

Etude *in vitro* des effets des champs électromagnétiques sur la différenciation et la prolifération cellulaire: intérêt de la recherche fondamentale et effets thérapeutiques



M. Hinsenkamp, J.-F. Collard

Intérêts de la recherche *in vitro*

Objectif de l'étude

Mettre en évidence une relation entre certaines caractéristiques des champs électromagnétiques de basse fréquence et de faible amplitude et une réponse cellulaire

≠

Hautes fréquences (GSM, ondes hertziennes, microondes)

Les paramètres à définir

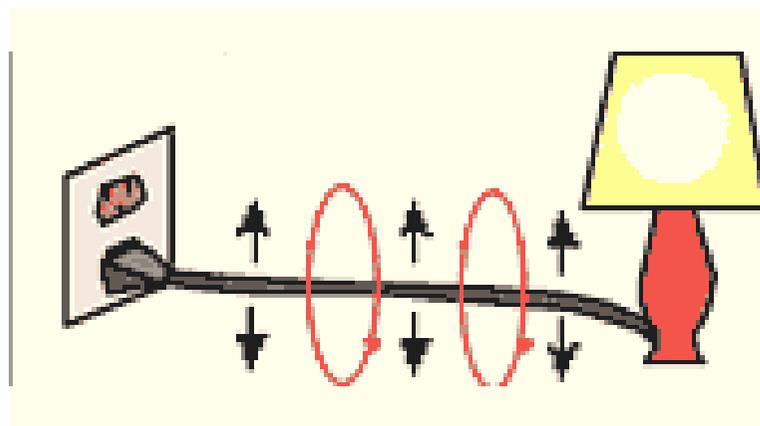
1. les champs électromagnétiques
2. le milieu
3. le substrat biologique
4. les facteurs associés
5. les caractéristiques de l'exposition

1. Les champs électromagnétiques

- les caractéristiques électriques des champs électriques et magnétiques statiques sont relativement bien connues
- les champs électromagnétiques « variables » dans le temps sont nettement plus difficile à définir à cause de la multiplicité des paramètres à contrôler

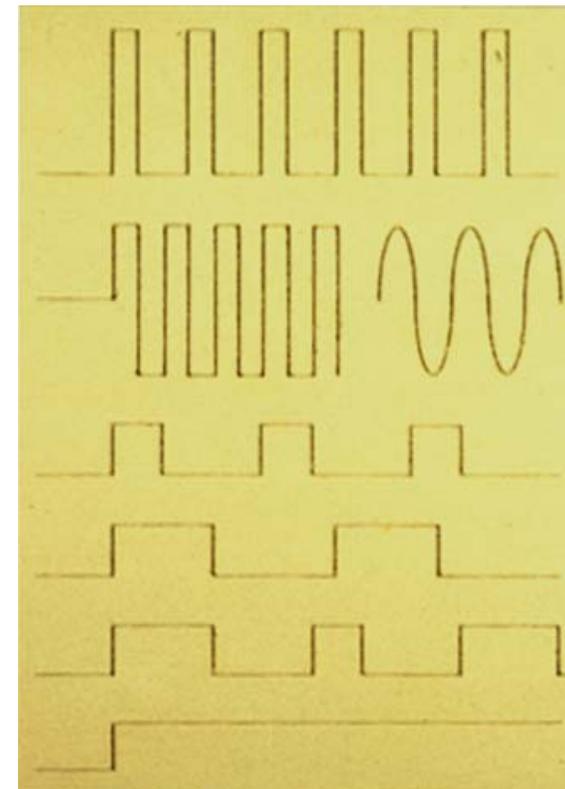
Pour rappel

Un courant électrique variable dans le temps (p.ex: alternatif), appelé courant inducteur, passant dans un conducteur (fils électriques) génère autour de celui-ci un champ électrique et magnétique. Ce champ magnétique, également variable, appelé champ d'induction magnétique, génère lui-même un champ électrique induit



Les caractéristiques des champs magnétiques et électriques induits dépendent des caractéristiques du courant inducteur :

- fréquence porteuse
- fréquence de modulation
- type d'impulsion
- amplitude
- temps de montée / descente
- polarisation



2. Le milieu :

- caractéristiques électriques :
conductivité, perméabilité, anisotropie, ...
- homogène : la topographie des champs dépend essentiellement de la source
- hétérogène : perturbations souvent importantes des champs
- interférences d'autres sources électriques/magnétiques

3. Le substrat biologique :

- caractéristiques électriques :
conductivité, perméabilité, anisotropie, ...
- taille
- forme
- orientation
- organisation : cellule, tissu, organisme
- sensibilité : récepteur, effet de fenêtre,
phase métabolique

4. Facteurs associés

- électriques : courant statique, de fuite, de contact, transients, ...
- chimiques : déséquilibre ionique, médicament, polluant, radicaux libres, ...
- thermique : choc thermique, ...
- mécanique : trauma, ...

5. Caractéristiques de l'exposition

- constante
- périodique
- aléatoire
- sources multiples

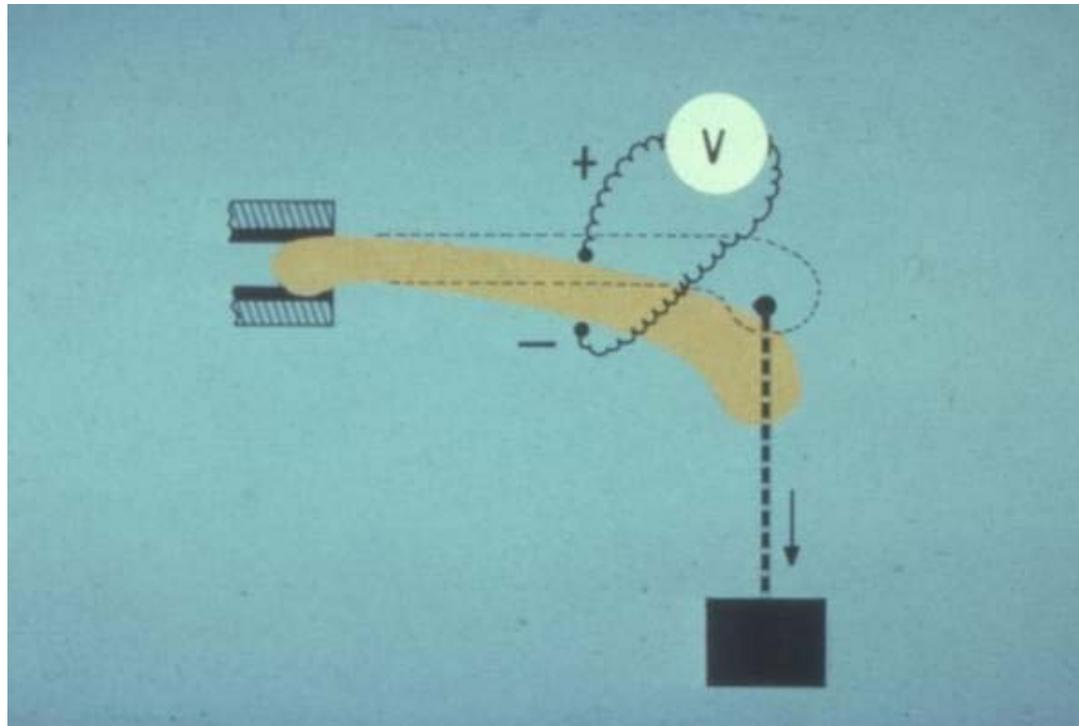
En l'absence d'un effet déterminant et statistiquement vérifié de l'un des paramètres électromagnétiques sur les organismes vivants, un lien de cause à effet est extrêmement difficile à mettre en évidence

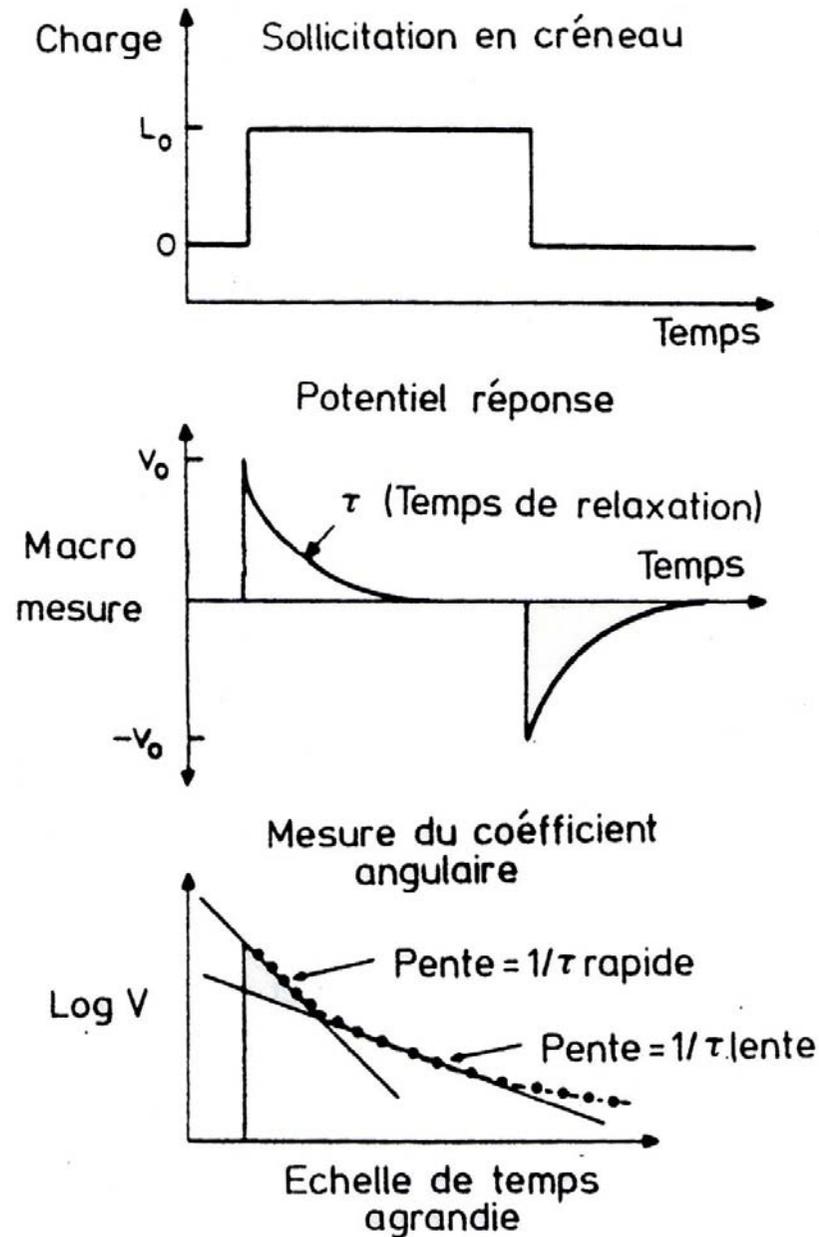
La manifestation même de cet effet est peu probable, noyée dans la masse des interactions physico-chimiques et des mécanismes d'autorégulations biologiques

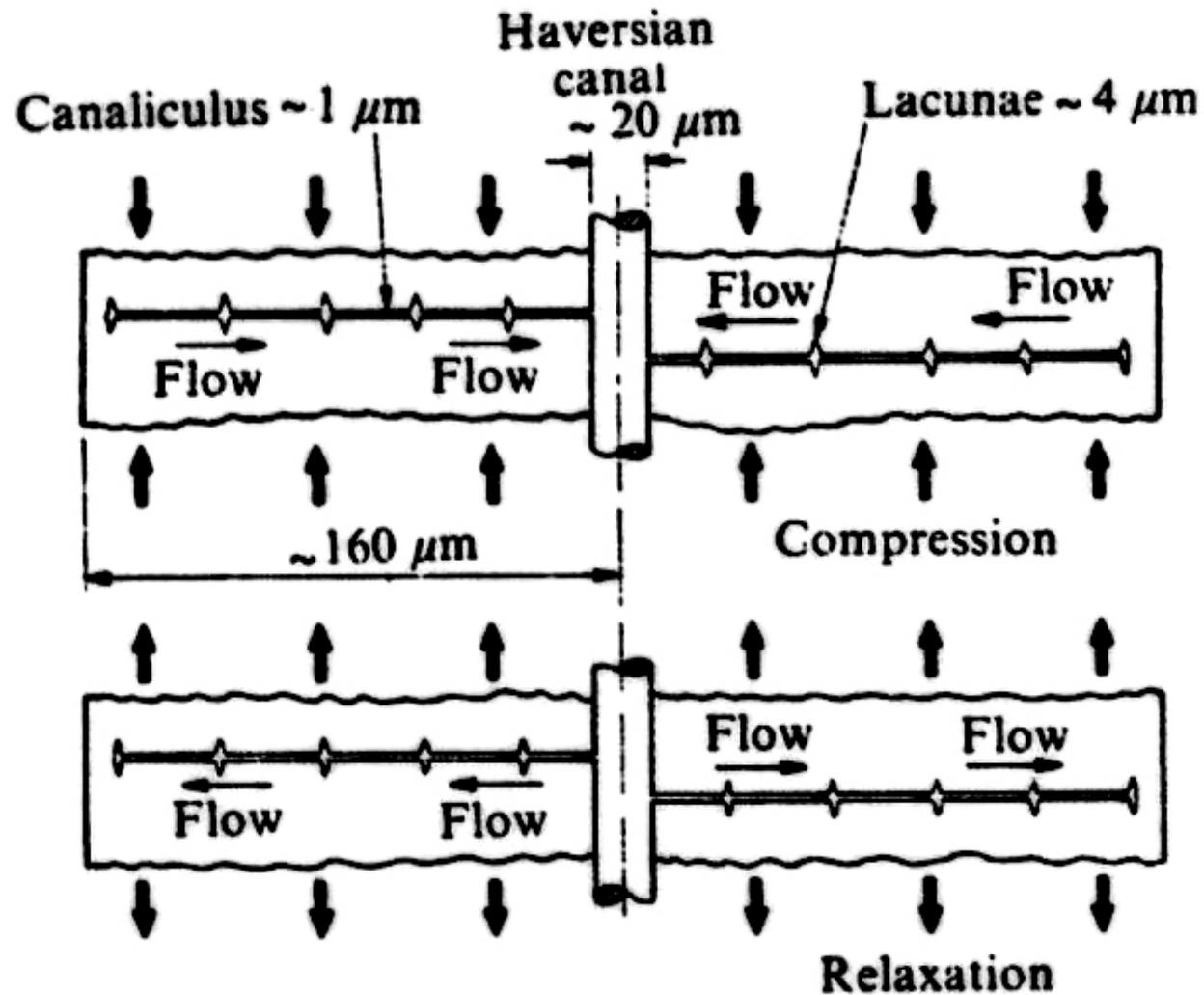
- La démarche scientifique tente d'associer une cause à un effet
- L'intérêt de la recherche *in vitro* est de créer des conditions expérimentales limitant le nombre de paramètres étudiés pour établir idéalement une relation entre la modification d'une variable et son effet biologique

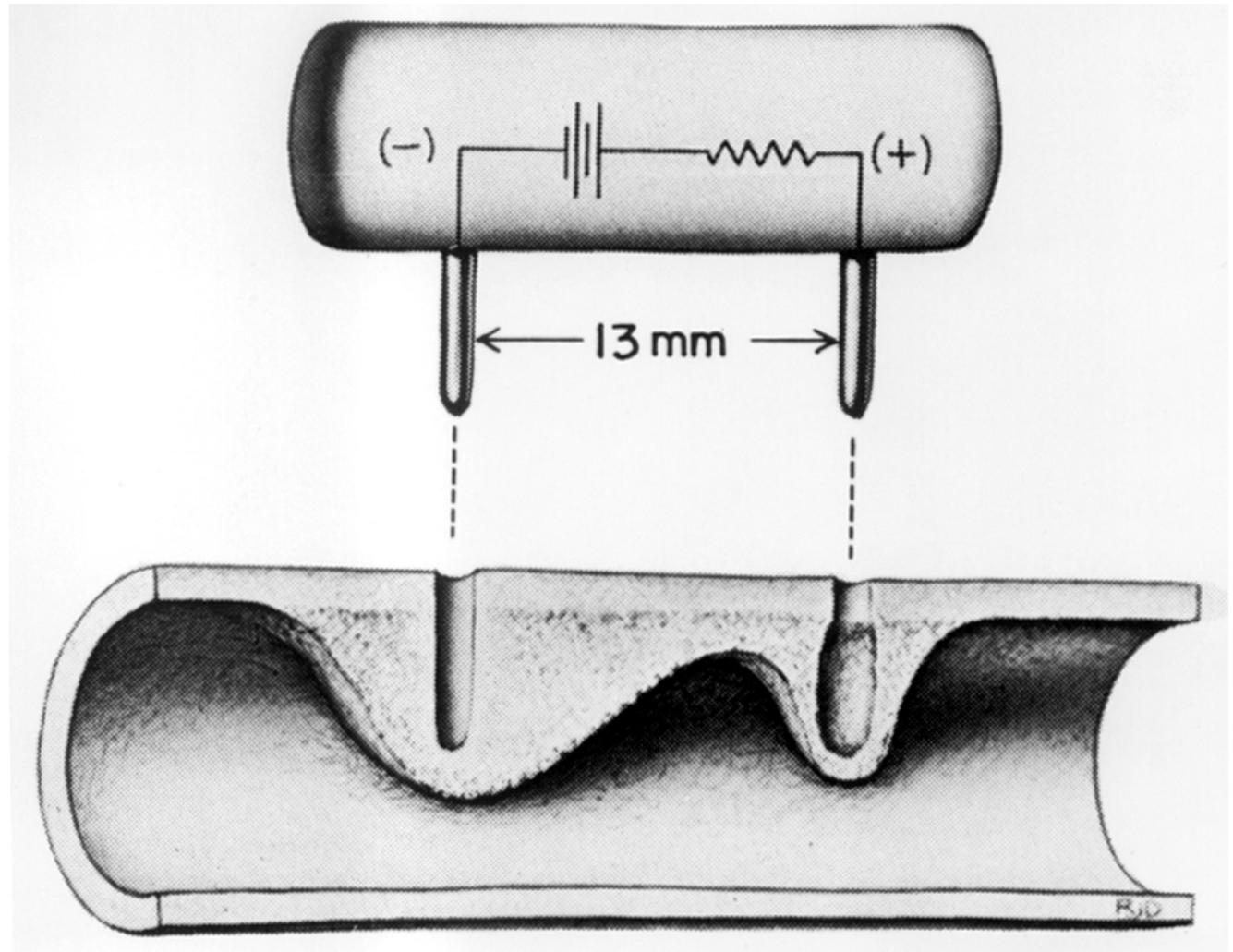
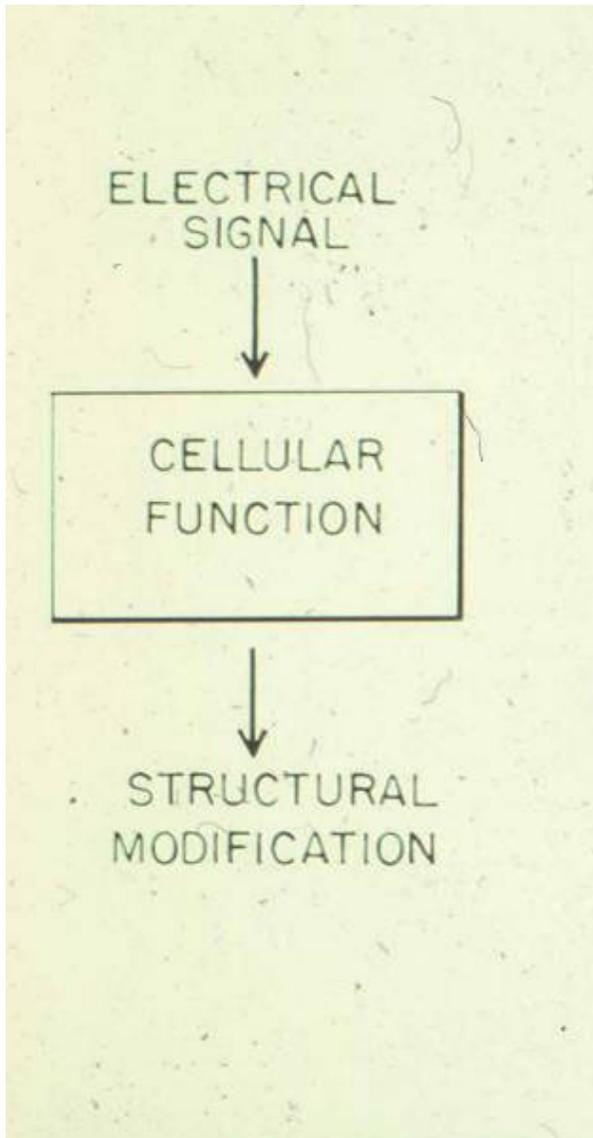
Existe t ´il des tissus cibles?

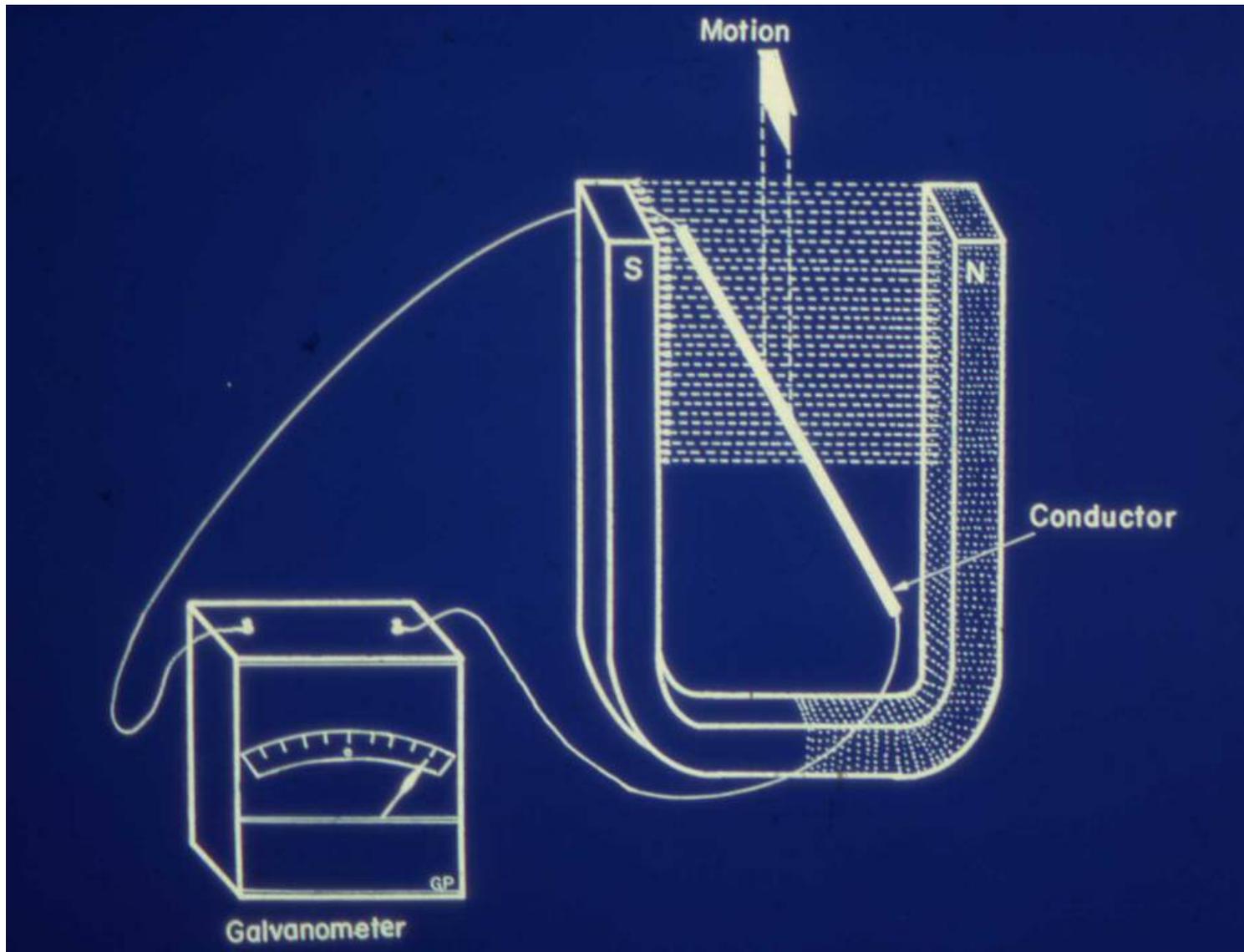
Potentiels endogènes de l ´os

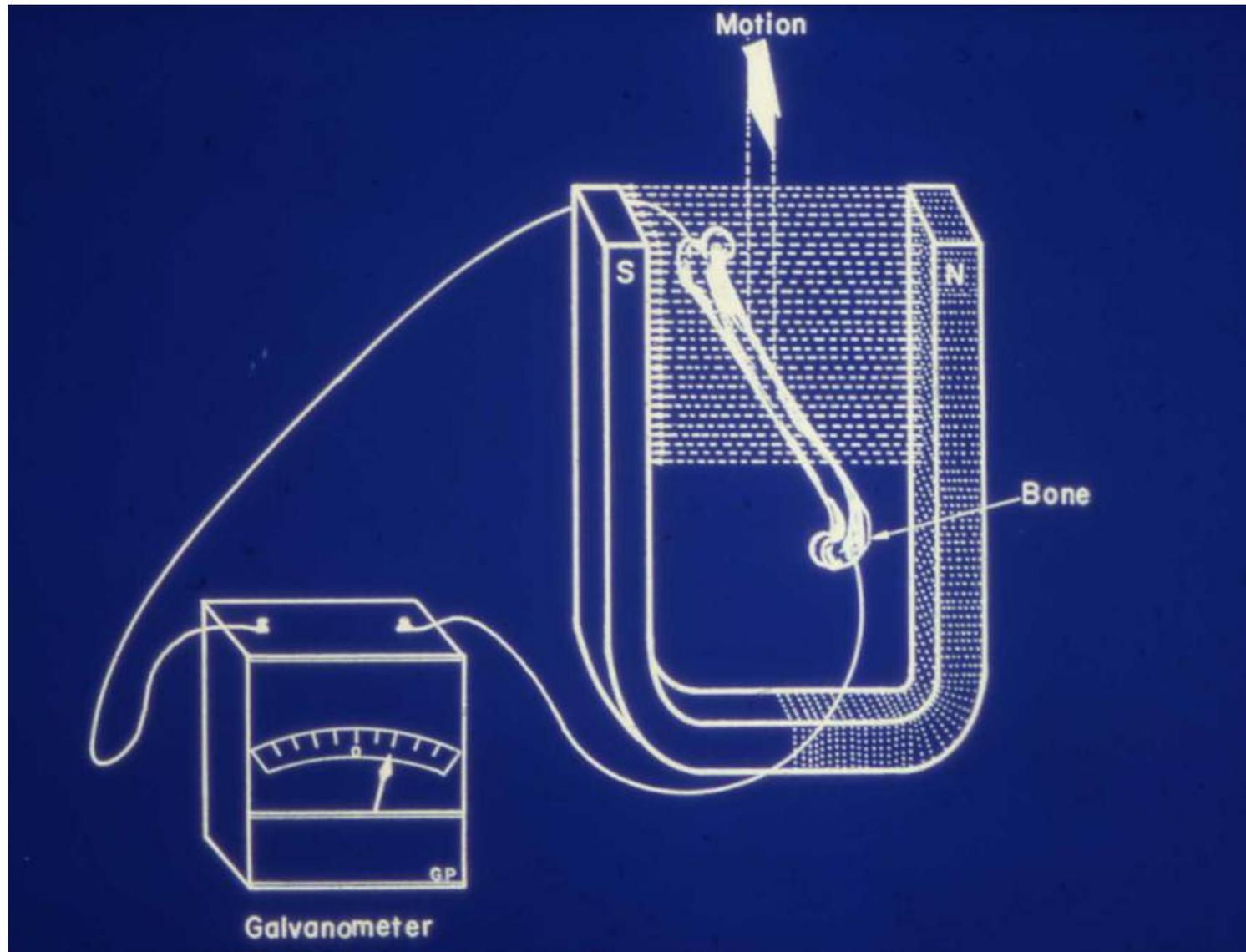


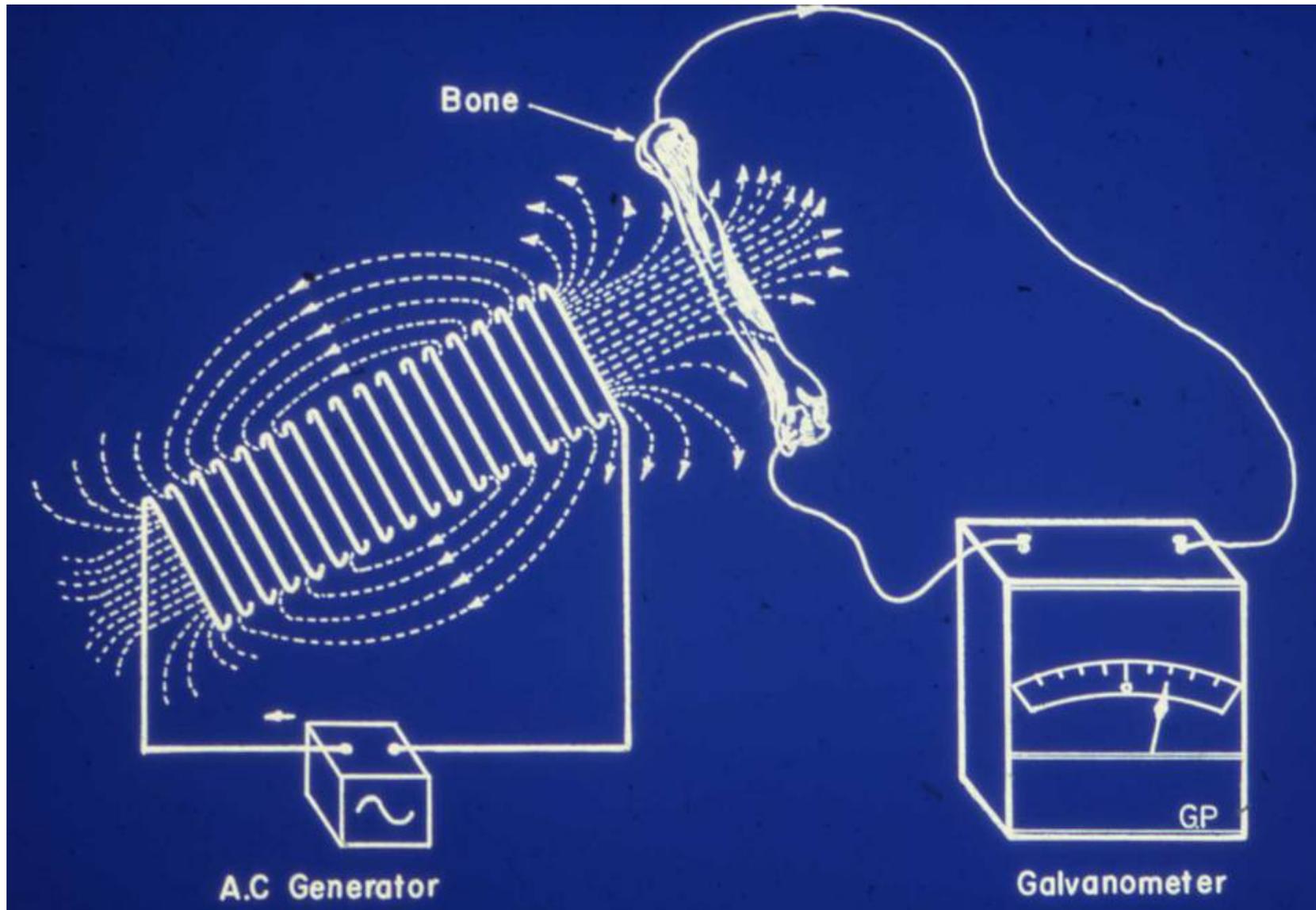




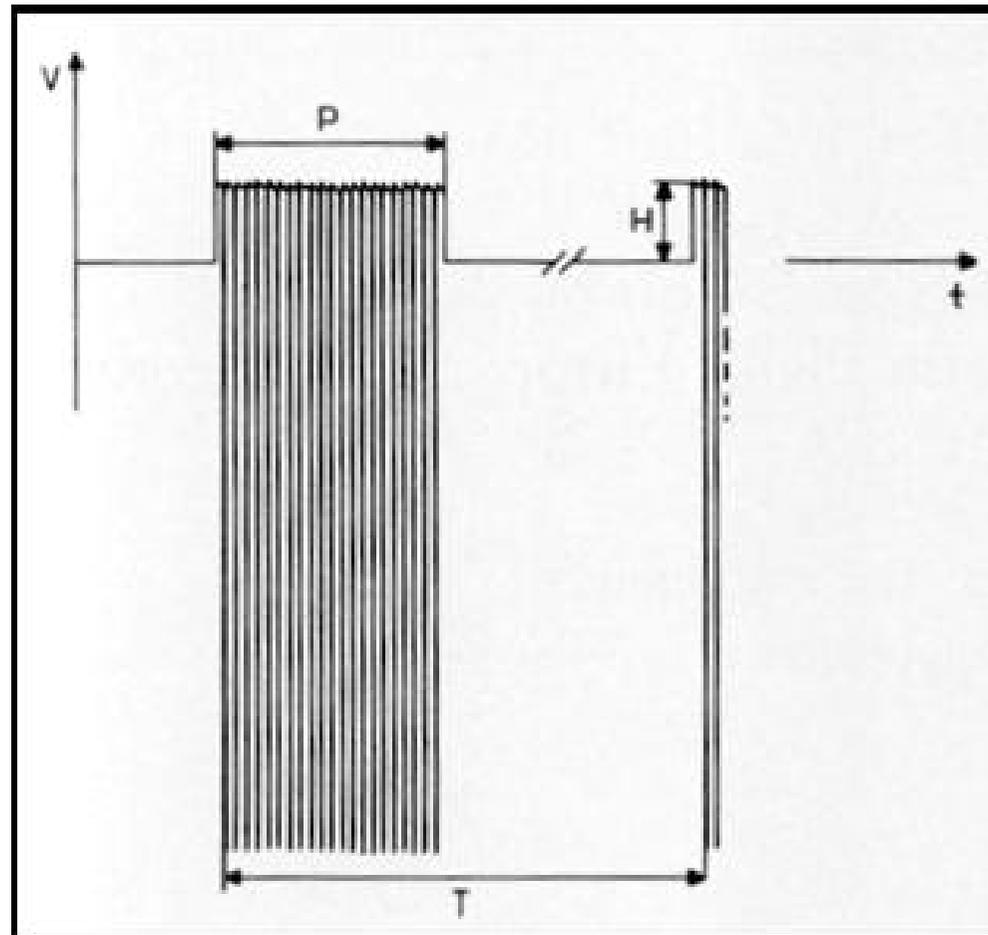






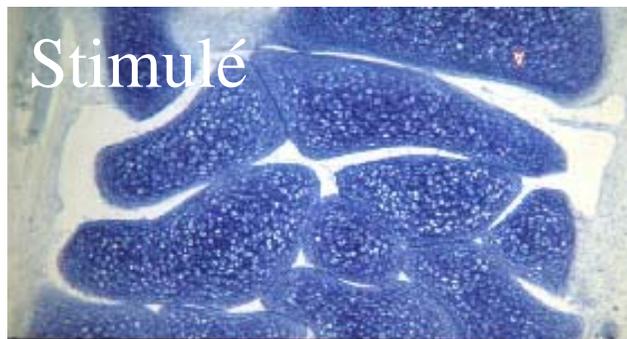
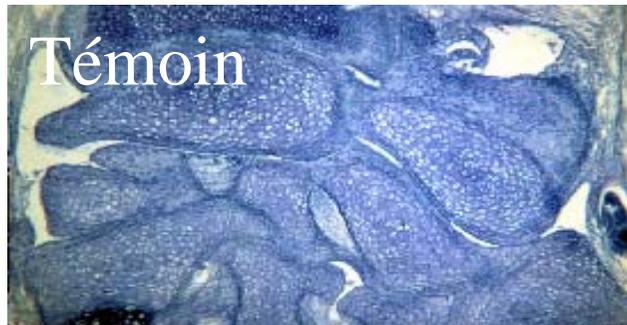


Courant inducteur



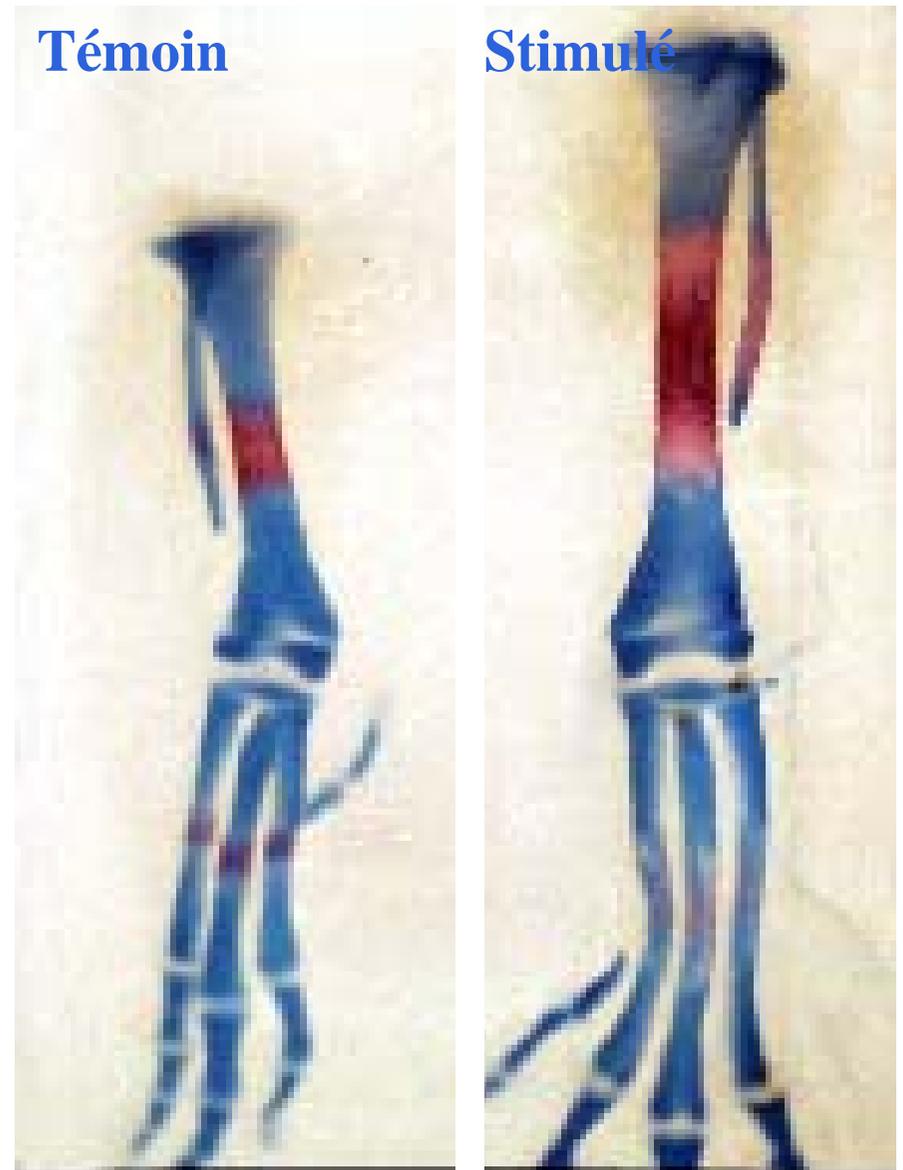
Modèle : bourgeons de membres d'embryons de souris *in vitro*

Résultat : accélération de la maturation du cartilage



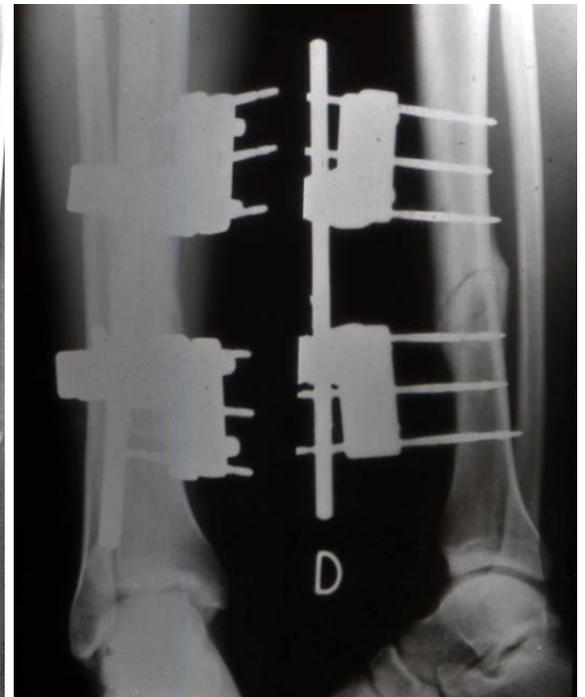
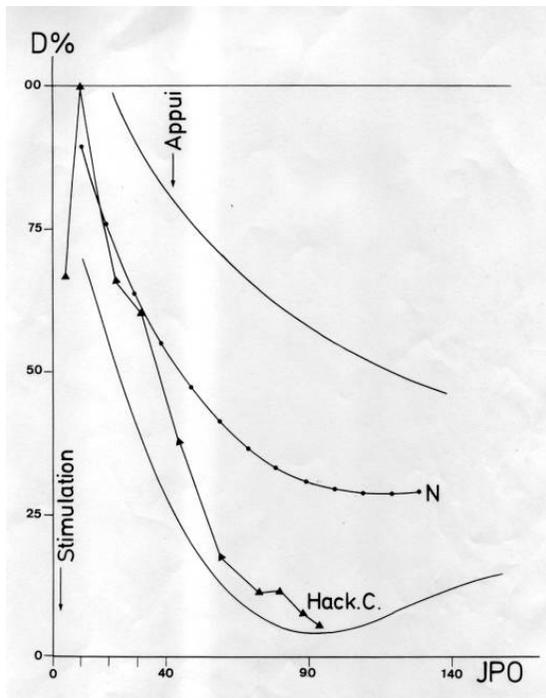
Modèles :
embryons de cailles
et de poulets *in vivo*

Effet :
accélération du
développement des
points d'ossification
primaire



Modèles : fractures du tibia chez le rat et l'homme

Effet : augmentation précoce de la rigidité du cal



Modèle :
pseudarthrose chez l'homme

Effet :
ossification du cal fibrocartilagineux
(87,8% de consolidation des
pseudarthroses hypertrophiques
du tibia)



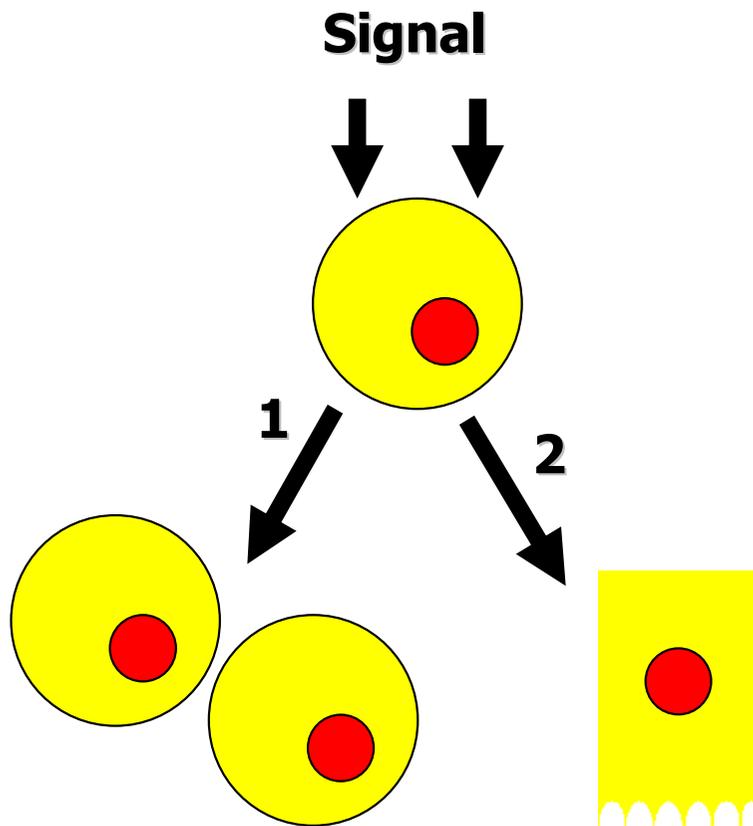
Conclusions communes de nos études antérieures

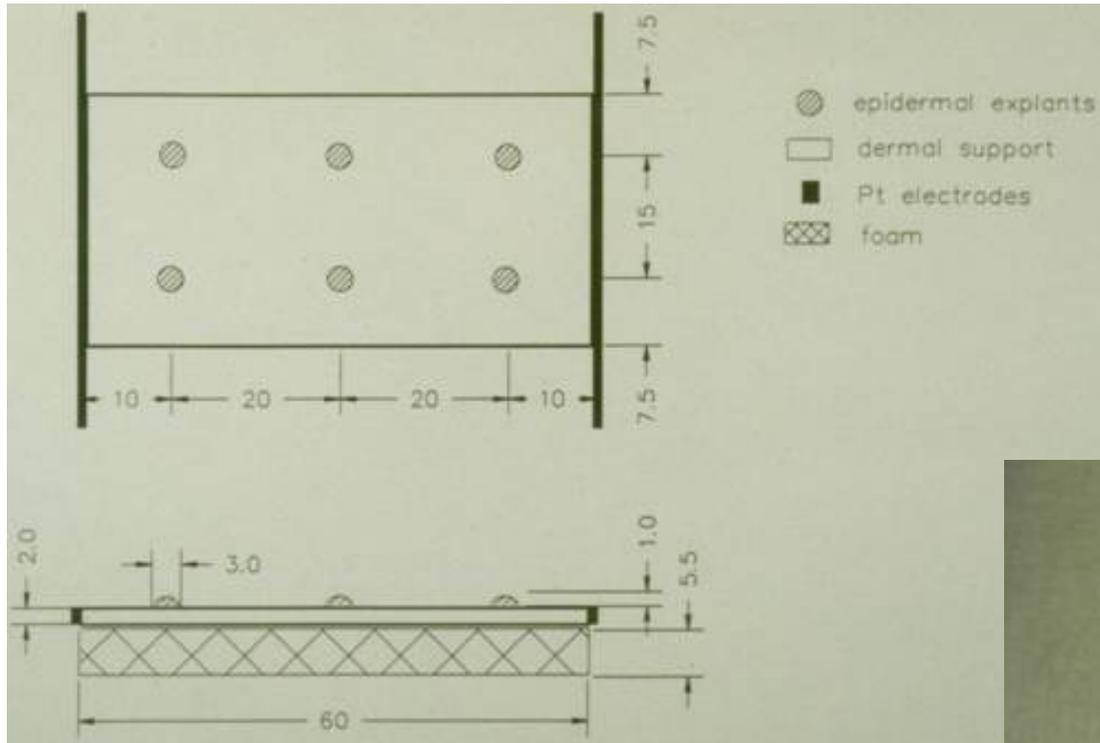
- Toutes les observations montrent une accélération de la différenciation cellulaire aux dépens de la prolifération
- Seules les cellules « sensibilisées » (croissance, cicatrisation, déséquilibre ionique, agression physique) semblent répondre aux ELF

Conclusions II

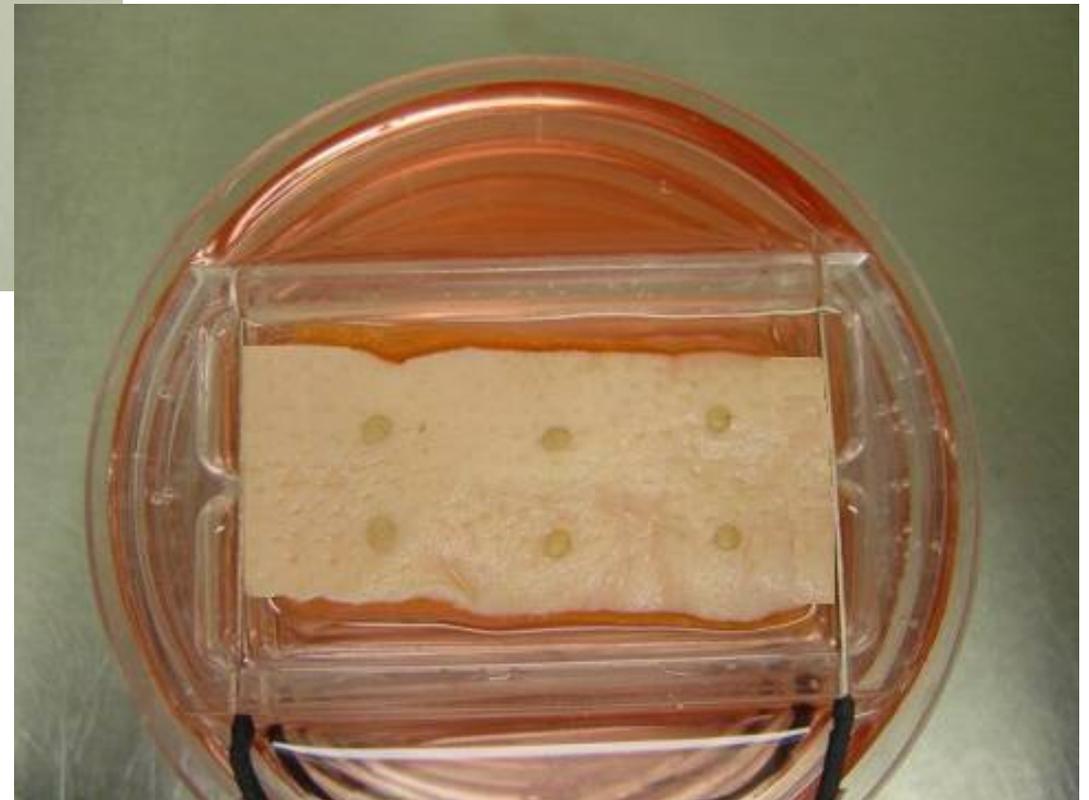
- Les effets biologiques observés dépendent du stade de différenciation de la cellule
- L'objectif principal de nos études actuelles est l'identification des mécanismes responsables de l'accélération de la différenciation cellulaire

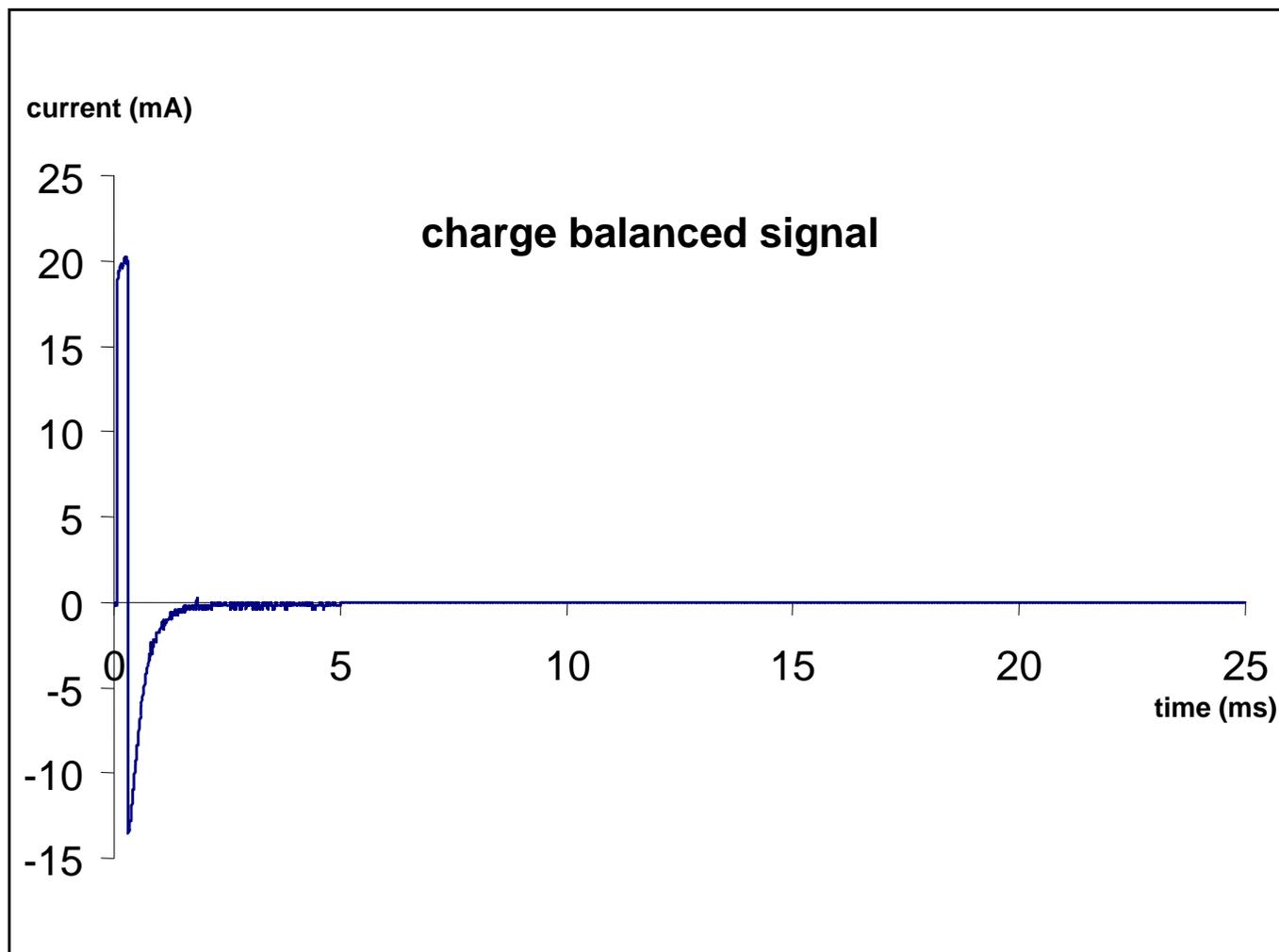
1. Prolifération:
division cellulaire (mitose)
2. Différenciation:
spécialisation cellulaire
(production de protéines
spécifiques)

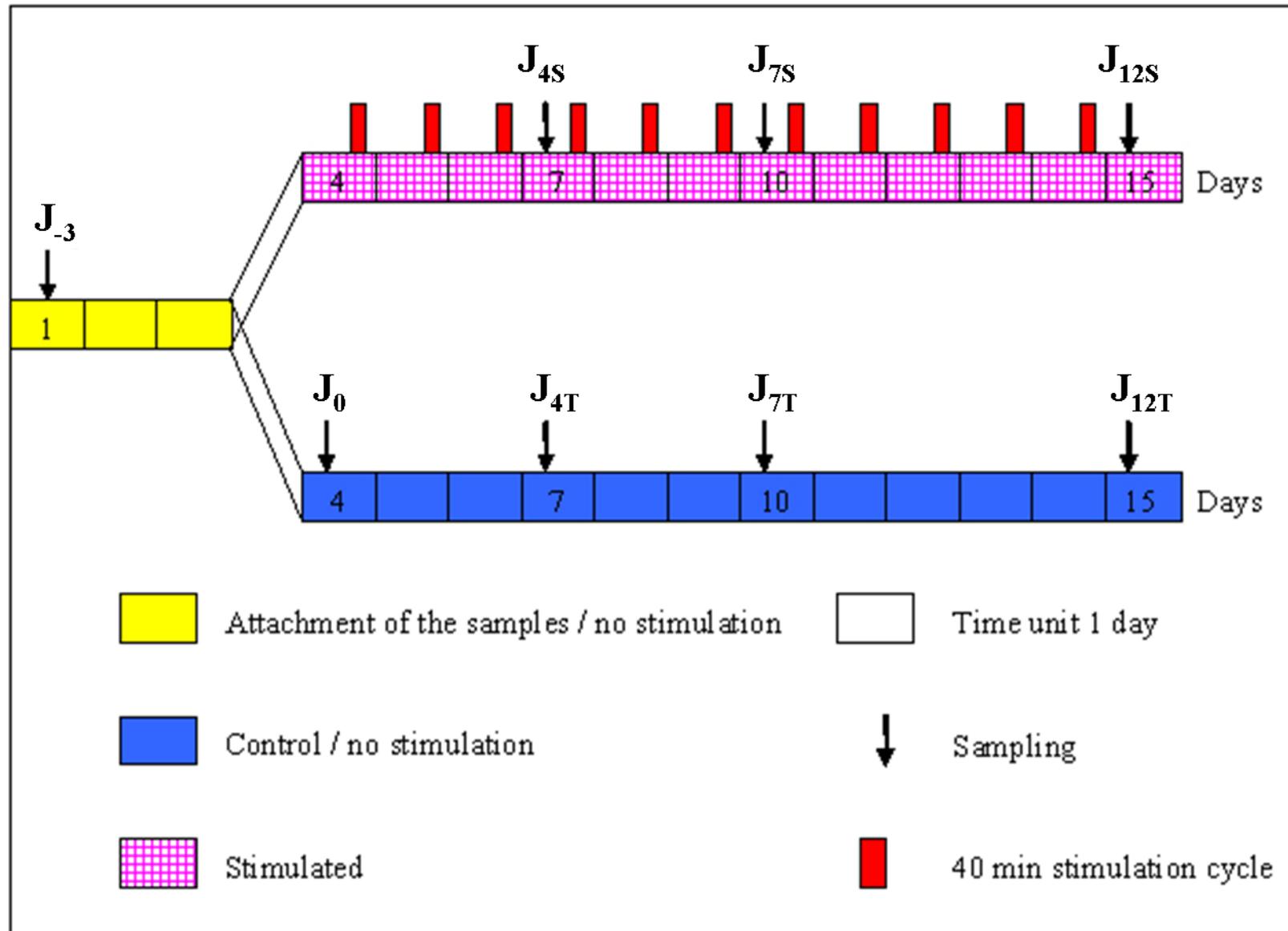




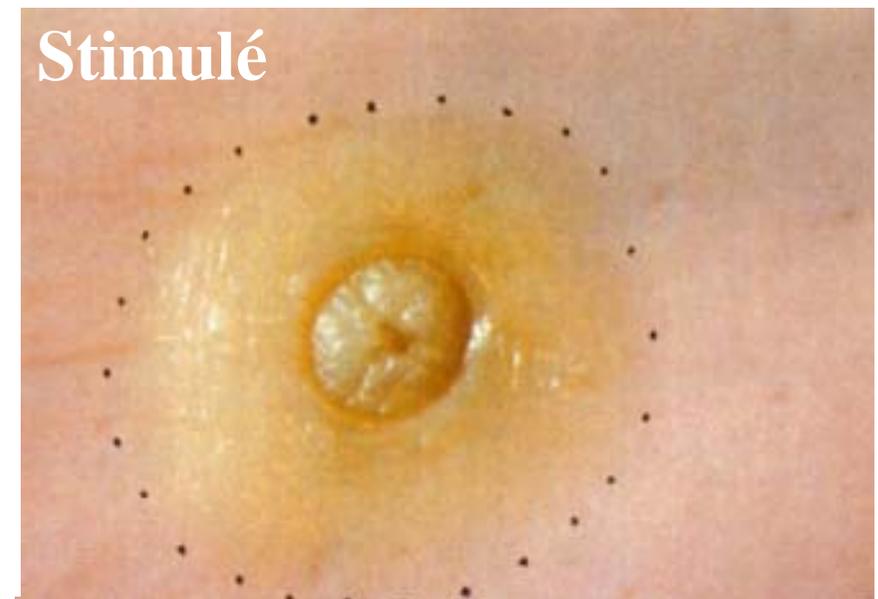
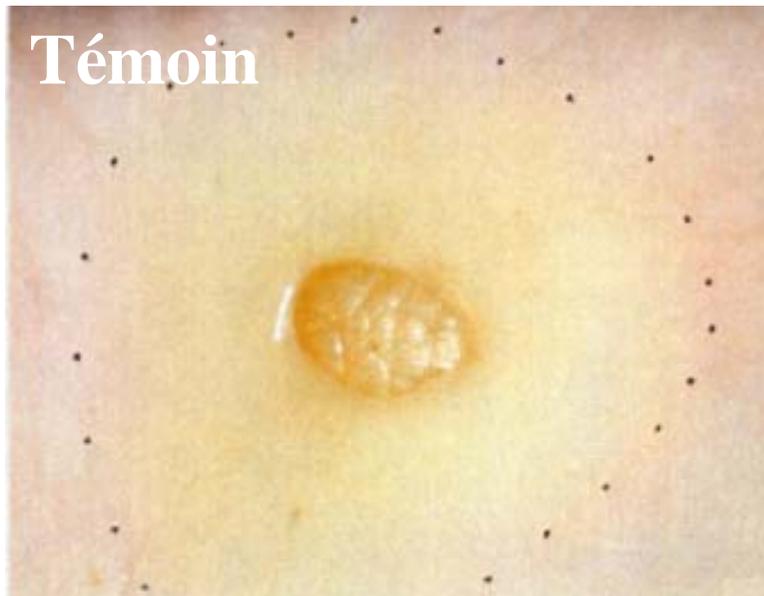
Modèle expérimental





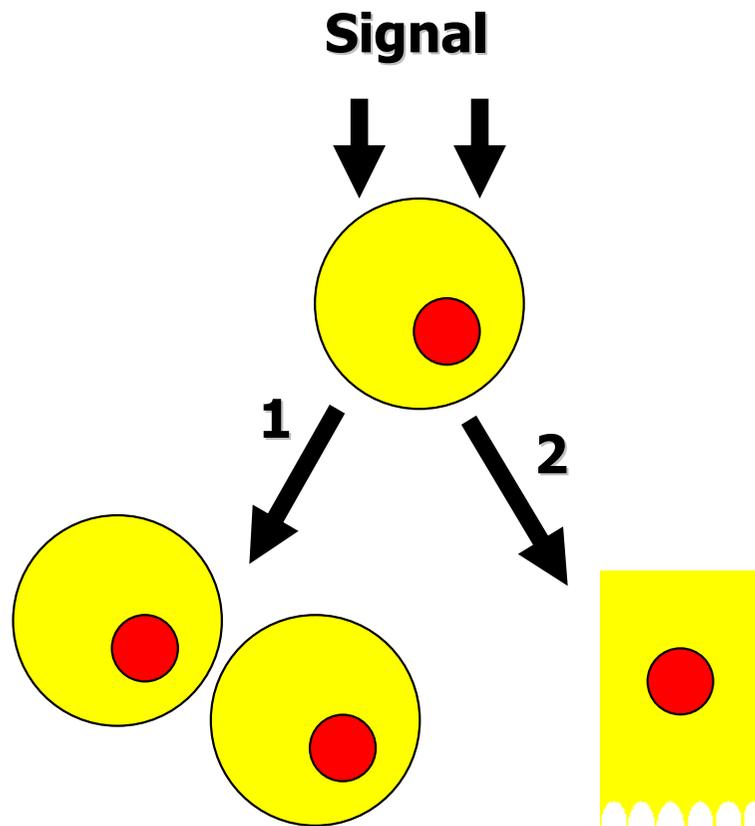


- Modèle de culture de kératinocytes :

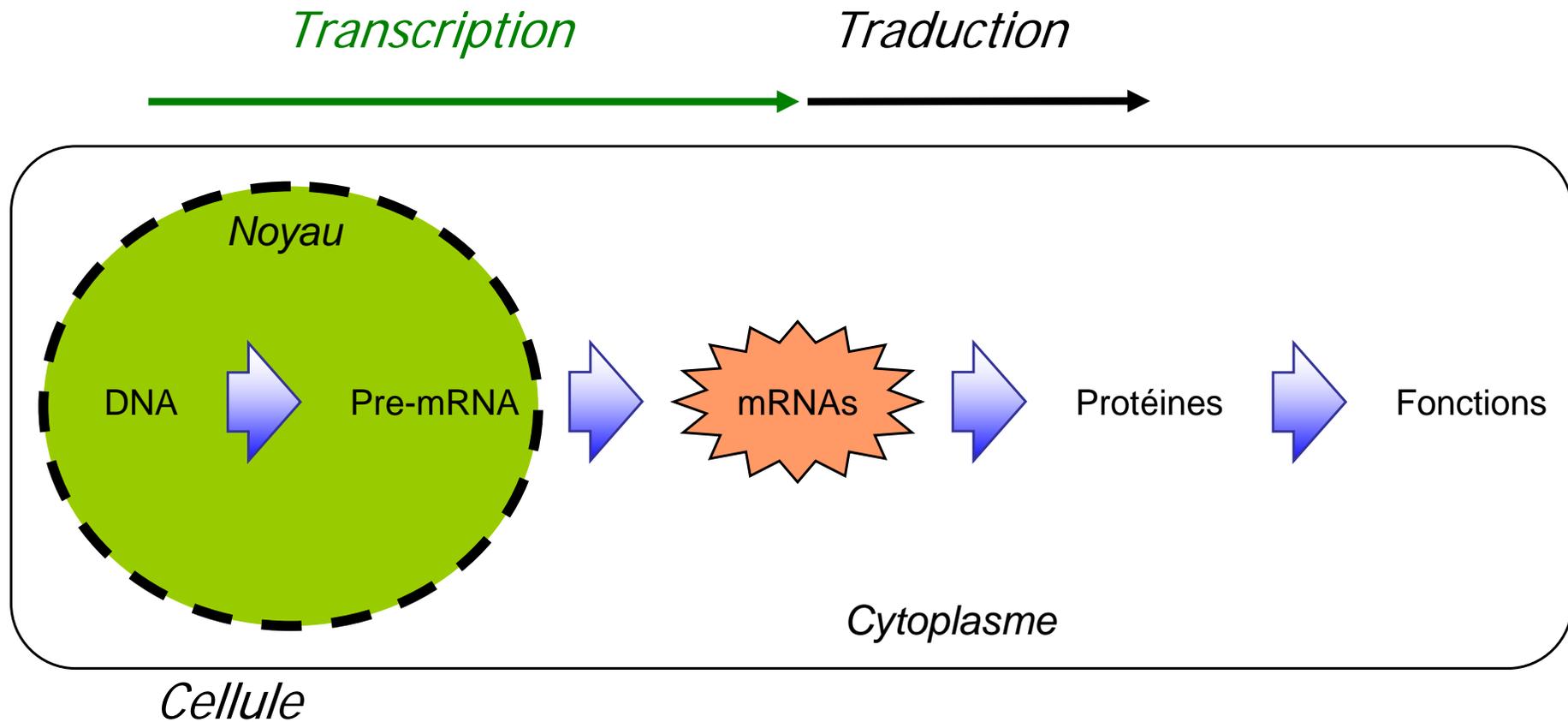


Diminution de la prolifération des kératinocytes au bénéfice de la différenciation

1. Prolifération:
division cellulaire (mitose)
2. Différenciation:
spécialisation cellulaire



Ces deux types d'activité se caractérisent par la production de protéines différentes

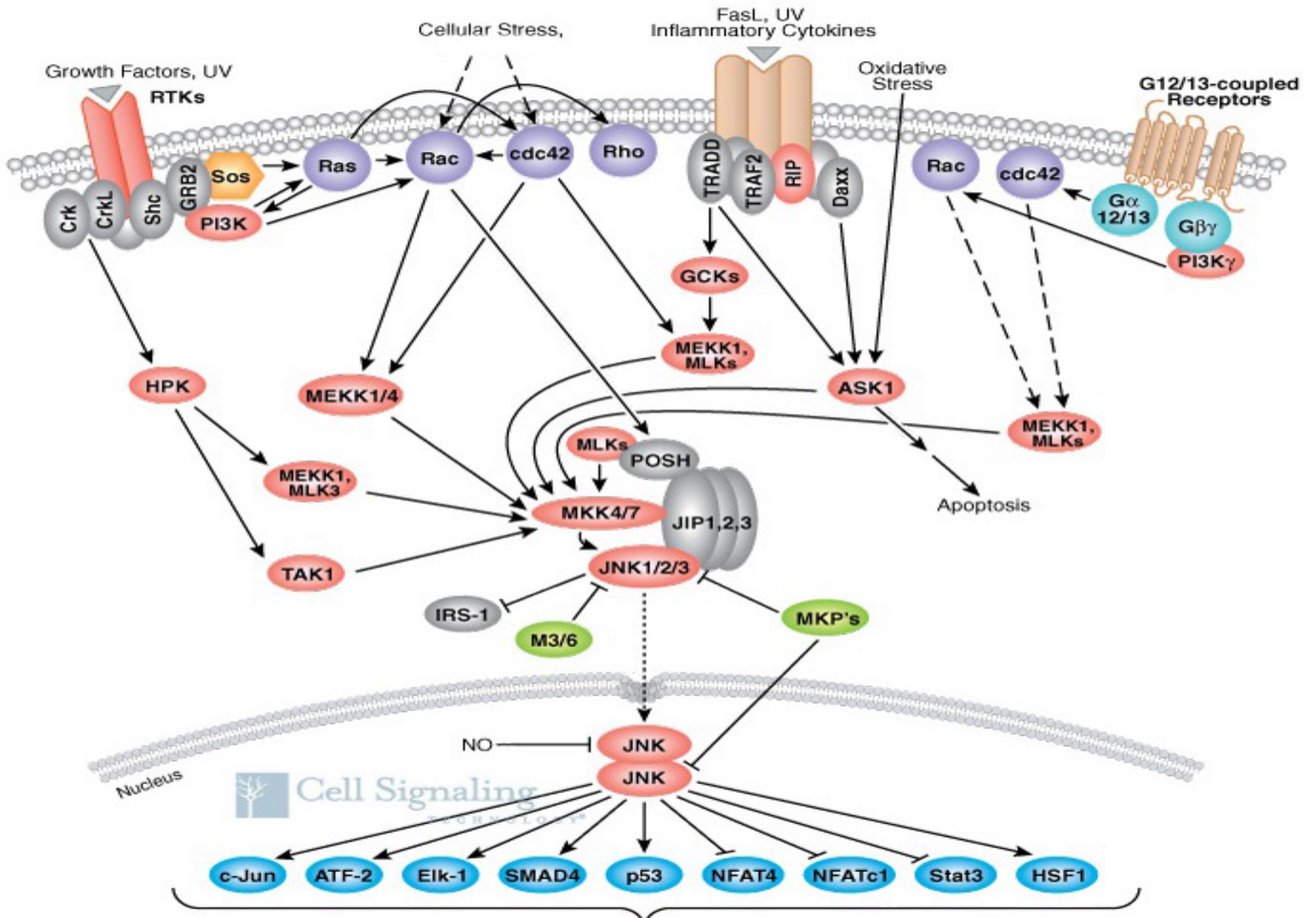


Analyse par microarray:
Etude de l'ARNm exprimé par 38500 gènes

Résultats : nombre de gènes sur et sous régulés par rapport aux témoins

$P < 0,05$ et $FC > 2$

Comparaison	Stimulé témoin		
	J4	J7	J12
Up	39	30	237
Down	265	190	259



JNK Signaling Cascades

Transcription

Created January 2002

www.cellsignal.com

Conclusion

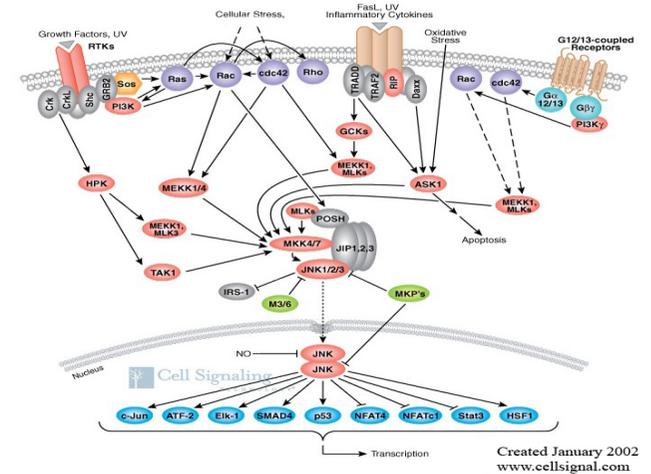
- Sous l'effet de champs électromagnétiques bien spécifiques (non sinusoïdaux), la modification quantitative de l'expression de certains gènes est confirmée
- Aucun effet pathogène n'a été mis en évidence
- Pendant toute la période d'exposition, 3 gènes sont surexprimés dans l'ensemble des prélèvements (J_4 , J_7 , J_{12}). Les modifications confirment une diminution de la prolifération et une accélération de la différenciation

Discussion

- La réalisation aléatoire de conditions d'expositions reproduisant identiquement les caractéristiques électriques, les périodes actives et l'état de sensibilité de la cellule, nécessaires à la manifestation d'un effet biologique, reste extrêmement difficile à rencontrer dans un milieu « naturel »
- Seule la comparaison avec le même substrat biologique (même origine, etc...) placé dans des conditions expérimentales strictement identiques sans exposition aux EMF permet de mettre en évidence un effet biologique statistiquement reproductible

Futurs objectifs I

- Identification de marqueurs biologiques spécifiques à une réponse aux ELF



- Identification des paramètres électromagnétiques des champs capables de produire une réponse biologique

Futurs objectifs II

- Etude ciblée de certains mécanismes cellulaires semblant présenter, sous l'effet des champs, un comportement inverse à ceux mis en évidence dans certaines pathologies tumorales
- Utilisations thérapeutiques?