électronique et de la biologie. La faculté naturelle de « reconnaissance » dans l'univers biologique, par exemple entre deux molécules, peut être combinée aux capacités de la microélectronique de traiter les signaux pour créer de nouveaux biocapteurs puissants. Ces appareils électroniques peuvent ainsi aider à « guider » les événements biologiques, par exemple la croissance cellulaire, en créant de nouveaux outils pour la recherche biomédicale. Cette fertilisation croisée entre deux disciplines améliore notre compréhension des processus de la vie et constitue la base d'un dépistage et d'un traitement avancés des maladies. Elle permet aussi de suivre finement l'activité des neurones, et donc de caractériser des effets positifs ou négatifs des ondes sur leur fonctionnement, deux facettes des mêmes phénomènes ensuite utilisables en prévention ou en thérapie.

L'électronique organique est une technologie particulièrement adaptée à la bioélectronique. Elle repose sur des semi-conducteurs organiques, dont la souplesse offre une meilleure compatibilité mécanique avec les tissus que ce qu'offrent les matériaux électroniques traditionnels, tandis que leur compatibilité naturelle avec les substrats flexibles convient aux formes spécifiques souvent requises pour les implants biomédicaux. De plus, la capacité de ces matériaux à conduire des ions en plus des électrons ouvre de nouvelles possibilités de communication avec les processus biologiques.

Les quatre axes du département BEL sont la neuro-ingénierie, les textiles bioélectroniques, les micro-électrodes flexibles pour la stimulation neurale infrarouge et le traitement bioélectronique des cancers, comme le glioblastome (dispositifs d'administration des thérapies *via* l'électropulsation et l'électroporation, des thérapies électriques pulsées ultracourtes).

Plusieurs autres laboratoires français de bioélectronique sont reconnus au plan international : laboratoire IMS de l'Université de Bordeaux 1, IPBS Toulouse, Institut Gustave Roussy, XLIM Limoges. On trouve également d'excellents centres aux États-Unis, en Chine, en Inde et en Slovaquie.

Les laboratoires français ont obtenu au cours des dernières années des résultats remarquables : en particulier, ils ont apporté de nouvelles preuves que les réseaux neuronaux des mammifères sont influencés par les champs électriques et électromagnétiques de manière non thermique. Peuvent être cités notamment :

- le département BEL :

- Alors que seuls les effets des basses fréquences (de l'ordre de 1 kHz) étaient connus pour agir en neurostimulation, certains canaux ioniques des membranes neuronales peuvent également réagir à des impulsions électriques ultra rapides (radiofréquences : 300 à 800 MHz) et convertir ces hautes fréquences en courant continu. Le mécanisme impliqué est encore inconnu ; il impacte aussi les organites cellulaires (mitochondries...). Cette capacité des neurones à rectifier une modulation électrique est saturée entre 1 et 10 GHz (1 à 0,1 ns).
- En oncologie, certaines expérimentations utilisent de puissants rayonnements non ionisants pulsés sur des cellules cancéreuses (électrochimiothérapie par électroporation : 1 kV/cm, pendant une microseconde).
- Lorsque deux sources de champs électromagnétiques se situant autour de 2 kHz provoquent une fréquence de battements dans la gamme des neurostimulations (10 Hz), c'est cette interférence qui peut être utilisée pour stimuler le cerveau en profondeur.

- l'IMS de Bordeaux :

Exposée à un signal de téléphonie mobile de type GSM, l'activité spontanée en bouffées des neurones est réduite de façon significative sans échauffement, avec un effet reproductible et dépendant de la dose de rayonnement. Ce résultat a été mis en évidence par une nouvelle méthode de suivi global de l'activité neuronale (transfert d'énergie non radiatif suivi par bioluminescence) ; il constitue une première mondiale (2018).

Ensemble, ces résultats fournissent des preuves solides des effets non thermiques des champs électriques radiofréquences sur les neurones et les cellules excitables (cardiaques, musculaires), ce qui ouvre de nouvelles pistes en matière à la fois thérapeutique et de prévention sanitaire et environnementale.

Quels mécanismes pourraient être impliqués ?

L'activation des mécanismes de conservation de la chaleur (vasoconstriction et choix d'une température de confort plus élevée) et de production de la chaleur (augmentation de la quantité de nourriture ingérée et de l'activité locomotrice) pourrait être induite par une exacerbation de la sensibilité périphérique au stimulus froid due à un effet direct des ONIE sur des thermorécepteurs qui possèdent une protéine appelée TRP8, laquelle est sensible au froid dans une ambiance correspondant à des températures inférieures à 28°C. Selon Glaser (2005), le groupe des récepteurs thermiques TRP pourrait constituer une cible sensible aux ONIE. Pour étudier l'implication de ces récepteurs dans les réponses induites par les ondes, nous avons utilisé un antagoniste spécifique (Mai *et al.*, 2020) afin d'inactiver leur sensibilité (voir la Figure 5 ci-contre). Les processus de thermogenèse liés au métabolisme sont alors inhibés, entraînant une diminution de la température interne péritonéale des animaux non exposés aux ONIE. En revanche, chez les animaux exposés, l'injection de l'antagoniste n'a pas induit de diminution de leur température interne. Nous avons donc émis l'hypothèse que la conformation des récepteurs TRPM8 pourrait changer à la suite d'une exposition aux ONIE, car certaines protéines « ca-

nal » modifieraient leur conformation et, par conséquent, leur sensibilité. L'implication des récepteurs TRPM8 dans les réponses induites par les ONIE reste donc à explorer.

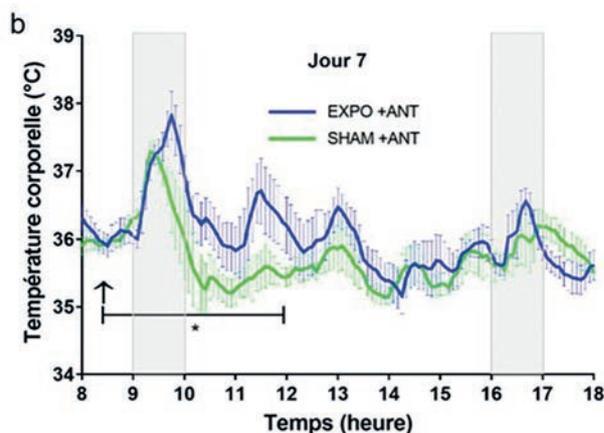


Figure 5 : Température corporelle péritonéale moyenne \pm SEM au 7^{ème} jour d'exposition, après l'injection d'un antagoniste des récepteurs TRPM8 ou du solvant seul chez les animaux exposés aux ONIE (courbe bleue) et chez ceux non exposés (courbe verte). La flèche indique le moment de l'injection. Les zones grisées indiquent les périodes d'exposition. La significativité des différences est également indiquée: * $p < 0,05$ (thèse soutenue par Thi Cuc MAI, le 11 décembre 2020).

En conclusion, la seule exposition aux ONIE athermiques de faible intensité ne produit pas ou que peu d'effets, mais des effets notables peuvent être observés lors d'une co-exposition sous forme de perturbations du sommeil, de l'activité locomotrice, de la prise alimentaire et de la thermorégulation, laquelle entraîne des perturbations de l'homéostasie énergétique. Face à cette co-exposition, l'animal déclenche des réactions de type « exposition au froid » avec des réponses de l'organisme traduisant une économie d'énergie, dont l'origine pourrait être une modification de la conformation des protéines « canal » des thermorécepteurs TRPM8. Ces résultats observés chez deux espèces de rongeurs – le rat et la souris – fréquemment utilisées comme modèles pour des études en lien avec l'homme, posent la question des effets possibles chez les riverains d'antennes relais, avec des conséquences immédiates, comme la fatigue, les troubles du sommeil ou les céphalées (symptômes les plus cités), et des conséquences à long terme, comme l'obésité et/ou les problèmes cardiovasculaires, deux pathologies liées à l'homéostasie énergétique.

Références

- AMICI R. *et al.* (1994), "Pattern of desynchronized sleep during deprivation and recovery induced in the rat by changes in ambient temperature", *J Sleep Res.* 1994/12/01 edn, 3(4), pp. 250-256.
- GAUTIER H. (2000), "Body temperature regulation in the rat", *J Therm. Biol.* 25(4), pp. 273-279.
- GENUIS S. J. & LIPP C. T. (2012), "Electromagnetic hypersensitivity: fact or fiction?", *Sci Total Environ.* 2011/12/14 edn, 414, pp. 103-112, doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.11.008.
- GLASER A. (2005), *Are thermoreceptors responsible for 'non-thermal' effects of RF fields*, pp. 2-13.
- ICNIRP (2020), "Guidelines for Limiting Exposure to Electromagnetic Fields (100 kHz to 300 GHz)", *Health Physics* 118(5), pp. 483-524, doi: 10.1097/HP.0000000000001210.
- KUMAR D., MALLICK H. N. & KUMAR V. M. (2009), "Ambient temperature that induces maximum sleep in rats", *Physiol Behav* 98(1-2), pp. 186-191.
- MAI T. C. (2020), « Effets d'une exposition répétée aux ondes radiofréquences sur la régulation thermique chez les rongeurs », thèse de doctorat mention « Biologie-Santé », sous-spécialité « Physiologie intégrée », Université de Picardie Jules Verne.
- MAI T. C. *et al.* (2020), "Effect of non-thermal radiofrequency on body temperature in mice", *Scientific Reports* 10(1), p. 5724, doi: 10.1038/s41598-020-62789-z.
- MILLER C. S. (1997), "Toxicant-induced loss of tolerance--an emerging theory of disease?", *Environ Health Perspect.* 1997/03/01 edn, 105, suppl. 2, pp. 445-453.
- PELLETIER A. *et al.* (2013), "Effects of chronic exposure to radiofrequency electromagnetic fields on energy balance in developing rats", *Environmental Science and Pollution Research International* 20(5), pp. 2735-2746, doi: 10.1007/s11356-012-1266-5.
- PELLETIER A. *et al.* (2014), "Does exposure to a radiofrequency electromagnetic field modify thermal preference in juvenile rats?", *PLoS One* 9(6), p. e99007, doi: 10.1371/journal.pone.0099007.
- WIART J. *et al.* (2008), "Analysis of RF exposure in the head tissues of children and adults", *Phys Med Biol.* 2008/06/20 edn, 53(13), pp. 3681-3695, doi: 10.1088/0031-9155/53/13/019.