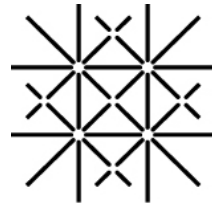




b
**UNIVERSITÄT
BERN**



**Universität
Basel**

Existe-t-il des preuves d'un stress oxydatif accru dû aux champs électromagnétiques ?

Un résumé des études récentes pertinentes sur les animaux et les cellules en ce qui concerne les effets sur la santé

Meike Mevissen¹ et David Schürmann²

¹ Pharmacologie et toxicologie vétérinaires, Département de recherche clinique et de santé publique vétérinaire (DCR-VPH), Faculté Vetsuisse de l'Université de Berne, Suisse

² Département de biomédecine, Université de Bâle, Suisse

Mai 2021

Sur mandat de l'Office fédéral de l'environnement (OFEV)

Mentions légales

Mandant : Office fédéral de l'environnement (OFEV), division Bruit et RNI, CH-3003 Berne. L'OFEV est un office du Département fédéral de l'environnement, des transports, de l'énergie et de la communication (DETEC).

Mandataire : Université de Berne - Vetsuisse-Falkultät, Département de Pharmacologie & Toxicologie Vétérinaires et Université de Bâle - Département de Biomédecine

Auteurs : Meike Mevissen (Université de Berne), Dr. David Schürmann (Université de Bâle)

Accompagnement OFEV : Dr. Maurane Riesen, Alexander Reichenbach

Remarque : ce rapport a été rédigé à la demande de l'OFEV. Le mandataire est seul responsable de son contenu. Un résumé de ce rapport a été publié dans une édition spéciale de la newsletter BERENIS le 22 janvier 2021. Il est disponible en français, allemand et anglais sur [le site](https://www.bafu.admin.ch/bafu/de/home/themen/elektrosmog/newsletter.html) <https://www.bafu.admin.ch/bafu/de/home/themen/elektrosmog/newsletter.html>. En outre, une revue de la littérature plus détaillée a été publiée sur la même base dans une revue spécialisée anglaise [1].

Financement : ce rapport a été financé par l'OFEV.

Copyright / Droit d'utilisation : CC-BY-NC-ND

Rapport sur mandat de l'Office fédéral de l'environnement. Université de Berne et Université de Bâle.

Table des matières

Résumé	4
1. Thème et objectifs de cette revue	5
2. Informations de base sur le stress oxydatif	6
2.1 Comment le stress oxydatif peut-il se produire ?.....	6
2.2 Mécanismes de protection pour la prévention du stress oxydatif.....	7
2.3 Comment mesurer le stress oxydatif	9
3. Influences des CEM sur le système nerveux et les capacités cognitives	10
3.1 Stress oxydatif et troubles fonctionnels dans les études animales	10
3.2 Stress oxydatif dans des cellules neuronales en culture	15
4. ROS et stress oxydatif dans le sang et le système immunitaire	17
4.1 Le stress oxydatif dans les études animales	17
4.2 Formation de radicaux induite par les CEM dans les cellules de la circulation sanguine et du système immunitaire	18
5. Effets des CEM sur la reproduction.....	20
5.1 Influences sur les organes reproducteurs des animaux	20
5.2 ROS et stress oxydatif dans les cellules du système reproducteur	21
6. Autres observations concernant le stress oxydatif dû aux CEM.....	22
6.1 Influences oxydatives sur les organes internes	22
6.2 Données expérimentales sur les effets des CEM sur les cellules cutanées et épithéliales	24
6.3 Effets de l'exposition aux CEM dans divers autres modèles cellulaires.....	26
7. Résumé de l'évaluation des études.....	27
7.1 Système nerveux	27
7.2 Sang et organes immunitaires	29
7.3 Reproduction / reproduction.....	29
7.4 Autres types de cellules et organes.....	30
7.5 Conclusion	30
Bibliographie	32

Résumé

Le maintien de l'équilibre oxydatif est essentiel pour le fonctionnement des cellules de notre corps et, en fin de compte, de l'organisme. Une multitude de mécanismes de défense antioxydants s'opposent à la formation omniprésente et fluctuante de molécules à effet oxydant, due à des processus métaboliques et à des influences environnementales, afin d'éviter une situation de stress oxydant persistante avec d'éventuelles modifications consécutives, qui conduisent à une altération de la santé. La question centrale de cette revue était de savoir si les champs électromagnétiques (CEM) déclenchent un stress oxydatif et/ou modifient l'équilibre oxydatif et ont ainsi des conséquences directes ou indirectes sur la santé. Ce rapport résume des données expérimentales récentes issues d'études animales et cellulaires sur les champs magnétiques basse fréquence (CB-FM) et les CEM haute fréquence (CEM-HF) pertinents pour la technologie et évalue leur influence sur la santé. Afin d'obtenir une vue d'ensemble actualisée des preuves scientifiques concernant un lien de cause à effet entre le stress oxydatif et l'exposition aux CEM, le présent rapport décrit les observations de 150 travaux scientifiques. Il ne s'agit pas d'une revue systématique et les études publiées au cours de la période 2010-2020 ont été sélectionnées en fonction de leur pertinence par rapport à la question posée et de leur qualité. Dans ces études, les biomarqueurs du stress oxydatif ont été analysés dans le cadre d'études fonctionnelles, de questions mécanistiques ou de manière purement descriptive. Du point de vue thématique, l'accent a été mis sur les études en rapport avec l'influence sur les fonctions cérébrales et nerveuses, sur la reproduction et sur le système immunitaire et le sang, complétées par quelques études sur différents autres systèmes organiques et cellulaires. Les études expérimentales sur les animaux se sont principalement concentrées sur les effets des CEM HF.

Alors que dans une évaluation précédente, les preuves d'une influence sur l'équilibre oxydatif étaient encore jugées limitées, des observations plus consistantes de modifications au moins temporaires se dessinent dans les études plus récentes. Dans la majorité des études sur les animaux et dans plus de la moitié des études sur les cellules, il existe des indices d'un stress oxydatif accru dû aux CEM HF et aux NF-MF. Et ce, pour un grand nombre de types de cellules, de durées d'exposition et de doses, même dans la fourchette des valeurs limites recommandées et appliquées. Certes, certaines études sont entachées d'incertitudes ou de faiblesses méthodologiques ou sont peu complètes en ce qui concerne le temps d'exposition, la dose, le nombre et l'analyse quantitative des biomarqueurs utilisés, pour ne citer que quelques points. Une tendance se dessine toutefois clairement, même en tenant compte de ces faiblesses méthodologiques, à savoir que l'exposition aux CEM, même à faible dose, peut tout à fait entraîner des modifications au moins temporaires de l'équilibre oxydatif. Les organismes et les cellules sont capables de réagir au stress oxydatif et, même après l'exposition, de nombreuses études ont montré une adaptation après une phase de récupération. C'est surtout dans les études cellulaires que de tels signes transitoires de marqueurs de stress oxydatif ont pu être montrés et analysés au fil du temps, mais la clarification de la question des changements physiopathologiques à long terme en cas d'exposition répétée ou en interaction avec d'autres facteurs reste inexpliquée. Les lésions préexistantes, telles que les maladies (diabète, maladies neurodégénératives), compromettent les mécanismes de défense, y compris les mécanismes de protection antioxydants de l'organisme. On peut donc s'attendre à ce que, comme on l'a observé dans le modèle animal, les effets sur la santé soient plus susceptibles d'apparaître chez les individus présentant des lésions préalables, s'il existe un lien de cause à effet entre l'exposition aux CEM et le stress oxydatif chronique. En outre, les études montrent que les individus très jeunes ou même âgés peuvent réagir moins efficacement au stress oxydatif, ce qui vaut bien entendu aussi pour de nombreux autres facteurs de stress qui provoquent un stress oxydatif.

Des études complémentaires dans des conditions standardisées et en excluant les facteurs d'incertitude méthodologique sont nécessaires pour mieux comprendre et confirmer ces phénomènes et observations afin de procéder à une évaluation fiable des effets des CEM sur la santé. Les interactions entre les facteurs environnementaux connus ayant un impact sur la santé et l'exposition aux CEM devraient également être prises en compte, en particulier dans le contexte du système immunitaire et de la biologie du développement.

1. Thème et objectifs de cette revue

Les molécules réactives contenant de l'oxygène (ROS ; anglais pour "reactive oxygen species") sont impliquées dans de nombreux processus de l'organisme en influençant les voies de signalisation cellulaires. Des mécanismes de protection (enzymes antioxydantes) maintiennent des concentrations physiologiques de ROS dans les cellules. Les effets externes et internes influencent la quantité d'ERO en modifiant l'activité des enzymes impliquées dans la formation et la dégradation des ERO. Ainsi, le besoin accru d'énergie lors d'une activité sportive entraîne un état temporaire de stress oxydatif et de nombreuses influences environnementales telles que la lumière UV ou la radioactivité agissent par le biais de la formation de ROS. Un déséquilibre influence de nombreux processus et fonctions physiologiques importants, tels que l'inflammation, la prolifération et la différenciation cellulaires, la cicatrisation des plaies, l'activité neuronale, la reproduction et les comportements, en modifiant les processus biochimiques, voire en entraînant des dommages à l'ADN ou la peroxydation des graisses. Les modifications de la prolifération et de la différenciation cellulaires, en particulier, sont étroitement liées au développement du cancer ainsi qu'à la croissance et au développement des organismes.

Dans ce contexte, l'influence des champs électromagnétiques (CEM), autre facteur environnemental, sur la formation de ROS et sur le déclenchement du stress oxydatif a été régulièrement abordée. Les hypothèses et les résultats expérimentaux correspondants ont été résumés et discutés dans des travaux de synthèse antérieurs [1-10]. Bien qu'il existe quelques indices d'une telle influence, aucune image uniforme n'est apparue jusqu'à présent, notamment en ce qui concerne les éventuelles conséquences négatives et à long terme pour notre santé. Ainsi, en 2014, le rapport de l'Office fédéral de l'environnement (OFEV) "Évaluation des preuves des effets biologiques des rayonnements haute fréquence de faible intensité" [11], estimait que les preuves de la formation de stress oxydatif induite par les CEM HF étaient limitées.

Ce travail de synthèse revient sur ce sujet, identifie et évalue les études animales et cellulaires pertinentes les plus récentes, dans le but de fournir une évaluation actuelle du lien possible entre le stress oxydatif et l'exposition aux champs magnétiques et électromagnétiques et leurs effets sur la santé. L'accent a été mis ici sur les gammes de fréquences pertinentes pour l'environnement et la technologie : les champs magnétiques basse fréquence (BF-MF) typiques des lignes de courant alternatif 50/60 Hz ainsi que les champs électromagnétiques haute fréquence (HF-EMF) dans la gamme de fréquences de 800 MHz à 2,5 GHz, tels qu'ils sont utilisés pour les systèmes de communication mobiles. Les études expérimentales avec des animaux et des cellules cultivées publiées dans la littérature spécialisée (publications évaluées par des pairs) entre 2010 et 2020 ont été incluses en premier lieu. Celles-ci ont été rassemblées à partir de différentes bases de données (bibliographie interne BERENIS de 2014-2020 ; portail EMF : <https://www.emf-portal.org/> ; et PubMed : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Une recherche par mots-clés ("stress oxydatif", "ROS", "HF-EMF", "NF-MF"...) a permis d'identifier plus de 300 publications, parmi lesquelles une sélection de 150 études animales et cellulaires a été incluse dans ce rapport, en raison de leur qualité et de leur problématique (figure 1). Il ne s'agit donc pas d'une revue systématique, mais d'un bon aperçu des études existantes et de l'état récent des connaissances.

Ces études ont examiné l'influence de l'exposition sur la formation de ROS, en tant que marqueur du stress oxydatif, et les modifications des mécanismes de protection qui s'opposent au stress oxydatif. Il convient de noter que des cultures cellulaires ainsi que des cellules primaires ont été utilisées pour étudier la formation et l'apparition des ROS ainsi que les modifications des voies de signalisation cellulaires par les ROS et les mécanismes de protection. Ces publications peuvent être purement descriptives ou contenir des aspects mécanistiques qui suivent et étudient de manière ciblée les relations et les processus influencés. Les études sur les animaux permettent d'étudier l'équilibre des ROS et des antagonistes antioxydants dans l'ensemble de l'organisme. En outre, les modifications fonctionnelles qui reposent majoritairement sur un déséquilibre permanent, et qui sont donc importantes pour la santé, peuvent être saisies en premier lieu dans des études animales. Les études portant sur de tels changements fonctionnels sont donc particulièrement importantes pour évaluer l'impact des CEM sur la santé humaine.

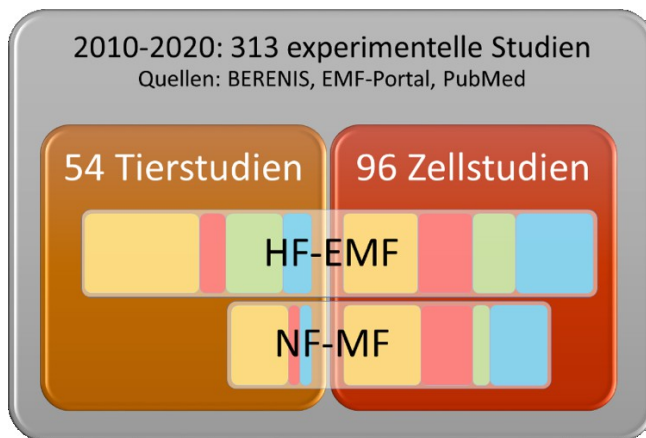


Figure 1. aperçu des études sur le stress oxydatif en rapport avec l'exposition aux CEM HF et aux NF-MF. Sur plus de 300 publications identifiées avec des données expérimentales provenant de modèles animaux et cellulaires, 150 ont été sélectionnées pour pertinentes en termes de qualité et de problématique. Ceux-ci ont été répartis selon la gamme de fréquences et le système biologique étudié, et leur proportion a été représentée. Jaune : système nerveux ; rouge : système sanguin et immunitaire ; vert : système reproductif ; bleu : différents organes et systèmes cellulaires.

2. Informations de base sur le stress oxydatif

Les processus chimiques d'oxydation et de réduction sont à la base de tous les processus biochimiques qui rendent possibles les processus biologiques et la vie. L'oxygène moléculaire relativement réactif de notre atmosphère joue ici un rôle central dans la production d'énergie à partir de la lumière du soleil et dans la transformation de cette énergie pour d'autres processus biologiques par la respiration cellulaire dans les mitochondries. Dans ce contexte, il est important pour la fonctionnalité des cellules et de l'organisme que les molécules réductrices et oxydantes s'équilibrent à peu près. On parle d'un équilibre redox dont l'état est contrôlé et maintenu par des capteurs, des voies de signalisation et des mécanismes de défense propres à la cellule. Lorsque cet équilibre est perturbé, généralement par une augmentation des processus oxydatifs, on parle de stress oxydatif [12, 13]. Si cet état persiste pendant une longue période ou s'il se produit de manière répétée, il peut entraîner des modifications du matériel biologique et des dysfonctionnements ayant des répercussions sur la santé. Ainsi, des augmentations des biomarqueurs du stress oxydatif sont observées comme cause ou conséquence dans de nombreuses pathologies, telles que le cancer, le diabète, les malformations congénitales ou les maladies neurodégénératives [13, 14].

2.1 Comment le stress oxydatif peut-il se produire ?

Le stress oxydatif se produit en premier lieu lorsque la quantité de ROS dépasse la capacité de neutralisation (**figure 2**). Outre les radicaux superoxyde (O_2^-) et hydroxyle (OH^\cdot) à courte durée de vie, on compte parmi eux le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et l'oxygène singulier ($^1\text{O}_2$) ainsi que des composés organiques [12, 13].

Les mitochondries sont l'une des principales sources de ROS. Les mitochondries sont des organelles cellulaires présentes dans chaque cellule et qui jouent un rôle central dans l'approvisionnement en énergie des cellules ; elles sont également appelées centrales électriques des cellules. Les ROS sont générés lors des processus métaboliques de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale ("chaîne respiratoire") ; il s'agit principalement du radical anionique superoxyde $\cdot\text{O}_2^-$, du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et du radical hydroxyle $\cdot\text{OH}$. On estime que dans la chaîne respiratoire mitochondriale, 2% de l'oxygène respiré n'est pas transformé en eau, mais en radical superoxyde. Le stress oxydatif entraîne la destruction des mitochondries, des microfilaments et des protéines, qui perdent leur fonction suite au processus d'oxydation. Il en résulte une altération du fonctionnement des processus métaboliques.

D'autres sources importantes de ROS sont les cytochromes P450-oxydases, qui jouent un rôle central dans le métabolisme de substances propres et étrangères à l'organisme, et les NADPH-oxydases (NOX). Les complexes enzymatiques NOX sont composés de plusieurs sous-unités et sont présents sous plusieurs formes dans différents types de cellules [15]. Elles produisent, à partir de l'oxygène moléculaire, le radical superoxyde qui, selon le type de cellule ou d'organe, est utilisé pour la défense contre les agents pathogènes, mais aussi comme molécule de signalisation. En conséquence, les NADPH oxydases se trouvent soit sur les membranes cellulaires, soit sur les membranes d'organelles spécifiques (phagosomes) de cellules phagocytaires du système immunitaire (macrophages, granulocytes neutrophiles, cellules dendritiques), où les micro-organismes piégés sont détruits [16].

Dans les cellules immunitaires, mais aussi dans de nombreux autres types de cellules, des molécules contenant de l'azote réactif (ARN, en anglais pour "reactive nitrogen species"), le radical libre gazeux monoxyde d'azote ($\cdot\text{NO}$), jouent un rôle en plus des ROS. Celui-ci est produit par trois types de monoxyde d'azote synthases (NOS) [12, 14]. Le monoxyde d'azote lui-même est un messager important à courte durée de vie, impliqué dans la régulation de la circulation sanguine par la vasodilatation, dans les fonctions neuronales et dans les défenses immunitaires. En fonction de ces rôles et de leur présence, les enzymes NOS sont classées en eNOS (dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins), nNOS (dans les cellules neuronales) et iNOS. Cette dernière est une forme inductible par des messagers cellulaires (cytokines), qui entraîne une forte synthèse de NO dans les cellules immunitaires (cellules macrophages et microgliales), mais aussi dans d'autres types de cellules. Elle est impliquée dans les processus immunitaires et dans la mort cellulaire contrôlée. En outre, on distingue également une forme mitochondriale (mtNOS), qui est dérivée de la nNOS. Alors qu'il n'a pas d'effet toxique sur les cellules en soi à des concentrations normales, le NO peut réagir spontanément avec le superoxyde pour former du peroxynitrite hautement réactif, ce qui peut entraîner des lésions de l'ADN et des protéines, mais qui est également utilisé de manière ciblée dans les macrophages pour lutter contre les infections, par exemple.

Les radicaux superoxydes sont immédiatement transformés en peroxyde d'hydrogène par les superoxydes dismutases (SOD). Cette famille d'enzymes est donc la première ligne de défense antioxydante pour éliminer le radical superoxyde ($\cdot\text{O}_2^-$), qui est un sous-produit du métabolisme de l'oxygène ou qui est produit de manière ciblée dans les cellules immunitaires par les NADPH-oxydases [17]. Avec la participation d'ions métalliques, elles transforment les radicaux superoxydes en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) moins réactif. Les superoxydes dismutases sont présentes sous différentes variantes dans la plupart des êtres vivants et des types de cellules et agissent dans le cytoplasme, dans les mitochondries mais aussi à l'extérieur des cellules.

2.2 Mécanismes de protection pour prévenir le stress oxydatif

Bien que ces molécules réactives puissent potentiellement endommager le matériel biologique et donc en altérer la fonctionnalité, leur présence et leur production ne doivent pas être considérées comme nuisibles en général. Comme l'ont suggéré quelques exemples dans le chapitre précédent, elles sont même indispensables à certaines fonctions et mécanismes [12, 14, 18]. Par exemple, le monoxyde d'azote ($\cdot\text{NO}$) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ne sont pas seulement impliqués dans la réponse immunitaire, mais jouent un rôle central dans la régulation de l'état d'oxydoréduction. De la même manière

peroxyde d'hydrogène est nécessaire au processus de cicatrisation ou à la formation correcte des structures protéiques. Il est donc important de maintenir les concentrations d'ERO à un niveau tolérable, ce qui se fait par l'interaction d'antioxydants et de mécanismes de protection enzymatique. Par exemple, la provitamine A, les vitamines C et E ou le glutathion (GSH) agissent comme des antioxydants (figure 2).

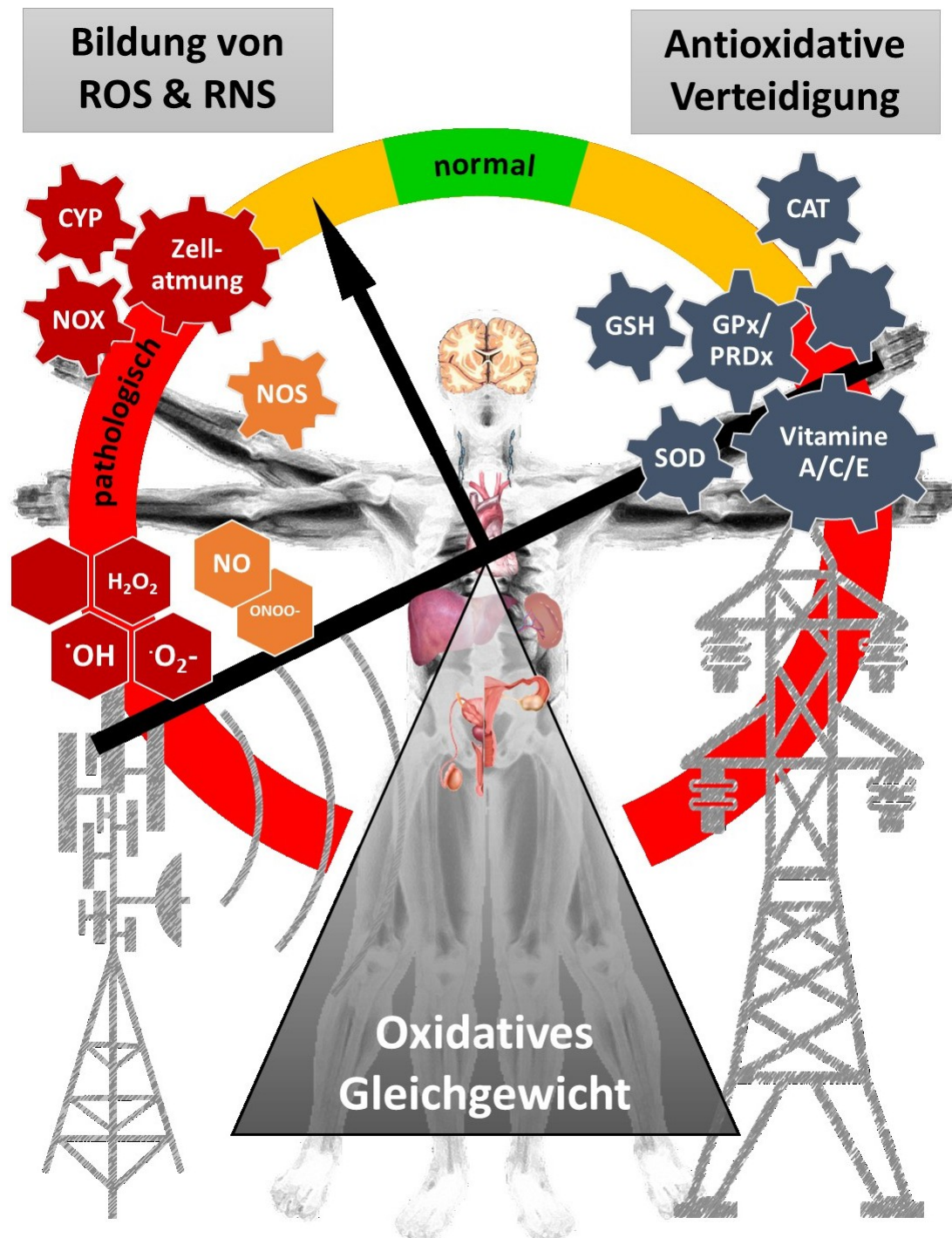


Figure 2 : Interaction entre les systèmes de défense antioxydants et la formation de molécules réactives contenant de l'oxygène et de l'azote (ROS et ARN) par des processus cellulaires et des influences environnementales. L'équilibre oxydatif doit être maintenu pour assurer le bon fonctionnement des cellules et des systèmes organiques et pour prévenir les changements pathologiques. Les ROS et l'ARN sont formés en tant que sous-produits de processus métaboliques, de réactions enzymatiques ciblées ou d'influences environnementales. CYP, cytochrome P450 ; NOX, NADP oxydase ; NOS, NO synthase ; CAT, catalase ; GSH, glutathion ; GPx, glutathion peroxydase ; PRDx, peroxyredoxines ; SOD, superoxyde dismutase.

En outre, il existe un certain nombre d'enzymes qui jouent un rôle important dans le contrôle des ROS. Les peroxydases peuvent traiter différentes formes de peroxydes réactifs, mais chez les mammifères, ce sont surtout le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et les peroxydes lipidiques qui jouent un rôle biologique. Pour ce faire, différentes stratégies et cofacteurs sont utilisés pour neutraliser ces radicaux par l'ajout d'électrons. L'enzyme catalase (CAT) joue un rôle central dans le système de défense antioxydant de nombreux organismes vivants. Elle est capable de dégrader le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en eau et en oxygène et ainsi de le neutraliser [13, 14]. Le CAT est présent dans pratiquement tous les types de cellules et remplit sa fonction soit dans des organites cellulaires spécifiques, les peroxysomes, mais aussi dans le cytoplasme et les mitochondries. Les peroxiredoxines (PRDx) peuvent également décomposer le peroxyde d'hydrogène et d'autres peroxydes organiques [19]. Elles régulent entre autres les cascades de signalisation médiées par les cytokines et sont présentes en tant qu'enzymes antioxydantes dans les mitochondries et les globules rouges. Les glutathion peroxydases (GPx) et le système GSH sont également importants. Chez les humains et les mammifères, il existe plusieurs types de glutathion peroxydases qui ont une préférence soit pour les peroxydes lipidiques soit pour le peroxyde d'hydrogène [20]. Les différentes variantes de GPx sont présentes dans des types de cellules spécifiques, mais aussi extracellulaires ou dans le plasma. Ces enzymes peuvent éliminer les peroxydes dans un processus en plusieurs étapes, au cours duquel elles transforment le glutathion réduit (GSH) en disulfure de glutathion oxydé (GSSG). Le GSSG est ensuite réduit à nouveau par l'action de la glutathion réductase en GSH, qui est la forme prédominante dans les conditions physiologiques et un antioxydant important.

2.3 Comment mesurer le stress oxydatif

Les concentrations intracellulaires de ROS dépendent de l'équilibre entre la génération de ROS et leur élimination. De manière générale, il est possible de mesurer les fluctuations de la production de ROS, ainsi que la réaction rapide des mécanismes de protection correspondants, qui permettent à l'organisme de rétablir l'équilibre. Pour détecter la formation de ROS, il existe différentes approches expérimentales, les échantillons fluorescents étant les plus utilisés [21]. Il convient toutefois de noter que, selon la méthode utilisée, la spécificité et la sensibilité pour un certain type de ROS sont limitées. L'activité ou la quantité de superoxyde dismutases (SOD), de catalases (CAT) ou de peroxydases peuvent également être utilisées comme indicateurs du stress oxydatif. Un biomarqueur important et souvent utilisé pour le stress oxydatif est la disponibilité du GSH ou le rapport entre le glutathion réduit et le glutathion oxydé (GSH/GSSG). De plus, l'activité de la glutathion réductase peut également donner des indications sur l'état redox.

Outre les mesures directes de la production d'ERO et du processus de défense antioxydant, il est également possible de détecter des lésions des biomolécules ou des produits de dégradation causés par les ERO, surtout en cas de stress oxydatif persistant. Ainsi, l'augmentation des bases oxydées dans l'ADN (8-oxo-G) et la modification des protéines (carbonylation) sont des indicateurs de l'action des ROS. Le produit de dégradation des acides gras polyinsaturés, le malondialdéhyde (MDA), est également un biomarqueur du stress oxydatif souvent analysé [22]. Il est produit d'une part par des réactions enzymatiques normales, mais aussi par la peroxydation des lipides membranaires déclenchée par les ROS. Le MDA lui-même est très réactif et peut ainsi entraîner des modifications structurelles et des dommages de l'ADN et des protéines. Des taux élevés de MDA sont observés dans de nombreux tableaux cliniques chroniques et on suppose que de tels niveaux pathologiques entraînent à long terme de nombreux effets néfastes sur la santé.

3. Influences des CEM sur le système nerveux et les capacités cognitives

En raison de leur longévité et de leur formation limitée, les cellules nerveuses sont considérées comme particulièrement sensibles au stress oxydatif ; des lésions cellulaires dues au stress oxydatif peuvent par exemple résulter d'une inflammation chronique. La formation d'ERO est ainsi associée aux processus de vieillissement, mais aussi à de nombreuses maladies neurodégénératives [14, 15, 18], une implication du stress oxydatif induit par les CEM étant tout à fait possible, en plus de nombreux autres facteurs et influences environnementales. Il convient toutefois de noter que la formation d'ERO joue un rôle fondamental dans de nombreux aspects du développement neuronal, de la plasticité et du traitement des données afin de garantir une fonctionnalité normale [18]. Ainsi, une augmentation de la formation de ROS n'entraîne pas nécessairement des effets négatifs et pertinents pour la santé.

Les canaux ioniques, comme le canal TRPV1 ("transient receptor potential"), qui appartient à la superfamille TRP perméable au calcium, peuvent être activés non seulement par des stimuli tels que la chaleur, la capsaïcine (substance active des piments), mais aussi par le stress oxydatif. L'activation de ce canal par le stress oxydatif augmente les concentrations de calcium dans les cellules nerveuses, qui sont impliquées dans des processus physiologiques, mais aussi pathologiques comme l'apoptose (mort cellulaire programmée). La présence de cette protéine est particulièrement élevée dans les cellules nerveuses de la région cérébrale de l'hippocampe et dans les ganglions rachidiens. Par conséquent, TRPV1 est probablement impliqué dans la transmission de la douleur.

3.1 Stress oxydatif et troubles fonctionnels dans les études animales

Dans les études publiées sur les animaux, ce sont majoritairement des petits rongeurs (rats et souris) qui ont été utilisés pour étudier la production d'ERO, mais aussi les mécanismes de protection pertinents (enzymes correspondantes), après une exposition courte ou longue aux CEM. Dans ce cas, il n'est pas facile de déterminer si les CEM provoquent une production transitoire ou permanente d'ERO, à moins d'utiliser plusieurs groupes d'animaux avec des durées d'exposition différentes. Il n'est possible de tirer des conclusions fondées sur la santé que si des études fonctionnelles supplémentaires, comme par exemple le comportement d'apprentissage ou l'apparition de lésions de l'ADN, sont incluses dans l'étude. Contrairement aux "cancer bioassays" (études sur la durée de vie portant sur le développement de cancers dus à des influences environnementales ou à des produits chimiques), la taille des groupes de ces études est tout à fait significative à partir de 5 animaux.

Dans une étude approfondie sur des rats de la souche Sprague-Dawley, on a constaté une augmentation de l'activité ou de la formation de ROS (MDA, 8-OHdG, nitrite sérique) après une exposition de six mois aux CEM HF pendant deux heures par jour à différentes fréquences (900, 1800 et 2100 MHz) [23]. Les taux d'absorption spécifiques (DAS) ponctuels maximaux pour l'ensemble du corps, de 0,174 à 0,638 W/kg, étaient supérieurs aux valeurs limites d'immissions existantes¹. Parallèlement, on a constaté une augmentation des lésions de l'ADN dans le cerveau, qui augmentait avec les valeurs SAR, mais qui n'était significativement différente par rapport aux contrôles fictifs qu'à 2100 MHz. Parallèlement, la capacité du système de protection antioxydant était épuisée et les marqueurs antioxydants mesurés étaient significativement plus bas par rapport aux animaux non exposés [23]. Ces résultats montrent que le stress oxydatif provoqué par les RF-EMF peut entraîner des lésions de l'ADN dans les cellules nerveuses en cas d'exposition prolongée des animaux. Des résultats pratiquement identiques ont également été trouvés dans plusieurs autres études [24-28]. Dans l'étude de Megha et al., des rats de la souche consanguine Fischer- 344 ont été exposés à des CEM HF à des fréquences pratiquement identiques (900, 1800 et 2450 MHz) pendant 60 jours (2 heures/jour).

¹ Les valeurs limites d'immissions de l'ordonnance sur la protection contre le rayonnement non ionisant (ORNI) sont d'environ 41 V/m à 61 V/m pour les fréquences de 900 MHz à 2100 MHz. Elles garantissent le respect de la valeur limite de base de 0,08 W/kg recommandée par la Commission internationale de protection contre les rayonnements non ionisants ICNIRP pour le SAR du corps entier.

et cinq jours/semaine) [26]. Les valeurs de SAR du corps entier étaient très faibles et proches les unes des autres pour les trois fréquences (0,59, 0,58, 0,66 mW/kg), elles se situaient donc même dans la zone de la valeur limite de l'installation ou légèrement en dessous². Les biomarqueurs du stress oxydatif (dont le MDA) ainsi que divers marqueurs d'inflammation ont augmenté avec l'augmentation de la fréquence, tandis que les antagonistes de l'effet antioxydant (SOD, GSH) ont diminué [26]. L'étude de Sahin et al. a également mesuré une augmentation de la production de ROS dans le cerveau de rats Wistar après une exposition aux CEM HF (2100 MHz, modulation 3G, SAR corps entier : 0,4 W/kg ; 6 heures/jour et 5 jours/semaine) [27]. Ces changements ne sont toutefois apparus qu'après la durée d'exposition la plus courte (10 jours), mais pas après la durée d'exposition de 40 jours [27]. Cette augmentation des ROS s'est accompagnée d'une lésion de l'ADN dans les cellules cérébrales après 10 jours d'exposition, mais aussi d'une diminution de la peroxydation des lipides. La diminution des lésions de l'ADN après 40 jours indique une adaptation à l'exposition et une réparation accrue de l'ADN. Des indices d'adaptation au stress oxydatif et aux processus antioxydants, déclenchés par les CEM HF (900 MHz, 2,5 mW/cm², 1 heure/jour), ont également été constatés chez les rats Sprague-Dawley mâles. Les ROS ont augmenté dans le cerveau après 60 jours d'exposition, mais cette constatation n'a plus été faite lorsque les animaux ont été exposés à une phase de régénération de 30 jours sans exposition [29]. Des dommages à l'ADN ont également été constatés dans les cellules de l'hippocampe après une exposition aux CEM HF. Une exposition prolongée aux CEM HF pendant 90 jours (4 heures/jour, 5 jours/semaine à 0,433 W/kg) a augmenté la formation de ROS, réduit les marqueurs antioxydants SOD et CAT et induit la formation de cytokines impliquées dans le processus inflammatoire. De plus, on a observé une augmentation des lésions de l'ADN, ainsi qu'une dégénérescence des cellules neuronales et d'autres modifications morphologiques dans le cerveau [28].

Outre les études ci-dessus portant sur des aspects fonctionnels, il existe également des études purement descriptives avec des analyses et des descriptions des ROS et des biomarqueurs antioxydants. Celles-ci ne permettent toutefois pas de tirer des conclusions directes sur les influences sur la santé, surtout en l'absence de données indiquant si les effets observés sont temporaires ou s'ils sont présents à plus long terme. L'étude de Kesari et al. a décrit une formation accrue de ROS ainsi que des marqueurs de stress oxydatif, une réduction marquée des marqueurs antioxydants et des taux d'apoptose accrus dans le cerveau de rats Wistar exposés aux CEM HF (pulsés à 217 Hz ; DAS : 0,9 W/kg) pendant 2 heures par jour pendant 45 jours [30]. Comme un seul moment a été choisi ici pour les mesures, il est difficile de tirer des conclusions. Toutefois, ces effets sont toujours présents après une période d'exposition prolongée de 45 jours, ce qui laisse supposer qu'une exposition aux CEM HF de plusieurs semaines n'a pas entraîné un épuisement de la production de ROS. De même, l'exposition de rats Wistar mâles à des CEM HF (915 MHz, 0,79 mW/cm²) pendant une heure par jour et pendant un mois au total a entraîné une augmentation du stress oxydatif et de la production de NO ainsi qu'une réduction des marqueurs antioxydants [31]. Toutefois, dans cette étude purement descriptive, aucune valeur de DAS n'est indiquée et un téléphone portable a été utilisé pour l'exposition.

Le marqueur des lésions de l'ADN dues aux ROS, 8-oxo-G, était également augmenté dans le cerveau des rats après une exposition aux CEM HF (2,45 GHz, SAR corps entier : 0,2 W/kg pendant 30 jours et 1 heure/jour), alors que les modifications oxydatives des protéines n'étaient pas augmentées [32]. Il s'agit ici aussi d'une étude descriptive, plutôt axée sur les effets antioxydants possibles des extraits d'ail, tout comme une deuxième étude d'un autre groupe de travail [33], dans laquelle on a observé une augmentation de l'oxydation des protéines ainsi que du NO dans le cerveau après une exposition aux CEM HF pendant 3 semaines (1,8 GHz, corps entier-SAR : 0,4 W/kg, 1 heure).

² La valeur limite d'installation préventive de l'ORNI, que les installations de téléphonie mobile doivent respecter dans des lieux tels que les habitations, les écoles, les hôpitaux ou les places de jeux pour enfants, est de 4 V/m à 6 V/m. Par rapport à l'intensité de champ, elle est donc environ 10 fois plus faible que les valeurs limites d'immissions et, par rapport à la densité de flux de puissance, environ 100 fois plus faible. Le DAS est proportionnel à la densité de flux de puissance. La valeur limite de l'installation correspond ainsi à un SAR de 0,0008 W/kg pour le corps entier.

a été observée. Cependant, aucun autre paramètre de stress oxydatif ni de peroxydation lipidique n'a été mesuré [33].

Une augmentation des marqueurs ROS par rapport aux témoins non exposés et aux témoins en cage a également été observée dans la moelle épinière de rats Sprague-Dawley très jeunes et d'âge moyen après une exposition aux CEM HF (900 MHz, 1 heure/jour, SAR corps entier : 0,01 W/kg) pendant 25 jours [34]. Il est intéressant de noter que les biomarqueurs de l'effet antioxydant étaient élevés, ce qui indique que la capacité du système antioxydant n'était pas encore épuisée et que ces derniers s'opposaient à la formation de ROS. Malgré cela, des atteintes morphologiques de la moelle épinière, telles que la perte de tissu, la vacuolisation et les modifications de l'intégrité de la myéline, étaient visibles. La myéline est une membrane lipidique qui recouvre les cellules nerveuses du cerveau et de la moelle épinière, ce qui garantit une transmission correcte des flux nerveux. Des modifications, notamment la démyélinisation et la cicatrisation de la gaine de myéline, se produisent par exemple en cas de sclérose en plaques. Les modifications des paramètres neurochimiques et les lésions physiopathologiques dues à des processus inflammatoires dans différentes régions du cerveau (hippocampe et cortex cérébral) sont généralement associées à une génotoxicité et à une diminution des performances de la mémoire. Il est remarquable que des effets aient été présents à une intensité de rayonnement aussi faible. De plus, il est surprenant et rarement observé jusqu'à présent que les effets dépendent de la fréquence du rayonnement pour des valeurs de DAS presque identiques. Toutefois, l'étude de Megha et al. ne contient pas d'informations détaillées sur la dosimétrie, et l'exposition réelle dans le cerveau est plutôt inférieure aux valeurs SAR indiquées pour le corps entier [26]. Mais même à des valeurs de DAS plus élevées (>1 W/kg), une production accrue de ROS a été constatée dans le cerveau de rongeurs [29, 35-37].

L'étude d'Ertlav a également mesuré une augmentation des ROS dans les neurones de l'hippocampe ainsi que dans les racines postérieures de la colonne vertébrale après une exposition aux CEM HF de jeunes rats [36]. Les rats ont été exposés à des CEM HF de 900 et 1800 MHz pendant 12 semaines à des valeurs SAR proches ou inférieures aux valeurs limites d'immission (1 heure/jour, 5 jours/semaine, SAR : 0,1 W/kg), l'exposition des animaux présentant une grande variabilité des valeurs SAR (0,01-1,1 W/kg), avec les valeurs les plus élevées dans la région de la tête. Les courants TRPV1, les concentrations de calcium intracellulaire, la dépolarisation de la membrane mitochondriale, ainsi que l'activité des marqueurs d'apoptose étaient également augmentés de manière significative et en fonction de la fréquence. Ces résultats sont intéressants, car les ganglions rachidiens sont impliqués dans la transmission de la douleur [36]. Cependant, aucune expérience fonctionnelle n'a été réalisée sur la douleur. Les résultats concernant l'hippocampe sont potentiellement importants pour le comportement et les fonctions cognitives. Cependant, là encore, aucune étude n'a été menée sur la mémoire. Des mesures ou des calculs des niveaux de DAS dans le cerveau et la moelle épinière n'ont pas été présentés et, par conséquent, le niveau d'exposition dans ces tissus n'est pas clair.

Des études sur les effets à long terme des CEM RF (DAS : 5 W/kg, 8 mois, 2 heures/jour pendant 5 jours/semaine) sur la mort cellulaire programmée, le stress oxydatif, l'apoptose, la génotoxicité et l'activité physique chez la souris (C57BL/6J) n'ont pas révélé de différences notables par rapport aux témoins correspondants [38]. Bien qu'une augmentation du stress oxydatif liée à l'âge ait été observée chez les animaux, l'exposition à long terme ne l'a pas modifiée, ce qui explique qu'aucune différence n'ait été observée dans le comportement d'exercice des animaux.

Une altération du comportement d'apprentissage et de la mémoire a également été observée dans d'autres études [39, 40]. Dans l'étude de Tang et al., on a constaté chez des rats Sprague-Dawley mâles une diminution des performances de mémoire après une exposition aux CEM HF (900 MHz, SAR corps entier : 0,016 W/kg, SAR cerveau : 2 W/kg) pendant 28 jours. Celle-ci s'accompagnait de modifications de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) et de la protéine de signalisation ERK [40]. De même, les performances cognitives des rats Fischer-344 ont été réduites après une exposition aux CEM HF à 900 MHz pendant 30 jours (SAR corps entier : 0,0058 W/kg) [39], ce qui s'est accompagné d'une augmentation du stress oxydatif et d'une augmentation de la fréquence cardiaque.

de marqueurs d'inflammation dans le cerveau [39]. Ces études montrent qu'une formation accrue de ROS est associée à une altération des capacités cognitives.

Il n'existe que peu d'études animales sur le WiFi et le stress oxydatif ainsi que sur les effets possibles sur la mémoire. Othman et al. ont constaté une augmentation des ROS et une diminution de la contre-régulation antioxydante après 20 jours d'exposition à la radio (2,45 GHz) pendant 2 heures par jour. Cela indique un épuisement des capacités antioxydantes du cerveau et s'accompagne d'un comportement anxieux accru chez les rats Wistar [41]. L'exposition au Wi-Fi seul et le confinement des animaux dans les tubes n'ont pas influencé le comportement d'apprentissage et la capacité de mémoire des animaux. Cependant, le comportement anxieux était plus important dans les deux cas, mais surtout dans la combinaison de l'exposition au WiFi et du confinement. De plus, les biomarqueurs de la peroxydation lipidique et du stress oxydatif (MDA, CAT) étaient plus élevés chez les animaux exposés au WiFi [41]. L'étude déjà mentionnée d'Asl et al., qui présente des lacunes méthodologiques, a également montré une production accrue de ROS et de NO chez des rats exposés aux CEM/WiFi (2450 MHz ; 0,98 mW/cm²) [31].

Dans un modèle Alzheimer, le marqueur de stress cortisone ainsi que les marqueurs de stress oxydatif ont été mesurés dans le cerveau de rats après une exposition aux CEM HF (1,5, 6 W/kg pendant 15 minutes et 6 W/kg pendant 45 minutes) et la performance de mémoire des animaux a été analysée. Alors qu'une diminution des taux de cortisone (marqueur de stress) a été mesurée, le stress oxydatif dans le cerveau a augmenté et les performances de mémoire des animaux atteints de la maladie d'Alzheimer exposés aux HF-EMF ont diminué de manière significative, ce qui n'a pas été observé chez les témoins (sans maladie d'Alzheimer) [42]. Cette étude montre que les animaux présentant des lésions préexistantes associées à une neurodégénérescence sont plus sensibles à l'exposition aux CEM HF.

La question de savoir si les CEM HF influencent le stress oxydatif chez les individus atteints d'épilepsie a été étudiée dans un modèle de souris souffrant d'épilepsie chimio-induite. L'exposition aux CEM HF (900 MHz, DAS : 0,3 W/kg), 15 et 30 minutes avant et/ou après l'induction de l'épilepsie, a induit dans le cerveau des marqueurs de ROS et de peroxydation lipidique, tandis que l'activité antioxydante était nettement réduite. Le moment de l'exposition aux CEM HF n'a pas été déterminant pour les effets observés sur la formation de ROS et l'activité antioxydante [43]. D'autres études ont également révélé une peroxydation lipidique accrue dans le cerveau à des valeurs de RAS pour le corps entier de l'ordre de 0,14 (0,1-0,3) W/kg [44].

Une augmentation de l'apparition de gènes et de protéines de choc thermique dans le cerveau indique un stress, même si ce stress n'est pas nécessairement lié directement au stress oxydatif. Chez des rats mâles adultes, une exposition pulsée aux CEM HF (2,45 GHz, DAS corps entier : 6 W/kg) pendant 20 minutes a entraîné une augmentation de l'expression des gènes et des protéines de choc thermique, HSP27 et HSP70, dans la région cérébrale de l'hippocampe [45].

Dans le domaine des basses fréquences, 12 études au total ont été publiées au cours des 10 dernières années. Une augmentation dose-dépendante des ROS, de la peroxydation des lipides ainsi qu'une diminution de la contre-régulation antioxydante ont été observées dans différentes régions du cerveau de jeunes rats Wistar exposés en continu à des BF-MF (50 Hz, 50 et 100 μ T) pendant 90 jours [46]. Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude de Jelenkovic et al. sur des rats mâles exposés pendant 7 jours à une NF-MF (500 μ T, 50 Hz). Là aussi, on a observé une augmentation de la production de ROS dans diverses zones du cerveau, une peroxydation accrue des lipides et une activité accrue des mécanismes de protection antioxydants [47]. La production d'ERO a également augmenté et la réponse antioxydante a diminué après l'exposition de rats Sprague-Dawley mâles à des rayonnements (100 et 500 μ T, 50 Hz) pendant 2 heures par jour sur une période totale de 10 mois [48]. Une augmentation de la mort cellulaire programmée n'a cependant pas été observée. Les deux résultats étaient plus marqués avec une intensité de champ plus élevée de 500 μ T.

Même à des intensités de champ magnétique plus élevées (2,3 mT, 60 Hz), on a observé une augmentation de la production de ROS dans le cervelet de souris mâles (Balb/C) après une courte exposition (3 heures), des marqueurs d'une

contre-régulation antioxydante étaient en partie augmentés (SOD, acide ascorbique) et en partie non modifiés (GSH, GPx) [49]. Après une durée d'exposition aussi courte, des processus antioxydants ont manifestement démarré. Dans ces conditions, on ne peut toutefois pas encore s'attendre à ce que le système antioxydant soit déjà épuisé et donc à une diminution de ces marqueurs, comme cela a été le cas dans d'autres études avec une exposition plus longue. Par exemple, la production de ROS ainsi que la peroxydation des lipides dans le cerveau de jeunes rats mâles Sprague-Dawley étaient modifiées après une exposition aux NF-MF (7 mT, 40 Hz) en fonction de la durée d'exposition par jour (30 contre 60 minutes pour 10 jours au total) [50]. Alors que la peroxydation des lipides était augmentée après 30 minutes d'exposition, les ROS n'étaient augmentées dans le cerveau qu'après 60 minutes d'exposition, ce qui suggère que le temps d'exposition joue également un rôle.

Comme nous l'avons déjà dit, le stress causé par le confinement des animaux dans des tubes en vue d'une exposition peut également provoquer un stress oxydatif dans l'organisme. Dans l'étude de Martinez-Samarano et al., une modification de différents biomarqueurs du stress oxydatif (SOD, CAT, NO, GSH) dans le cerveau des rats mâles a été déclenchée par le séjour des animaux dans des tubes, mais aussi par une exposition aiguë à la NF-MF pendant 2 heures (2,4 mT, 60 Hz), soit dans des cages, soit dans des tubes [51]. L'hormone de stress cortisone n'a été augmentée que chez les animaux de contrôle qui ont passé du temps dans des tubes, alors que l'exposition n'a eu aucune influence. L'activation des ROS a été observée chez les rats exposés à la NF-MF par rapport aux témoins [51]. Ces données montrent que la NF-MF provoque une réponse adaptative, même en cas d'exposition de courte durée, qui conduit à l'activation de mesures de protection antioxydantes. Le NO était augmenté dans différentes régions du cerveau de rats Sprague-Dawley mâles exposés pendant 5 jours à une NF-MF (2 mT, 60 Hz), ce qui a été étayé par une production accrue de nNOS [52]. Le nombre de cellules nerveuses est cependant resté inchangé et les examens ultrastructuraux des mitochondries n'ont montré aucune différence par rapport aux contrôles. Le NO peut réagir avec le superoxyde, ce qui, selon l'ampleur de la réaction, peut entraîner des dommages à l'ADN et aux protéines. Cependant, de telles études approfondies n'ont pas été réalisées et il n'est donc pas possible de tirer des conclusions sur les dommages causés par les NF-MF à ces deux biomolécules.

Outre la durée d'exposition et la dose, l'âge des animaux est également un facteur qui influence les mécanismes de défense contre les facteurs de stress. Ainsi, le vieillissement est associé à une diminution des défenses et de la contre-régulation de tels facteurs de stress [53]. L'étude de Falone et al. a montré que l'étendue des mécanismes de protection antioxydants dans le cortex cérébral de rats Sprague-Dawley femelles dépendait de l'âge [54]. Indépendamment de l'exposition, la capacité antioxydante était plus inefficace chez les animaux plus âgés (19 mois), comparés aux animaux âgés de trois mois. L'activité CAT était significativement réduite après une exposition aux BF-MF (100 μ T, 50 Hz) pendant 10 jours. Dans l'ensemble, on a constaté une influence sur les activités antioxydantes après l'exposition, une neuromodulation accrue (augmentation du facteur de croissance des nerfs NGF et TrKA) étant induite chez les animaux plus jeunes. De telles neurotrophines provoquent des connexions ciblées entre les cellules nerveuses et entraînent l'activation de voies de signalisation cellulaires qui peuvent finalement conduire à un effet anti-apoptotique. En outre, les mesures de protection antioxydantes (SOD, GSH-réductase) étaient plus élevées chez les jeunes rats après l'exposition. En revanche, les rats plus âgés n'étaient pas en mesure de stimuler de tels processus de protection, ce qui s'est traduit par une réduction marquée des paramètres antioxydants [54, 55]. Ces résultats indiquent que les CEM pourraient constituer un facteur de risque chez les personnes âgées en raison de la réduction de la capacité antioxydante de leur cerveau.

Des co-facteurs environnementaux peuvent influencer l'apparition et la réponse au stress oxydatif. Ainsi, l'effet de l'aluminium avec et sans exposition aux radiofréquences (2 mT, 50 Hz, 6 jours/semaine pendant 8 semaines) sur l'apparition du stress oxydatif et de la rosée a été étudié.

dans le cerveau de souris (souche Kummig) en utilisant la protéine Tau activée par phosphorylation. La protéine Tau est importante dans les maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer, car elle se lie aux protéines de soutien (microtubules) dans les cellules et régule leur cohésion. Dans cette étude également, le NF-MF a provoqué une augmentation des ROS et une réduction des biomarqueurs antioxydants mesurés, tandis que l'administration supplémentaire d'aluminium n'a pas entraîné d'autres effets négatifs [56]. La formation et le nombre de neurones étaient réduits et la forme phosphorylée de Tau (Ser404 et 396) indiquent un effet neurodégénératif de l'exposition subchronique au NF-MF, ce qui est étayé par l'altération du comportement d'apprentissage et de la mémoire chez les animaux exposés au NF-MF.

Dans l'ensemble, les études montrent que les facteurs les plus divers jouent un rôle important dans l'issue de l'exposition aux CEM. Outre la durée et la dose de l'exposition, les processus adaptatifs ainsi que les capacités de réaction au stress oxydatif en fonction de l'âge sont d'une importance capitale.

3.2 Stress oxydatif dans des cellules neuronales en culture

Dans les études de culture cellulaire des dix dernières années, le stress oxydatif dû aux CEM a également été le plus souvent étudié dans les cellules d'origine neuronale. Au cours de cette période, plus de 30 publications ont analysé, entre autres, l'influence des CEM sur la formation de radicaux et de ROS ou de biomarqueurs du stress oxydatif, pour moitié dans le domaine des basses fréquences et pour moitié dans celui des hautes fréquences. Les modèles cellulaires utilisés étaient en premier lieu des cellules tumorales d'origine neuronale (neuroblastome : SH-SY5Y, NB69, Neuro-2a ; gliome : U-87MG, C6 ; phéochromocytome : PC12), mais aussi des lignées cellulaires (HT22) et des cellules nerveuses (primaires) fraîchement isolées du cerveau ainsi que des astrocytes humains et de rongeurs.

L'influence des BF-MF (courant alternatif de 50 Hz) a été étudiée dans la plupart des lignées de cellules tumorales, et l'on a constaté une influence de l'exposition aux CEM sur la formation de ROS, les marqueurs du stress oxydatif et les modifications du système de protection antioxydant. Il convient de mentionner ici que les cellules tumorales présentent souvent un équilibre oxydatif perturbé et peuvent donc réagir différemment aux CEM ou à d'autres traitements qu'une cellule corporelle normale. Toutefois, on a également constaté dans des cellules nerveuses primaires du cerveau qu'une exposition répétée aux CEM (2 mT), surtout dans des cultures de cellules âgées, entraînait une production accrue de ROS, davantage de NADPH oxydases (NOX2) et une mort plus rapide des cellules nerveuses [57]. Cela indique que les résultats des expériences menées sur les cellules tumorales peuvent être appliqués, du moins en partie, aux cellules normales et non dégénérées (cellules cancéreuses). Ainsi, des valeurs légèrement plus élevées de superoxyde et de peroxyde d'hydrogène ont été constatées dans des cellules de neuroblastome (lignée de cellules cancéreuses SH-SY5Y) [58- 60] lorsqu'elles ont été exposées à un champ de 1 mT pendant 1 à 3 jours. De plus, l'augmentation des ROS a été atténuée par l'apport de SOD [61] et des modifications de différents marqueurs de stress oxydatif (activité CAT, remodelage oxydatif des protéines) ont été observées. D'autre part, l'augmentation des ROS semble être plus prononcée lorsque l'on observe des réponses cellulaires aiguës (plus tôt après le début de l'exposition : 1 à 6 heures) [60, 62]. Une activité accrue de la NO-synthase a également été observée, ce qui pourrait indiquer une fonction des ROS et du NO en tant que molécule de signalisation. En effet, des études menées sur des cellules de neuroblastome ont montré que l'exposition aux NF-MF influence les voies de signalisation cellulaires régulées par les ROS [59, 63]. Dans une autre lignée de cellules tumorales (PC-12), on a également constaté qu'une brève exposition aux NF-MF (0,1 et 1 mT, 30 minutes) entraînait le déclenchement d'un processus de différenciation médié par une augmentation rapide de la formation de ROS [64]. En revanche, cette augmentation des ROS n'a pas eu lieu lorsque les cellules étaient déjà avancées dans le processus de différenciation ou lorsqu'elles ont été exposées pendant une période prolongée [64, 65]. Des mécanismes similaires, avec la formation de ROS en tant que molécule de signalisation, semblent agir lorsque des cellules souches mésenchymateuses issues de cellules souches humaines sont soumises à un traitement.

moelle osseuse en cellules neurales sous exposition aux NF-MF (50 Hz, 1 mT). Dans ce cas, l'efficacité et la proportion des différents types de cellules du cerveau ont été influencées par une formation accrue de ROS en cas d'exposition [66, 67], qui déclenchent à leur tour des cascades de signalisation cellulaires ou les influencent différemment.

Il est possible qu'une stimulation constante de la production de ROS entraîne une augmentation continue des systèmes de défense antioxydants. C'est pourquoi, après de courtes expositions, on ne constate que peu ou pas de signes de marqueurs de stress antioxydant, par exemple le rapport GSH/GSSG [68], alors que des augmentations ultérieures de ces marqueurs ont été observées, tout comme des modifications de la réponse cellulaire à un stress supplémentaire [58, 69]. Il convient également de mentionner dans ce contexte que des observations similaires ont également été faites avec des champs magnétiques plus faibles ($\leq 100 \mu\text{T}$) en combinaison avec d'autres déclencheurs de stress oxydatif, les adaptations cellulaires et les conséquences étant encore détectables à long terme [70-73]. En résumé, il existe des preuves relativement cohérentes dans des cellules cultivées d'origine neuronale qu'une exposition à une BF-MF de 50 Hz entraîne une augmentation de la formation de ROS. Cela peut activer un grand nombre de mécanismes de régulation cellulaire et déclencher des réponses cellulaires correspondantes, mais aussi conduire à des situations de stress oxydatif persistantes.

Des observations similaires ont été faites pour les cellules neuronales exposées aux CEM HF, bien que les résultats soient moins clairs et parfois contradictoires. Cela pourrait toutefois s'expliquer par la mise en œuvre techniquement et dosimétriquement plus exigeante dans cette gamme de fréquences et par la diversité et la variabilité des CEM étudiés (différentes fréquences porteuses, avec ou sans modulation, etc.) Ainsi, dans des neurones isolés de rats exposés pendant 24 heures à un signal GSM (1,8 GHz), on a constaté, outre des signes de dommages de l'ADN et de la fonctionnalité mitochondriale, une formation accrue d'ERO à 2 W/kg de DAS [74], alors que dans une autre étude, cette augmentation n'était détectable de manière significative qu'à 4 W/kg [75]. En revanche, dans des astrocytes isolés (cellules étoilées du cerveau qui sont en contact avec les neurones et contribuent à leur fonctionnement) d'humains, de souris et de rats, il n'y avait aucun signe d'augmentation des ROS par les signaux GSM et il y avait même moins de ROS dans les mitochondries (0,2 W/kg SAR, 900 MHz, 24 heures) [76]. Dans cette étude, aucun signe d'inflammation, comme plus d'iNOS ou la formation de monoxyde d'azote, n'a été trouvé dans les astrocytes (1 W/kg SAR, 1,8 GHz, 1-24 heures) [77], bien qu'une autre étude ait rapporté au préalable une augmentation aiguë des ROS après 20 minutes d'exposition à un CEM HF 900 MHz modulé mais pas non plus non modulé [78]. D'autre part, dans une lignée de cellules neuronales de souris, l'exposition à un CEM HF de 1,95 GHz (signal 3G) a montré des effets marginaux sur la formation de ROS et d'autres paramètres, mais les voies de signalisation et l'effet toxique sur les cellules ont été influencés de différentes manières par d'autres déclencheurs de la formation de ROS (glutamate et β -amyloïde) [79, 80].

En outre, il existe une série d'études menées sur des cellules tumorales neuronales. Aucune augmentation de la formation de ROS n'a été observée dans les cellules cancéreuses du neuroblastome (SH-SY5Y) ou du gliome (U-87MG) suite à une exposition aiguë à un CEM HF de 872 MHz (signal GSM ou onde porteuse) à 5 W/kg SAR [81, 82], à un signal GSM de 900 MHz à 4 W/kg (2 minutes marche/arrêt) [83], à une combinaison de CEM HF modulés de 867/1950 MHz à 4 W/kg SAR [84] et à 1.8 GHz du signal GSM à 2 et 10 W/kg SAR [85]. Toutefois, une amplification de l'effet d'une substance déclenchant des ROS a également été remarquée [81, 84]. En revanche, les mêmes types de cellules ont réagi pendant la même période à un ROS.

1,8 GHz est associée à la formation d'ERO et de produits oxydants à base de protéines et d'acides gras, ainsi qu'à une modification du système de défense antioxydant (taux de GSH) [86, 87]. Comme pour l'exposition à une radiofréquence basse fréquence de 50 Hz, l'augmentation des ROS semble être plus importante pour les radiofréquences électromagnétiques après une exposition courte qu'après une exposition prolongée (≥ 12 heures) [76, 85, 87]. Ici aussi, il y a eu des indices d'une accélération du système de défense antioxydant et d'un

une influence sur la fonction mitochondriale et l'activité autophagique [83, 88] et même une accumulation de lésions de l'ADN et la mort cellulaire en cas d'exposition prolongée [74, 87, 89].

4. ROS et stress oxydatif dans le sang et le système immunitaire

L'influence des CEM liés à la civilisation sur les cellules du système immunitaire a également été un sujet d'étude fréquent ces dernières années [3, 6, 7]. Le fonctionnement du système immunitaire est indissociable de la production d'ERO et de NO. D'une part, ces derniers jouent un rôle important dans l'élimination des cellules étrangères à l'organisme ou endommagées (activité de resserrement, phagocytose), d'autre part, ils participent à la réaction inflammatoire et à l'activation de la réponse immunitaire [12, 16]. Dans cette optique, on peut imaginer qu'une suppression, tout comme une activation constante, de ces processus par les CEM pourrait entraîner à long terme des effets négatifs sur la santé. C'est pourquoi l'influence des CEM sur différents aspects de la réponse immunitaire et sur les états de développement des cellules hématopoïétiques et des cellules immunitaires du cerveau (microglies) a été étudiée.

Alors qu'il existe quelques publications sur le stress oxydatif et l'exposition aux CEM dans des cellules sanguines et immunitaires isolées et cultivées, le nombre d'études animales est limité, certaines ne fournissant que des informations sur les marqueurs ROS dans le sang.

4.1 Le stress oxydatif dans les études animales

Des influences exogènes, comme le stress, peuvent modifier la réponse de l'organisme à des stimuli agissant en aval. Dans une étude à court terme, des souris ont été exposées à un CEM HF de 900 MHz (DAS : 0,5 W/kg) pendant 4 heures par jour pendant une semaine, puis à une substance (la bléomycine) utilisée dans le traitement du cancer [90]. Cette substance agit par oxydation des molécules et entraîne un stress oxydatif, ce qui provoque entre autres des dommages à l'ADN. Il est intéressant de noter que les dommages causés au patrimoine génétique par la bléomycine dans les globules blancs des animaux exposés aux CEM HF étaient moins importants que ceux des témoins et que les ROS étaient réduits dans le plasma et les autres tissus, tandis que le marqueur antioxydant (SOD) était augmenté dans les poumons [90]. Cela suggère que l'exposition aux CEM HF pourrait provoquer un changement systémique qui, à son tour, influencerait la réponse cellulaire à d'autres facteurs de stress. Ce phénomène est appelé

"réponse adaptative" et devrait jouer un rôle important dans des conditions de vie réelles, où de nombreux facteurs de stress et environnementaux sont présents simultanément. Des résultats similaires ont été obtenus chez des rats jeunes et âgés après une exposition aux CEM HF (900 MHz, DAS : 0,28 - 0,78 W/kg) [91]. Dans cette étude, les ROS et les paramètres de mesure antioxydants ont été mesurés directement après une exposition de 45 jours pendant 2 heures par jour ou seulement après une période de récupération de 15 jours [91]. Ce scénario permet de déterminer si une éventuelle influence du stress oxydatif est encore présente après la fin de l'exposition, ce qui signifie que l'organisme ne peut pas non plus contrer le stress par la suite. Les HF-EMF ont augmenté l'activité antioxydante dans tous les organes lymphoïdes, indépendamment de l'âge des animaux, et la phase de récupération était insuffisante pour atteindre des valeurs SOD normales chez les animaux âgés de seulement 2 semaines par rapport à ceux âgés de 10 semaines. Les enzymes du système de protection antioxydant ne sont pas encore complètement développées ou présentes chez des rats aussi jeunes. Les biomarqueurs pour les ROS étaient élevés chez tous les animaux après l'exposition aux CEM HF, mais selon les marqueurs, la réduction pendant la phase de récupération était plus efficace chez les rats âgés de 10 semaines. Dans la plupart des organes lymphoïdes, mais aussi dans le plasma et les lymphocytes, on a observé une augmentation de la peroxydation des lipides immédiatement après l'exposition et à la fin de la phase de récupération [91]. Cette étude complète et bien documentée montre d'une part que la situation de stress oxydatif peut durer longtemps et que les individus très jeunes peuvent moins bien compenser l'augmentation des ROS. Des résultats similaires concernant l'augmentation de la peroxydation lipidique due à l'exposition de rats Wistar aux CEM HF ont été obtenus après 35 jours d'exposition au WiFi.

(2,45 GHz, modulation 50 Hz, SAR corps entier : 0,14 W/kg) dans la rate [44]. Une peroxydation accrue des lipides dans le plasma et les globules rouges (érythrocytes) ainsi qu'une réduction de l'activité des marqueurs antioxydants dans les érythrocytes ont également été observées après une exposition au Wi-Fi (2,45 GHz, SAR : 0,143 W/kg) chez des rats Wistar mâles exposés aux CEM HF pendant 45 minutes par jour et pendant 28 jours au total [92].

Le marqueur ROS, 8-oxo-G, ainsi que les produits protéiques oxydatifs ont également été augmentés dans les cellules plasmatiques chez les rats après une exposition aux CEM HF (2,45 GHz, SAR corps entier : 0,2 W/kg pendant 30 jours et 1 heure/jour) [32]. Il s'agit cependant ici d'une étude descriptive, conçue pour examiner un éventuel effet antioxydant de l'ail. En revanche, dans une étude similaire d'un autre groupe de travail, aucun effet sur le stress oxydatif, la peroxydation lipidique et le niveau de NO n'a été mesuré [33]. De même, les mesures effectuées dans le sang de rats Wistar pendant une heure par jour pendant trois semaines n'ont révélé aucun signe de stress oxydatif ni d'augmentation de la production de NO par les CEM HF (1,8 GHz, SAR corps entier : 0,4 W/kg) [93]. Cependant, les animaux ont été exposés dans leur cage au moyen d'un téléphone portable en mode conversation, ce qui est entaché de grandes variations et d'une grande incertitude quant à la dose d'exposition.

Des études sur le stress oxydatif dû à l'exposition à des radiofréquences de 50 Hz ont été menées par Yokus et al. chez des rats mâles [94]. Une exposition de 10 mois à une intensité de champ de 100 μ T a entraîné des modifications des bases d'ADN (8-oxo-G et autres) des globules blancs, qui résultent de processus oxydatifs et peuvent être mutagènes [94]. Il est intéressant de noter que ces effets n'étaient plus observés à une intensité de champ plus élevée de 500 μ T. Il n'est pas possible de tirer des conclusions directes à ce sujet, étant donné qu'un endommagement de l'ADN n'était pas l'objet des études. Une production accrue de ROS et une peroxydation des lipides ont été mesurées dans le plasma de rats femelles après une exposition à un BF-MF (50 Hz, 100 μ T) pendant trois heures par jour, ces effets étant nettement plus marqués après une durée d'exposition de 100 jours qu'après 50 jours [95].

4.2 Formation de radicaux induite par les CEM dans les cellules de la circulation sanguine et du système immunitaire

La majorité des cellules utilisées étaient des cellules tumorales ; outre différentes cellules leucémiques (myéloïdes : monocytes THP-1, myélocytes K562, promyélocytes NB-4 et HL-60, macrophages RAW 264.7), mais aussi des cellules microgliales établies (homme : HMO6, CHME-5 ; souris : N9) et des cellules souches hématopoïétiques isolées, des monocytes, des macrophages et des cellules T d'origine humaine et murine.

Dans les cellules leucémiques K562, une augmentation du superoxyde a été observée après une exposition d'une heure à des densités de flux relativement faibles d'une BF-MF de 50 Hz (25, 50, 100 μ T) [96]. Dans ce système cellulaire également, le moment de l'analyse du stress oxydatif semble jouer un rôle. Ainsi, une stimulation temporaire de l'activité CAT a été observée, de même qu'une fenêtre temporelle pour une production accrue de superoxyde et la NO synthase inductible (iNOS) par la BF-MF 1 mT [97]. Ici, le superoxyde a été produit par l'enzyme cytochrome P450, des enzymes de phase I qui jouent un rôle important dans la biotransformation de substances, y compris des composants alimentaires, des produits pharmaceutiques, etc. L'exposition a également modifié la réponse cellulaire à un produit chimique (PMA ; phorbol-12-myristate-13-acétate, un promoteur de tumeur) qui déclenche un processus de différenciation impliquant des ROS. En revanche, une exposition prolongée ou répétée n'a guère fourni d'indications sur le stress oxydatif et la formation de ROS, bien que l'on ait également constaté que l'exposition influençait les réponses cellulaires à d'autres facteurs [98, 99]. D'autre part, une exposition prolongée aux NF-MF (2 mT) a renforcé la différenciation des cellules leucémiques promyélocytaires (NB-4) par l'ATRA (acide tout-trans-rétinoïque, impliqué dans la régulation de nombreux processus tels que la différenciation cellulaire et l'apoptose, mais également utilisé dans le traitement des leucémies), mais pas par la PMA, et a également stimulé la formation de ROS [100].

Certaines études ont également examiné les effets du NF-MF en relation avec l'activité alimentaire (phagocytose) et la fonction immunitaire des macrophages. Ainsi, dans une lignée de cellules leucémiques de monocytes humains (THP-1), on a constaté qu'une exposition à 1 mT de NF-MF entraînait une augmentation de l'activité iNOS et de la production de NO, alors que l'activité des enzymes antioxydantes SOD et CAT était plutôt réduite [101, 102]. De plus, dans les deux cas, l'exposition a entraîné une modification de la réaction immunitaire déclenchée par des pathogènes (staphylocoques ou LPS - lipopolysaccharides, composants de la paroi cellulaire bactérienne). Un effet renforçant du NF-MF (0,8 mT) sur la réponse immunitaire déclenchée et la production de NO a également été constaté dans des cellules tumorales de macrophages (RAW246.7) de souris [103]. En revanche, une réduction de la formation de NO par le LPS a été rapportée dans les mêmes cellules par une RF-MF de 0,5 mT 50 Hz [104]. Cependant, ces effets contradictoires pourraient être dus à la séquence différente des traitements. Ainsi, une légère augmentation de la production de ROS déclenchée par une exposition aux NF-MF (1 mT) a également été observée dans des macrophages de souris isolés, de manière similaire à une réponse immunitaire induite, mais les voies de signalisation déclenchées ne se superposaient que partiellement [105]. Cela pourrait indiquer que le NF-MF ne déclenche pas une réaction immunitaire à proprement parler, mais qu'il crée les conditions et les adaptations cellulaires qui conduisent ensuite à une modification des réactions à d'autres stimuli ou situations de stress. Par exemple, des expositions préalables à 10 et 50 Hz mais pas à 100 Hz NF-MF (1 mT) ont eu un effet protecteur (moins de mort cellulaire et formation réduite de ROS) dans les cellules microgliales humaines - les cellules immunitaires du cerveau - lorsqu'elles ont été soumises à un stress métabolique par privation d'oxygène et de sucre, c'est-à-dire à des conditions similaires à celles rencontrées lors d'un infarctus cérébral [106].

Il existe des indices d'une réaction cellulaire favorisant l'inflammation en ce qui concerne l'activité iNOS et la production de NO dans les cellules microgliales de la souris, lorsque celles-ci ont été exposées à un signal GSM (2 W/kg SAR) [77] pendant une période de 24 heures ou brièvement à un CEM HF pulsé de 2,45 GHz [107, 108]. Dans les deux situations, on a en outre constaté une activation des voies de signalisation STAT3 ("signal transducer and activator of transcription") et MAPK, ainsi que des modifications de la production de messagers cellulaires et une réduction de la phagocytose des cellules microgliales. Il faut cependant noter ici que l'exposition aux CEM HF pulsés de 2,45 GHz avec un DAS de 6 W/kg est une situation ou un type de signal qui n'apparaît guère ainsi comme facteur environnemental [107, 108]. D'autre part, l'exposition de ce type de cellules à un signal GSM de 900 MHz (4 W/kg SAR) a modifié temporairement l'activité de la cytochrome C-oxydase mitochondriale, sans toutefois entraîner de stress oxydatif [83]. Une diminution de la phagocytose a également été constatée dans les cellules ayant une fonction immunitaire comparable en dehors du cerveau, dans les macrophages (RAW264.7). Cet effet a augmenté avec la durée de l'exposition, indépendamment du fait qu'un CEM HF de 900 MHz, 2,45 GHz ou leur combinaison (80-400 mW SAR) ait été utilisé [109]. Dans cette situation également, on a constaté une augmentation de la synthèse de NO due aux CEM HF.

Dans ce contexte, il convient de mentionner qu'il existe des preuves d'un renforcement du stress oxydatif par les CEM HF dans des populations de cellules immunitaires du sang humain enrichies par cytométrie de flux [110-112]. Il convient ici de noter que, contrairement aux cellules/lignées cellulaires cultivées, il ne s'agit pas nécessairement d'une réaction immunitaire, mais éventuellement d'un renforcement du processus de vieillissement ou de mort cellulaire. En effet, les cellules ont été retirées de leurs conditions de vie normales et sont donc soumises à un stress important. Par ailleurs, des cellules souches du sang humain capables de se différencier (CD34⁺ HSC) et des cellules leucémiques (HL60) ont également été examinées quant à l'effet des CEM HF sur l'équilibre oxydatif. Dans les deux types de cellules, aucune indication n'a été trouvée, ni après un traitement court (4 heures) ni après un traitement continu, qu'une exposition à un émetteur GSM de 900 MHz, à un émetteur de type A ou à un émetteur de type B pouvait avoir des effets négatifs sur la santé.

1,95 GHz UMTS et un signal LTE de 2,53 GHz à des valeurs SAR de 0,5-4 W/kg entraîne une formation accrue de ROS [113]. Cependant, dans une autre étude portant sur des cellules souches et d'autres cellules sanguines, on a à nouveau constaté une augmentation temporaire des ROS après 1 heure d'exposition à l'UMTS (40 mW/kg SAR).

a été observée [114]. C'est également le cas dans les cellules leucémiques HL60, où un CEM HF de 900 MHz, avec une valeur SAR calculée de 0,25 mW/kg, a déclenché une augmentation de la formation de ROS, qui était très visible après 30 minutes, atténuée après 4 heures et indétectable après 24 heures d'exposition [115]. Ici, les niveaux de ROS étaient très bien corrélés à une augmentation temporaire des dommages oxydatifs de l'ADN et de la production d'énergie des mitochondries. Dans la même lignée cellulaire, des signes d'augmentation de la peroxydation lipidique (MDA) ont en outre été observés lorsque les cellules étaient exposées à un 2,45 GHz avec des impulsions de 217 Hz ont été exposés à des CEM HF à un DAS estimé à 0,1 W/kg, sans toutefois que le GSH et l'activité des glutathion-péroxydases soient modifiés [116].

5. Effets des CEM sur la reproduction

5.1 Influences sur les organes reproducteurs des animaux

Les études disponibles sur les animaux ont principalement examiné les effets des CEM sur les organes reproducteurs mâles et les spermatozoïdes ainsi que leurs précurseurs. Chez des rats de la souche Sprague-Dawley exposés pendant 21 jours à 900 MHz (SAR corps entier : 0,0067 W/kg) pendant une heure par jour, le poids des testicules a diminué et diverses modifications morphologiques ont été observées, comme des trous dans les mitochondries. Outre l'apoptose, une activité antioxydante accrue a été observée [117]. Chez les rats Wistar adultes, on a également observé, outre des modifications significatives du nombre de spermatozoïdes et de la vitalité, des modifications morphologiques ainsi qu'une augmentation des niveaux de ROS et de la peroxydation des lipides dans les spermatozoïdes et leurs stades précurseurs après une exposition aux CEM HF (3G, DAS : 0,26 W/kg) pendant 45 jours (2 heures par jour), alors que le nombre de spermatozoïdes avec des mitochondries actives diminuait [118]. Des résultats similaires ont également été publiés par Shahin et al. [37]. Dans cette étude également, on a constaté des diminutions considérables du nombre de spermatozoïdes et de la vitalité, accompagnées d'une augmentation de différents marqueurs ROS. De plus, les activités antioxydantes étaient réduites et la quantité d'iNOS était augmentée dans les précurseurs des spermatozoïdes et les cellules de Leydig dans les testicules [37]. Ces résultats indiquent une altération fonctionnelle et morphologique des spermatozoïdes par l'irradiation, qui est liée à une augmentation des ROS. Une augmentation de la peroxydation des lipides après une exposition aux CEM HF (2,45 GHz modulés à 50 Hz, SAR corps entier : 0,14 W/kg, 2 heures/jour) pendant 3 semaines a également été observée dans les testicules de rats [44]. Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude d'Esmekaya et al. [119]. Chez des rats mâles exposés à 900 MHz (pulsé, SAR corps entier : 1,20 W/kg) pendant deux heures par jour pendant trois semaines, la peroxydation des lipides ainsi que la production de NO étaient augmentées, tandis que le marqueur de l'antioxydation, le GSH, était diminué [119].

Des lésions ou des maladies préexistantes, comme le diabète, peuvent rendre l'organisme plus sensible aux facteurs de stress exogènes. Dans l'étude de Kuzay et al., une augmentation de la peroxydation des lipides ainsi que de la production de NO et une diminution du marqueur antioxydant GSH ont été constatées dans le tissu testiculaire de rats après une exposition à des radiofréquences basse fréquence (50 Hz, 8,2 mT) et haute fréquence (2100 MHz, SAR : 0,23 W/kg) pendant 20 minutes/jour pendant 4 semaines au total [120]. Les rats atteints de diabète étaient plus touchés que les animaux sains.

Il est également intéressant de savoir si l'exposition des mères gestantes aux CEM HF provoque un stress oxydatif chez les fœtus et si cela entraîne également des effets néfastes après la naissance. Dans l'étude d'Ozorak et al., des rats Wistar ont été exposés à des CEM HF pulsés (217 Hz) de 900 MHz, 1800 MHz ou 2,45 GHz (SAR corporel total : 0,18 W/kg ; 10 V/m) pendant 60 minutes par jour dans le ventre de leur mère et jusqu'à six semaines après la naissance [121]. Chez les jeunes animaux, la peroxydation des lipides était initialement réduite (quatrième semaine après la naissance), alors qu'après 6 semaines, la peroxydation des lipides était significativement plus élevée pour les trois fréquences par rapport aux animaux non exposés. Les biomarqueurs de l'antioxydation étaient plus élevés aux trois moments (4, 5 et 6 semaines après la naissance) et pour toutes les

fréquences étaient significativement plus faibles que celles des animaux témoins [121]. Les marqueurs du stress oxydatif n'ont pas été analysés, mais l'augmentation de la peroxydation des lipides chez les animaux exposés aux CEM HF au cours de la sixième semaine de vie ainsi que la diminution des marqueurs antioxydants laissent supposer une augmentation du stress oxydatif. Contrairement à ces résultats, une exposition aux CEM HF (950 MHz pendant 30 minutes/jour, SAR corps entier : 0,44 W/kg pour les mères, 1,32 W/kg pour les nouveau-nés juste après la naissance et 1,14 W/kg le jour 6 après la naissance) des mères et de leurs fœtus de rat jusqu'à 6 jours après la naissance n'a pas montré d'influence sur la peroxydation des lipides dans le cortex cérébral gauche et droit [122].

Une exposition au WiFi (2,45 GHz, pulsé à 217 Hz ; corps entier-SAR : 0,143 W/kg) pendant 30 jours à raison d'une heure par jour a entraîné une augmentation de la peroxydation des lipides dans le tissu testiculaire, alors que les concentrations de GSH n'étaient pas différentes de celles des témoins [123]. Le traitement des animaux à la mélatonine a réduit la peroxydation des lipides. Une autre étude sur l'exposition au WiFi concernant le stress oxydatif et les effets sur la reproduction chez les souris femelles indique une augmentation du stress oxydatif et une diminution de la contre-régulation antioxydante. Des souris femelles ont été exposées aux CEM HF à 2,45 GHz (0,023 W/kg) pendant 2 heures par jour pendant un total de 45 jours [124]. Les sites d'implantation des embryons dans le placenta des souris femelles étaient fortement modifiés morphologiquement, ce qui a entraîné une altération de la reproduction, comme l'échec de l'implantation ou une résorption des embryons, qui pourrait être due à une formation accrue de ROS. Il concerne un stade très précoce de la gestation (correspondant aux jours 7-8 chez l'homme), lorsque le blastocyste s'attache à la paroi utérine.

5.2 ROS et stress oxydatif dans les cellules du système reproducteur

En ce qui concerne leur rôle dans la reproduction, les effets des CEM sur les cellules du système reproducteur ont également été étudiés. En raison de leur sensibilité à la température, de leurs caractéristiques biologiques de développement et de leur accessibilité, les cellules germinales mâles et les cellules de l'organe reproducteur ont été utilisées en premier lieu dans ce contexte. Deux lignées cellulaires de souris, GC-1 et GC-2, qui représentent deux étapes du développement des spermatozoïdes, ont été utilisées plus fréquemment, mais aussi des spermatozoïdes et des spermatogonies d'humains et de souris, ainsi que des cellules de Leydig produisant de la testostérone à partir du tissu testiculaire.

La majorité des études publiées au cours des 10 dernières années se sont concentrées sur l'étude des effets des RF-EMF, de sorte que peu de données sont disponibles sur l'influence des BF-MF 50 Hz sur l'équilibre oxydatif. Dans les lignées de cellules de souris spermatogènes GC-1, mais pas GC-2, une augmentation cohérente du superoxyde a été constatée suite à une exposition de 2 heures aux BF-MF (50 Hz, 2,5 mT), tandis que les valeurs mesurées pour le monoxyde d'azote sont restées inchangées [125, 126]. Cependant, des changements ont été mesurés après une période de récupération de 2 jours et non des effets immédiats de l'exposition, ce sont donc plutôt des signes de conséquences à long terme ou secondaires. L'influence d'une exposition prolongée aux NF-MF (24 heures, 1, 2, 3 mT) sur le génome a été examinée dans une autre étude avec des cellules GC-2.

Les observations et les conclusions de certaines études portant sur l'influence des CEM HF sur les spermatozoïdes humains en éprouvette ont été différentes [128-131]. Bien que des durées d'exposition similaires (45 à 90 minutes) et des doses de RF CEM indiquées (1 à 6 W/kg SAR) aient été utilisées, deux études n'ont constaté aucun signe d'augmentation des ROS, de dommages oxydatifs de l'ADN ou d'autres effets négatifs, tels que la mort cellulaire induite et la réduction de la qualité du sperme, après une exposition à un signal GSM de 900 MHz ou UMTS de 1,95 GHz [129, 130], alors que le stress oxydatif et, en partie, des dommages massifs de l'ADN et la perte de vitalité des spermatozoïdes ont été causés par

un signal GSM 900 MHz ou WiFi 2,45 ont été observées [128, 131]. Il convient toutefois de noter et de critiquer le fait que ces deux études ont été réalisées sans effets significatifs dans des conditions de température et d'exposition contrôlées, alors que des appareils d'utilisateurs ont été utilisés dans les deux autres, ce qui ne permet pas d'exclure des influences perturbatrices. De plus, en cas d'utilisation d'appareils d'application commerciaux (p. ex. téléphones portables), il faut tenir compte des incertitudes et/ou des grandes variations de l'exposition.

Après 24 heures d'exposition aux CEM HF avec un signal GSM de 1,8 GHz, une augmentation des dommages oxydatifs de l'ADN, de la production de ROS et de l'autophagie ("autophagie") a été constatée dans les cellules GC-2 à la dose la plus élevée (4 W/kg SAR, continue ou interrompue) [127, 132-134]. L'autophagie est un processus qui sert à dégrader des composants cellulaires défectueux ou à fournir des éléments de base et des sources d'énergie manquantes. Dans cette situation également, il existe des indices selon lesquels l'augmentation de la production de ROS n'apparaît qu'avec une durée d'exposition progressive (>12 heures) ou une dose cumulée [133]. Néanmoins, dans la même lignée cellulaire, une augmentation de la production de superoxyde mitochondrial a été observée après seulement 2 à 6 heures d'exposition à un ROS.

1,8 GHz non modulés à des doses plus faibles (0,15 W/kg SAR) et des signes de peroxydation des lipides ont été observés [135]. De plus, cette étude vaste et complète a permis de confirmer les mêmes observations dans des cellules GC-1 et des spermatogonies fraîchement isolées et d'attribuer les effets à une action des CEM sur la chaîne respiratoire mitochondriale. La même étude a ensuite examiné les effets sur les spermatozoïdes de souris, qui ont réagi à l'exposition aux CEM HF d'une manière différente de celle des stades préliminaires du développement des spermatozoïdes. Même à des intensités d'exposition plus élevées (1,5 W/kg SAR), aucune augmentation, mais plutôt une diminution, de la formation de ROS mitochondriales n'a été mesurée et aucune modification des valeurs globales de ROS et de peroxydation lipidique n'a été constatée [135]. Cependant, malgré l'absence d'indicateurs de stress oxydatif, cela a entraîné des signes de dommages oxydatifs de l'ADN dans les spermatozoïdes exposés, ainsi qu'une baisse de la qualité des spermatozoïdes.

Des indices supplémentaires d'une influence des CEM HF sur la reproduction proviennent d'études menées sur des cellules de Leydig de souris, où l'exposition (1,8 GHz, 0,116 W/kg SAR ; signal GSM 1,95 GHz, 3 W/kg SAR) a entraîné une diminution de la production de testostérone [136, 137]. Alors que des indices de stress oxydatif (réduction de l'activité de la catalase et plus de MDA) [136] étaient présents après une courte exposition de 1 à 3 heures, aucune augmentation de la formation de ROS n'a été détectée après une exposition de 24 heures [137].

6. Autres observations concernant le stress oxydatif dû aux CEM

Outre la littérature abondante sur l'influence des CEM sur les systèmes nerveux, immunitaire et reproductif, il existe en outre une série d'études sur le stress oxydatif dans d'autres organes et types de cellules.

6.1 Influences oxydatives sur les organes internes

Des signes d'adaptation au stress oxydatif et aux processus antioxydants, déclenchés par l'exposition aux CEM HF (900 MHz, 2,5 mW/cm², 1 heure/jour), ont été trouvés dans le foie et les reins de rats Sprague-Dawley mâles. La formation de ROS a augmenté dans les deux organes après 60 jours d'exposition, ce qui s'est accompagné de modifications des marqueurs importants pour le fonctionnement du foie et des reins. Cependant, ces modifications n'étaient plus présentes lorsque les animaux ont eu une phase de régénération de 30 jours sans exposition [29], ce qui, comme décrit précédemment, indique une adaptation.

Dans l'étude déjà décrite d'Esmekaya et al., la peroxydation des lipides ainsi que la production de NO dans le foie, le cœur et les reins de rats mâles ont également augmenté après une exposition à des CEM HF 900 MHz (pulsés, DAS corps entier : 1,20 W/kg), et ce pendant une exposition de deux heures par jour pendant trois semaines. En revanche, le marqueur d'antioxydation étudié, le GSH, a été diminué [119]. Dans la muqueuse utérine de rates Wistar, on a constaté une peroxydation lipidique accrue (NO, MDA) ainsi qu'une diminution des biomarqueurs antioxydants mesurés (GSH, GPx, CAT) après une exposition (900 MHz pulsé à 217 Hz, SAR corps entier : 0,014-4 W/kg) de 30 minutes par jour pendant 30 jours au total [138]. Les grandes variations des valeurs SAR laissent toutefois ouverte la question de savoir s'il y a eu une augmentation de la température et si les modifications morphologiques (apoptose) ainsi que l'immunomodulation ont été provoquées par le stress oxydatif dû à l'irradiation ou par un réchauffement des tissus.

La question de savoir si une maladie préexistante, comme le diabète, a une influence sur l'expression du stress oxydatif et sa défense a été étudiée chez des rats mâles (Sprague-Dawley) dans un modèle de diabète [139]. Après une exposition de 28 jours aux CEM HF (900 MHz, FE : 25 V/m) pendant 4 heures par jour, les rats diabétiques ont montré une production plus importante de ROS et une peroxydation lipidique plus importante dans le foie que les rats sains [139]. Alors que le marqueur antioxydant, la SOD, était augmenté chez les rats exposés aux CEM HF, la CAT était diminuée, ce qui est contradictoire étant donné que les deux sont des marqueurs des mécanismes de protection antioxydants. En outre, cette étude n'a pas fourni d'informations sur le DAS.

Une exposition aux CEM HF (950 MHz) de rats, de mères ainsi que de leur progéniture d'âges différents (néonates jusqu'à 30 jours après la naissance), pendant une durée allant jusqu'à 51 jours, a entraîné des différences dans le stress oxydatif et les lésions de l'ADN dans le foie. Ces effets dépendaient de l'âge, de la durée d'exposition ainsi que des valeurs de SAR du corps entier (0,51 W/kg chez les nouveau-nés, 0,18 W/kg 6 jours après la naissance, 0,18 W/kg 15 jours après la naissance et 0,06 W/kg 30 jours après la naissance) [140]. Seuls les nouveau-nés (néonataux) ont présenté une diminution de la peroxydation des lipides après une exposition aux CEM HF dans l'utérus, alors qu'il n'y avait pas de différence entre les groupes pour l'oxydation des protéines et le marqueur antioxydant, CAT. Les dommages à l'ADN n'étaient plus importants que chez les animaux âgés de 30 jours après l'irradiation par rapport aux témoins [140]. Cependant, les résultats concernant la génotoxicité/les dommages à l'ADN montrent également une diminution des dommages chez les animaux âgés de 15 jours par rapport aux témoins et, par conséquent, les résultats concernant les dommages à l'ADN sont éventuellement dus à des faiblesses méthodologiques ou au hasard, en raison d'une grande variabilité.

Dans l'étude déjà décrite d'Özorak et al., on a observé une augmentation de la peroxydation des lipides ainsi qu'une diminution des marqueurs antioxydants dans les reins, ceci chez des rats exposés à des CEM HF pulsés (217 Hz) 900, 1800 MHz ou 2,45 GHz (DAS total du corps : 0,18 W/kg ; 10 V/m) pendant 5 jours par semaine et 60 minutes par jour, dans l'utérus et jusqu'à 6 semaines après la naissance [121]. Il est intéressant de noter que la peroxydation lipidique des animaux exposés aux CEM HF était réduite à la 4^e semaine de vie, tandis que les biomarqueurs des effets antioxydants étaient plus faibles que ceux des contrôles correspondants aux trois moments mesurés (4, 5 et 6 semaines après la naissance).

Les résultats d'une étude sur l'exposition au Wi-Fi (2,45 GHz, SAR corps entier : 0,1 W/kg) chez des rats mâles montrent une peroxydation lipidique accrue dans la muqueuse de l'appareil vocal, alors qu'aucune différence n'a été mesurée au niveau des biomarqueurs antioxydants [141].

Deux études animales sur les effets possibles des CEM HF sur l'œil et le stress oxydatif ont été publiées [93, 142], mais aucune n'indique une augmentation de la production de ROS. L'exposition aux CEM HF (2,45 GHz pulsés à 217 Hz, SAR corps entier : 0,1 W/kg) pendant 30 jours à raison d'une heure par jour n'a pas eu d'effet marqué sur la peroxydation des lipides dans l'œil, tandis que les processus antioxydants (GPx et GSH) ont été significativement réduits par rapport aux groupes de contrôle. Le contraire était

le cas d'une combinaison d'exposition au WiFi et d'un traitement à la mélatonine [142]. Ce dernier cas s'explique par l'effet prétendument antioxydant de la mélatonine. Aucune indication d'un stress oxydatif accru et d'une production de NO par les CEM HF (1,8 GHz, SAR corps entier : 0,4 W/kg) n'a été trouvée chez les rats Wistar, qui ont été exposés quotidiennement pendant une heure au total pendant trois semaines [93]. Cependant, l'exposition des animaux en cage a été réalisée au moyen d'un téléphone portable (en mode conversation), ce qui est associé à une grande variabilité (distribution du DAS).

Dans le domaine des NF-MF, peu d'études ont porté sur le stress oxydatif. L'étude d'Erdal et al., dans laquelle des rats Wistar des deux sexes ont été exposés à la NF-MF (1 mT, 50 Hz) pendant 4 heures par jour et 445 jours au total, n'indique pas d'augmentation de la peroxydation des lipides (MDA) dans le foie [143]. Les résultats d'une étude dans laquelle des rats Wistar mâles ont été exposés pendant 2 heures à des radiofréquences (2,4 mT, 60 Hz) ont montré que les défenses antioxydantes du cœur et des reins étaient altérées, mais que les rats qui n'avaient été exposés qu'à des tubes présentaient des niveaux similaires de ROS et de marqueurs antioxydants [144]. La situation de stress due au séjour dans des tubes déclenche également un stress oxydatif, ce qui montre clairement que des contrôles non exposés doivent impérativement être effectués dans les mêmes conditions afin d'exclure d'autres facteurs entraînant un stress oxydatif. Il n'est toutefois pas précisé dans cette étude si les animaux ont été préalablement entraînés à entrer dans les tubes afin d'exclure ce facteur de stress.

6.2 Données expérimentales sur les effets des CEM sur les cellules cutanées et épithéliales

En raison de leur fonction de barrière et de première ligne de défense contre l'environnement, les cellules cutanées et épithéliales ont également été étudiées afin de déterminer si elles étaient influencées par les CEM. Pour cela, il n'y a eu au cours des dix dernières années que des études expérimentales avec des cellules cultivées et aucune avec des animaux. Une série de types de cellules aux tâches et propriétés différentes a été utilisée. On a notamment utilisé des cellules de tissu conjonctif (fibroblastes) provenant de la peau de rats (Rat-1), de souris (NIH/3T3, McCoy) et d'humains (HSF) ou de gencives humaines. On a également utilisé des kératinocytes humains (NCTC-2544, HaCaT), des cellules épithéliales spécialisées de la glande mammaire (MCF10A), des fibroblastes pulmonaires humains (IMR-90, MRC-5) et de hamster (V79), des cellules provenant d'ovaires de hamster (CHO), de la rétine humaine (RPE-1) et du cristallin (HLE-B3) de l'œil et de l'amnios (FL, HTR-8).

En raison de l'utilisation d'un large éventail de types de cellules et du nombre limité d'études directement comparables qui en découle, l'image des effets de l'exposition aux CEM sur les cellules cutanées et épithéliales est actuellement plutôt lacunaire. Il existe toutefois des indications selon lesquelles les CEM peuvent entraîner, du moins temporairement, une augmentation de la production de ROS et un stress cellulaire oxydatif. Ici, la majorité des données proviennent d'études cellulaires dans le domaine des NF-MF. Ainsi, une augmentation temporaire des ROS a été observée dans des kératinocytes humains (NCTC-2544) et dans des fibroblastes embryonnaires de souris (MEF) lors d'une exposition continue à 50 Hz aux NF-MF [145, 146]. Dans les kératinocytes, une augmentation des ROS ainsi que des modifications des marqueurs de stress oxydatif (GSH, GPx, SOD) ont été observées après 1 à 2 heures d'exposition [145]. Après 4 heures, on n'a plus observé de différences dans les mesures de ROS par rapport aux cellules de contrôle, mais des signes de la mise en route du système de défense contre le stress oxydatif étaient présents. Il convient de noter que cette augmentation des ROS liée à l'exposition a été observée à des intensités de champ faibles (50 et 100 μ T), mais pas à des intensités plus élevées, c'est-à-dire pas dans la plage utilisée dans de nombreuses autres études.

Néanmoins, une augmentation de la formation de ROS a également été observée dans des fibroblastes de souris lors d'une exposition à un NF-MF de 2 mT pendant une période de 2 à 6 heures [146]. Cette observation était en corrélation avec une augmentation de l'autophagie. Au fur et à mesure que la durée d'exposition augmentait, ces types de cellules s'adaptaient à l'exposition et ne réagissaient plus par une production accrue de ROS. Dans

Dans des fibroblastes pulmonaires (IMR-90) exposés pendant 3 jours à une forte NF-MF (6 mT, 60 Hz), cela a même entraîné une réduction de la formation de ROS [147]. Dans le cadre de l'étude sur l'influence des BF-MF 50 Hz sur les processus de cicatrisation et d'inflammation, on a observé, pour une durée d'exposition similaire (3 à 6 heures), une expression et une activité accrues des iNOS dans les fibroblastes gingivaux et les kératinocytes (cellules HaCat), alors que l'activité CAT et la formation de superoxyde étaient réduites [148, 149]. De même, dans deux autres types de cellules, les cellules épithéliales de la glande mammaire (MCF10A) et de la rétine (RPE-1), on n'a constaté aucun signe, voire même une réduction tendancielle du stress oxydatif après une exposition aux NF-HF [150, 151]. Cependant, les mesures ont parfois été effectuées après une phase de récupération prolongée et ne représentent donc probablement pas des effets directs de l'exposition, mais une réponse cellulaire secondaire.

En outre, un groupe de recherche a mené une série d'études dans une lignée cellulaire issue de l'épithélium amniotique (FL) [152-155]. Ils ont constaté qu'il y avait une légère augmentation des ROS dans le cytoplasme et, avec un certain retard, une production de superoxyde dans les mitochondries dans un délai de 5 à 30 minutes après le début de l'exposition à une BF-MF de 50 Hz (0,4 mT) [152]. Toutefois, l'exposition semble ici plutôt conduire à un déclenchement de différentes voies de signalisation cellulaires qu'à un stress cellulaire oxydatif au sens propre du terme [153-155]. Par exemple, l'exposition modifie l'activabilité des récepteurs de la membrane cellulaire (récepteur de l'EGF), ce qui entraîne un remodelage de la voie de **signalisation** MAPK avec une réponse cellulaire correspondante.

La fonction de la production de radicaux induite par les CEM en tant que molécules de signalisation pour activer la voie de signalisation MAPK a déjà été postulée auparavant dans une étude pionnière dans le domaine des CEM HF [156]. Dans des fibroblastes cutanés de rat (Rat-1), une brève exposition à une onde porteuse de 875 MHz a entraîné une stimulation de la NADH oxydase et de la production de ROS et, par conséquent, une activation de la voie de signalisation MAPK via un renforcement de la sensibilité du récepteur EGF. En outre, il existe d'autres indices d'une formation temporaire de ROS et d'un stress oxydatif dans quelques études sur les CEM HF. Ainsi, une augmentation des ROS a été constatée dans des fibroblastes embryonnaires de souris (NIH/3T3), la plus marquée après une exposition de 1 à 2 heures à un signal GSM (1,8 GHz, 2 W/kg SAR, 5/10 min on/off) ou à une combinaison d'un signal GSM 837 Hz et d'un 1,95 GHz du signal UMTS (4 W/kg SAR) [84, 157]. En revanche, l'exposition combinée à ces deux signaux dans les cellules épithéliales de la poitrine (MCF10A) n'a entraîné aucune augmentation des ROS ni aucun signe de stress oxydatif [158]. De même, aucune augmentation de la formation de superoxyde mitochondrial n'a été observée suite à l'exposition à une CEM RF de 1,8 GHz (0,15 W/kg SAR) pendant 2 à 6 heures dans une autre lignée de cellules de fibroblastes de souris [135]. L'augmentation temporaire des ROS ne semble donc pas être une réponse cellulaire générale, mais une réponse spécifique à certains types de cellules.

Une étude a été menée sur des fibroblastes de souris. Elle a consisté en une exposition continue aux CEM HF de 1,8 GHz (1,2 W/m²) pendant deux jours et a révélé une mortalité cellulaire inhabituellement élevée [87]. Contrairement à la plupart des autres expériences comparables, la formation de ROS n'était ici pas temporaire et peu après le début de l'exposition, mais seulement évidente après 6 heures et augmentait ensuite au fil du temps. Cela indique que les ROS pourraient être secondaires et conditionnées par les cellules mourantes et non pas une conséquence directe de l'exposition. Des mécanismes similaires pourraient également avoir joué un rôle dans l'augmentation des ROS après une exposition de 12 et 24 heures de cellules ovariennes de hamster (CHO) à un CEM HF modulé par GSM à 900 MHz (2 W/kg SAR) [159]. Cette hypothèse est en outre étayée par des observations faites dans des fibroblastes de hamster (V79) et d'homme (HSF). Sans que les CEM HF de 1,8 GHz (1,6/3 W/kg SAR, signal GSM ou onde porteuse) n'aient eu d'effet négatif sur la viabilité ou n'aient entraîné de dommages aux cellules, on a constaté ici aussi une augmentation précoce et transitoire de la formation d'ERO, mais pas après 24 heures d'exposition.

[160-162]. En accord avec ces conclusions, aucune indication de lésions oxydatives de l'ADN n'a été trouvée dans les fibroblastes pulmonaires, indépendamment de la durée d'exposition (1, 4, 24 heures) à différentes doses (0,5, 2, 4 W/kg SAR) et modulations du CEM HF 1,95 GHz (GSM, UMTS, WiFi) [163]. Une légère réduction de la vitalité cellulaire après 6 à 24 heures d'exposition à un signal GSM (1,8 GHz ; 2,3 et 4 W/kg SAR) a cependant été observée dans les cellules épithéliales du cristallin (HLE B3), accompagnée d'une augmentation du marqueur de peroxydation lipidique, MDA [164]. Contrairement à d'autres types de cellules, où la production de ROS a été attribuée à la stimulation d'enzymes oxydatives, telles que la NADH oxydase, par les CEM, les auteurs ont conclu dans ce cas que les niveaux plus élevés de ROS, mesurés après 30 à 90 minutes d'exposition, étaient dus à une réduction du système de défense antioxydant. Ainsi, moins d'expression génique et de quantités de protéines pour les enzymes antioxydantes centrales (SOD, CAT, GPx1) ont été mesurées à ces moments précoces.

6.3 Effets de l'exposition aux CEM dans divers autres modèles cellulaires

Outre les études décrites précédemment avec des cellules cultivées qui ont pu être attribuées à l'une des fonctions biologiques ou à l'un des organes susmentionnés, il existe encore quelques résultats expérimentaux réalisés dans diverses cellules primaires ou tumorales d'origines diverses. Bien qu'il soit difficile d'en tirer une image uniforme et des conclusions complètes, ils fournissent des indications supplémentaires sur l'influence des CEM sur l'équilibre oxydatif des cellules et sont donc décrits ici par souci d'exhaustivité.

La NF-MF n'a pas entraîné de modification de la formation de ROS ou du niveau de GSH dans les cellules du muscle cardiaque, que ce soit après une exposition continue ou par intervalles (50 Hz, 100 μ T) pendant une courte durée [165]. En revanche, dans une lignée de cellules cancéreuses épidermoïdes de souris (AT478), une exposition de 16 minutes à 1 mT a entraîné une augmentation de la formation de ROS et des activités de la SOD et de la GPx, tandis que la concentration de MDA a plutôt diminué [166]. D'autres lignées de cellules cancéreuses ont réagi différemment à une exposition à la NF-MF (6 mT, 50 Hz) pendant 2 heures. Les valeurs ROS sont restées inchangées dans une tumeur du tissu conjonctif du tube digestif (Gist-T1), ont augmenté dans les cellules cancéreuses du côlon (HCT-116), alors qu'elles avaient tendance à être plus faibles dans les cellules rénales embryonnaires (HEK293T) [151]. Une exposition continue à 60 Hz NF-MF (6 mT) de cellules cancéreuses du col de l'utérus (HeLa) a entraîné une diminution des ROS et une amélioration de la vitalité cellulaire [147], alors que dans les cellules cancéreuses du sein, on a constaté une augmentation de la formation de ROS après 2 heures, accompagnée d'une mort cellulaire induite, lors d'une exposition prolongée aux NF-MF (1 mT) [167]. Toutefois, la formation de ROS a été examinée ici pour l'exposition à 200 Hz et non à 50 Hz NF-MF, car la première a généralement montré des effets plus importants en termes de mort cellulaire.

Des observations similaires ont été faites dans d'autres cellules cancéreuses du sein (MDA-MB-231) exposées à un signal de type GSM de 900 MHz (360 mW/kg SAR). Une exposition d'une heure a entraîné une augmentation de la formation de ROS et de la mort cellulaire induite [168]. Le déclenchement de la mort cellulaire par les CEM HF a également été observé dans des cellules rénales embryonnaires (HEK293, HEK293T) exposées pendant environ une heure à une onde porteuse non modulée de 940 MHz (90 mW/kg SAR) [169] ou de 2.45 GHz (2 V/m)

[170] ont été exposés. Cependant, les analyses des marqueurs du stress oxydatif diffèrent. Alors que les CEM HF de 2,45 GHz ont entraîné une augmentation de la MDA et une diminution de l'activité de la SOD, les valeurs de MDA ont eu tendance à diminuer et la SOD à augmenter au fil du temps lors de l'exposition aux CEM HF de 940 MHz, les changements maximaux ayant été observés à chaque fois 30 à 45 minutes après le début de l'exposition. Dans le même laps de temps, on a également constaté une augmentation de la formation de ROS et de l'activité CAT [169]. La raison d'une réduction du nombre de cellules dans la population de différentes cellules cancéreuses, ainsi que dans les cellules souches du tissu adipeux, suite à une exposition de trois jours à un signal LTE (1,7 GHz, 1 et 2 W/kg SAR) n'a pas été proposée comme mort cellulaire induite, mais comme promotion du processus de vieillissement cellulaire (sénescence) [171]. Ici aussi, l'augmentation de

et la formation totale d'ERO, et il a été démontré que les cellules cancéreuses du foie (HuH7) et les cellules souches présentaient un plus grand nombre de cellules avec des signaux d'ERO plus forts suite à l'exposition. D'autre part, l'exposition à un CEM HF de 900 MHz (80 ou 170 mW/kg SAR) dans des cellules thyroïdiennes isolées n'a pas montré d'influence négative sur la vitalité cellulaire, de signes de stress ou d'augmentation de la formation de ROS [172].

En résumé, on peut dire qu'une exposition aux CEM ne déclenche pas une réponse cellulaire uniforme, mais des réactions différentes selon le type de cellule et les conditions expérimentales. Il en ressort l'impression que les cellules cancéreuses réagissent plus fortement mais aussi de manière plus variable que les cellules normales, ce qui pourrait être attribué au métabolisme dégénéré et aux mécanismes de régulation.

7. Résumé de l'évaluation des études

La majorité des études animales sur le stress oxydatif et les CEM ont été publiées sur les effets possibles sur le système nerveux et la reproduction, avec au premier plan des recherches sur l'augmentation de la production de ROS et/ou sur les mécanismes de protection antioxydants dans le cerveau ou dans des régions spécifiques du cerveau. Dans les études cellulaires sur l'influence possible du stress oxydatif par l'exposition aux CEM, les cellules nerveuses ou assimilées ont également été le plus souvent utilisées. Viennent ensuite les études animales sur le stress oxydatif et une éventuelle altération de la reproduction à différents stades (maturation des spermatozoïdes, stades très précoces de la gestation, comme l'implantation, effets sur les fœtus juste après la naissance et après quelques semaines d'exposition aux CEM des mères pendant la gestation). Ces études animales ont été étayées par quelques études cellulaires réalisées principalement dans des lignées cellulaires de souris du système reproducteur masculin et dans des spermatozoïdes. Sans surprise, un plus grand nombre d'études cellulaires ont été publiées dans l'ensemble, utilisant non seulement les types de cellules du système nerveux et reproducteur susmentionnés, mais aussi des cellules immunitaires et des cellules isolées de la peau et des épithéliums.

Pour ce rapport, des études animales et cellulaires des dix dernières années ont été examinées et analysées, choisies en fonction de leur qualité et de leur pertinence par rapport à la question posée. Il ne s'agit donc pas d'une revue systématique.

Les aspects importants du stress oxydatif issus des études animales et cellulaires concernant différentes cellules/organes et ayant une importance pour l'évaluation des effets sur la santé sont discutés ci-dessous. Les aspects généraux qui doivent être pris en compte pour une telle évaluation et qui sont indépendants du type de cellule et/ou de l'organe/du tissu sont également discutés.

7.1 Système nerveux

D'une manière générale, il convient de faire la distinction entre les études purement descriptives et celles qui évaluent également les effets fonctionnels, tels que l'apprentissage et la mémoire. Ces dernières fournissent davantage d'informations sur les éventuels effets négatifs sur la santé des animaux dus à l'augmentation du stress oxydatif provoqué par l'exposition aux CEM. Pour l'évaluation de la pertinence pour la santé, il est également important de noter que, comme nous l'avons dit au début, la formation de ROS et le stress oxydatif temporaire ne sont pas nocifs en soi et ne nuisent pas nécessairement à la santé. Ces molécules réactives font également partie de processus physiologiques et remplissent des fonctions, par exemple dans la réponse immunitaire ou la formation correcte de structures protéiques. Une lésion pouvant avoir des conséquences sur la santé ne se produit que si l'équilibre redox, contrôlé et maintenu par des capteurs, des voies de signalisation cellulaires et des mécanismes de protection antioxydants, est perturbé de manière durable et/ou répétée sur une longue période. Si c'est le cas, divers processus physiologiques, tels que la prolifération cellulaire, la différenciation neuronale et l'activité physique, sont perturbés.

l'activité et le développement neuronaux. La formation d'ERO et la diminution de la contre-régulation antioxydante se produisent également lors des processus de vieillissement. C'est pourquoi les modèles qui étudient l'influence du système redox sous l'influence des CEM sont intéressants et importants pour une éventuelle atteinte des individus âgés ou de ceux qui présentent déjà des lésions préexistantes (neurodégénérescence). Le stress oxydatif est la cause et/ou la conséquence de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, qui s'accompagnent souvent aussi d'une diminution de l'apprentissage et de la mémoire.

L'apparition accrue de ROS ainsi que le surmenage et l'épuisement des mécanismes de protection antioxydants à différentes fréquences et valeurs SAR, même à des valeurs SAR proches des valeurs limites de l'installation et des immissions, dans le domaine des HF-EMF et un endommagement de l'ADN étaient liés à une durée d'exposition prolongée pendant des semaines ou des mois, même si ce n'était que pour quelques heures par jour. Toutefois, une étude a également constaté qu'une récupération et un retour à la normale ont lieu après la fin de l'exposition. Dans ce contexte, les études sur des mécanismes tels que ceux concernant les canaux calciques voltage-dépendants sont particulièrement instructives. Ces canaux ne sont pas seulement activés par le stress oxydatif, mais aussi par les CEM HF. Étant donné qu'un afflux accru de calcium peut activer des processus physiologiques, de tels canaux, comme le canal TRPV1, sont également impliqués dans la transmission de la douleur, qui est altérée dans les processus neurodégénératifs.

Dans certains cas, les modifications de l'équilibre redox étaient accompagnées de changements morphologiques qui jouent un rôle dans les maladies neurodégénératives. La majorité des études qui, outre les ROS et les marqueurs antioxydants, ont examiné les effets des CEM sur le comportement d'apprentissage et la mémoire, ont montré une diminution de la conduction de la mémoire chez les animaux. Il existe donc des indices selon lesquels, du moins dans les modèles animaux, une production accrue de ROS par les CEM s'accompagne d'une altération des capacités cognitives. Une lésion cérébrale préalable due à une neurodégénérescence (maladie d'Alzheimer) a affecté la capacité de mémoire des animaux exposés aux CEM HF de manière plus nette que celle des témoins, ce qui indique que le comportement d'apprentissage affecté par les CEM HF est renforcé par une lésion préalable. Outre les maladies préexistantes mentionnées, d'autres facteurs environnementaux ou de risque peuvent jouer un rôle dans l'apparition et l'ampleur du stress oxydatif dû à l'exposition aux CEM. Il existe des indices selon lesquels l'âge représente un tel facteur de risque, car les individus âgés, en raison de leurs capacités antioxydantes réduites dans le cerveau, peuvent compenser moins efficacement la formation accrue de ROS, car les processus adaptatifs sont plus rapidement épuisés que chez les jeunes individus. Cependant, les très jeunes individus, juste après la naissance, ne sont pas non plus en mesure de compenser complètement le stress oxydatif, car les mécanismes de protection antioxydants ne sont pas encore totalement développés au cours des premiers jours ou semaines de vie, en fonction de l'espèce.

Les facteurs méthodologiques doivent également être pris en compte lors de l'évaluation des études. Souvent, l'exposition aux CEM HF a été réalisée dans des systèmes d'exposition dits "carrusel", dans lesquels les animaux sont assis dans des tubes étroits pendant l'exposition, ce qui permet une exposition homogène et définie. Cela offre une source d'erreur si les animaux ne sont pas entraînés au préalable, car un stress lié au confinement peut tout aussi bien entraîner un stress oxydatif. Il est donc important de procéder à des contrôles fictifs, mais aussi d'entraîner les animaux aux conditions d'exposition. En plus d'une production accrue de ROS, le comportement de peur, mais pas la capacité de mémoire, était présent lors de l'exposition de rats au WiFi dans de tels tubes et a été renforcé par l'exposition.

La formation de ROS ainsi qu'une altération des mesures de protection antioxydantes par les CEM ont également été constatées dans des études cellulaires portant sur des cellules nerveuses ou des cellules similaires. Cela permet d'améliorer à long terme la compréhension des mécanismes qui ont conduit aux observations dans les modèles animaux. Il existe des indices cohérents selon lesquels les voies de signalisation cellulaires régulées par les ROS sont aussi

sont concernés. Il faut ici tenir compte de l'ampleur ainsi que de la possibilité d'une régénération, qui donne des indications sur une atteinte à la santé si cette contre-régulation se fatigue. Ici aussi, le degré de différenciation des cellules était déterminant ; les cellules plus différenciées étaient généralement moins sensibles que les cellules indifférenciées ou les cellules à un stade précoce de différenciation. Des doses d'exposition plus élevées ont eu des effets plutôt nets, bien qu'une augmentation de la température ne puisse pas toujours être exclue. Cependant, il y a bien eu des observations d'un stress oxydatif plus important lors d'expositions à des intensités de champ/SAR inférieures aux valeurs limites. D'autres facteurs méthodologiques, comme l'exposition à des témoins fictifs dans un autre incubateur, représentent également un risque de faux positifs. Les vibrations, les CEM de l'incubateur ou leur blindage insuffisant entrent par exemple en ligne de compte et il ne peut être exclu que ces facteurs aient influencé les paramètres de mesure relevés dans certaines études. La durée de l'exposition semble également jouer un rôle, une exposition plus courte de quelques heures entraînant plutôt une augmentation de la production de ROS et une diminution des processus antioxydants.

7.2 Sang et organes immunitaires

Les ROS jouent d'une part un rôle important dans l'élimination des cellules étrangères à l'organisme ou endommagées, mais ils sont également impliqués dans les réactions inflammatoires ainsi que dans l'activation de la réponse immunitaire. C'est pourquoi une inhibition à long terme ainsi qu'une activation des ROS peuvent avoir des conséquences sur la santé.

Il existe des preuves que les CEM HF influencent la réponse à d'autres facteurs de stress. Une telle réponse adaptative joue un rôle important dans la vie réelle, car, contrairement aux études expérimentales, l'homme et l'animal sont exposés à des facteurs de stress différents et changeants. Le stress oxydatif provoqué par une substance chimique a par exemple réduit la production de ROS chez les animaux après une exposition à des CEM HF. Des observations allant dans le même sens ont également été faites dans des études cellulaires. Il a ainsi été démontré que les réponses immunitaires et l'activité alimentaire (phagocytose) étaient modifiées par l'exposition.

Comme pour le système nerveux central, il existe des indices montrant que dans le système lymphoïde, les effets des CEM (CEM HF y compris WiFi) dépendent de l'âge. Les animaux très jeunes n'ont pas pu compenser le stress oxydatif, même après une phase de récupération, alors que cela a été possible après la formation complète du système de protection anti-oxydatif chez les animaux plus âgés. Dans les systèmes cellulaires, le moment de l'analyse du stress oxydatif semble également jouer un rôle et une exposition de courte durée a plutôt entraîné une augmentation du stress oxydatif dans les cellules sanguines de défense et dans les cellules leucémiques. Cette augmentation n'était généralement que temporaire et les processus déclenchés ressemblaient en partie à une réaction immunitaire normale.

Dans l'ensemble, il n'existe que peu d'études animales et quelques études cellulaires qui examinent l'influence de l'exposition aux CEM sur le stress oxydatif et les contre-régulations ultérieures par les systèmes de protection antioxydants. Les données disponibles ne permettent pas actuellement d'évaluer de manière définitive les effets possibles sur la santé. Toutefois, on constate ici aussi des dépendances par rapport aux lésions antérieures et à l'âge ainsi que des différences concernant la durée d'exposition, comme pour le système nerveux.

7.3 Reproduction / reproduction

L'influence sur la fertilité et le développement des fœtus a également été un sujet important, car les organismes et les cellules en développement sont particulièrement sensibles aux facteurs de stress externes. Des effets des CEM sur la reproduction ont été observés dans les organes reproducteurs masculins et les spermatozoïdes.

et leurs précurseurs ont été étudiés. En outre, les mères ont été exposées aux CEM et les éventuelles lésions ont été examinées aux stades précoces et tardifs de la gestation ainsi que chez les descendants.

Les résultats des études sur les animaux indiquent pour la plupart une altération fonctionnelle et morphologique des spermatozoïdes par l'irradiation, qui est liée à une augmentation des ROS, à une diminution des capacités antioxydantes et à une peroxydation des lipides. Ici aussi, une lésion ou une maladie antérieure (diabète) constituait un facteur de risque entraînant un stress oxydatif accru qui ne pouvait pas être compensé. Après l'exposition des mères, on a également observé un effet dépendant de l'âge sur les marqueurs de stress oxydatif chez les descendants, qui variait toutefois en fonction du système d'organes et qui n'indiquait parfois pas non plus de stress oxydatif. Une étude sur les effets sur les stades précoces de la gestation a mis en évidence une diminution de l'implantation des blastocystes.

Dans les études cellulaires considérées, la majorité des cellules utilisées étaient des cellules germinales mâles et des cellules de l'organe reproducteur. Celles-ci sont très sensibles à la température et il faut donc exclure les variations de température lors de l'irradiation, faute de quoi les résultats faussement positifs influencent l'évaluation. Ce n'était pas le cas dans de nombreuses études cellulaires, ce qui ne permet pas d'exclure de tels résultats faussement positifs. Dans l'ensemble, les quelques études cellulaires ne fournissent pas d'indications fiables sur une atteinte des spermatozoïdes et de leurs précurseurs par le stress oxydatif induit par les CEM. Là encore, si des altérations ont été constatées, c'est plutôt une exposition de courte durée aux CEM qui a entraîné des dommages.

7.4 Autres types de cellules et organes

Des études sur les CEM et le stress oxydatif ont également été menées dans différents autres organes et types de cellules. Là aussi, en cas d'augmentation de la production de ROS et de contre-régulation antioxydante, on a constaté des processus adaptatifs avec récupération après un certain temps après l'exposition. Une maladie antérieure a également entraîné des effets plus marqués dans différents organes. Dans les cultures de cellules exposées ou les cellules primaires, les effets dépendaient du type de cellule, les cellules cancéreuses, qui représentent la majorité des lignées cellulaires étudiées, étant plutôt plus variables, ce qui s'explique par le métabolisme différent des cellules cancéreuses.

7.5 Conclusion

En résumé, la littérature spécialisée de ces dix dernières années fait état de manière récurrente et assez cohérente d'indications de modifications de l'équilibre oxydatif dues à l'exposition aux CEM, même dans la gamme des faibles doses. Ainsi, la majorité des études sur les animaux ont trouvé des indices d'un stress oxydatif accru dû aux CEM HF et aux NF-MF, parfois accompagné de modifications fonctionnelles ou structurelles. Les organismes et les cellules sont capables de réagir au stress oxydatif et, même après l'exposition, de nombreuses études ont montré une adaptation après une phase de récupération. Des modifications temporaires des biomarqueurs du stress oxydatif et de l'adaptation ont été analysées et trouvées principalement dans des études cellulaires. Par rapport aux expériences sur les animaux, les études cellulaires ont généralement utilisé des durées d'exposition plus courtes mais des doses plus élevées, qui ont fourni des indications sur les changements de l'équilibre oxydatif dans environ la moitié des cas. Il convient également de mentionner quelques études dans lesquelles l'influence de l'exposition aux CEM a été examinée en relation avec des lésions préexistantes, telles que des maladies (diabète, maladies neurodégénératives) ou des facteurs de stress supplémentaires. Les lésions préexistantes compromettent les mécanismes de protection antioxydants et d'autres mécanismes de défense de l'organisme et on peut donc s'attendre à ce que les individus présentant de telles lésions préexistantes soient plus susceptibles d'avoir des effets sur la santé, ce qui a également été observé dans les systèmes modèles. Comme pour d'autres facteurs de stress qui provoquent un stress oxydatif, certaines études indiquent que les très jeunes

ou encore les personnes âgées peuvent réagir moins efficacement au stress oxydatif provoqué par les CEM ou présentent plutôt des modifications des biomarqueurs.

Des indices de modification de l'équilibre oxydatif ont été trouvés pour un grand nombre de types de cellules, de durées d'exposition et de doses (DAS ou intensités de champ), même s'ils se situent tout à fait dans la fourchette des valeurs limites. Certes, certaines études sont entachées d'incertitudes ou de faiblesses méthodologiques et les données disponibles ne sont pas très complètes pour certains systèmes d'organes. Des études plus approfondies dans des conditions standardisées sont donc nécessaires pour mieux comprendre ces phénomènes et ces observations.

Bibliographie

1. Schuermann, D. et Mevissen, M. *Champs électromagnétiques artificiels et stress oxydatif - Effets biologiques et conséquences pour la santé*. International Journal of Molecular Sciences, 2021. **22**(7) : p. 3772.
2. Yakymenko, I., Tsybulin, O., Sidorik, E., et al. *Oxidative mechanisms of biological activity of low-intensity radiofrequency radiation*. Electromagnetic Biology and Medicine, 2016. **35**(2) : p. 186-202.
3. Wang, H. et Zhang, X. *Champs magnétiques et espèces réactives d'oxygène*. International Journal of Molecular Sciences, 2017. **18**(10).
4. Tamrin, S. H., Majedi, F. S., Tondar, M., et al. *Electromagnetic Fields and Stem Cell Fate : When Physics Meets Biology*. Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, 2016. **171** : p. 63-97.
5. Santini, S. J., Cordone, V., Falone, S., et al. *Role of Mitochondria in the Oxidative Stress Induced by Electromagnetic Fields : Focus on Reproductive Systems*. Médecine oxydative et longévité cellulaire, 2018. **2018** : p. 5076271.
6. Rosado, M. M., Simko, M., Mattsson, M. O., et al. *Immune-Modulating Perspectives for Low Frequency Electromagnetic Fields in Innate Immunity*. Frontiers in Public Health, 2018. **6** : p. 85.
7. Manna, D. et Ghosh, R. *Effet des rayonnements radiofréquences sur les cellules mammifères cultivées : une revue*. Electromagnetic Biology and Medicine, 2016. **35**(3) : p. 265-301.
8. Lai, H. *Exposition aux champs électromagnétiques statiques et à très basse fréquence et aux radicaux libres cellulaires*. Electromagnetic Biology and Medicine, 2019. **38**(4) : p. 231-248.
9. Falone, S., Santini, S., Jr., Cordone, V., et al. *Extremely Low-Frequency Magnetic Fields and Redox- Responsive Pathways Linked to Cancer Drug Resistance : Insights from Co-Exposure-Based In Vitro Studies*. Frontiers in Public Health, 2018. **6** : p. 33.
10. Dasdag, S. et Akdag, M. Z. *Le lien entre les radiofréquences émises par les technologies sans fil et le stress oxydatif*. Journal of Chemical Neuroanatomy, 2016. **75**(Pt B) : p. 85-93.
11. Hug, K., Achermann, P., Dürrenberger, G., et al. *Évaluation des preuves des effets biologiques des rayonnements haute fréquence de faible intensité*. 2014, Office fédéral de l'environnement (OFEV), Division Bruit et RNI : Berne. https://www.bafu.admin.ch/dam/bafu/de/dokumente/elektrosmog/externe-studien-berichte/beurteilung_der_evidenzfuerbiologischeeffekteschwacherhochfrequenz.pdf.
12. Droge, W. *Les radicaux libres dans le contrôle physiologique de la fonction cellulaire*. Physiological Reviews, 2002. **82**(1) : p. 47-95.
13. Sies, H., Berndt, C., and Jones, D. P. *Stress oxydatif*. Annual Review of Biochemistry, 2017. **86** : p. 715- 748.
14. Brieger, K., Schiavone, S., Miller, F. J., et al. *Reactive oxygen species : from health to disease*. Swiss Medical Weekly, 2012. **142** : p. w13659.
15. Bedard, K. et Krause, K. H. *The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases : physiology and pathophysiology*. Physiological Reviews, 2007. **87**(1) : p. 245-313.
16. Yang, Y., Bazhin, A. V., Werner, J., et al. *Reactive oxygen species in the immunity system*. International Reviews of Immunology, 2013. **32**(3) : p. 249-70.
17. Wang, Y., Branicky, R., Noe, A., et al. *Superoxide dismutases : Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling*. The Journal of Cell Biology, 2018. **217**(6) : p. 1915-1928.
18. Oswald, M. C. W., Garnham, N., Sweeney, S. T., et al. *Regulation of neuronal development and function by ROS*. FEBS Letters, 2018. **592**(5) : p. 679-691.
19. Rhee, S. G. et Kil, I. S. *Fonctions multiples et régulation des peroxiredoxines mammifères*. Annual Review of Biochemistry, 2017. **86** : p. 749-775.
20. Brigelius-Flohe, R. et Maiorino, M. *Glutathione peroxydases*. Biochimica et Biophysica Acta, 2013. **1830**(5) : p. 3289-303.
21. Zhang, Y. F., Dai, M. H., et Yuan, Z. H. *Méthodes de détection des espèces réactives de l'oxygène*. Analytical Methods, 2018. **10**(38) : p. 4625-4638.
22. Tsikas, D. *Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and related in biological samples : Défis analytiques et biologiques*. Analytical Biochemistry, 2017. **524** : p. 13-30.
23. Alkis, M. E., Bilgin, H. M., Akpolat, V., et al. *Effect of 900-, 1800-, and 2100-MHz radiofrequency radiation on DNA and oxidative stress in brain*. Electromagnetic Biology and Medicine, 2019. **38**(1) : p. 32-47.
24. Hussein, S., El-Saba, A. A., et Galal, M. K. *Études biochimiques et histologiques sur les effets indésirables des radiations du téléphone mobile sur le cerveau du rat*. Journal of Chemical Neuroanatomy, 2016. **78** : p. 10-19.
25. Kesari, K. K., Meena, R., Nirala, J., et al. *Effect of 3G cell phone exposure with computer controlled 2-D stepper motor on non-thermal activation of the hsp27/p38MAPK stress pathway in rat brain*. Cell Biochemistry and Biophysics, 2014. **68**(2) : p. 347-58.

26. Megha, K., Deshmukh, P. S., Banerjee, B. D., et al. *Low intensity microwave radiation induced oxidative stress, inflammatory response and DNA damage in rat brain*. Neurotoxicology, 2015. **51** : p. 158-65.
27. Sahin, D., Ozgur, E., Guler, G., et al. *The 2100MHz radiofrequency radiation of a 3G-mobile phone and the DNA oxidative damage in brain*. Journal of Chemical Neuroanatomy, 2016. **75**(Pt B) : p. 94-8.
28. Sharma, S. and Shukla, S. *Effect of electromagnetic radiation on redox status, accetylcholine esterase activity and cellular damage contributing to the diminution of the brain working memory in rats*. Journal of Chemical Neuroanatomy, 2020. **106** : p. 101784.
29. Ragy, M. M. *Effet de l'exposition et du retrait des ondes électromagnétiques de 900 MHz sur le cerveau, le rein et le stress oxydatif du foie ainsi que sur certains paramètres biochimiques chez les rats mâles*. Electromagnetic Biology and Medicine, 2015. **34**(4) : p. 279-84.
30. Kesari, K. K., Kumar, S., et Behari, J. *900-MHz microwave radiation promotes oxidation in rat brain*. Electromagnetic Biology and Medicine, 2011. **30**(4) : p. 219-34.
31. Asl, J. F., Goudarzi, M., et Shoghi, H. *The radio-protective effect of rosmarinic acid against mobile phone and Wi-Fi radiation-induced oxidative stress in the brains of rats*. Rappports pharmacologiques, 2020.
32. Gürler, H., Bilgici, B., Akar, A. K., et al. *Increased DNA oxidation (8-OHdG) and protein oxidation (AOPP) by low level electromagnetic field (2.45 GHz) in rat brain and protective effect of garlic*. International Journal of Radiation Biology, 2014. **90**(10) : p. 892-6.
33. Avci, B., Akar, A., Bilgici, B., et al. *Oxidative stress induced by 1.8 GHz radio frequency electromagnetic radiation and effects of garlic extract in rats*. International Journal of Radiation Biology, 2012. **88**(11) : p. 799-805.
34. Ikcinci, A., Mercantepe, T., Unal, D., et al. *Impairments morphologiques et antioxydants dans la colonne vertébrale de rats mâles nés après une exposition à un champ électromagnétique continu de 900 MHz pendant la première et la deuxième adolescence*. Journal of Chemical Neuroanatomy, 2016. **75**(Pt B) : p. 99-104.
35. Bilgici, B., Akar, A., Avci, B., et al. *Effect of 900 MHz radiofrequency radiation on oxidative stress in rat brain and serum*. Electromagnetic Biology and Medicine, 2013. **32**(1) : p. 20-9.
36. Ertilav, K., Uslusoy, F., Ataizi, S., et al. *Long term exposure to cell phone frequencies (900 and 1800 MHz) induces apoptosis, mitochondrial oxidative stress and TRPV1 channel activation in the hippocampus and dorsal root ganglion of rats*. Metabolic Brain Disease, 2018. **33**(3) : p. 753-763.
37. Shahin, S., Mishra, V., Singh, S. P., et al. *2.45-GHz microwave irradiation adversely affects reproductive function in mouse male, musculus by inducing oxidative and nitrosative stress*. Free Radical Research, 2014. **48**(5) : p. 511-25.
38. Jeong, Y. J., Son, Y., Han, N. K., et al. *Impact of Long-Term RF-EMF on Oxidative Stress and Neuroinflammation in Aging Brains of C57BL/6 Mice*. International Journal of Molecular Sciences, 2018. **19**(7).
39. Megha, K., Deshmukh, P. S., Banerjee, B. D., et al. *Microwave radiation induced oxidative stress, cognitive impairment and inflammation in brain of Fischer rats*. Indian Journal of Experimental Biology, 2012. **50**(12) : p. 889-96.
40. Tang, J., Zhang, Y., Yang, L., et al. *L'exposition à des champs électromagnétiques de 900 MHz active la voie mcp-1/ERK et provoque des dommages de la barrière hémato-encéphalique et des troubles cognitifs chez les rats*. Brain Research, 2015. **1601** : p. 92-101.
41. Othman, H., Ammari, M., Sakly, M., et al. *Effects of repeated restraint stress and WiFi signal exposure on behavior and oxidative stress in rats*. Metabolic Brain Disease, 2017. **32**(5) : p. 1459-1469.
42. Bouji, M., Lecomte, A., Gamez, C., et al. *Impact des expositions aux radiofréquences cérébrales sur le stress oxydatif et la corticostérone dans un modèle de rat de la maladie d'Alzheimer*. Journal of Alzheimer's Disease : JAD, 2020. **73**(2) : p. 467-476.
43. Esmekaya, M. A., Tuysuz, M. Z., Tomruk, A., et al. *Effects of cell phone radiation on lipid peroxidation, glutathione and nitric oxide levels in mouse brain during epileptic seizure*. Journal of Chemical Neuroanatomy, 2016. **75**(Pt B) : p. 111-5.
44. Chauhan, P., Verma, H. N., Sisodia, R., et al. *Microwave radiation (2.45 GHz)-induced oxidative stress : Whole-body exposure effect on histopathology of Wistar rats*. Electromagnetic Biology and Medicine, 2017. **36**(1) : p. 20-30.
45. Yang, X. S., He, G. L., Hao, Y. T., et al. *L'exposition à des champs électromagnétiques de 2,45 GHz provoque une réponse au stress liée à la HSP dans l'hippocampe de rat*. Brain Research Bulletin, 2012. **88**(4) : p. 371-8.
46. Manikonda, P. K., Rajendra, P., Devendranath, D., et al. *Extremely low frequency magnetic fields induce oxidative stress in rat brain*. General Physiology and Biophysics, 2014. **33**(1) : p. 81-90.
47. Jelenković, A., Janać, B., Pesić, V., et al. *Effects of extremely low-frequency magnetic field in the brain of rats*. Brain Research Bulletin, 2006. **68**(5) : p. 355-60.

48. Akdag, M. Z., Dasdag, S., Ulukaya, E., et al. *Effects of extremely low-frequency magnetic field on caspase activities and oxidative stress values in rat brain*. *Biological Trace Element Research*, 2010. **138**(1-3) : p. 238-49.
49. Chu, L. Y., Lee, J. H., Nam, Y. S., et al. *Extremely low frequency magnetic field induces oxidative stress in mouse cerebellum*. *General Physiology and Biophysics*, 2011. **30**(4) : p. 415-21.
50. Ciejka, E., Kleniewska, P., Skibska, B., et al. *Effects of extremely low frequency magnetic field on oxidative balance in brain of rats*. *Journal of Physiology and Pharmacology : an Official Journal of the Polish Physiological Society*, 2011. **62**(6) : p. 657-61.
51. Martínez-Sámamo, J., Torres-Durán, P. V., Juárez-Oropeza, M. A., et al. *Effet d'une exposition aiguë à un champ électromagnétique de très basse fréquence sur l'état des antioxydants et les niveaux de lipides dans le cerveau de rat*. *Archives of Medical Research*, 2012. **43**(3) : p. 183-9.
52. Cho, S. I., Nam, Y. S., Chu, L. Y., et al. *Extremely low-frequency magnetic fields modulate nitric oxide signaling in rat brain*. *Bioelectromagnetics*, 2012. **33**(7) : p. 568-74.
53. Hamilton, M. L., Van Remmen, H., Drake, J. A., et al. *Does oxidative damage to DNA increase with age ?* *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001. **98**(18) : p. 10469-74.
54. Falone, S., Mirabilio, A., Carbone, M. C., et al. *L'exposition chronique à des champs magnétiques de 50Hz provoque un affaiblissement significatif des systèmes de défense antioxydants dans le cerveau de rat âgé*. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2008. **40**(12) : p. 2762-70.
55. Bediz, C. S., Baltaci, A. K., Mogulkoc, R., et al. *Zinc supplementation ameliorates electromagnetic field- induced lipid peroxidation in the rat brain*. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2006. **208**(2) : p. 133-40.
56. Deng, Y., Zhang, Y., Jia, S., et al. *Effects of aluminum and extremely low frequency electromagnetic radiation on oxidative stress and memory in brain of mice*. *Biological Trace Element Research*, 2013. **156**(1-3) : p. 243-52.
57. Zeng, Y., Shen, Y., Hong, L., et al. *Effects of Single and Repeated Exposure to a 50-Hz 2-mT Electromagnetic Field on Primary Cultured Hippocampal Neurons*. *Neuroscience Bulletin*, 2017. **33**(3) : p. 299-306.
58. Benassi, B., Filomeni, G., Montagna, C., et al. *Extremely Low Frequency Magnetic Field (ELF-MF) Exposure Sensitizes SH-SY5Y Cells to the Pro-Parkinson's Disease Toxin MPP⁺*. *Molecular Neurobiology*, 2016. **53**(6) : p. 4247-4260.
59. Consales, C., Cirotti, C., Filomeni, G., et al. *Fifty-Hertz Magnetic Field Affects the Epigenetic Modulation of the miR-34b/c in Neuronal Cells*. *Molecular Neurobiology*, 2018. **55**(7) : p. 5698-5714.
60. Reale, M., Kamal, M. A., Patruno, A., et al. *Neuronal cellular responses to extremely low frequency electromagnetic field exposure : implications regarding oxidative stress and neurodegeneration*. *PLoS ONE*, 2014. **9**(8) : p. e104973.
61. Consales, C., Panatta, M., Butera, A., et al. *50-Hz magnetic field impairs the expression of iron-related genes in the in vitro SOD1(G93A) model of amyotrophic lateral sclerosis*. *International Journal of Radiation Biology*, 2019. **95**(3) : p. 368-377.
62. Reale, M., D'Angelo, C., Costantini, E., et al. *Effect of Environmental Extremely Low-Frequency Electromagnetic Fields Exposure on Inflammatory Mediators and Serotonin Metabolism in a Human Neuroblastoma Cell Line*. *CNS & Neurological Disorders : Drug Targets*, 2016. **15**(10) : p. 1203-1215.
63. Martínez, M. A., Úbeda, A., Moreno, J., et al. *Power Frequency Magnetic Fields Affect the p38 MAPK- Mediated Regulation of NB69 Cell Proliferation Implication of Free Radicals*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016. **17**(4) : p. 510.
64. Morabito, C., Guarnieri, S., Fano, G., et al. *Effects of acute and chronic low frequency electromagnetic field exposure on PC12 cells during neuronal differentiation*. *Physiologie et biochimie cellulaires*, 2010. **26**(6) : p. 947-58.
65. de Groot, M. W., Kock, M. D., et Westerink, R. H. *Assessment of the neurotoxic potential of exposure to 50Hz extremely low frequency electromagnetic fields (ELF-EMF) in naïve and chemically stressed PC12 cells*. *Neurotoxicology*, 2014. **44** : p. 358-64.
66. Park, J. E., Seo, Y. K., Yoon, H. H., et al. *Les champs électromagnétiques induisent la différenciation neuronale des cellules souches mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse humaine via l'activation de l'EGFR médiée par ROS*. *Neurochemistry International*, 2013. **62**(4) : p. 418-24.
67. Jeong, W. Y., Kim, J. B., Kim, H. J., et al. *Extremely low-frequency electromagnetic field promotes astrocytic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells by modulating SIRT1 expression*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2017. **81**(7) : p. 1356-1362.

68. Villarini, M., Gambelunghé, A., Giustarini, D., et al. *No evidence of DNA damage by co-exposure to extremely low frequency magnetic fields and aluminum on neuroblastoma cell lines*. Mutation Research, 2017. **823** : p. 11-21.
69. Falone, S., Santini, S., Jr., Cordone, V., et al. *Power frequency magnetic field promotes a more malignant phenotype in neuroblastoma cells via redox-related mechanisms*. Scientific Reports, 2017. **7**(1) : p. 11470.
70. Höytö, A., Herrala, M., Luukkonen, J., et al. *Détection cellulaire des champs magnétiques de 50 Hz et de la faible lumière bleue : effets sur les niveaux de superoxyde et la génotoxicité*. International Journal of Radiation Biology, 2017. **93**(6) : p. 646-652.
71. Kesari, K. K., Juutilainen, J., Luukkonen, J., et al. *Induction of micronuclei and superoxide production in neuroblastoma and glioma cell lines exposed to weak 50 Hz magnetic fields*. Journal of the Royal Society, Interface, 2016. **13**(114) : p. 20150995.
72. Kesari, K. K., Luukkonen, J., Juutilainen, J., et al. *L'instabilité génomique induite par des champs magnétiques de 50Hz est un processus dynamique évolutif non bloqué par un traitement antioxydant*. Mutation Research, 2015. **794** : p. 46-51.
73. Luukkonen, J., Liimatainen, A., Juutilainen, J., et al. *Induction of genomic instability, oxidative processes, and mitochondrial activity by 50Hz magnetic fields in human SH-SY5Y neuroblastoma cells*. Mutation Research, 2014. **760** : p. 33-41.
74. Xu, S., Zhou, Z., Zhang, L., et al. *L'exposition à la radiofréquence 1800 MHz induit des dommages oxydatifs à l'ADN mitochondrial dans les neurones primaires cultivés*. Brain Research, 2010. **1311** : p. 189-96.
75. Zuo, W. Q., Hu, Y. J., Yang, Y., et al. *Sensitivity of spiral ganglion neurons to damage caused by mobile phone electromagnetic radiation will increase in lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro model*. Journal of Neuroinflammation, 2015. **12** : p. 105.
76. Tsoy, A., Saliev, T., Abzhanova, E., et al. *The Effects of Mobile Phone Radiofrequency Electromagnetic Fields on beta-Amyloid-Induced Oxidative Stress in Human and Rat Primary Astrocytes*. Neuroscience, 2019. **408** : p. 46-57.
77. Lu, Y., He, M., Zhang, Y., et al. *Les réponses pro-inflammatoires différentielles des astrocytes et de la microglie impliquent l'activation de STAT3 en réponse à des champs de radiofréquence de 1800 MHz*. PLoS ONE, 2014. **9**(9) : p. e108318.
78. Campisi, A., Gulino, M., Acquaviva, R., et al. *Niveaux d'espèces réactives de l'oxygène et fragmentation de l'ADN sur des astrocytes en culture primaire après une exposition aiguë à un champ électromagnétique de faible intensité à micro-ondes*. Neuroscience Letters, 2010. **473**(1) : p. 52-5.
79. Kim, J. Y., Kim, H. J., Kim, N., et al. *Effects of radiofrequency field exposure on glutamate-induced oxidative stress in mouse hippocampal HT22 cells*. International Journal of Radiation Biology, 2017. **93**(2) : p. 249-256.
80. Lee, J. S., Kim, J. Y., Kim, H. J., et al. *Effects of combined radiofrequency field exposure on amyloid-beta- induced cytotoxicity in HT22 mouse hippocampal neurones*. Journal of Radiation Research, 2016. **57**(6) : p. 620-626.
81. Luukkonen, J., Hakulinen, P., Mäki-Paakkanen, J., et al. *Enhancement of chemically induced reactive oxygen species production and DNA damage in human SH-SY5Y neuroblastoma cells by 872 MHz radiofrequency radiation*. Mutation Research, 2009. **662**(1-2) : p. 54-8.
82. Luukkonen, J., Juutilainen, J., et Naarala, J. *Effets combinés du rayonnement radiofréquence de 872 MHz et du chlorure ferrique sur la production d'espèces d'oxygène réactif et les dommages à l'ADN dans les cellules humaines de neuroblastome SH-SY5Y*. Bioelectromagnetics, 2010. **31**(6) : p. 417-24.
83. Zielinski, J., Ducray, A. D., Moeller, A. M., et al. *Effects of pulse-modulated radiofrequency magnetic field (RF-EMF) exposure on apoptosis, autophagy, oxidative stress and electron chain transport function in human neuroblastoma and murine microglial cells*. Toxicologie in Vitro, 2020. **68** : p. 104963.
84. Kang, K. A., Lee, H. C., Lee, J. J., et al. *Effects of combined radiofrequency radiation exposure on levels of reactive oxygen species in neuronal cells*. Journal of Radiation Research, 2014. **55**(2) : p. 265-76.
85. Poullétier de Gannes, F., Haro, E., Hurtier, A., et al. *Effect of exposure to the edge signal on oxidative stress in brain cell models*. Radiation Research, 2011. **175**(2) : p. 225-30.
86. Marjanovic Cermak, A. M., Pavicic, I., and Trosic, I. *Oxidative stress response in SH-SY5Y cells exposed to short-term 1800 MHz radio frequency radiation*. Journal of Environmental Science and Health, Part A : Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering, 2018. **53**(2) : p. 132-138.
87. Xing, F., Zhan, Q., He, Y., et al. *1800MHz Microwave Induces p53 and p53-Mediated Caspase-3 Activation Leading to Cell Apoptosis In Vitro*. PLoS ONE, 2016. **11**(9) : p. e0163935.
88. von Niederhäusern, N., Ducray, A., Zielinski, J., et al. *Effects of radiofrequency electromagnetic field exposure on neuronal differentiation and mitochondrial function in SH-SY5Y cells*. Toxicologie in vitro, 2019. **61** : p. 104609.

89. Wang, X., Liu, C., Ma, Q., et al. *L'inhibition de la 8-oxoG DNA glycosylase-1 sensibilise les cellules Neuro-2a aux dommages de la base d'ADN oxydative induits par un rayonnement électromagnétique de radiofréquence de 900 MHz*. *Physiologie et biochimie cellulaires*, 2015. **37**(3) : p. 1075-88.
90. Zong, C., Ji, Y., He, Q., et al. *Adaptive response in mice exposed to 900 MHz radiofrequency fields : bleomycin-induced DNA and oxidative damage/repair*. *International Journal of Radiation Biology*, 2015. **91**(3) : p. 270-6.
91. Aydin, B. et Akar, A. *Effets d'un champ électromagnétique de 900 MHz sur les paramètres de stress oxydatif dans les organes lymphoïdes de rat, les leucocytes polymorphonucléaires et le plasma*. *Archives of Medical Research*, 2011. **42**(4) : p. 261-7.
92. Gumral, N., Nazıroğlu, M., Koyu, A., et al. *Effects of selenium and L-carnitine on oxidative stress in blood of rat induced by 2.45-GHz radiation from wireless devices*. *Biological Trace Element Research*, 2009. **132**(1-3) : p. 153-63.
93. Demirel, S., Doganay, S., Turkoz, Y., et al. *Effects of third generation mobile phone-emitted electromagnetic radiation on oxidative stress parameters in eye tissue and blood of rats*. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 2012. **31**(2) : p. 89-94.
94. Yokus, B., Akdag, M. Z., Dasdag, S., et al. *Extremely low frequency magnetic fields cause oxidative DNA damage in rats*. *International Journal of Radiation Biology*, 2008. **84**(10) : p. 789-95.
95. Yokus, B., Cakir, D. U., Akdag, M. Z., et al. *Oxidative DNA damage in rats exposed to extremely low frequency electro magnetic fields*. *Free Radical Research*, 2005. **39**(3) : p. 317-23.
96. Mannerling, A. C., Simkó, M., Mild, K. H., et al. *Effects of 50-Hz magnetic field exposure on superoxide radical anion formation and HSP70 induction in human K562 cells*. *Radiation and Environmental Biophysics*, 2010. **49**(4) : p. 731-41.
97. Patruno, A., Tabrez, S., Pesce, M., et al. *Effects of extremely low frequency electromagnetic field (ELF- EMF) on catalase, cytochrome P450 and nitric oxide synthase in erythro-leukemic cells*. *Life Sciences*, 2015. **121** : p. 117-23.
98. Ayşe, I. G., Zafer, A., Şule, O., et al. *Differentiation of K562 cells under ELF-EMF applied at different time courses*. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 2010. **29**(3) : p. 122-30.
99. Brisdelli, F., Bennato, F., Bozzi, A., et al. *ELF-MF attenuates quercetin-induced apoptosis in K562 cells through modulating the expression of Bcl-2 family proteins*. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2014. **397**(1-2) : p. 33-43.
100. Provenzano, A. E., Amatori, S., Nasoni, M. G., et al. *Effects of Fifty-Hertz Electromagnetic Fields on Granulocytic Differentiation of ATRA-Treated Acute Promyelocytic Leukemia NB4 Cells*. *Physiologie et biochimie cellulaires*, 2018. **46**(1) : p. 389-400.
101. Akan, Z., Aksu, B., Tulunay, A., et al. *Les champs électromagnétiques de très basse fréquence affectent la réponse immunitaire des macrophages dérivés de monocytes aux pathogènes*. *Bioelectromagnetics*, 2010. **31**(8) : p. 603-12.
102. Patruno, A., Pesce, M., Marrone, A., et al. *Activity of matrix metallo proteinases (MMPs) and the tissue inhibitor of MMP (TIMP)-1 in electromagnetic field-exposed THP-1 cells*. *Journal of Cellular Physiology*, 2012. **227**(6) : p. 2767-74.
103. Kim, S. J., Jang, Y. W., Hyung, K. E., et al. *L'exposition à un champ électromagnétique de très basse fréquence augmente la réponse inflammatoire et inhibe l'effet des antioxydants dans les cellules RAW 264.7*. *Bioelectromagnetics*, 2017. **38**(5) : p. 374-385.
104. Nakayama, M., Nakamura, A., Hondou, T., et al. *Evaluation of cell viability, DNA single-strand breaks, and nitric oxide production in LPS-stimulated macrophage RAW264 exposed to a 50-Hz magnetic field*. *International Journal of Radiation Biology*, 2016. **92**(10) : p. 583-9.
105. Frahm, J., Mattsson, M. O., et Simkó, M. *L'exposition aux champs magnétiques ELF module l'expression des protéines liées à l'oxydoréduction dans les macrophages de souris*. *Toxicology Letters*, 2010. **192**(3) : p. 330-6.
106. Duong, C. N. and Kim, J. Y. *Exposure to electromagnetic field attenuates oxygen-glucose deprivation- induced microglial cell death by reducing intracellular Ca(2+) and ROS*. *International Journal of Radiation Biology*, 2016. **92**(4) : p. 195-201.
107. He, G. L., Liu, Y., Li, M., et al. *The amelioration of phagocytic ability in microglial cells by curcumin through the inhibition of EMF-induced pro-inflammatory responses*. *Journal of Neuroinflammation*, 2014. **11** : p. 49.
108. He, G. L., Luo, Z., Shen, T. T., et al. *Inhibition of STAT3- and MAPK-dependent PGE2 synthesis ameliorates phagocytosis of fibrillar beta-amyloid peptide (1-42) via EP2 receptor in EMF-stimulated N9 microglial cells*. *Journal of Neuroinflammation*, 2016. **13**(1) : p. 296.
109. López-Furelos, A., Salas-Sánchez, A. A., Ares-Pena, F. J., et al. *L'exposition à des radiations de fréquences radio uniques ou combinées provoque un dysfonctionnement des macrophages dans la ligne cellulaire RAW 264.7*. *International Journal of Radiation Biology*, 2018. **94**(6) : p. 607-618.

110. Kazemi, E., Mortazavi, S. M., Ali-Ghanbari, A., et al. *Effect of 900 MHz Electromagnetic Radiation on the Induction of ROS in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells*. Journal of Biomedical Physics & Engineering, 2015. **5**(3) : p. 105-14.
111. Lasalvia, M., Scrima, R., Perna, G., et al. *L'exposition à des champs électromagnétiques de 1,8 GHz affecte la morphologie, les spectres Raman liés à l'ADN et les fonctions mitochondriales dans les lympho-monocytes humains*. PLoS ONE, 2018. **13**(2) : p. e0192894.
112. Lu, Y. S., Huang, B. T., et Huang, Y. X. *Formation d'espèces réactives de l'oxygène et apoptose dans les cellules mononucléaires du sang périphérique humain induites par le rayonnement du téléphone mobile 900 MHz*. Médecine oxydative et longévité cellulaire, 2012. **2012** : p. 740280.
113. Gläser, K., Rohland, M., Kleine-Ostmann, T., et al. *Effect of Radiofrequency Radiation on Human Hematopoietic Stem Cells*. Radiation Research, 2016. **186**(5) : p. 455-465.
114. Durdik, M., Kosik, P., Markova, E., et al. *Microwaves from mobile phone induce reactive oxygen species but not DNA damage, preleukemic fusion genes and apoptosis in hematopoietic stem/progenitor cells*. Scientific Reports, 2019. **9**(1) : p. 16182.
115. Sun, Y., Zong, L., Gao, Z., et al. *Mitochondrial DNA damage and oxidative damage in HL-60 cells exposed to 900MHz radiofrequency fields*. Mutation Research, 2017. **797-799** : p. 7-14.
116. Naziroğlu, M., Çiğ, B., Doğan, S., et al. *2.45-Gz wireless devices induce oxidative stress and proliferation through cytosolic Ca(2)(+) influx in human leukemia cancer cells*. International Journal of Radiation Biology, 2012. **88**(6) : p. 449-56.
117. Hanci, H., Kerimoğlu, G., Mercantepe, T., et al. *Changes in testicular morphology and oxidative stress biomarkers in 60-day-old Sprague Dawley rats following exposure to continuous 900-MHz electromagnetic field for 1 h a day throughout adolescence*. Reproductive Toxicology, 2018. **81** : p. 71- 78.
118. Gautam, R., Singh, K. V., Nirala, J., et al. *Oxidative stress-mediated alterations on sperm parameters in male Wistar rats exposed to 3G mobile phone radiation*. Andrologia, 2019. **51**(3) : p. e13201.
119. Esmekaya, M. A., Ozer, C., et Seyhan, N. *900 MHz pulse-modulated radiofrequency radiation induces oxidative stress on heart, lung, testis and liver tissues*. General Physiology and Biophysics, 2011. **30**(1) : p. 84-9.
120. Kuzay, D., Ozer, C., Sirav, B., et al. *Oxidative effects of extremely low frequency magnetic field and radio frequency radiation on testes tissues of diabetic and healthy rats*. Bratislavske Lekarske Listy, 2017. **118**(5) : p. 278-282.
121. Özorak, A., Naziroğlu, M., Çelik, Ö., et al. *Risques induits par le Wi-Fi (2.45 GHz)- et le téléphone mobile (900 et 1800 MHz)- sur le stress oxydatif et les éléments dans le rein et les testicules des rats pendant la grossesse et le développement de la progéniture*. Biological Trace Element Research, 2013. **156**(1-3) : p. 221-9.
122. Furtado-Filho, O. V., Borba, J. B., Maraschin, T., et al. *Effects of chronic exposure to 950 MHz ultra-high-frequency electromagnetic radiation on reactive oxygen species metabolism in the right and left cortex cerebral of young rats of different ages*. International Journal of Radiation Biology, 2015. **91**(11) : p. 891-7.
123. Oksay, T., Naziroğlu, M., Doğan, S., et al. *Protective effects of melatonin against oxidative injury in rat testis induced by wireless (2.45 GHz) devices*. Andrologia, 2014. **46**(1) : p. 65-72.
124. Shahin, S., Singh, V. P., Shukla, R. K., et al. *2.45 GHz microwave irradiation-induced oxidative stress affects implantation or pregnancy in mice, Mus musculus*. Applied Biochemistry and Biotechnology, 2013. **169**(5) : p. 1727-51.
125. Solek, P., Majchrowicz, L., et Kozirowski, M. *Le jus d'Aloe arborescens prévient le stress oxydatif induit par les CEM et protège ainsi de la physiopathologie dans le système reproducteur masculin in vitro*. Environmental Research, 2018. **166** : p. 141-149.
126. Solek, P., Majchrowicz, L., Bloniarz, D., et al. *Pulsed or continuous electromagnetic field induce p53/p21- mediated apoptotic signaling pathway in mouse spermatogenic cells in vitro and thus may affect male fertility*. Toxicology, 2017. **382** : p. 84-92.
127. Duan, W., Liu, C., Zhang, L., et al. *Comparaison des effets génotoxiques induits par des champs électromagnétiques d'extrême basse fréquence de 50 Hz et des champs électromagnétiques de radiofréquence de 1800 MHz dans des cellules GC-2*. Radiation Research, 2015. **183**(3) : p. 305-14.
128. Vasan, S. S. et Veerachari, S. B. *Les ondes électromagnétiques des téléphones mobiles et leur effet sur le sémen éjaculé humain : Une étude in vitro*. International Journal of Infertility & Fetal Medicine, 2012. **3**(1) : p. 15-21.
129. Nakatani-Enomoto, S., Okutsu, M., Suzuki, S., et al. *Effects of 1950 MHz W-CDMA-like signal on human spermatozoa*. Bioelectromagnetics, 2016. **37**(6) : p. 373-81.
130. Falzone, N., Huyser, C., Franken, D. R., et al. *Mobile phone radiation does not induce pro-apoptosis effects in human spermatozoa*. Radiation Research, 2010. **174**(2) : p. 169-76.

131. Ding, S. S., Sun, P., Zhang, Z., et al. *Moderate Dose of Trolox Preventing the Deleterious Effects of Wi-Fi Radiation on Spermatozoa In vitro through Reduction of Oxidative Stress Damage*. Chinese Medical Journal, 2018. **131**(4) : p. 402-412.
132. Li, R., Ma, M., Li, L., et al. *The Protective Effect of Autophagy on DNA Damage in Mouse Spermatocyte- Derived Cells Exposed to 1800 MHz Radiofrequency Electromagnetic Fields*. Physiologie et biochimie cellulaires, 2018. **48**(1) : p. 29-41.
133. Liu, K., Zhang, G., Wang, Z., et al. *The protective effect of autophagy on mouse spermatocyte derived cells exposure to 1800MHz radiofrequency electromagnetic radiation*. Toxicology Letters, 2014. **228**(3) : p. 216-24.
134. Liu, C., Duan, W., Xu, S., et al. *L'exposition à des radiations électromagnétiques de 1800 MHz induit des dommages de la base d'ADN oxydative dans une ligne de cellules dérivées de spermatocytes de souris*. Toxicology Letters, 2013. **218**(1) : p. 2-9.
135. Houston, B. J., Nixon, B., King, B. V., et al. *Probing the Origins of 1,800 MHz Radio Frequency Electromagnetic Radiation Induced Damage in Mouse Immortalized Germ Cells and Spermatozoa in vitro*. Frontiers in Public Health, 2018. **6** : p. 270.
136. Qin, F., Shen, T., Cao, H., et al. *CeO₂NPs relie le rayonnement radiofréquence, améliore la synthèse de testostérone, et l'expression des gènes d'horloge dans les cellules de Leydig par l'amélioration de l'antioxydation*. International Journal of Nanomedicine, 2019. **14** : p. 4601-4611.
137. Lin, Y. Y., Wu, T., Liu, J. Y., et al. *1950MHz Radio Frequency Electromagnetic Radiation Inhibits Testosterone Secretion of Mouse Leydig Cells*. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2017. **15**(1).
138. Guney, M., Ozguner, F., Oral, B., et al. *900 MHz radiofrequency-induced histopathologic changes and oxidative stress in rat endometrium : protection by vitamins E and C*. Toxicologie et santé industrielle, 2007. **23**(7) : p. 411-20.
139. Ismaili, L. A., Joumaa, W. H., et Moustafa, M. E. *The impact of exposure of diabetic rats to 900 MHz electromagnetic radiation emitted from mobile phone antenna on hepatic oxidative stress*. Electromagnetic Biology and Medicine, 2019. **38**(4) : p. 287-296.
140. Furtado-Filho, O. V., Borba, J. B., Dallegrave, A., et al. *Effet des rayonnements électromagnétiques UHF de 950 MHz sur les biomarqueurs de dommages oxydatifs, le métabolisme de l'UFA et les antioxydants dans les reins de jeunes rats de différents âges*. International Journal of Radiation Biology, 2014. **90**(2) : p. 159-68.
141. Aynali, G., Naziroğlu, M., Çelik, Ö., et al. *Modulation of wireless (2.45 GHz)-induced oxidative toxicity in laryngotracheal mucosa of rat by melatonin*. Archives européennes d'oto-rhino-laryngologie, 2013. **270**(5) : p. 1695-700.
142. Tök, L., Naziroğlu, M., Doğan, S., et al. *Effects of melatonin on Wi-Fi-induced oxidative stress in lens of rats*. Indian Journal of Ophthalmology, 2014. **62**(1) : p. 12-5.
143. Erdal, N., Gürgül, S., Tamer, L., et al. *Effects of long-term exposure of extremely low frequency magnetic field on oxidative/nitrosative stress in rat liver*. Journal of Radiation Research, 2008. **49**(2) : p. 181-7.
144. Martínez-Sámano, J., Torres-Durán, P. V., Juárez-Oropeza, M. A., et al. *Effects of acute electromagnetic field exposure and movement restraint on antioxidant system in liver, heart, kidney and plasma of Wistar rats : a preliminary report*. International Journal of Radiation Biology, 2010. **86**(12) : p. 1088-94.
145. Calcabrini, C., Mancini, U., De Bellis, R., et al. *Effect of extremely low-frequency electromagnetic fields on antioxidant activity in the human keratinocyte cell line NCTC 2544*. Biotechnology and Applied Biochemistry, 2017. **64**(3) : p. 415-422.
146. Chen, Y., Hong, L., Zeng, Y., et al. *Power frequency magnetic fields induced reactive oxygen species- related autophagy in mouse embryonic fibroblasts*. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2014. **57** : p. 108-14.
147. Song, K., Im, S. H., Yoon, Y. J., et al. *A 60 Hz uniform electromagnetic field promotes human cell proliferation by decreasing intracellular reactive oxygen species levels*. PLoS ONE, 2018. **13**(7) : p. e0199753.
148. Costantini, E., Sinjari, B., D'Angelo, C., et al. *Human Gingival Fibroblasts Exposed to Extremely Low- Frequency Electromagnetic Fields : Modèle in vitro d'amélioration de la cicatrisation*. International Journal of Molecular Sciences, 2019. **20**(9).
149. Patruno, A., Amerio, P., Pesce, M., et al. *Extremely low frequency electromagnetic fields modulate expression of inducible nitric oxide synthase, endothelial nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in the human keratinocyte cell line HaCat : potential therapeutic effects in wound healing*. The British Journal of Dermatology, 2010. **162**(2) : p. 258-66.
150. Hong, M. N., Han, N. K., Lee, H. C., et al. *Les champs magnétiques de très basse fréquence n'induisent pas de stress oxydatif dans les cellules MCF10A*. Journal of Radiation Research, 2012. **53**(1) : p. 79-86.

151. Wang, D., Zhang, L., Shao, G., et al. *6-mT 0-120-Hz magnetic fields differentially affect cellular ATP levels*. Environmental Science and Pollution Research International, 2018. **25**(28) : p. 28237-28247.
152. Feng, B., Dai, A., Chen, L., et al. *NADPH oxidase-produced superoxide mediated a 50-Hz magnetic field- induced epidermal growth factor receptor clustering*. International Journal of Radiation Biology, 2016. **92**(10) : p. 596-602.
153. Feng, B., Qiu, L., Ye, C., et al. *Exposure to a 50-Hz magnetic field induced mitochondrial permeability transition through the ROS/GSK-3beta signaling pathway*. International Journal of Radiation Biology, 2016. **92**(3) : p. 148-55.
154. Feng, B., Ye, C., Qiu, L., et al. *Mitochondrial ROS Release and Subsequent Akt Activation Potentially Mediated the Anti-Apoptotic Effect of a 50-Hz Magnetic Field on FL Cells*. Physiologie et biochimie cellulaires, 2016. **38**(6) : p. 2489-99.
155. Sun, L., Chen, L., Bai, L., et al. *Reactive oxygen species mediates 50-Hz magnetic field-induced EGF receptor clustering via acid sphingomyelinase activation*. International Journal of Radiation Biology, 2018. **94**(7) : p. 678-684.
156. Friedman, J., Kraus, S., Hauptman, Y., et al. *Mechanism of short-term ERK activation by electromagnetic fields at mobile phone frequencies*. The Biochemical Journal, 2007. **405**(3) : p. 559-68.
157. Hou, Q., Wang, M., Wu, S., et al. *Oxidative changes and apoptosis induced by 1800-MHz electromagnetic radiation in NIH/3T3 cells*. Electromagnetic Biology and Medicine, 2015. **34**(1) : p. 85-92.
158. Hong, M. N., Kim, B. C., Ko, Y. G., et al. *Effects of 837 and 1950 MHz radiofrequency exposure alone or combined on oxidative stress in MCF10A cells*. Bioelectromagnetics, 2012. **33**(7) : p. 604-11.
159. Jooyan, N., Goliaei, B., Bigdeli, B., et al. *Effets directs et indirects de l'exposition aux champs électromagnétiques de radiofréquence GSM 900MHz sur la ligne cellulaire CHO : Evidence of bystander effect by non-ionizing radiation*. Environmental Research, 2019. **174** : p. 176-187.
160. Marjanovic Cermak, A. M., Pavicic, I., Tariba Lovakovic, B., et al. *In vitro non-thermal oxidative stress response after 1800 MHz radiofrequency radiation*. General Physiology and Biophysics, 2017. **36**(4) : p. 407-414.
161. Marjanovic, A. M., Pavicic, I., et Trosic, I. *Déséquilibre oxydation-réduction cellulaire après un rayonnement radiofréquence modulé*. Electromagnetic Biology and Medicine, 2015. **34**(4) : p. 381-6.
162. Xu, S., Chen, G., Chen, C., et al. *Cell type-dependent induction of DNA damage by 1800 MHz radiofrequency electromagnetic fields does not result in significant cellular dysfunctions*. PLoS ONE, 2013. **8**(1) : p. e54906.
163. Schuermann, D., Ziemann, C., Barekati, Z., et al. *Assessment of Genotoxicity in Human Cells Exposed to Modulated Electromagnetic Fields of Wireless Communication Devices*. Genes, 2020. **11**(4).
164. Ni, S., Yu, Y., Zhang, Y., et al. *Étude du stress oxydatif dans les cellules épithéliales du cristallin humain exposées à des champs radiofréquences de 1,8 GHz*. PLoS ONE, 2013. **8**(8) : p. e72370.
165. Wang, Y., Liu, X., Zhang, Y., et al. *L'exposition à un champ magnétique de 50 Hz à 100 microT n'entraîne pas de dommages à l'ADN dans les cardiomyocytes*. Biology Open, 2019. **8**(8).
166. Buldak, R. J., Polaniak, R., Buldak, L., et al. *Short-term exposure to 50 Hz ELF-EMF alters the cisplatin- induced oxidative response in AT478 murine squamous cell carcinoma cells*. Bioelectromagnetics, 2012. **33**(8) : p. 641-51.
167. Xu, A., Wang, Q., et Lin, T. *Les champs magnétiques à basse fréquence (LF-MFs) inhibent la prolifération en déclenchant l'apoptose et en altérant la distribution du cycle cellulaire dans les cellules du cancer du sein*. International Journal of Molecular Sciences, 2020. **21**(8).
168. Kahya, M. C., Naziroğlu, M., et Çiğ, B. *Le sélénium réduit le stress oxydatif induit par le téléphone mobile (900 MHz), la fonction mitochondriale et l'apoptose dans les cellules cancéreuses du sein*. Biological Trace Element Research, 2014. **160**(2) : p. 285-93.
169. Sefidbakht, Y., Moosavi-Movahedi, A. A., Hosseinkhani, S., et al. *Effects of 940 MHz EMF on bioluminescence and oxidative response of stable luciferase producing HEK cells*. Photochemical & Photobiological Sciences, 2014. **13**(7) : p. 1082-92.
170. Özsobaci, N. P., Ergün, D. D., Tunçdemir, M., et al. *Protective Effects of Zinc on 2.45 GHz Electromagnetic Radiation-Induced Oxidative Stress and Apoptosis in HEK293 Cells*. Biological Trace Element Research, 2020. **194**(2) : p. 368-378.
171. Choi, J., Min, K., Jeon, S., et al. *L'exposition continue à des champs électromagnétiques LTE de 1,7 GHz augmente les espèces d'oxygène réactif intracellulaire pour décourager la prolifération des cellules humaines et induire la sénescence*. Scientific Reports, 2020. **10**(1) : p. 9238.
172. Silva, V., Hilly, O., Strenov, Y., et al. *Effect of cell phone-like electromagnetic radiation on primary human thyroid cells*. International Journal of Radiation Biology, 2016. **92**(2) : p. 107-15.