

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives

THÈSE présentée par :

Adrien VERITE

soutenue le : **18 décembre 2024**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Neurosciences

Effets des radiofréquences de la 5G (900 MHz, 26 GHz) chez le sujet sain ou dépressif : approche comportementale de l'électrohypersensibilité (EHS) chez le Rat

THÈSE dirigée par :

Mme PEREIRA DES VASCONCELOS

Anne

Chercheuse, INSERM, LNCA, UMR 7364 CNRS-Université de Strasbourg

Mr CASSEL Jean Christophe

Professeur, LNCA, UMR 7364 CNRS-Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Mme BONNET Anne-Sophie

Chercheuse, INERIS, équipe TEAM, Verneuil-en-Halatte

Mr EDELIN Jean-Marc

Directeur de Recherche, Institut NeuroPsi, UMR 9197 CNRS - Université de Paris Saclay

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Mme RENE Frédérique

Maîtresse de Conférence, STEP UMR-S INSERM U1329, Université de Strasbourg

Mr SCHROEDER Henri

Professeur, n-GERE INSERM U 1256, Université de Lorraine

INVITÉS :

Mr DOBROSSY Maté

Professor, Dept of Stereotactic and Functional Neurosurgery, University of Freiburg - Medical centre, Germany

Résumé :

L'expansion des technologies de communication mobile, notamment la 5G, a accru l'exposition aux champs électromagnétiques (CEM), suscitant des inquiétudes sur leurs effets sanitaires potentiels. L'hypersensibilité électromagnétique (EHS), un syndrome où certains individus attribuent divers symptômes à l'exposition aux CEM, reste mal comprise et controversée. Cette étude se distingue par son originalité : elle propose pour la première fois un modèle animal pour explorer les mécanismes potentiels de l'EHS, une démarche jamais réalisée auparavant. Elle vise à étudier les effets des radiofréquences (RF) de la 5G sur le comportement, tout en considérant les influences du génotype, du sexe et des états émotionnels. Trois objectifs principaux sont abordés : **1)** vérifier si les sujets dépressifs perçoivent leur environnement RF différemment des sujets sains ; **2)** examiner l'existence d'un lien causal entre l'exposition aux RF et l'apparition de symptômes comportementaux ; et **3)** explorer les différences potentielles liées au sexe dans les réponses comportementales aux RF. Des rats dépressifs (FSL) et témoins (SD) ont été exposés à deux fréquences RF (900 MHz et 26 GHz) dans une chambre réverbérante, assurant une exposition rigoureuse et contrôlée. Les résultats montrent qu'aucun effet comportemental majeur des RF n'a été détecté sur la mémoire, l'anxiété, l'activité locomotrice ou le seuil nociceptif, quelle que soit la fréquence, le sexe ou le génotype. Ces données confirment l'absence d'impact significatif des RF et rejoignent les hypothèses d'un effet nocebo chez l'humain. Cette étude pionnière fournit un modèle méthodologique robuste pour explorer les mécanismes biologiques de l'EHS et évaluer les impacts des signaux 5G.

Mots clés : Radiofréquence - Hypersensibilité - Rat – Dépression - Comportement

Abstract :

The expansion of mobile communication technologies, particularly 5G, has increased exposure to electromagnetic fields (EMFs), raising concerns about their potential health effects. Electromagnetic hypersensitivity (EHS), a syndrome in which some individuals attribute various symptoms to EMF exposure, remains poorly understood and controversial. This study stands out for its originality: it proposes, for the first time, an animal model to investigate the potential mechanisms of EHS—an approach that has never been undertaken before. It aims to examine the effects of 5G radiofrequencies (RF) on behavior, while considering the influence of genotype, sex, and emotional states. Three main objectives are addressed: (1) to determine whether depressive subjects perceive their RF environment differently from healthy subjects; (2) to examine the existence of a causal link between RF exposure and the emergence of behavioral symptoms; and (3) to explore potential sex-related differences in behavioral responses to RF. Depressive (FSL) and control (SD) rats were exposed to two RF frequencies (900 MHz and 26 GHz) in a reverberation chamber, ensuring rigorous and controlled exposure. The results show that no major behavioral effects of RF were detected on memory, anxiety, locomotor activity, or nociceptive threshold, regardless of frequency, sex, or genotype. These data confirm the absence of a significant impact of RF and are consistent with hypotheses suggesting a nocebo effect in humans. This pioneering study provides a robust methodological model for exploring the biological mechanisms of EHS and assessing the impacts of 5G signals.

Keywords : Radiofrequency – Hypersensitivity – Rat – Depression – Behavior

Communications affichées

2023: Effects of mobile phone radiofrequencies (5G) in healthy and depressive subjects: a behavioral approach of electromagnetic hypersensitivity (EHS) in rats (900MHz) A. Pereira de Vasconcelos¹, A. Vérité¹, B. Cosquer¹, M. Döbrössy², P. Veinante³, N. Kuster⁴, M. Capstick⁴, J-C. Cassel¹ NeuroFrance (Lyon, France)

¹*Université de Strasbourg, Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives (LNCA), CNRS, 12 rue Goethe, 67000, Strasbourg France,*

²*Laboratory of Stereotaxy and Interventional Neurosciences (SIN), Department of Stereotactic and Functional Neurosurgery, University Freiburg - Medical Centre, FREIBURG, Germany,*

³*IT'IS Foundation, ZURICH, Switzerland*

2024: Effects of mobile phone radiofrequencies (5G) in healthy and depressive subjects: a behavioral approach of electromagnetic hypersensitivity (EHS) in rats 26GHz A. Vérité¹, A. Pereira de Vasconcelos¹, B. Cosquer¹, M. Döbrössy², N. Kuster³, M. Capstick³, J-C. Cassel¹ Fens forum of Neurosciences (Viennes, Autriche)

¹*Université de Strasbourg, Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives (LNCA), CNRS, 12 rue Goethe, 67000, Strasbourg France,*

²*Laboratory of Stereotaxy and Interventional Neurosciences (SIN), Department of Stereotactic and Functional Neurosurgery, University Freiburg - Medical Centre, FREIBURG, Germany,*

³*IT'IS Foundation, ZURICH, Switzerland*

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Illustration scientifique d'un champ électromagnétique d'après (Bordenave Aurelien, 2019)

Figure 2 : Illustration du concept de champs électrique et de champ magnétique

Figure 3 : Illustration scientifique de l'intensité du champ électrique

Figure 4 : Illustration scientifique du spectre électromagnétique inspiré du rapport ANSES 2013

Figure 5 : Propriétés diélectriques des tissus de la peau et du cerveau en fonction de la fréquence d'après le rapport Afset 2009

Figure 6 : Permittivité relative des tissus en fonction de l'âge de l'enfant et de la fréquence d'émission (Ibrani et al., 2011)

Figure 7 : Evaluation numérique du DAS chez la souris (Capstick et al., 2017)

Figure 8 : Famille virtuelle développée par la fondation IT'IS pour une mesure expérimentale du DAS

Figure 9 : Antenne utilisée lors du développement de la 5G

Figure 10 : Couverture 5G dans les villes

Figure 11 : Planning expérimental

Figure 12 : Représentation schématique du dispositif d'actographie

Figure 13 : Répartition des animaux par cohorte

Figure 14 : Dispositif d'exposition

Figure 15 : Labyrinthe en croix surélevé

Figure 16 : Le champ ouvert

Figure 17 : Test de seuil douloureux

Figure 18 : Le double H

Figure 19 : Protocole de mémoire spatiale de travail dans le test du double H

Figure 20 : La piscine de Morris

Figure 21 : Phénotypage des animaux

Figure 22 : Évolution du poids (g) des animaux

Figure 23 : Performance en mémoire de travail des rats dans le test de double H

Figure 24 : Activité locomotrice dans le champ ouvert et le labyrinthe en croix surélevé

Figure 25 : Évaluation du comportement des animaux dans le test du champ ouvert

Figure 26 : Évaluation du comportement des animaux dans le test du labyrinthe en croix surélevé

Figure 27 : Évaluation du comportement des animaux dans le test du labyrinthe en croix surélevé

Figure 28 : Perception du seuil douloureux

Figure 29 : Évaluation du comportement des rats pendant l'acquisition dans la piscine de Morris

Figure 30 : Évaluation du rappel spatial dans un test de mémoire

- Figure 31 : Évaluation du comportement des rats pendant l'acquisition dans la piscine de Morris**
- Figure 32 : Différentiel de température cutanée**
- Figure 33 : Phénotypage des animaux**
- Figure 34 : Évolution du poids (g) des animaux**
- Figure 35 : Performances en mémoire de travail des rats dans le test de double H**
- Figure 36 : Activité locomotrice dans le champ ouvert et le labyrinthe en croix surélevé**
- Figure 37 : Évaluation du comportement des animaux dans le test du champ ouvert**
- Figure 38 : Évaluation du comportement des animaux dans le test du labyrinthe en croix surélevé**
- Figure 39 : Évaluation du comportement des animaux dans le test du labyrinthe en croix surélevé**
- Figure 40 : Perception du seuil douloureux**
- Figure 41 : Évaluation du comportement des rats pendant l'acquisition dans la piscine de Morris**
- Figure 42 : Évaluation du rappel dans la piscine de Morris**
- Figure 43 : Évaluation du comportement des rats pendant l'acquisition dans la piscine de Morris**
- Figure 44 : Différentiel de température cutanée (Après exposition/ Avant exposition) réalisé pour les quatre semaines d'exposition**

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Catégorisation des ondes électromagnétiques en fonction de leur capacité (en orange) ou non (en blanc) à ioniser la matière

Tableau 2 : ICNIRP 2020 : Niveaux de référence pour l'exposition, moyennés sur 30 min et sur l'ensemble du corps, aux champs électromagnétiques de 100 kHz à 300 GHz (valeurs efficaces non perturbées)

Tableau 3 : fréquence (en %) des symptômes rapportés par les personnes se déclarant EHS (ANSES, 2018)

Tableau 4 : Planning hebdomadaire des expositions

Tableau 5 : Immobilité cumulée : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

Tableau 6 : Immobilité totale : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 7 : Évolution des poids des animaux : détail des analyses statistiques (ANOVA à quatre facteurs)

Tableau 8 : Évolution des poids des animaux : analyse statistique ANOVA quatre facteurs entre la 2^e et la 13^e semaine

Tableau 9 : Latence à la plateforme dans le test de double H : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

Tableau 10 : Distance à la plateforme dans le test de double H : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

Tableau 11 : Vitesse moyenne pour trouver la plateforme lors du test de double H : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

Tableau 12 : Distance parcourue lors du test du champ ouvert : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 13 : Nombre total de passages dans le labyrinthe en croix surélevé : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 14 : Temps passé en périphérie lors du test du champ ouvert : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 15 : Temps passé dans les bras fermés lors du labyrinthe en croix surélevé : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 16 : Temps passé dans les bras ouverts : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 17 : Temps passé au centre : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 18 : Nombre de passages dans les bras fermés : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 19 : Nombre de passages dans les bras ouverts : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 20 : Latence de retrait de la patte : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 21 : Force exercée avant le retrait de la patte : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 22 : Score pression/poids : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 23 : Distance à la plateforme dans la piscine de Morris : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

Tableau 24 : Vitesse moyenne lors du test de la piscine de Morris : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

Tableau 25 : Temps passé en thigmotaxie lors de la phase d'acquisition en piscine de Morris : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

Tableau 26 : Temps passé dans le quadrant cible pendant le rappel : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 27 : Temps passé dans le quadrant cible pendant la phase d'extinction : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

Tableau 28 : Temps passé en thigmotaxie pendant la phase d'extinction : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

Tableau 29 : Nombre d'entrées dans la zone de la plateforme pendant la phase d'extinction : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

Tableau 30 : Nombre d'entrées dans la zone de l'annulus pendant la phase d'extinction : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

Tableau 31 : Température cutanée (différence Après – Avant exposition) : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

Tableau 32 : Immobilité cumulée : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

Tableau 33 : Immobilité totale : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 34 : Évolution des poids des animaux : analyses statistiques ANOVA quatre facteurs

Tableau 35 : Évolution des poids des animaux : analyse statistique ANOVA quatre facteurs entre la 2^e et la 13^e semaine

Tableau 36 : Latence à la plateforme dans le test de double H : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

Tableau 37 : Distance à la plateforme dans le test de double H : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

Tableau 38 : Vitesse pour trouver la plateforme lors du test de double H : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

Tableau 39 : Distance parcourue lors du test du champ ouvert : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 40 : Nombre de passages dans le labyrinthe en croix surélevé : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 41 : Temps passé en périphérie lors du test du champ ouvert : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 42 : Temps passé dans les bras fermés lors du labyrinthe en croix surélevé : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 43 : Temps passé dans les bras ouverts lors du labyrinthe en croix surélevé : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 44 : Temps passé dans les bras au centre lors du labyrinthe en croix surélevé : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 45 : Nombre de passages dans les bras fermés : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 46 : Nombre de passages dans les bras ouverts : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 47 : Latence de retrait de la patte : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 48 : Force exercée avant le retrait de la patte : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 49 : Score pression/poids : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 50 : Distance à la plateforme dans la piscine de Morris : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

Tableau 51 : Vitesse lors du test de la piscine de Morris : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

Tableau 52 : Temps passé en thigmotaxie lors de la phase d'acquisition en piscine de Morris : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

Tableau 53 : Temps passé dans le cadrant cible pendant le rappel : analyse statistique ANOVA trois facteurs

Tableau 54 : Temps passé dans le quadrant cible pendant la phase d'extinction : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

Tableau 55 : Temps passé en thigmotaxie pendant la phase d'extinction : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

Tableau 56 : Nombre d'entrées dans la zone de la plateforme pendant la phase d'extinction : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

Tableau 57 : Nombre d'entrées dans la zone d'annulus pendant la phase d'extinction : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

Tableau 58 : Température cutanée (différence Après – Avant exposition) : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

ABREVIATIONS

1G : 1ère génération

2G : 2ème génération

3G : 3ème génération

4G : 4ème génération

5G : 5ème génération

5-HT1A : Récepteur 5-hydroxytryptamine 1A

5-HT1B : Récepteur 5-hydroxytryptamine 1B

AfSSET : Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

AM : Modulation d'amplitude

AMPA : Récepteur alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique

APAFIS : Demande d'autorisation pour un projet impliquant les animaux dans la recherche scientifique

BALB/c : Souche de souris BALB/c

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor

C57BL/6 : Souche de souris C57BL/6

CDMA : Code Division Multiple Access

CREMEAS-CEEA 035 : Comité d'éthique en expérimentation animale CEEA 035

DALY : Disability-Adjusted Life Year

DA : Dopamine

DBS : Deep Brain Stimulation

DFP : Diisopropylfluorophosphate

DH : Double-H maze

EPM : Elevated Plus Maze

TETRA : TERrestrial Trunked RAdio

FRL : Flinders Resistant Line

FSL : Flinders Sensitive Line

FST : Forced Swim Test

GSM : Global System for Mobile Communications

HC : HomeCage

HT2A : Récepteur 5-hydroxytryptamine 2A

IMT 200 : International Mobile Telecommunications 2000

MHWS : Modern Health Worries Scale

MMPI : Minnesota Multiphasic Personality Inventory

MMS : Memory Maintenance System

NaCl : Chlorure de sodium

NAc : Nucleus Accumbens

NMDA : Récepteur N-méthyl-D-aspartate

NO : Nord Ouest

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SD : Sprague-Dawley

SHAI : Short Health Anxiety Inventory

SIOC : Syndromes Indéterminés Chroniques

SMS : Short Message Service

SNA : Système Nerveux Autonome

SO : Sud Ouest

SSA : Somatosensory Amplification

STAI-S : State-Trait Anxiety Inventory - State

TDP : Temperature-Dependent Polymorphism

TDMA : Time Division Multiple Access

TIC : Technologies de l'Information et de la Communication

TV : Télévision

UCMS : Unpredictable Chronic Mild Stress

UWB : Ultra Wide Band

YLD : Years Lived with Disability

vmPFC : Ventromedial Prefrontal Cortex

VTA : Ventral Tegmental Area

TABLE DES MATIERES

Contexte et justification scientifique	1
Avant-propos.....	2
Historique de la téléphonie mobile	2
1) Radiofréquences, révolution pour la téléphonie	3
1.1) Généralités sur les champs électromagnétiques.....	3
1.1.1) Le champ électrique (E)	4
1.1.2) Le champ magnétique (B).....	4
1.2) Caractéristiques de l'onde électromagnétique.....	5
1.2.1) Propriétés ondulatoires.....	5
1.2.2) Propriétés corpusculaires.....	5
1.3) Classification des ondes électromagnétiques	6
1.3.1) Origine des ondes électromagnétiques	6
1.3.1.1) Champs électromagnétiques d'origine naturelle	6
1.3.1.2) Champs électromagnétiques d'origine artificielle.....	6
1.3.2) Le spectre électromagnétique	7
1.3.2.1) Rayonnements ionisants.....	9
1.3.2.1.1) Rayonnements ionisants d'origine naturelle	10
1.3.2.1.2) Rayonnements ionisants d'origine artificielle	10
1.3.2.2) Rayonnements non ionisants	10
1.3.2.2.1) Rayonnements non ionisants d'origine naturelle	10
1.3.2.2.2) Rayonnements non ionisants d'origine artificielle (Technologies de l'information et de la communication ; TIC)	11
1.4) Interaction des radiofréquences avec les tissus biologiques et législation.....	11
1.4.1) Effets thermiques.....	13
1.4.2) Effets non thermiques.....	14
1.4.3) Cadre normatif et dosimétrie	14
1.4.3.1) La dosimétrie	14
1.4.3.1.1) Le champ proche	15
1.4.3.1.2) Le champ lointain.....	15
1.4.3.1.3) Caractérisation des champs électromagnétiques.....	15
1.4.3.1.3.1) Approches numériques.....	16
1.4.3.1.3.2) Approches expérimentales	17

1.4.3.2) ICNIRP (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection)	17
2) Évolution de la téléphonie mobile et impact des radiofréquences	20
2.1) Les réseaux de téléphonie mobile	20
2.1.1) Réseau de première génération (1G)	20
2.1.2) Réseau de deuxième génération (2G).....	20
2.1.3) Réseau de troisième génération (3G)	21
2.1.4) Réseau de quatrième génération (4G)	21
2.1.5) Réseau de cinquième génération (5G)	21
3) Intolérance idiopathique environnementale aux champs électromagnétiques (IEI-EMF) / Électrohypersensibilité (EHS)	24
3.1) Définition	24
3.2) Prévalence.....	25
3.3) Sémiologie	26
3.3.1) Symptômes multiples.....	26
3.3.2) Sources d'exposition problématique diversifiées	32
3.4) Études de provocation	33
3.4.1) Perception des champs électromagnétiques (CEM)	33
3.4.2) Symptômes associés à l'EHS.....	34
3.4.3) Évaluation des effets sur les fonctions biologiques	37
3.5) Profil psychologique/psychiatrique des individus EHS	39
3.6) Incertitudes sur la causalité.....	40
3.6.1) Effet nocebo	41
3.6.1.1) Généralités.....	41
3.6.2) Importance du contexte sociétal	42
4) Modèles animaux de la dépression	43
4.1) Contexte des modèles <i>in vivo</i> de dépression.....	44
4.2) Modèles couramment utilisés	44
4.2.1) Modèles de stress induit.....	44
4.2.1.1) Stress précoce.....	45
4.2.1.2) Stress chez l'adulte.....	45
4.2.2) Modèles génétiques de dépression.....	46
4.2.3) Modèle de la lignée Flinders Sensitive Line	46
4.2.3.1) Validité apparente (isomorphisme).....	46
4.2.3.2) Validité de construction (homologie).....	47
4.2.3.3) Validité prédictive	48

5) Matériels et méthodes	49
5.1) Les animaux et respect du bien-être animal	49
5.2) Habituation des animaux	53
5.3) Test de nage forcée pour évaluer la dépression	53
5.3.1) Principe de la tâche.....	53
5.3.2) Dispositif	53
5.3.3) Protocole.....	53
5.4) Chirurgie : Laparotomie pour implantation intra-abdominale d'un transpondeur de mesure de température	54
5.4.1) Anesthésie de l'animal.....	54
5.4.2) Prise en charge de la douleur.....	54
5.4.3) Implantation du transpondeur.....	54
5.4.4) Suivi post-chirurgical.....	55
5.5) Température cutanée.....	55
5.6) Actographie.....	55
5.7) Exposition aux radiofréquences	56
5.7.1) Généralités sur le design expérimental.....	56
5.7.2) Exposition	58
5.7.2.1) Caractéristiques de la chambre	58
5.7.2.2) Exposition dans la chambre	59
5.8) Labyrinthe en croix surélevé pour mesurer l'anxiété et l'activité.....	60
5.8.1) Principe de la tâche.....	60
5.8.2) Dispositif	60
5.8.3) Protocole.....	60
5.9) Champ ouvert pour mesurer l'activité et l'anxiété.....	62
5.9.1) Principe de la tâche.....	62
5.9.2) Dispositif	62
5.9.3) Protocole.....	62
5.10) Mesure du seuil de douleur.....	64
5.10.1) Seuil de douleur thermique.....	64
5.10.2) Seuil de douleur mécanique	64
5.11) Test du double-H pour la mémoire spatiale de travail	66
5.11.1) Principe de la tâche	66
5.11.2) Dispositif	66
5.11.3) Protocole.....	69
5.11.3.1) Phase d'entraînement (avant exposition)	69

5.11.3.2) Test de mémoire de travail pendant l'exposition.....	69
5.12) Test de la piscine de Morris pour la mémoire spatiale à long termes	70
5.12.1) Principe	70
5.12.2) Dispositif	70
5.12.3) Protocole.....	70
5.12.3.1) Habituation.....	70
5.12.3.2) Acquisition.....	71
5.12.3.3) Test de rappel et extinction du souvenir	71
5.13) Mise à mort des rats.....	73
5.14) Statistiques	73
6) Résultats.....	74
6.1) Impact de l'exposition chronique au signal 5G-900 MHz	74
6.1.1) Phénotypage des animaux	74
6.1.1.1) Immobilité cumulée	74
6.1.1.2) Immobilité totale	75
6.1.2) Suivi pondéral des animaux.....	77
6.1.2.1) Evolution des poids semaine par semaine.....	77
6.1.2.2) Poids semaine 2 vs semaine 13.....	80
6.1.3) Mémoire de travail dans le double-H.....	81
6.1.3.1) Latence	81
6.1.3.2) Distance.....	82
6.1.3.3) Vitesse	83
6.1.4) Activité locomotrice dans le champ ouvert et le labyrinthe en croix surélevé	86
6.1.4.1) Distance parcourue dans le champ ouvert.....	86
6.1.4.2) Nombre de passages totaux (bras ouvert et fermés) dans le labyrinthe en croix surélevé	87
6.1.5) Évaluation du niveau d'anxiété des animaux.....	89
6.1.5.1) Champ ouvert : temps passé à la périphérie	89
6.1.5.2) Labyrinthe en croix surélevé : temps dans les bras fermés	90
6.1.5.3) Labyrinthe en croix surélevé : temps dans les bras ouverts	91
6.1.5.4) Labyrinthe en croix surélevé : temps au centre.....	91
6.1.5.5) Labyrinthe en croix surélevé : Nombre de passages dans les bras fermés ...	93
6.1.5.6) Labyrinthe en croix surélevé : Nombre de passage dans les bras ouverts ...	93
6.1.6) Perception du seuil de douleur.....	94
6.1.6.1) Test de la plaque chaude : latence de retrait.....	94
6.1.6.2) Pince calibrée	95

6.1.6.2.1) Corrélation entre le poids et la douleur mécanique.....	96
6.1.6.2.1) Score corrigé par le poids.....	96
6.1.7) Piscine de Morris.....	99
6.1.7.1) Acquisition	99
6.1.7.1.1) Distance	99
6.1.7.1.2) Vitesse	100
6.1.7.1.3) Thigmotaxie	101
6.1.7.2) Rappel.....	104
6.1.7.2.1) Temps dans le quadrant cible.....	104
6.1.7.3) Extinction	106
6.1.7.3.1) Temps dans le quadrant cible.....	106
6.1.7.3.2) Thigmotaxie	106
6.1.7.3.3) entrée dans la zone de plateforme	107
6.1.7.3.4) entrées dans la zone annulus	108
6.1.8) Température cutanée.....	110
6.2) Impact de l'exposition chronique au signal 5G-26 GHz.....	112
6.2.1) Phénotypage des animaux	112
6.2.1.1) Immobilité cumulée	112
6.2.1.2) Immobilité totale	113
6.2.2) Suivi pondéral des animaux.....	114
6.2.2.1) Evolution des poids semaine par semaine.....	114
6.2.2.2) Poids semaine 2 vs semaine 13	116
6.2.3) Mémoire de travail dans le double-H.....	117
6.2.3.1) Latence	117
6.2.3.2) Distance	118
6.2.3.3) Vitesse	119
6.2.4) Activité locomotrice dans le champ ouvert et le labyrinthe en croix surélevé.....	122
6.2.4.1) Distance parcourue dans le champ ouvert.....	122
6.2.4.2) Nombre de passages dans le labyrinthe en croix surélevé.....	122
6.2.5) Évaluation du niveau d'anxiété des animaux.....	124
6.2.5.1) Champ ouvert : temps passé à la périphérie	124
6.2.5.2) Labyrinthe en croix surélevé : temps dans les bras fermés	127
6.2.5.3) Labyrinthe en croix surélevé : temps dans les bras ouverts	128
6.2.5.4) Labyrinthe en croix surélevé : temps dans au centre.....	129
6.2.5.5) Labyrinthe en croix surélevé : Nombre de passages dans les bras fermés ..	131
6.2.5.6) Labyrinthe en croix surélevé : Nombre de passages dans les bras ouverts ..	131

6.2.6) Perception du seuil de douleur.....	133
6.2.6.1) Test de la plaque chaude : latence de retrait.....	133
6.2.6.2) Pince calibrée	134
6.2.6.2.1) Corrélation entre le poids et la douleur mécanique.....	135
6.2.6.2.2) Score corrigé par le poids.....	135
6.2.7) Piscine de Morris	138
6.2.7.1) Acquisition	138
6.2.7.1.1) Distance	138
6.2.7.1.2) Vitesse	138
6.2.7.1.3) Thigmotaxie	139
6.2.7.2)Rappel.....	142
6.2.7.2.1)Temps dans le quadrant cible.....	142
6.2.7.3) Extinction	144
6.2.7.3.1) Temps dans le quadrant cible.....	144
6.2.7.3.2) Thigmotaxie	145
6.2.7.3.3) entrees dans la zone de plateforme	145
6.2.7.3.4) entrees dans la zone annulus	146
6.2.8) Température cutanée.....	149
7) DISCUSSION.....	151
7.1) Impact du facteur génotype sur le comportement des animaux	154
7.2) Impact du facteur sexe sur le comportement des animaux	156
7.3) Impact des radiofréquences sur le comportement des animaux.....	157
7.3.1) La mémoire.....	157
7.3.1.1) Effet de l'exposition aux RF sur la mémoire de travail	157
7.3.1.2) Effet de l'exposition aux RF sur la mémoire spatiale à long terme	157
7.3.1.2.1) Phase d'acquisition.....	158
7.3.1.2.2) Phase de rappel.....	158
7.3.1.2.3) Phase d'extinction.....	158
7.3.2) L'activité locomotrice et l'anxiété	162
7.3.2.1) Activité locomotrice	162
7.3.2.2) Activité locomotrice	163
7.3.3) Le seuil nociceptif	165
8) Conclusion	167
8.1) Limite incompressible de l'étude : manque de temps	168
8.2) Limite technique : Effet des RF sur la température corporelle des animaux.....	168

8.3) Considération éthique du projet.....	169
9) Perspectives.....	171
9.1) Etude sur les nouveaux signaux de la 5G	171
9.2) Nouvelles pistes pour l'EHS.....	172
9.3) Les co-exposition comme facteur de vulnérabilité à l'EHS	172
BIBLIOGRAPHIE.....	174

Contexte et justification scientifique

Au cours des dernières décennies, l'utilisation des communications mobiles a largement augmenté, exposant la population mondiale à des champs électromagnétiques (CEM) artificiels en hausse. Cette exposition soulève des questions sur d'éventuels impacts biologiques et sanitaires. Malgré une abondante littérature humaine et animale accumulée sur les 30 dernières années, des incertitudes persistent quant aux effets non thermiques des CEM, en particulier dans la gamme des radiofréquences (RF). Face aux préoccupations sanitaires contemporaines relatives aux technologies modernes, certaines personnes se disent hypersensibles aux CEM hypersensibilité électromagnétique, (EHS), attribuant leur inconfort à leur présence. Ce trouble médical reste peu exploré. Notre projet vise à mieux comprendre les effets des CEM sur le cerveau aux niveaux comportemental, physiologique et cellulaire, en utilisant les signaux RF 5G en cours de déploiement en France et dans le monde. L'impact biologique et sanitaire de ces signaux a encore été peu investigué, et leurs effets potentiels sur les fonctions cognitives et affectives restent inconnus. En utilisant un modèle animal de dépression, nous souhaitons explorer les questions autour de l'EHS et des facteurs de vulnérabilité susceptibles de contribuer à l'étiologie et à la physiopathologie de ce syndrome encore médicalement inexpliqué. Notre projet porte sur les effets potentiels des signaux RF 5G sur les fonctions cognitives et affectives chez les rongeurs. Il inclut une comparaison entre des signaux RF de fréquence basse (900 MHz), qui pénètrent dans le tissu cérébral, et des signaux de haute fréquence (26 GHz), qui n'y pénètrent pas ou très peu, afin d'étudier leur impact sur l'anxiété, la dépression, la cognition et la sensibilité à la douleur. En utilisant un modèle de dépression chez le rat, cette étude propose d'analyser les effets d'une exposition chronique à deux signaux de radiofréquence (RF) de la technologie 5G sur : i) la symptomatologie dépressive (motivation, dépression, anxiété, douleur) et ii) la cognition (mémoire à court et à long terme, flexibilité cognitive). Le projet cherche à déterminer : **1-** si les sujets dépressifs perçoivent leur environnement RF différemment par rapport aux individus en bonne santé, et comment cela pourrait se traduire en termes de comportement. En d'autres termes, les animaux qui seront exposés aux radiofréquences présenteront-ils des différences notables par rapport à des animaux Sham (pas de RF pendant la présence dans la chambre réverbérante) et des animaux qui ne seront pas entrés dans la chambre réverbérante ? **2-** S'il existe un lien de causalité entre l'exposition aux RF et l'apparition de symptômes que ce soit chez les sujets sains ou dépressifs et **3-** Nous essayerons de déterminer s'il existe des différences liées au sexe dans l'apparition de troubles comportementaux en lien avec l'exposition aux RF et avec le génotype (dépressif vs non dépressif). En effet, l'EHS semble affecter plutôt les femmes, ces dernières sont aussi plus susceptibles de souffrir de dépression (rapport 2 :1).

Avant-propos

Historique de la téléphonie mobile

Le développement des technologies de communication a toujours représenté un enjeu stratégique majeur pour améliorer la vie de la société. Cette quête d'innovation perpétuelle a permis de révolutionner des domaines comme les stratégies militaires, la politique ou l'économie, trois piliers historiques essentiels au développement social.

À l'aube du XVIIe siècle, Robert Hooke sema les premières graines de cette révolution en inventant le téléphone à ficelle. Cette première tentative, que l'on qualifierait d'archaïque aujourd'hui, permettait de diffuser du son, mais pas sur de grandes distances. En 1790, Claude Chappe mit en place un système de communication longue distance, permettant aux armées de coordonner rapidement leurs mouvements sur de vastes territoires. Ce système, appelé sémaphore, consistait en un mât surmonté d'un bras principal (le régulateur) et de deux bras articulés (les bras indicateurs), capables de générer un code. Les sémaphores étaient disposés en réseau sur des tours espacées d'une dizaine de kilomètres, et dans chaque tour, un individu équipé d'une longue-vue reproduisait le message de la tour précédente pour diffuser l'information. Ce système permettait de transmettre des messages bien plus rapidement que les messagers à cheval.

Le XIXe siècle vit l'émergence de la télégraphie électrique grâce à Samuel Morse et son collaborateur Alfred Vail, dont le code éponyme facilita non seulement la communication militaire, mais aussi les transactions économiques internationales. Ce code, facilement reproductible sous diverses formes, trouva notamment son usage dans le domaine maritime, où les marins émettaient des signaux lumineux, un signal long correspondant à un trait, et un signal court à un point. Plus anecdotiquement, un soldat américain, Jeremiah Andrew Denton, réussit pendant la guerre du Vietnam à transmettre un message en clignant des yeux lors d'une vidéo de propagande. Cette innovation accéléra les échanges d'informations et transforma le commerce mondial, les banques et les marchés boursiers.

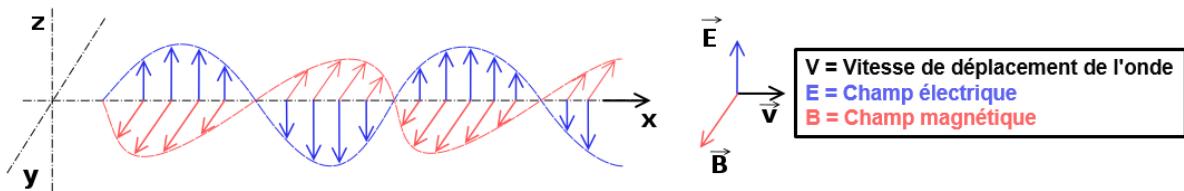
L'invention du téléphone par Graham Bell dans les années 1870, ainsi que les découvertes d'Heinrich Hertz sur les ondes électromagnétiques, ouvrirent la voie à la communication sans fil sur de très longues distances. Ce bond technologique favorisa l'interconnexion sociale et culturelle, réduisant la distance physique entre les populations. Dans le domaine politique et diplomatique, ces avancées permirent aux gouvernements de mieux gérer les crises et de coordonner leurs actions à l'échelle internationale.

L'essor des réseaux sociaux a drastiquement modifié notre façon de sociabiliser en facilitant les interactions entre les individus d'un point de vue personnel ou plus professionnel. Au niveau de l'éducation, les TIC révolutionnent les méthodes d'enseignement et d'apprentissage en proposant des ressources éducatives en ligne, des cours ouverts à tous, des simulateurs ou des outils de collaboration. Les TIC ont également favorisé la mise en place de la télémédecine et, plus globalement, des outils médicaux connectés. Elles ont permis d'améliorer l'efficacité des soins, l'accès aux soins et le suivi des patients.

1) Radiofréquences, révolution pour la téléphonie

1.1) Généralités sur les champs électromagnétiques

En 1865, le physicien écossais James Maxwell décrit le champ électromagnétique comme « *l'influence que peut exercer un objet sur son environnement* ». Les champs électromagnétiques résultent de l'interaction entre un *champ électrique (E)* et un *champ magnétique (B)*. Ils correspondent à une forme de transport de l'énergie électrique dans l'espace. La propagation de ces deux champs, se fait de façon *ondulatoire perpendiculairement l'une de l'autre* (Figure 1).



Tout appareil *sous tension* produit un *champ électrique*. En revanche il faut le passage d'un *courant électrique* pour produire un *champ magnétique*. Par exemple une lampe branchée, produira un champ électrique, qu'elle soit allumée ou non. La lampe produira un champ magnétique uniquement lorsqu'elle sera allumée (Figure 2).

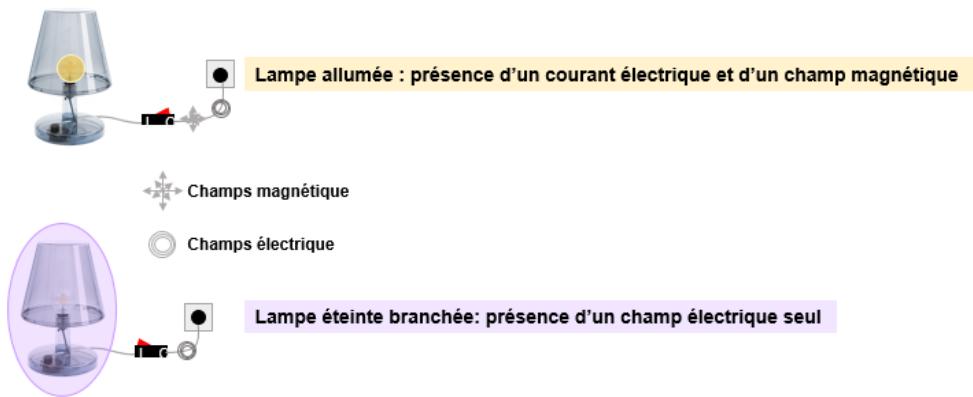


Figure 2 : Illustration du concept de champs électrique et de champ magnétique

1.1.1) Le champ électrique (E)

Le champ électrique est la première composante du champ électromagnétique ; il correspond à une force qui s'exerce sur une charge électrique (électron, atome). Plus la charge est élevée, plus le champ est fort. *A contrario*, plus on s'éloigne de la source émettrice du champ, plus celui-ci est faible. *L'intensité du champs électrique (E)* se caractérise par la *tension électrique exprimée en volt (V)* divisée par la *distance de la source exprimée en mètre (m)* (Figure 3). Ainsi l'intensité du champ électrique se traduit par la formule :

$$E=V/m$$

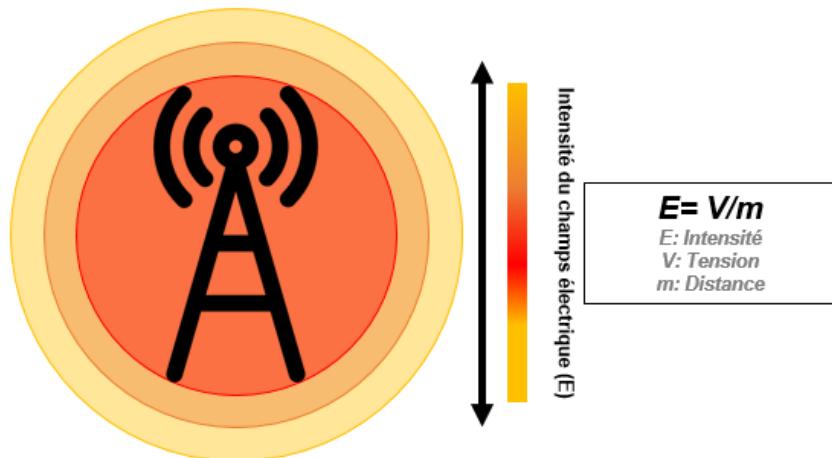


Figure 3 : Illustration scientifique de l'intensité du champ électrique

1.1.2) Le champ magnétique (B)

Le champ magnétique est défini par une *surface soumise à une force provenant d'une masse magnétique ou d'un courant électrique*. L'intensité d'un champ magnétique peut s'exprimer en *ampère par mètre (A/m)*, mais aujourd'hui, par souci d'uniformité, il est d'usage de l'exprimer en *Tesla (T)* ou *microtesla (μT)*. Dans l'air, $1(A/m) = 1,25\mu T$.

1.2) Caractéristiques de l'onde électromagnétique

Une *onde électromagnétique* est une *perturbation oscillatoire* qui se propage dans *la matière*. Afin de comprendre le comportement d'une onde électromagnétique, il est nécessaire d'appréhender le concept de *dualité onde-corpuscule*.

1.2.1) Propriétés ondulatoires

Une *onde électromagnétique* est caractérisée en premier lieu par les *propriétés oscillatoires des champs électrique et magnétique* dans le *temps et l'espace* (air, vide ou solide).

L'onde est caractérisée par :

- **Sa fréquence (f)**, c'est-à-dire le nombre d'oscillations effectuées en 1 seconde. Son unité est le hertz (Hz)
- **Sa longueur d'onde (λ)**, c'est-à-dire la distance parcourue entre deux oscillations. Son unité est le nanomètre (nm).
- **Sa vitesse de propagation (c)** qui correspond à la célérité ou la vitesse de la lumière. Elle est constante et égale à 3.10^8 m/s.

La longueur d'onde est inversement proportionnelle à la fréquence. C'est-à-dire que *plus la longueur d'onde est grande plus la fréquence est petite et vice versa*. Elle est déterminée par la formule :

$$\lambda = \frac{c}{f}$$

1.2.2) Propriétés corpusculaires

Un *champ électromagnétique* correspond à un *transport d'énergie*. Par conséquent, on peut le caractériser par *ses propriétés corpusculaires*. En effet, chaque *photon* émis par le champ se déplace une *vitesse constante*, la vitesse de la lumière, en transportant un *quantum d'énergie*. En considérant que la *fréquence* de l'onde électromagnétique est *constante*, on peut calculer l'énergie transportée par un photon avec la formule $E=hf$

E : *Energie d'un photon en joule (J) ou en électronvolt (eV) (1eV=1,602.10⁻¹⁹ J)*

h : *Constante de Planck (6,62.10⁻³⁴ J/s)*

f : *Fréquence en Hertz (Hz)*

Dans le paragraphe 1.2.1 on a montré que $\lambda = \frac{c}{f}$. donc $f = \frac{c}{\lambda}$ par conséquent si $E = hf$

$$\text{alors } E = \frac{hc}{\lambda} = \frac{1,24 \cdot 10^{-6}}{\lambda}$$

E : Energie d'un photon en joule (J) ou en électronvolt (eV) ($1\text{eV} = 1,602 \cdot 10^{-19} \text{ J}$)

h : Constante de Planck ($6,62 \cdot 10^{-34} \text{ J/s}$)

f : Fréquence en Hertz (Hz)

c : Vitesse de la lumière ($3 \cdot 10^8 \text{ m/s}$)

λ : Longueur d'onde (m)

1.3) Classification des ondes électromagnétiques

1.3.1) Origine des ondes électromagnétiques

Le défi de la compréhension de l'impact *des ondes électromagnétiques* est exacerbé par la présence de *multiples sources émettrices de ces champs électromagnétiques* dans notre *environnement*. On peut alors distinguer les champs électromagnétiques *d'origine naturelle* et les champs électromagnétiques *d'origine artificielle*. Quelles soient *d'origine naturelle ou artificielle*, la *dualité onde-corpuscule*, permet de *classer les ondes électromagnétiques* en fonction de leur *longueur d'onde*, mais aussi de leur *fréquence*.

1.3.1.1) Champs électromagnétiques d'origine naturelle

Les champs électromagnétiques d'origine *naturelle* sont *omniprésents dans l'environnement* et jouent un rôle crucial dans de nombreux phénomènes terrestres, géologique, atmosphérique ou biologiques. En effet les phénomènes géophysiques tels que le *champ magnétique terrestre* ou les *orages atmosphériques* produisent des champs électromagnétiques qui peuvent affecter le climat. A l'échelle du vivant, *les bactéries et les organismes vivants* génèrent ou réagissent à des champs électromagnétiques pour effectuer des processus essentiels comme la navigation dans l'espace, la communication cellulaire ou la perception.

1.3.1.2) Champs électromagnétiques d'origine artificielle

Les champs électromagnétiques d'origine *artificielle* sont le produit de *l'activité humaine* et sont fortement implantés dans notre *société moderne*. Ils sont générés par un *panel d'équipements technologiques* tels que les appareils domestiques, le chauffage par induction, la communication sans fil, l'imagerie médicale ou une multitude d'autres applications.

L'ensemble de ces outils a radicalement changé notre mode de vie, en modifiant nos interactions et en permettant une *connectivité mondiale*. Toutefois, le développement massif la des *champs électromagnétiques d'origine artificielle* soulève des interrogations concernant *les effets potentiels sur la santé humaine* et sur l'environnement. La complexité de la compréhension des champs électromagnétiques réside d'une part dans la multitude de sources émettrices et d'autre part dans la spécificité des ondes émises (fréquence, longueur d'onde, puissance, distance...). Afin de saisir au mieux l'impact potentiel des champs électromagnétiques sur la santé et l'environnement, il est nécessaire d'adopter des approches multidisciplinaires, de classer les ondes électromagnétiques dans le spectre électromagnétique et potentiellement d'avoir conscience que ces ondes coexistent dans notre environnement.

1.3.2) Le spectre électromagnétique

Les différentes sources d'ondes électromagnétiques, qu'elles soient naturelles ou artificielles, peuvent être classées dans le spectre électromagnétique. Ce spectre décrit l'ensemble des ondes électromagnétiques en les classant en fonction de leur fréquence en Hertz (Hz) et de leur longueur d'onde (nm). A l'intérieur du spectre électromagnétique, on peut distinguer les rayonnements ionisants et les rayonnements non ionisants (Tableau 1 et Figure 4). Il est possible de catégoriser les ondes en fonction de leur source d'émission. Cette délimitation n'est toutefois pas très claire puisque plusieurs sources d'émission peuvent couvrir des domaines de fréquence qui se recouvrent.

Les ondes radio : leurs longueurs d'onde vont de quelques kilomètres à 0,3m. Leur plage de fréquence s'étend de quelques Hz jusqu'à 10^9 Hz. L'énergie des photons va de pratiquement 0 à 10^{-5} eV. Ce type d'onde est produit par des dispositif électroniques notamment des circuits oscillants. Elles sont utilisées pour les transmissions radio ou la télévision.

Les micro-ondes ou d'Ultra Hautes fréquences (désignées par le sigle UHF) : Les longueurs d'onde vont de 0.3m à 10^{-3} m et leur plage de fréquence s'étend de 10^9 Hz à 3.10^{11} Hz. L'énergie des photons va de 10^{-5} eV à 10^{-3} eV. Ces ondes sont produites par des dispositifs électroniques. Ces ondes sont utilisées par les radars ou d'autres systèmes de communication. On les retrouve aussi dans les téléphones cellulaires ou les fours à micro-ondes.

Le spectre infrarouge : il recouvre le les longueurs d'onde de 10^{-3} m à $7,8.10^{-7}$ m et leur plage de fréquence s'étend de 3.10^{11} Hz à 4.10^{14} Hz. L'énergie délivrée par les photons va de 10^{-3} eV à environ 1,6eV. Ces ondes sont produites par les molécules et les corps chauds et sont largement utilisées dans des domaines comme l'industrie l'astronomie ou la médecine.

Le spectre visible ou la lumière : il s'agit d'une bande particulière qui est composée par des longueurs d'ondes auxquelles notre rétine est sensible. Ce spectre s'étend de $7,8 \cdot 10^{-7}$ m à $3,8 \cdot 10^{-7}$ m et la plage de fréquence s'étend de $4 \cdot 10^{14}$ Hz à $8 \cdot 10^{14}$ Hz. L'énergie délivrée par les photons s'étend de 1,6 eV à 3,2 eV. La lumière est générée par des atomes ou des molécules qui appliquent un réajustement interne de leurs électrons.

Les rayons ultra-violets : Ils recouvrent les longueurs d'ondes de $3,8 \cdot 10^{-7}$ m à $6 \cdot 10^{-10}$ m et leur domaine de fréquence s'étend de $8 \cdot 10^{14}$ Hz à $3 \cdot 10^{17}$ Hz. L'énergie délivrée par les photons va de 3eV à $2 \cdot 10^3$ eV. Ces ondes sont produites par des atomes et des molécules dans des décharges électriques. Le soleil est une source très intense de rayonnement ultra-violet.

Les rayons X : Cette partie du spectre électromagnétique s'étend de 10^{-9} m à $6 \cdot 10^{-12}$ m en longueur d'onde et leur domaine de fréquence s'étend de $3 \cdot 10^{17}$ Hz à $5 \cdot 10^{19}$ Hz. L'énergie délivrée par les photons va de $1,2 \cdot 10^3$ eV à $2,4 \cdot 10^5$ eV. Les rayons X sont produits par les électrons les plus fortement liés aux couches externes des atomes ou ils peuvent être produit par la méthode de « bremsstrahlung ».

Pour cette méthode, un faisceau d'électrons est accéléré par un potentiel de plusieurs milliers de volts jusqu'à percuter une cible métallique (anticathode). Les rayons X sont très utilisés dans l'imagerie médicale car l'absorption plus élevée des os par rapport aux autres tissus crée un contraste important et donc une photographie précise. Cependant ces ondes peuvent créer des dommages sur le vivant et présentent des propriétés thermiques connues valorisées lors du traitement des cancers par exemple.

Les rayons gamma : Ces ondes sont d'origine nucléaire. Elle recouvre entre autres la limite supérieure des rayons X et s'étendent de 10^{-10} m à 10^{-14} m en recouvrant un domaine de fréquence de $3 \cdot 10^{18}$ Hz à $3 \cdot 10^{22}$ Hz. L'énergie délivrée par les photons va de 10^4 eV à 10^7 eV ; ces rayons sont produits par des substances radioactives et sont produits dans les réacteurs nucléaires. Leur absorption par les organismes vivant peut produire des effets sérieux et leur manipulation nécessite un dispositif de protection spécifique.

Longueur d'onde (mètre)	Fréquence (Hertz)	Catégorie d'onde électromagnétique
< 10 picomètres (ie 1 000 milliards de fois plus petit qu'un mètre)	30×10^{18} Hz	Les rayons gamma, produits par des transitions nucléaires
10 picomètres – 10 nanomètres (ie 1 000 millions de fois plus petit qu'un mètre)	30×10^{18} – 30×10^{15} Hz	Les rayons X, qui permettent de faire des radiographies du corps humain
10 nanomètres – 400 nanomètres	30×10^{15} – 750×10^{12} Hz	Les rayons ultra-violet (UV), qui proviennent majoritairement du Soleil et sont responsables par exemple du bronzage ou des coups de soleil.
400 – 800 nanomètres	750×10^{12} – 375×10^{12} Hz	La lumière visible avec toutes les couleurs de l'arc-en-ciel.
800 nanomètres – 0,1 millimètre	375×10^{12} – 3×10^{12} Hz	Les rayons infrarouges, qui captent la chaleur des objets, de l'environnement.
1 millimètre – 30 kilomètres	300×10^9 Hz – 10 Hz	Les ondes radio, responsables des moyens de télécommunications qu'on connaît aujourd'hui : les radars et satellites, le réseau Wi-Fi, le téléphone portable, la télévision hertzienne et la radio.

Tableau 1 : Catégorisation des ondes électromagnétiques en fonction de leur capacité (en orange) ou non (en blanc) à ioniser la matière

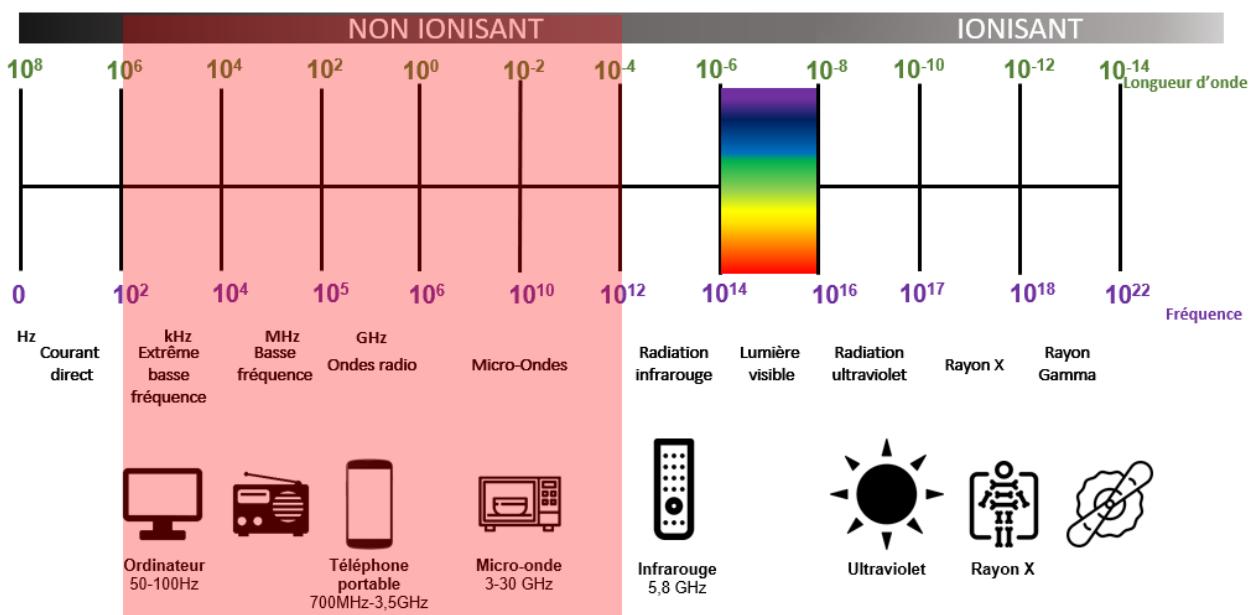


Figure 4 : Illustration scientifique du spectre électromagnétique inspiré du rapport ANSES 2013.

1.3.2.1) Rayonnements ionisants

Les *rayonnements ionisants* couvrent une vaste partie du spectre électromagnétique, car ils comprennent à la fois les *rayonnements électromagnétiques* et les *particules chargées*, capables de libérer un électron, des ions ou un atome. Les *rayonnements ionisants* possèdent l'énergie nécessaire pour *ioniser la matière*, ce qui les rends *dangereux* pour l'environnement et la *santé humaine*.

1.3.2.1.1) RAYONNEMENTS IONISANTS D'ORIGINE NATURELLE

Parmi les sources de rayonnement ionisant d'origine naturelle on peut retrouver une partie des rayonnements UV émis par le soleil, de même que les rayons gamma émis par des noyaux atomiques instables lors du processus de désintégration radioactive (Figure 4).

1.3.2.1.2) RAYONNEMENTS IONISANTS D'ORIGINE ARTIFICIELLE

Les rayonnements ionisants d'origine artificielle résultent de l'activité humaine. Parmi les sources qui émettent des rayonnements ionisants d'origine artificielle on retrouve les dispositifs de radiographie médicale, les traitements de cancer par radiothérapie, ou les appareils émetteurs de radioactivité dans l'industrie ou les centrales nucléaires. *Si les rayonnements ionisants recouvrent une partie non négligeable du spectre électromagnétique, leurs effets sur l'environnement et la santé sont plutôt bien connus.*

1.3.2.2) Rayonnements non ionisants

Les sources d'inquiétudes de la population vis-à-vis des effets potentiels des ondes électromagnétiques résident davantage dans les rayonnements non ionisants. En effet la population générale est davantage exposée à des sources de rayonnements non ionisants. Contrairement aux rayonnements ionisants qui ont suffisamment d'énergie pour ioniser les atomes et les molécules, les rayonnements non ionisants n'ont pas cette capacité.

Les rayonnements non ionisants incluent les ondes de basses fréquences (ex : lignes à haute tension, écrans de terminaux), les ondes intermédiaires (radio AM), les hautes fréquences (téléphone, TV, four micro-ondes), les infrarouges et la lumière visible + partie basse des UV. (Tableau 1 et Figure 4). Ce type de rayonnement ne présentent pas les mêmes risques pour la santé humaine que les rayonnements ionisants (Figure 4).

Si les effets thermiques sont très établis pour ce type de rayonnement, les effets non thermiques de ces derniers font l'objet d'études depuis maintenant plus de 30 ans.

1.3.2.2.1) RAYONNEMENTS NON IONISANTS D'ORIGINE NATURELLE

Les rayonnements non ionisant d'origine naturelle sont présents dans l'environnement sans que l'activité humaine ne les ait générés. Parmi les rayonnements non ionisant d'origine naturelle, on retrouve le champ thermique terrestre qui réfère à la distribution et aux variations de température sur la surface de la Terre, une partie des rayonnements solaire ou le champ magnétique terrestre.

1.3.2.2.2) RAYONNEMENTS NON IONISANTS D'ORIGINE ARTIFICIELLE (TECHNOLOGIES DE L'INFORMATION ET DE LA COMMUNICATION ; TIC)

Les *rayonnements non ionisants d'origine artificielle* sont générés par l'*activité humaine* et font partie intégrante de notre *environnement général*. Les *technologies de l'Information et de la Communication* sont l'une des principales sources d'*émission de rayonnement non ionisants d'origine artificielle*. Les TIC ont modifié notre manière d'appréhender le monde en révolutionnant notre façon de communiquer, d'apprendre ou de travailler. Ces technologies englobent un éventail d'outils et de systèmes en allant des ordinateurs personnels aux réseaux mondiaux de communication en passant par les appareils mobiles ou les médias numériques. On a vu lors de l'avant-propos que l'un des facteurs limitant de l'information était la distance, la dématérialisation de l'Internet a permis de rendre ces distances insignifiantes et donc de permettre une diffusion facile de l'information.

1.4) Interaction des radiofréquences avec les tissus biologiques et législation

L'exposition massive aux TIC soulève des questions de santé publique légitime, et ce depuis maintenant une quarantaine d'années. Les rapports de l'Afsset en 2009 (Afsset, 2009a,b) et de l'Anses en 2013 (ANSES, 2013) détaillent l'évaluation de l'exposition aux radiofréquences via le DAS (débit d'absorption spécifique), influencé par deux propriétés des tissus : la permittivité, qui affecte l'absorption des ondes, et la conductivité électrique, toutes deux dépendant de la fréquence et de la composition des tissus (Figure 5).

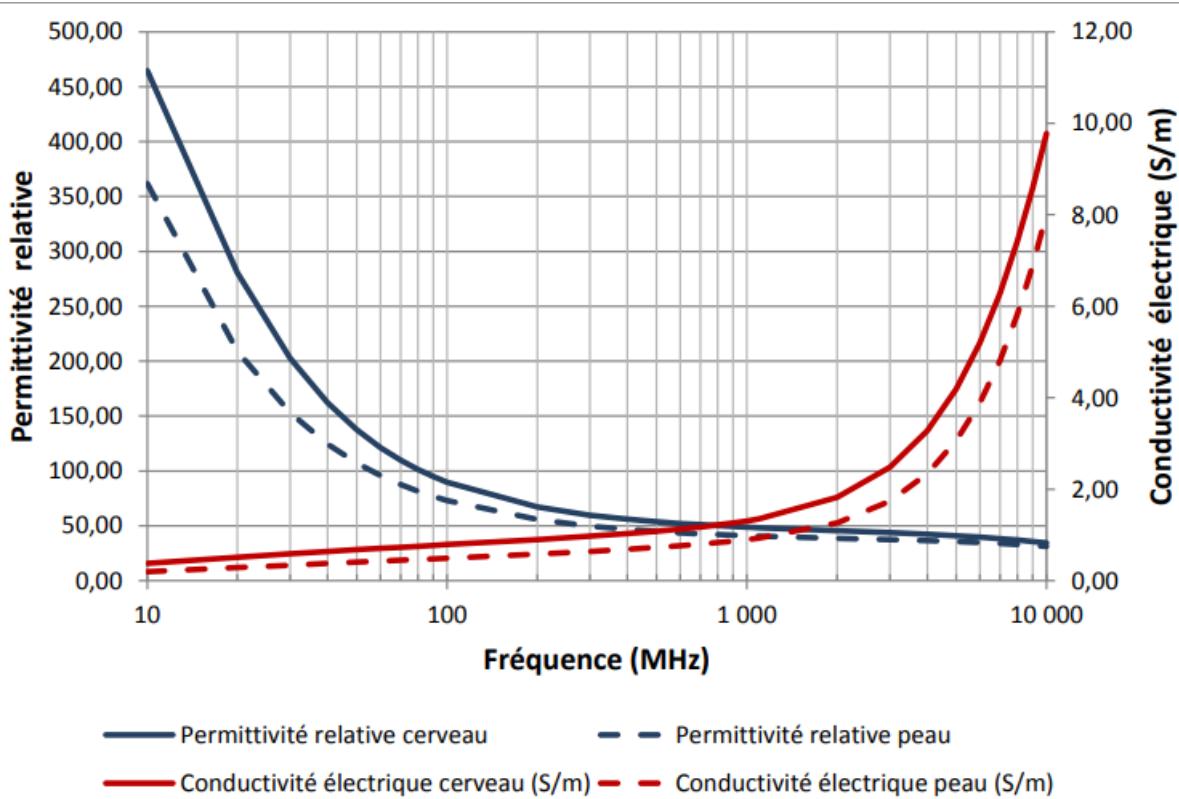


Figure 5 : Propriétés diélectriques des tissus de la peau et du cerveau en fonction de la fréquence d'après le rapport Afssat 2009

Les travaux de Gabriel fournissent des données de référence sur les propriétés diélectriques des tissus humains et animaux, avec des mesures effectuées sur des échantillons post-mortem (Gabriel et al., 1996; Gabriel, 2005). La fondation suisse IT'IS a compilé une base de données en ligne de ces propriétés par fréquence.

Des études, notamment celles de Peyman et al, montrent que la permittivité relative diminue avec l'âge, particulièrement pour le cerveau, les os et la peau, cette réduction étant liée à la diminution de la teneur en eau dans les tissus (Peyman et al., 2001, 2009). Ces recherches ont été étendues à des modèles d'enfants et d'adultes, confirmant que les jeunes tissus présentent une permittivité et une conductivité plus élevées, ce qui impacte la manière dont les radiofréquences sont absorbées en fonction de l'âge.

Ibrani et al. ont élaboré un modèle mathématique pour évaluer les propriétés électromagnétiques de différents tissus (peau, muscle, cerveau) à différents âges d'enfants, en se basant sur leur courbe de croissance (poids et taille) et sur les données de propriétés électriques des adultes recueillies par Gabriel en 1996. Les auteurs ont modélisé le corps humain en le considérant comme composé d'eau et de tissus spécifiques propres à chaque organe (Ibrani et al., 2011).

Bien que la composition des organes (concentration et nature des protéines, etc.) change avec le temps, ils ont supposé que les tissus spécifiques des organes restent constants avec l'âge, seule la teneur en eau de chaque organe évoluant au fil des années (Figure 6).

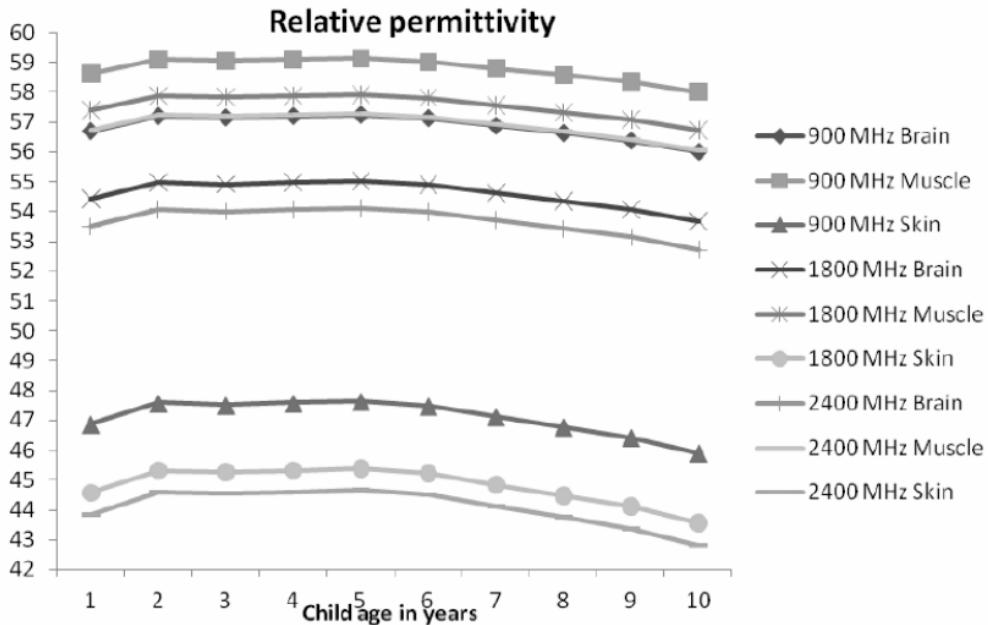


Figure 6 : Permittivité relative des tissus en fonction de l'âge de l'enfant et de la fréquence d'émission (Ibrani et al., 2011)

1.4.1) Effets thermiques

Les effets thermiques des radiofréquences sont générés principalement lorsque les ondes sont absorbées par les tissus et converties en chaleur, en particulier dans la gamme de fréquences entre 100 kHz et 10 GHz. Dans ce domaine, les radiofréquences entraînent le déplacement des molécules d'eau dans les tissus, ce qui provoque des frottements intermoléculaires et une élévation de température. Ce processus de production de chaleur dans les tissus est mesuré par le DAS (Débit d'Absorption Spécifique), qui indique l'énergie thermique absorbée par kilogramme de tissu. L'échauffement des tissus varie avec la fréquence des radiofréquences, car les tissus biologiques possèdent des mécanismes de relaxation thermique (alpha, bêta et gamma), chacun étant sensible à des fréquences spécifiques. Par exemple, la relaxation gamma, liée aux molécules d'eau, répond aux fréquences entre 1 GHz et 100 GHz et est optimisée autour de 25 GHz, ce qui est exploité dans des technologies comme les micro-ondes. Dans des conditions de DAS modérées (environ 4 W/kg), le corps est capable de réguler la température grâce à la circulation sanguine qui aide à dissiper la chaleur. Au-dessus de cette limite, cependant, l'échauffement peut dépasser la capacité de thermorégulation du corps, entraînant des effets biologiques potentiellement nocifs.

1.4.2) Effets non thermiques

Les effets non thermiques des RF, également appelés athermiques ou iso-thermiques, décrivent les effets qui ne sont pas associés à une élévation significative de la température locale du tissu. Par conséquent les effets observés ne sont pas associés directement à l'échauffement du tissu, mais plutôt à des interactions biologiques qui surviennent lorsque la régulation thermique de l'organisme maintient la température normale (Gabriel, 2005). Ces effets peuvent être divers et variés, et inclure des modifications cellulaires ou moléculaires, comme des altérations des membranes cellulaires ou des perturbations des signaux électriques dans les cellules nerveuses, sans que la température des tissus augmente significativement. Ces effets peuvent également affecter des processus biologiques comme la communication cellulaire ou l'expression génique, ce qui reste un sujet de recherche actif, bien que les mécanismes exacts soient encore mal compris.

1.4.3) Cadre normatif et dosimétrie

L'exposition aux RF constitue une source de questionnement importante pour la population générale. Si les effets thermiques sont bien connus, les effets non thermiques de l'exposition aux TIC ne font pas consensus, encore aujourd'hui. Ils font d'ailleurs l'objet de quasiment toutes les études cliniques et expérimentales en laboratoire. Dans ce contexte, la fixation d'un cadre normatif clair constitue un enjeu crucial tant sur le plan de la santé publique, l'innovation technologique et la régulation des industries.

1.4.3.1) La dosimétrie

Contrairement à ce qui peut être observé avec les agents chimiques, il demeure difficile de quantifier le niveau d'exposition aux radiofréquences environnementales et locales. La dosimétrie est un concept qui a été créé afin de pouvoir objectiver la quantité d'énergie absorbé par un système biologique lorsque ce dernier est exposé à une source de radiofréquence. Pour appréhender au mieux le concept de dosimétrie, il est nécessaire de faire la distinction entre les expositions en champ proche et celles en champ lointain. Les expositions en champ proche et champ lointain se réfèrent à la manière dont les ondes électromagnétiques se propagent à partir d'une source d'émission, comme une antenne ou un téléphone portable. Lorsque les ondes sont émises par une antenne, elles ne diffusent pas de façon homogène dans l'espace.

1.4.3.1.1) LE CHAMP PROCHE

Il s'agit d'une zone située à proximité immédiate de la source d'émission, où les ondes électromagnétiques n'ont pas encore une forme stable et homogène, par conséquent la valeur de la densité de puissance à laquelle est soumise l'être vivant reste difficile à déterminer. Dans cette zone le Débit d'Absorption Spécifique est la mesure privilégiée. Le DAS est exprimé en watts par kilogramme (W/kg) et reflète la manière dont les ondes RF interagissent avec le corps humain, en particulier les tissus mous comme le cerveau. Il s'agit d'une mesure importante pour évaluer la sécurité des dispositifs émetteurs de radiofréquences, car une exposition excessive pourrait potentiellement entraîner un échauffement des tissus et conduire à des effets biologiques indésirables.

Dans le cadre de l'étude du débit d'absorption spécifique (DAS) et des interactions des champs électromagnétiques avec les tissus biologiques, deux principales approches sont utilisées : les approches numériques et les approches expérimentales.

1.4.3.1.2) LE CHAMP LOINTAIN

Le champ lointain défini comme la zone située à une distance plus grande de la source d'émission, les ondes sont plus uniformes et moins intenses, ce qui réduit l'absorption d'énergie par les tissus biologiques. Le champ électromagnétique est homogène, ainsi le champ électrique qui se propage dans l'air permet d'évaluer la densité de puissance absorbée.

1.4.3.1.3) CARACTERISATION DES CHAMPS ELECTROMAGNETIQUES

La caractérisation des champs électromagnétiques et des expositions aux RF nécessite une expertise approfondie en métrologie et physique. Il est essentiel de maîtriser les spécificités des instruments de mesure (fréquence, sensibilité, étalonnage) et les conditions de mesure (bande de fréquence, durée, paramètres de filtrage) pour garantir des résultats fiables.

La norme IEC 62209-2 de 2010 fixe les protocoles de mesure des expositions aux champs électromagnétiques générés par des équipements de proximité (comme les téléphones et dispositifs Bluetooth). Les mesures environnementales réalisées par l'Agence nationale des fréquences (ANFR) permettent de repérer les niveaux d'exposition maximale, mais ne fournissent pas de cartographie complète et spatio-temporelle, en raison de la configuration complexe des zones urbaines (obstacles, bâtiments) et du grand nombre d'émetteurs aux caractéristiques variées (puissance, fréquence, modes d'émission). Avec des technologies de plus en plus avancées (2G, 3G, 4G, LTE) et une diversité croissante des formes de signaux (FDMA, TDMA, CDMA, UWB), les mesures traditionnelles deviennent insuffisantes. Une évaluation précise de l'exposition nécessite donc de combiner des simulations numériques avancées et des mesures *in situ* afin de prendre en compte la complexité des environnements modernes et les interactions entre les diverses sources de rayonnement. Chez les être vivant, la mesure du DAS est complexe car elle nécessite une sonde intrusive.

Par conséquent, le DAS n'est pas exprimé directement, mais il est estimé soit par une approche numérique, soit par une approche expérimentale.

1.4.3.1.3.1) APPROCHES NUMÉRIQUES

Les systèmes biologiques sont complexes car composés de tissus divers présentant des caractéristiques électromagnétiques qui leur sont propres telles que la permittivité (capacité de polarisation du matériau et donc capacité de transformer l'énergie électromagnétique en énergie de frottement et donc thermique) et la conductivité (facteur de proportionnalité entre la densité du courant qui traverse la matière et le champ électrique qui a mis en mouvement les charges électriques (ANSES 2013). Généralement, les approches numériques sont réalisées par l'imagerie à résonnance magnétique IRM (Simunić et al., 1996). Les approches numériques reposent sur la modélisation informatique pour simuler l'interaction entre les champs électromagnétiques et les tissus biologiques.

Ces simulations utilisent des méthodes telles que la méthode des différences finies dans le domaine temporel (FDTD) ou la méthode des éléments finis (FEM), qui permettent de résoudre les équations de Maxwell pour des environnements complexes. Grâce à ces simulations, il est possible de visualiser et de prédire la distribution des champs électromagnétiques à l'intérieur des tissus, ainsi que la dissipation de l'énergie sous forme de chaleur, permettant ainsi de calculer précisément le DAS sans avoir besoin de réaliser d'expérimentations sur des modèles physiques. Ces simulations numériques sont extrêmement utiles, car elles offrent un contrôle précis des conditions, permettent d'explorer divers scénarios (fréquences, positions du corps, etc.), et réduisent les coûts et le temps par rapport aux expérimentations physiques. De plus, elles sont essentielles pour des situations où les mesures expérimentales seraient difficiles ou impossibles à réaliser, comme les expositions à des fréquences très élevées.

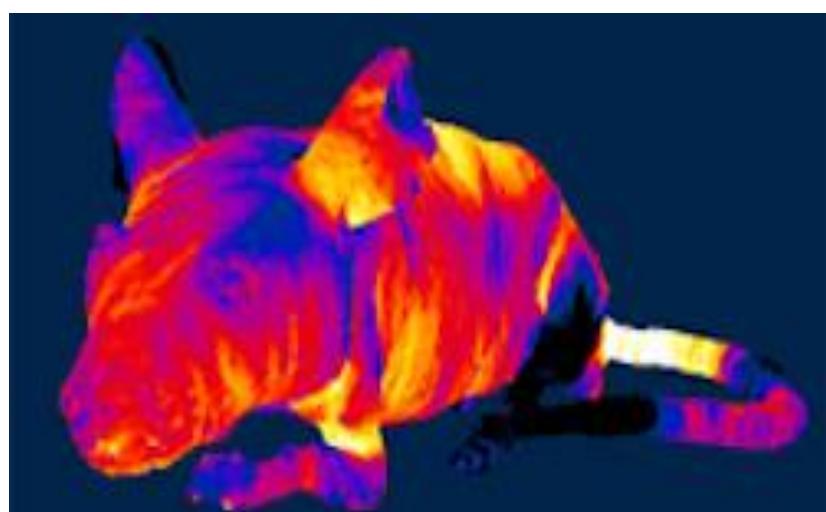
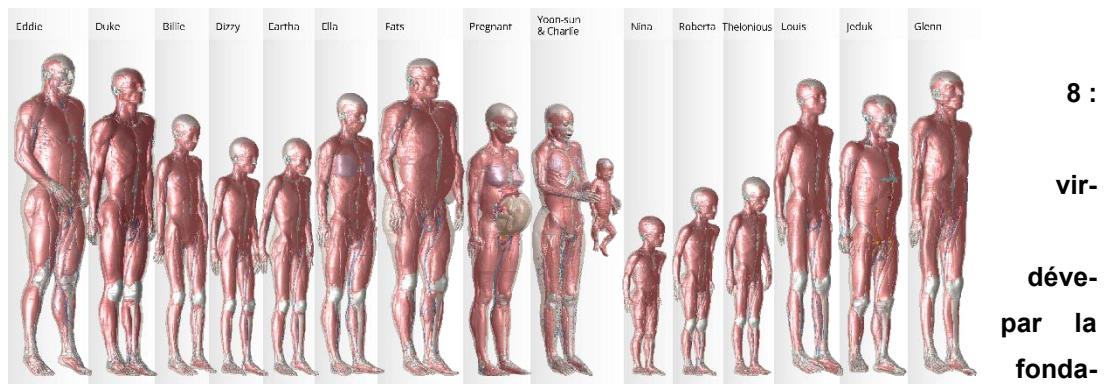


Figure 7 : Evaluation numérique du DAS chez la souris (Capstick et al., 2017)

1.4.3.1.3.2) APPROCHES EXPERIMENTALES

Les approches expérimentales font partie des spécialités de nos collaborateurs de la fondation IT'IS. Elles, consistent à mesurer directement le DAS à l'aide de dispositifs physiques. Ces expériences sont souvent réalisées en laboratoire avec des mannequins anthropomorphiques remplis de gels qui simulent les propriétés électriques des tissus humains (appelés "phantoms"), ou avec des tissus biologiques réels (Capstick et al., 2017) (Figure 8). Des sondes spécifiques sont utilisées pour mesurer les champs électriques à l'intérieur du corps ou du modèle à différentes profondeurs, permettant ainsi de calculer le DAS en temps réel. (Capstick et al., 2017). Ces mesures sont cruciales pour valider les résultats obtenus par simulation numérique et s'assurer que les modèles utilisés reflètent bel et bien la réalité. De plus, les mesures expérimentales fournissent des données concrètes et tangibles qui peuvent être directement appliquées à des dispositifs réels, comme les téléphones portables ou les antennes.

Figure Famille tuelle loppée



tion IT'IS pour une mesure expérimentale du DAS

1.4.3.2) ICNIRP (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection)

L'ICNIRP est une organisation indépendante et non gouvernementale fondée en 1992. Elle a pour principal objectif de fournir des conseils scientifiques sur la protection contre les effets des rayonnements non ionisants, qui incluent les champs électromagnétiques, les ondes radio, les micro-ondes, la lumière visible, et d'autres formes de rayonnement. L'ICNIRP a été fondée dans le but d'harmoniser les critères d'exposition entre les pays, notamment en Europe et aux Etats Unis.

Les activités de l'ICNIRP peuvent être résumées en quatre grandes missions :

- **Évaluation des risques** : L'ICNIRP évalue les données scientifiques relatives aux effets des rayonnements non ionisants sur la santé humaine et l'environnement.
- **Élaboration de lignes directrices** : L'organisation élaboré des lignes directrices et des recommandations sur les niveaux d'exposition afin de protéger la santé humaine.
- **Promotion de la recherche** : L'ICNIRP encourage et soutient la recherche sur les effets des rayonnements non ionisants et les méthodes de mesure associées.
- **Communication et sensibilisation** : Elle informe le public et les décideurs sur les enjeux liés aux rayonnements non ionisants, en fournissant des informations basées sur des données scientifiques.

En 2018, la Commission internationale de protection contre les rayonnements non ionisants (ICNIRP) a publié une version préliminaire révisée de ses lignes directrices visant à limiter l'exposition aux champs électromagnétiques de radiofréquences (100 kHz à 300 GHz), intitulée *Guidelines for Limitation of Exposure to Time-Varying Electric, Magnetic and Electromagnetic Fields, 100 kHz to 300 GHz*. Cette version a été soumise à consultation publique du 11 juillet au 9 octobre 2018 pour recueillir les retours des parties intéressées, dans le but d'enrichir et d'affiner la version finale. Afin de faciliter ce processus, l'ICNIRP a mis à disposition un formulaire de soumission standard.

Des versions antérieures des lignes directrices avaient déjà été discutées lors de réunions internationales, comme l'atelier NICT au Japon en 2016 et la conférence BioEM en Slovénie en 2018, permettant d'intégrer les suggestions pertinentes. L'ICNIRP a reçu 93 séries de retours, comprenant plus de 1 500 commentaires individuels. Chaque commentaire a été examiné, et des ajustements ont été réalisés lorsque cela s'avérait nécessaire. Ces commentaires, allant de remarques détaillées sur des points spécifiques à des observations générales et des soutiens sur certains aspects, ont permis des améliorations significatives, renforçant ainsi la rigueur scientifique, la pertinence pour la santé publique et la clarté des lignes directrices. Cette collaboration étendue a été cruciale pour la réalisation appropriée du projet, qui vise à protéger les humains exposés aux champs électromagnétiques de radiofréquence, dans des contextes variés incluant les technologies 5G, le WiFi, le Bluetooth, les téléphones mobiles et les stations de base. La publication de ces nouvelles lignes directrices remplace et actualise la partie des recommandations ICNIRP de 1998 sur les radiofréquences (100 kHz à 300 GHz), ainsi que la section 100 kHz à 10 MHz des lignes directrices de 2010 sur les basses fréquences.

Scénario d'exposition	Plage de fréquence	Intensité du champ électrique incident; Einc (V m ⁻¹)	Intensité du champ magnétique incident; Hinc (A m ⁻¹)	Densité de puissance incidente; Sinc (W m ⁻²)
Professionnel	0,1–30 MHz	660/fM	4,9/fM	Non applicable (NA)
	>30–400 MHz	0,7	0,16	10
	>400–2000 MHz	61	0,008fM	fM/40
	>2–300 GHz	3fM	0,5	50
Public général	0,1–30 MHz	300/fM	2,2/fM	NA
	>30–400 MHz	0,7	0,073	2
	>400–2000 MHz	27,7	0,0037fM	fM/200
	>2–300 GHz	1,375fM	0,5	10

Tableau 2 : ICNIRP 2020 : Niveaux de référence pour l'exposition, moyennés sur 30 min et sur l'ensemble du corps, aux champs électromagnétiques de 100 kHz à 300 GHz (valeurs efficaces non perturbées) "NA" signifie "non applicable" et n'a pas besoin d'être pris en compte pour déterminer la conformité. fM représente la fréquence en MHz. Sinc, Einc et Hinc doivent être moyennés sur une période de 30 min et sur l'ensemble du corps. Les moyennes temporelles et spatiales d'Einc et de Hinc doivent être réalisées en moyennant les valeurs au carré correspondantes (voir équation 8 dans l'annexe A pour plus de détails). Pour les fréquences de 100 kHz à 30 MHz, indépendamment des distinctions entre les zones de champ proche/lointain, la conformité est assurée si ni Einc ni Hinc ne dépassent les valeurs de référence ci-dessus. Pour les fréquences supérieures à 30 MHz et jusqu'à 2 GHz : (a) en zone de champ lointain : la conformité est assurée si l'un des paramètres Sinc, Einc ou Hinc ne dépasse pas les valeurs de référence ci-dessus (un seul paramètre est nécessaire) ; Seq peut être utilisé en remplacement de Sinc ; (b) en zone de champ proche rayonnant : la conformité est assurée si l'un des paramètres Sinc ou les deux paramètres Einc et Hinc ne dépassent pas les valeurs de référence ci-dessus ; (c) en zone de champ proche réactif : la conformité est assurée si Einc et Hinc ne dépassent pas les valeurs de référence ci-dessus ; Sinc ne peut pas être utilisé pour démontrer la conformité et les restrictions de base doivent être évaluées. Pour les fréquences supérieures à 2 GHz et jusqu'à 300 GHz : (a) en zone de champ lointain : la conformité est assurée si Sinc ne dépasse pas les valeurs de référence ci-dessus ; Seq peut être utilisé en remplacement de Sinc ; (b) en zone de champ proche rayonnant : la conformité est assurée si Sinc ne dépasse pas les valeurs de référence ci-dessus ; (c) en zone de champ proche réactif : les niveaux de référence ne peuvent pas être utilisés pour déterminer la conformité, et les restrictions de base doivent être évaluées.

2) Évolution de la téléphonie mobile et impact des radio-fréquences

2.1) Les réseaux de téléphonie mobile

La téléphonie mobile constitue un pilier fort des TIC. Depuis la fin des années 70, les technologies associées au téléphone portable n'ont eu de cesse de s'améliorer. L'industrie de la téléphonie connaît une croissance exponentielle. Depuis les premiers téléphones qui étaient limités aux appels vocaux (1G) jusqu'aux smartphones d'aujourd'hui (5G). Chaque génération a ses caractéristiques spécifiques. L'industrie rivalise d'ingéniosité pour améliorer les technologies de transmissions et les bandes de fréquences connues, ceci dans le but d'améliorer la connectivité sans fil en permettant à tout un chacun de vivre une vie totalement connectée. Cette course au « tout connecté » a été alimentée par une concurrence féroce entre les fabricants et une demande constante de la population d'avoir des appareils de plus en plus élaborés. Dans cette optique, l'industrie offrira d'ici 2030 la sixième génération de télécommunication (6G). Cette course effrénée pose des questions sociétales et de santé publique majeures.

2.1.1) Réseau de première génération (1G)

C'est en 1979, au Japon, que nous avons connu le premier lancement du fournisseur de système cellulaire : Nippon Telephone and Telegraph (NTT), avant que l'Europe lance son propre système cellulaire deux ans plus tard. Son principe repose sur la transmission analogique pour les appels vocaux. La première génération de système de communication était fonctionnelle sur une bande de fréquence de 800 à 900MHz. Cette génération utilisait le multiplexage par répartition en fréquence (FDM). Du fait de l'utilisation de la transmission analogique, la 1G présentait certains problèmes comme des appels de mauvaise qualité, une consommation élevée et une faible sécurité de la capacité de données. Par ailleurs, pour le consommateur, les téléphones étaient volumineux et très couteux (Sahoo 2014).

2.1.2) Réseau de deuxième génération (2G)

Pour répondre aux limites de la transmission analogique (1G), une seconde génération de réseau basé sur la transmission numérique a été mise en place en 1991. Conceptuellement, ce réseau repose sur la mise en place de multiples stations de bases à l'échelle mondiale pour offrir une meilleure couverture que ce qui était proposée en 1G. En Europe, et plus précisément en Finlande, c'est l'avènement du Global System for Mobile (GSM). Le roaming c'est-à-dire la capacité de conserver son numéro d'un pays à l'autre est permis. Comparativement à la 1G, la 2G n'offrait pas seulement la possibilité de passer des appels vocaux, mais elle a aussi permis d'envoyer des SMS de 80 caractères et d'échanger des images via les MMS (Sahoo 2014).

2.1.3) Réseau de troisième génération (3G)

La troisième génération est apparue au début des années 2000. La technologie 'IMT 2000 a été développée afin d'améliorer la fiabilité et la vitesse des transferts de données. Le débit de transfert est passé à 200kbps et la vitesse de connexion au réseau a été augmentée. L'augmentation des performances de l'internet a permis de connecter les appareils multimédias comme les ordinateurs, les consoles de jeux et des tablettes. Au niveau de la cybersécurité, la technologie 3G a permis aux utilisateurs de bénéficier d'un service d'authentification lorsqu'ils se connectaient à un autre appareil.

2.1.4) Réseau de quatrième génération (4G)

La technologie des réseaux mobiles de quatrième génération (4G LTE, pour Long Term Evolution) repose sur la méthode d'accès OFDMA (Orthogonal Frequency Division Multiple Access). Cette technologie permet d'atteindre des débits théoriques supérieurs à 100 Mbits/s, avec des vitesses de plusieurs dizaines de mégabits par seconde. Elle a été conçue pour acheminer plus efficacement la voix et, surtout, les données, offrant une transmission plus rapide et une meilleure qualité de réception par rapport à la 3G.

2.1.5) Réseau de cinquième génération (5G)

La 5G, nouvelle génération de téléphonie mobile, se positionne comme un vecteur clé de la transformation numérique de la société moderne. Face à l'augmentation exponentielle des usages numériques, elle vise à éviter la saturation des réseaux existants, notamment en répondant à la demande croissante de connectivité générée par les objets connectés, la réalité augmentée, et les applications à forte intensité de données (Mehmood et al., 2017; Liu et al., 2019). La 5G se distingue par des débits de données significativement plus élevés, une latence réduite, et une meilleure efficacité spectrale, ce qui en fait un outil essentiel pour divers secteurs tels que les transports, l'industrie, l'agriculture, la médecine, la sécurité publique, la gestion des déchets, et le développement des villes intelligentes (Figure 9).



Figure 9 : Antenne utilisée lors du développement de la 5G

Un atout majeur de la 5G réside dans son architecture réseau avancée, permettant une utilisation des données "à la demande".

Contrairement à l'exposition continue engendrée par la 4G, cette nouvelle technologie utilise des antennes à faisceaux orientables, dirigeant le signal spécifiquement vers l'utilisateur et minimisant ainsi l'exposition des autres utilisateurs dans l'environnement (Figure 9). Cette caractéristique est particulièrement pertinente dans un contexte où la santé publique et la sécurité des utilisateurs suscitent des préoccupations croissantes.

En France, le déploiement de la 5G s'effectue sur plusieurs bandes de fréquences, y compris celles déjà attribuées aux réseaux 2G, 3G, et 4G, dites "bandes basses", ainsi que deux nouvelles bandes cruciales : la bande de 3,5 GHz, au cœur des discussions, et celle de 26 GHz, promettant des débits encore plus élevés. Les enchères pour la bande de 3,5 GHz se sont achevées en octobre 2020, permettant à l'ANFR d'autoriser des implantations de sites dès novembre 2020, marquant ainsi un tournant dans l'infrastructure de télécommunications française. Toutefois, les enchères pour la bande de 26 GHz ne devraient pas intervenir avant 2 à 3 ans, laissant entrevoir un avenir prometteur pour les services à très haut débit.

Ce cadre d'implantation témoigne de l'engagement de la France à progresser vers l'ère de la 5G, avec une allocation stratégique des ressources spectrales pour répondre aux besoins croissants de connectivité, d'innovation, et de développement durable. En s'appuyant sur les avantages de la 5G, le pays aspire à devenir un leader dans le domaine des technologies de communication, tout en favorisant un environnement propice à l'innovation numérique. Cette ambition s'accompagne de la nécessité d'assurer la sécurité des utilisateurs et de prendre en compte les préoccupations liées à l'exposition électromagnétique, en mettant en œuvre des régulations strictes et en garantissant une transparence maximale dans le déploiement des infrastructures. Ainsi, la 5G ne représente pas seulement une évolution technologique, mais également une opportunité pour repenser notre société numérique, en rendant la connectivité plus accessible, plus rapide, et plus efficace (Figure 10).



Figure 10 : Couverture 5G dans les villes

3) Intolérance idiopathique environnementale aux champs électromagnétiques (IEI-EMF) / Électrohypersensibilité (EHS)

Le présent paragraphe est inspiré des travaux réalisés par l'Anses en 2018. Ici l'objectif est de réaliser un état de l'art de la littérature afin d'appréhender l'électrohypersensibilité (EHS) (ANSES, 2018). Depuis le milieu des années 80, des personnes se plaignent d'un ensemble de troubles fonctionnels qu'elles attribuent aux radiofréquences d'origine artificielle (Knave et al., 1985; Hillert et al., 1998). Dans une étude réalisée en 1985, Knave interroge 400 opérateurs de terminal d'affichage vidéo et 150 personnes témoins sur leur niveau d'inconfort lorsque ces derniers sont exposés aux écrans. Les résultats du questionnaire montrent que les personnes exposées aux écrans ont plus d'inconfort au niveau oculaire et musculo-squeletique par rapport aux témoins. Par ailleurs les opérateurs présentent davantage de troubles cutanés. Le questionnaire montre également que les femmes présentent significativement plus de troubles associés à l'exposition aux écrans. Par ailleurs, il semblerait que le temps d'exposition aux écrans soit directement corrélé au niveau d'inconfort évoqué par les sujets. Dans les années 90, des personnes ont déclaré présenter des symptômes plus variés comme de la fatigue, des troubles de l'équilibre, des céphalées et des troubles du sommeil lorsqu'elles étaient exposées au champs émis par des appareils ménagers ou des installations électriques défectueuses. On parle alors l'électrosensibilité » (Hillert et al., 1998). En 1997 la Commission européenne s'est réunie afin de faire un état de l'art des deux situations évoquées. A la suite de cela, les troubles associés à l'exposition aux écrans et l'électrosensibilité ont été réunis dans une appellation commune : « L'électro-hypersensibilité ».

3.1) Définition

Selon la définition de la Commission européenne (1997), le terme d'hypersensibilité aux champs électromagnétiques (EHS) est utilisé pour « désigner un phénomène où les individus ressentent des effets nocifs lorsqu'ils utilisent ou se trouvent à proximité d'appareils rayonnant un champ électrique, magnétique ou électromagnétique. L'emploi du terme « EHS », en lui-même ne presuppose pas et n'indique en rien une cause pouvant expliquer les effets nocifs observés ». En d'autres termes, il ne signifie pas qu'il existe un lien de causalité établi entre les champs électromagnétiques et les effets déclarés.

En 2004, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) s'est réunie en Suède afin de pouvoir établir une nouvelle nomenclature pour le terme d'hypersensibilité aux champs électromagnétiques. En effet, le tableau clinique complexe des patients ne permettait pas d'établir des critères diagnostiques conduisant à définir clairement ce syndrome. Intégrer l'hypersensibilité aux champs électromagnétiques dans la classe des intolérances idiopathiques environnementales présentait l'avantage de définir une pathologie « abstraite », dans un cadre défini et donc de standardiser des protocoles et des questionnaires dans le but de la diagnostiquer.

L'intolérance idiopathique environnementale (IEI) est un descripteur qui a été défini en 1996 à Berlin dans le but de remplacer le terme « sensibilité chimique multiple » et d'autres qualificatifs comme l'intolérance chimique ou les maladies environnementales, car ces définitions suggéraient que la causalité et les mécanismes de ces pathologies ne sont pas prouvés. L'intolérance idiopathique environnementale est un descripteur qui a l'avantage de ne présenter aucune implication d'étiologie environnementale. Elle est définie par trois critères :

- Des troubles acquis avec de multiples symptômes récurrents
- Ces troubles sont associés à divers facteurs environnementaux tolérés par la majorité des personnes
- Ces troubles ne sont pas expliqués par un trouble médical, psychiatrique ou psychologique connu.

L'intolérance idiopathique environnementale peut se décliner en fonction de l'origine des symptômes déclarés.

3.2) Prévalence

La prévalence est définie par le nombre de cas nouveaux et/ou anciens d'une maladie au sein d'une population donnée à un moment donné, donc soit à un instant, soit dans un intervalle de temps. Il ne s'agit pas d'un taux mais d'une proportion. La prévalence est le rapport entre le nombre de personnes atteintes d'une maladie et l'effectif de la population concernée susceptible d'être atteinte par ladite maladie.

Le diagnostic de l'EHS est basé sur l'auto-déclaration des symptômes, ce qui rend difficile de déterminer la prévalence de la maladie. La proportion de personnes se déclarant électro-hypersensibles en France ou à l'étranger est extrêmement hétérogène. Ainsi la prévalence varie entre 0,7% et 13,3% selon les lieux et les études (ANSES, 2018)

En 2018, le groupe de travail de l'ANSES est saisi sur la question de l'EHS (ANSES, 2018) et déclare qu'à sa connaissance, aucune étude de prévalence de l'électro-hypersensibilité n'a été réalisée sur la population générale française. En effet, en 2016, le collectif « Une terre pour les EHS » a mis à disposition un questionnaire permettant de s'auto-déclarer EHS. Cette démarche a permis de Recenser 1355 personnes se déclarant EHS.

De janvier 2009 au 31 décembre 2016, l'ANSES, par l'intermédiaire du réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles, a identifié 272 personnes qui se déclaraient EHS (180 femmes et 92 hommes). De façon intéressante, ce recensement a permis de voir que le nombre de cas augmentait chaque année.

A l'échelle internationale, le groupe de travail de l'ANSES a répertorié 14 articles qui ont étudié la prévalence de l'EHS entre 1997 et 2013. Parmi ces articles, 9 mettaient en évidence une prévalence inférieure ou égale à 5% et 5 évoquaient une prévalence supérieure à 5%.

3.3) Sémiologie

3.3.1) Symptômes multiples

Les premiers articles portant sur les effets provoqués par l'exposition aux ondes émises par les écrans cathodiques rapportaient des symptômes cutanés. Au début des années 90, des symptômes attribués à l'exposition aux appareils électriques ont été rapportés. Les patients déclaraient souffrir de maux de tête, fatigue, picotements aux extrémités, de dépression ou de trouble de la mémoire (ANSES, 2018).

Les premiers symptômes attribués à l'utilisation du téléphone n'ont été rapportés qu'à la fin des années 90 en Australie. Hocking (Hocking, 1998) a lancé une campagne de recrutement dans la presse afin de pouvoir mener des interrogatoires téléphoniques chez des personnes déclarant souffrir d'EHS. Il réussit à interroger 30 hommes et 10 femmes âgés de 30 à 49 ans. 88% des individus déclaraient souffrir de maux de tête localisés dans la région temporale exposée au téléphone (pour 17 personnes), à l'oreille (pour 9 personnes) et dans la région occipitale (pour 9 personnes). 31% des participants déclaraient souffrir de trouble de la vision et 43% évoquaient des troubles nauséens ou des sensations d'étourdissement. De façon plus sporadique, une participante qui déclarait souffrir de maux de tête qu'elle associait à une conversation téléphonique, présentait une hémorragie sous arachnoïdienne due à une malformation artério-veineuse. Un homme avait développé une faiblesse de la jambe controlatérale qui demeurait inexpliquée d'un point de vue neurologique à l'heure de l'étude.

En 2006, Schreider et ses collaborateurs ont mené une étude afin de déterminer la prévalence de l'EHS et la fréquence des symptômes associés à l'EHS dans la population Suisse (Schreier et al., 2006). Deux mille vingt-huit personnes âgées de plus de 14 ans ont répondu au test. Parmi les personnes de l'échantillon, 107 se sont déclarées EHS.

L'étude s'est intéressée plus spécifiquement à ces individus. 42,7% se plaignaient de troubles du sommeil, et 33,8 % de céphalées 10,4% décrivaient d'autres symptômes comme des douleurs, de la nervosité ou des troubles respiratoires. En revanche, contrairement aux premières études réalisées au début des années 80, aucun patient ne déclarait souffrir de problèmes cutanés.

En 2009, une étude ambitieuse a été réalisée par Brand et ses collaborateurs chez 61 personnes déclarant être EHS. L'objet de l'étude était d'étudier la pathologie des patients selon trois piliers : somatique, psychique et environnemental. Dans un premier temps, l'analyse psychique a permis de répondre à une problématique notable dans les analyses épidémiologiques : les patients ne perçoivent pas leur propre « tension psychologique » comme le font les spécialistes, en d'autres termes l'auto-questionnaire rempli par les patients ne trouve pas de consensus avec les conclusions des médecins. Cela constitue un problème majeur dans le traitement des patients qui associent leur problème à des facteurs environnementaux. Or, il est nécessaire de connaître les modèles de croyances en matière de santé, c'est-à-dire comment une personne perçoit sa propre santé. La première étape de l'étude était de déterminer des groupes expérimentaux. La stratégie adoptée pour déterminer ces groupes était de soumettre les patients à une dizaine d'auto-questionnaires pour évaluer leurs symptômes qu'ils s'auto-attribuaient et la façon dont ils géraient leurs plaintes.

Les scores de ces questionnaires ont été divisés en deux afin d'avoir deux catégories « pas de tension » et « tension psychologique ». En parallèle, un groupe d'experts a évalué les patients pour déterminer si les problèmes évoqués par les patients étaient dus à leur état psychique. Quatre groupes ont été définis en analysant la congruence ou la divergence entre les deux types d'évaluations :

- ➔ **Les experts et les patients s'accordent pour dire qu'il n'y a pas de tension psychologique (n=15)**
- ➔ **Les experts et les patients s'accordent pour dire qu'il existe une tension psychologique (n=17)**
- ➔ **Les experts disent qu'il n'y a pas de tension tandis que les patients évoquent une tension psychologique (n=15)**
- ➔ **Les experts évoquent une tension psychologique tandis que les patients disent qu'il n'y en a pas (n=14)**

D'un point de vue médical, l'étude a réalisé des examens sanguins classique (formule sanguine, IgE total), des tests cutanés ou épicutanés et une spirométrie. Malgré le spectre de tests relativement large utilisé, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les différents groupes expérimentaux.

Pour évaluer la contribution environnementale dans la mise en place de l'EHS, une visite au domicile des sondés a été réalisée pour mesurer l'humidité relative, la température et le taux de CO2 dans la pièce pendant deux à trois jours, ainsi que la mesure des champs électromagnétiques hautes et basses fréquences.

A terme, le but de l'étude a été de pondérer les trois composantes (psychique, médicale et environnementale) les unes par rapport aux autres. L'étude a permis de tirer les conclusions suivantes :

- ➔ Bien que l'exposition aux champs électromagnétiques ait été la source de pollution environnementale la plus fréquemment rencontrée dans la population étudiée ($n = 24$, soit 39,4 % des cas sur un total de 61), les résultats ne pouvaient pas être attribués uniquement à ce facteur. D'autres sources de pollution, comme le CO2, étaient presque aussi fréquentes ($n = 20$, soit 32,8 % des cas).
- ➔ Les différences de jugement entre les experts et les participants concernant la tension psychologique ont été utilisées pour créer quatre sous-groupes distincts. Ces sous-groupes incluaient tous les facteurs environnementaux, réels ou allégués, mais présentaient des différences en termes d'étiologies médicales, psychiatriques et environnementales, ainsi que des traits de personnalité et des compétences interactionnelles.
- ➔ Le protocole a révélé des troubles psychologiques ou psychiatriques chez 38 des 61 patients étudiés (62,3 %) et a montré qu'environ la moitié des symptômes ressentis pouvaient être attribués à une cause psychiatrique comme l'anxiété ou la dépression.
- ➔ Aucune différence significative d'un point de vue médical (hors évaluation psychiatrique) n'a été constatée entre les quatre sous-groupes identifiés

En 2009, une étude menée au Japon par Kato et ses collaborateurs et publiée en 2012, a permis d'étudier la fréquence des symptômes chez 75 individus se déclarant EHS recrutés par l'intermédiaire d'une association (Kato and Johansson, 2012) .

Parmi les 75 individus recrutés, 34 étaient déclaré EHS par un médecin (méthode non précisée). 37 individus étaient soucieux des effets des champs électromagnétiques et 4 évoquaient une sensibilité exacerbée pour les champs électromagnétiques ou les agents chimiques.

En Finlande, en 2013, le groupe de Hagström a réalisé une étude originale pour déterminer la symptomatologie d'individus EHS (Hagström et al., 2013). Le groupe d'étude était composé de personnes appartenant à une association d'aide aux personnes se déclarant EHS. 395 personnes ont participé à l'étude (345 étaient membre de l'association et 40 personnes n'en faisaient pas partie). Les participants ont été répartis selon trois groupes caractérisant trois phases de l'EHS, (avant le début des symptômes, pendant la phase aigüe et après la phase aigüe en cas d'amélioration de l'état de santé). Les participants ont répondu à un questionnaire électronique comportant une liste de 68 symptômes, deux questions sur l'origine des radiofréquences, ainsi que des questions pour connaître l'historique médical des patients. 206 ont répondu au questionnaire et 194 questionnaires ont été validés. L'échantillon était constitué de 80,9% de femmes âgées de 27 à 98 ans. L'âge moyen des participants est évalué à 55,4 ans. L'étude révèle qu'avant l'apparition de l'EHS, les individus souffraient de 10,5 symptômes en moyenne tandis que pendant la phase aigüe on recensait en moyenne 26,8 symptômes.

- ➔ Le stress est le symptôme le plus rapporté (60% des individus participant au test pendant la phase aigüe) ; de façon notable, un tiers des participants déclaraient souffrir de stress avant l'apparition de l'EHS.
- ➔ Le sommeil est altéré chez 59,3% des participants pendant la phase aigüe
- ➔ Des douleurs musculaires sont rapportées chez 58% des participants pendant la phase aigüe

En conclusion, le stress était le symptôme-clé présent chez une grande partie des patients. Il est alors important de noter que les perturbations du sommeil évoquées par les participants pourraient être provoquées par l'état de stress des individus, l'une des principales causes d'insomnies (Hagström et al., 2013; Harvey et al., 2014; Lamech, 2014).

En France, une enquête a été mené auprès de 600 médecins généralistes par Lambrozo et ses collaborateurs en 2013 afin de déterminer quels symptômes étaient rapportés par les individus se déclarants EHS (Lambrozo et al., 2013). Les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient les maux de tête (38%), les troubles du sommeil (19%) et de la fatigue (17%). Les symptômes associés à la douleur, aux sensations cutanées et aux difficultés de concentration étaient moins évoqués.

Au total, une quinzaine d'études se sont intéressées aux symptômes déclarés par les individus EHS depuis les années 90 (Bergdahl, 1995; Hocking, 1998; Schreier et al., 2006; Landgrebe et al., 2008, 2009; Röösli, 2008; Kato and Johansson, 2012; Hagström et al., 2013; Baliatsas et al., 2014, 2015; Dieudonné, 2016).

Si les premières études menées en Australie montraient que les patients déclaraient souffrir de douleurs cutanées lors d'une exposition aux écrans cathodiques, il semblerait qu'au fil des années il y ait eu une explosion du nombre de symptômes évoqués par les patients. Il n'existe toujours pas de consensus pour définir clairement l'EHS et sa cohorte de symptômes (plus de 130 ont été recensés, rapport ANSES 2018), ainsi que l'étiologie de ce syndrome qui reste encore largement inexpliqué (ANSES, 2018).

Références	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Pays de l'étude	Suède	Suisse	Suisse	Autriche	Fin-lande	Suisse	Suède	Ja-pon	Finlande	Pays-Bas	Pays-Bas	France
Nb. de personnes se déclarant ou considérées EHS	50	394	107	16	33	2008 : 96 2009 : 86	71	75	194	72	202	40
Nb. de personnes total	-	13 004	2 048	-	-	1 122	177	-	1 009	5 789	-	-
% de personnes se déclarant sensibles	/	3	5,2	/	/	28:08,6 29:07,7	/	/	7,1	3,5	/	-
Troubles du sommeil	58	42,7	+	73	25	65 (4)	76	59,3	-	44	70	-
Fatigue	32	18	-	79	-	80 (11)	85	57,2	90	62	50	-
Maux de tête	22	41	33,8	-	-	73 (19)	81	57,7	72	44	62,5	-
Migraine	-	+	-	-	-	-	43,8	-	-	-	-	-
Engourdissement (tête)	-	-	-	-	59 (2)	-	50	-	-	-	-	-
Troubles de la mémoire	-	-	-	61 (3)	-	54,6	-	35	-	-	-	-
Difficultés concentration	12	16	10,4	-	-	81 (10)	81	56,7	-	35	42,5	-
Palpitations	26	11	-	-	-	-	-	52,6	35	26	-	-
Douleurs ostéo-musculaires	18	5,6	-	-	-	-	58,2	75	39	62,5	-	-
Raideur (nuque, dos)	-	-	-	-	56	48,5	74	43	-	-	-	-
Troubles respiratoires	4	5	-	-	-	-	-	38	16	-	-	-
Troubles de l'équilibre / vertiges	11	4,8	-	-	75 (7)	64	54,6	-	37	-	-	-
Acouphènes	14	-	+	-	12	49 (2)	-	-	-	-	-	-
Troubles de l'audition	2	-	-	-	-	-	?	-	21	-	-	-
Troubles de la vision	6	-	-	-	-	-	54,1	50	24	-	-	-
Morose, létargique	5	-	-	-	73	-	-	-	-	-	-	-
Anxiété	2	-	52	-	55	52,6	-	-	-	-	-	-
Nervosité	19	8,6	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Irritation	-	-	-	-	-	56	-	-	-	-	-	-
Agitation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Spasmes intestinaux	4	-	-	-	-	-	-	40	30	-	-	-
Jambes sans repos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Signes cutanés génér.	6	-	-	-	79 (4)	-	54,6	-	36	-	-	-
Signes cutanés face	62	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Brûlures de la peau	-	-	-	-	90 (20)	-	55,2	-	-	-	-	-
Sensat. de chaleur - oreille	-	-	-	-	66 (12)	-	53,1	-	-	-	-	-
Autres	4 (nau-sées)	35,9 (autres symptômes non spécifiés, ex : douleur de l'oreille, agressivité, dépression)	-	15 (in-confort général)	-	60,3 (stress)	53,1 (ma-laise gé-néral)	-	20 (douleur au niveau de la poitrine ou du cœur)	-	-	-

Tableau 3 : fréquence (en %) des symptômes rapportés par les personnes se déclarant EHS (ANSES, 2018)

(1) (Stenberg et al., 2002) ; (2) Röösli et al., 2004 ; (3) (Schreier et al., 2006); (4)(Schrötter and Leitgeb, 2008); (5)(Korpinen and Pääkkönen, 2009); (6) (Röösli et al., 2010) ; (7)(Johansson et al., 2010); (8) (Kato and Johansson, 2012); (9) (Hagström et al., 2013) ; (10)(Van Dongen et al., 2014); (11) (Baliatsas et al., 2014); (12) (Dieudonné, 2016).

Cependant, depuis le début des années 2000, certaines équipes tentent de définir un « profil-type » des personnes vulnérables à l'EHS en abordant l'impact du mode de vie, la fréquence et la durée de l'exposition aux ondes électromagnétiques, ainsi que les comorbidités potentielles au regard d'autres pathologies psychiatriques. Ainsi des équipes tendent à montrer que l'hypersensibilité électromagnétique (EHS) est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, et également plus élevée chez les personnes âgées d'une quarantaine comparé aux jeunes adultes et aux personnes âgées (Hillert et al., 2002; Johansson et al., 2010; Bahlatsas et al., 2014) Ces différences liées au sexe et à l'âge pourraient être attribuées à des niveaux de stress psychosocial plus élevés chez les femmes et les personnes en activité professionnelle (Nordin et al., 2014). Aucune association n'a été trouvée entre l'EHS et le niveau d'éducation, l'état civil, le tabagisme ou l'exercice physique (Hillert et al., 2002). Environ la moitié des personnes atteintes d'EHS signalent des symptômes liés aux champs électromagnétiques (EMF) quotidiennement ou hebdomadairement, vivant avec cette condition depuis environ dix ans. La majorité des participants a recours à des stratégies d'évitement pour limiter leur exposition aux ondes électromagnétiques (EMF), ce qui est en accord avec les comportements observés pour l'intolérance chimique (Johansson et al., 2010).

3.3.2) Sources d'exposition problématique diversifiées

Dans le paragraphe précédent, nous avons pu voir que la nature des symptômes polymorphes et hétérogènes donc en conséquence, dits non spécifiques, ne permettent pas de poser un mot et un diagnostic sur ce syndrome. En réalité, les personnes se déclarant EHS ne sont pas les seules à souffrir des symptômes qu'elles décrivent. Plusieurs hypothèses tentent tout de même de répondre à la question de l'origine de l'EHS.

Dans les années 2000, Flodin (Flodin et al., 2000) démontre que l'EHS peut être associée à d'autres affections. En 2002, Levallois montre que 59,7% des EHS participant à son étude sont aussi sensibles aux odeurs chimiques (Levallois et al., 2002).

En 2004 l'OMS se réunit et classe l'EHS dans la famille des intolérances idiopathiques environnementales. En d'autres termes, il s'agit d'un trouble sans origine ni explication connue. En fait, les individus souffrant d'EHS pourraient en réalité souffrir également d'autres pathologies. Eltiti et coll ont, en 2007, constaté que les individus déclarant souffrir d'EHS présentaient une proportion importante de maladies chroniques comme, par exemple, la fatigue chronique (Eltiti et al., 2007).

En 2007, Schooneveld et Kuiper ont noté que les personnes se déclarant EHS associaient leur état à des troubles tels que le burnout, la mononucléose ou la fibromyalgie (Schooneveld, 2007).

L'étude de Palmquist et al. (2014) a révélé une association significative entre l'hypersensibilité électromagnétique (EHS), l'intolérance aux odeurs chimiques, le syndrome du bâtiment malsain et l'intolérance aux bruits (Palmquist et al., 2014). Parmi les 3 406 réponses reçues en Suède, plus de la moitié des personnes se déclarant EHS ont rapporté au moins un autre symptôme, avec 33 % d'entre elles également intolérantes aux odeurs chimiques, 30,8 % au bruit, et 28,6 % au bâtiment malsain (Palmquist et al., 2014). De plus, Nordin et al. ont montré que l'intolérance aux bruits et aux odeurs est plus fréquente chez les personnes se déclarant EHS que dans la population générale, suggérant un lien entre EHS et intolérance au bruit, possiblement via les acouphènes, qui étaient rapportés par 35 % des personnes EHS (Nordin et al., 2014).

3.4) Études de provocation

Les études de provocation pour comprendre la sensibilité des personnes aux champs électromagnétiques (CEM) visent à répondre à plusieurs questions et surtout à examiner un possible lien de causalité entre l'exposition aux champs électromagnétiques (CEM) et l'hypersensibilité électromagnétique (EHS). Elles poursuivent généralement trois objectifs :

1. **Détection des CEM** : Évaluer si les personnes peuvent percevoir consciemment la présence de CEM, c'est-à-dire déterminer leur capacité à distinguer entre une exposition réelle et factice.
2. **Identification des symptômes** : Rechercher des symptômes spécifiques associés à l'exposition aux CEM, en analysant la nature et la sévérité de ces symptômes.
3. **Évaluation des effets sur les fonctions biologiques** : Étudier les impacts possibles des CEM sur des fonctions précises telles que la cognition, le sommeil, ou le système nerveux autonome.

3.4.1) Perception des champs électromagnétiques (CEM)

En 2016, Dömötor et ses collaborateurs ont exploré la perception des CEM en utilisant une exposition factice (Dömötor et al., 2016). Dans cette étude, 36 personnes se déclarant électrosensibles (EHS) et 36 témoins ont été trompés pour leur faire croire qu'ils étaient exposés à un champ électromagnétique similaire à celui de leur domicile. L'objectif était d'examiner le « body focus », un concept proche de la tendance hypochondriaque, pour comprendre son rôle dans la genèse et le maintien des symptômes non expliqués médicalement, particulièrement dans le contexte de l'EHS.

Les participants ont rempli plusieurs questionnaires, dont ceux mesurant les préoccupations de santé liées à la vie moderne (*Modern Health Worries Scale*, MHWS), l'amplification somatosensorielle (SSA), l'anxiété (*Short Health Anxiety Inventory*, SHAI et *State Anxiety Inventory*, STAI-S), et la sévérité de l'EHS. Les auteurs montrent que la *Sensibilité Somatique Anxieuse* (SSA) est un contributeur particulièrement important à l'*IEI-EMF* (*Idiopathic Environmental Intolerance attributed to Electromagnetic Fields*), probablement parce qu'il s'agit du facteur le plus complet dans son étiologie. L'IEI-EMF est associée à une surveillance des symptômes corporels liés à la peur et à une focalisation corporelle non évaluative. A ce jour, aucune étude de provocation ne permet de mettre en évidence une sensibilité aux ondes électromagnétiques qui serait accrue chez les individus se déclarant EHS comparativement à leur contrôle (ANSES, 2018).

3.4.2 Symptômes associés à l'EHS

Van Moorselaar et al. (2017), a effectué des tests de provocation individualisés au domicile de 42 personnes se déclarant EHS (Van Moorselaar et al., 2017). Un appareil mobile capable d'émettre des champs électromagnétiques (CEM) sur une large gamme de fréquences a été utilisé. Les participants, dont l'âge moyen était de 55 ans, avaient affirmé pouvoir détecter la présence de CEM en quelques minutes. D'abord, le type et la durée d'exposition auxquels ils réagissaient ont été déterminés en session ouverte. Ensuite, 38 participants ont été testés avec des radiofréquences d'intensité allant de 0,2 à 6 V/m (médiane : 0,44 V/m), et 4 avec des champs de fréquences extrêmement basses (de 0,15 à 6,6 µT).

Chaque participant a subi dix essais en double-aveugle, comprenant entre 3 et 7 expositions réelles ou factices de 15 minutes chacune, durant lesquelles il devait indiquer s'il était exposé ou non. Les résultats ont montré que, en moyenne, les participants avaient une estimation correcte dans 48 % des cas, ce qui indique qu'aucun participant n'a pu déterminer de manière fiable s'il était exposé. Quatre mois après les tests, bien que les participants n'aient pas changé d'avis sur leur degré d'électro-hypersensibilité, ils étaient moins certains de pouvoir détecter les CEM en quelques minutes. De plus, le nombre et la gravité des symptômes avaient significativement diminué. Un point fort de cette étude est l'approche individualisée, qui a permis de déterminer un signal de test adapté à chaque participant. Cependant, l'absence de groupe témoin empêche de conclure si la diminution des symptômes était directement liée à la participation à l'étude. Cette méthode innovante ouvre de nouvelles perspectives dans la compréhension du syndrome

L'exposition expérimentale en double aveugle aux champs électromagnétiques (CEM) est considérée comme un moyen de vérifier la capacité des personnes se déclarant électro-hypersensibles (EHS) à percevoir ces champs par les symptômes qu'elles rapportent. Deux revues systématiques majeures ont été menées sur ces études de provocation : Rubin et al. (2005) ont analysé 31 articles, concluant que l'EHS n'était pas liée à la présence de CEM, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires. Röösli et al. (2008a) ont examiné des études axées sur les radiofréquences de la téléphonie mobile, concluant que les personnes EHS ne démontraient pas de manière significative leur capacité à détecter les CEM, bien que de rares cas de sensibilité réelle ne puissent être complètement exclus (Rubin et al., 2005; Röösli, 2008).

Depuis ces revues, de nombreuses autres études ont été publiées, et la majorité des travaux expérimentaux a montré que les personnes se déclarant EHS n'étaient généralement pas capables de différencier la présence de l'absence de CEM, ni de présenter plus de symptômes fonctionnels lors des expositions. L'hypothèse de l'existence de rares individus réellement sensibles aux CEM reste néanmoins ouverte, notamment suite à une étude de McCarty et al. publiée en 2011, qui a suggéré un résultat positif pour un sujet unique. Cependant, cette étude, en raison de son protocole minimaliste et du fait qu'il s'agisse d'un cas unique nécessite d'être reproduite avec des protocoles améliorés pour valider la pertinence des résultats (McCarty et al., 2011).

Aujourd'hui les études de provocation montrent que les personnes se déclarant EHS ne peuvent pas détecter de manière fiable la présence de champs électromagnétiques (CEM), tout comme c'est le cas pour les sujets sains non EHS. Des études systématiques indiquent que la capacité des personnes EHS à distinguer l'exposition réelle de l'exposition factice est (souvent) similaire à celle des personnes non-EHS, et montre surtout que l'humain ne perçoit pas consciemment son exposition aux CEM (Rubin et al., 2005; Röösli, 2008). Les résultats de la méta-analyse de Rubin et al. suggèrent que l'EHS n'est pas liée à la présence de CEM. La méta-analyse de Röösli et al. montrent une légère tendance à une meilleure détection des CEM dans les études sur les personnes EHS, mais cette différence n'est pas statistiquement significative.

Un certain nombre d'études de provocation ont pu être réalisées afin de déterminer si les symptômes évoqués par les individus se considérant EHS étaient directement liés à l'exposition aux radiofréquences : Le rapport Anses 2018 a recensé une dizaine d'études de provocation (Lyskov et al., 2001b, 2001a; Wilén et al., 2006; Furubayashi et al., 2009; Nam et al., 2009a; Wallace et al., 2010; Kim et al., 2012; Kwon et al., 2012; Kim et al., 2013) et deux études de recherche d'un phénotype spécifique (Lyskov et al., 2001a; Sandström et al., 2003) se sont intéressées à l'activité du système nerveux autonome (SNA) des personnes se déclarant EHS. Certaines études semblent mettre en évidence un phénotype différent au niveau basal (c'est-à-dire en l'absence d'exposition) entre les personnes se déclarant EHS et les témoins, concernant l'activité du SNA (Lyskov et al., 2001b, 2001a; Sandström et al., 2003; Wilén et al., 2006; Wallace et al., 2010). L'origine de cette différence serait un déséquilibre de la balance ortho/parasympathique, qui se manifesterait par une augmentation de la composante orthosympathique, une tachycardie et une augmentation de la conductance cutanée. Ces modifications pourraient traduire un effet du stress lié aux conditions expérimentales. Cependant, les résultats sont divergents : la valeur du rapport LF/HF est généralement plus élevée chez les personnes se déclarant EHS (Lyskov et al., 2001b; Sandström et al., 2003), mais l'inverse est parfois observé .

Les travaux de Wallace et al. ont montré, en 2010, une augmentation de la fréquence cardiaque, qu'ils n'ont plus retrouvée en 2012. D'autres auteurs n'ont pas non plus décrit de telles différences (Furubayashi et al., 2009; Nam et al., 2009b; Kwon et al., 2012). L'hétérogénéité des résultats peut s'expliquer par plusieurs limites de la plupart de ces études, notamment :

-La taille réduite des échantillons entraîne une faible puissance statistique, ce qui limite la fiabilité des résultats.

-L'absence d'évaluation préalable de l'activité du système nerveux autonome (SNA) chez les participants pose problème, car lorsque cette évaluation est effectuée, un pourcentage significatif d'individus présentent des maladies connues associées à des dysfonctionnements du SNA, ce qui soulève des questions sur la sélection des participants.

-Les méthodes d'analyse de l'activité du SNA utilisées sont souvent inappropriées. Par exemple, bien que la mesure des conductances électrodermiques soit courante, elle présente une variabilité élevée et est sensible aux conditions expérimentales. De plus, l'analyse de la variabilité sinusale, bien que davantage validée sur le plan physiologique, nécessite une stabilité du signal sur de longues périodes (environ 5 min), ce qui n'est pas compatible avec la détection d'effets d'expositions brèves aux radiofréquences. Enfin, cette méthode doit respecter des règles méthodologiques qui sont rarement détaillées dans les études.

Les études d'Arnetz et al. (2007) et Lowden et al. (2011) ont examiné les effets de l'exposition aux CEM sur le sommeil (Arnetz et al., 2007; Lowden et al., 2011). Les résultats sont difficiles à interpréter en raison des conditions expérimentales non comparables entre les deux études. L'étude de Lowden et al. (2011) montre certaines modifications du sommeil, telles que l'augmentation des fréquences alpha et des fuseaux de sommeil, qui méritent des recherches supplémentaires pour comprendre leur impact sur la santé. En revanche, Arnetz et al. (2007) montrent que le sommeil est affecté de manière négative.

Par ailleurs dans l'étude d'Arnetz et al., les participants qui ne rapportent aucun symptôme lié à l'utilisation du téléphone mobile semblent éprouver davantage de maux de tête lors d'une exposition réelle aux radiofréquences par rapport à une exposition factice. Cependant, les sujets n'ont pas été en mesure de détecter leur véritable statut d'exposition plus souvent que ce qui aurait été attendu par le hasard.

Enfin concernant les problèmes de concentration évoqués par les patients, les recherches montrent que l'exposition aux CEM n'affecte pas de manière significative le temps de réaction (Furubayashi et al., 2009), les processus de mémorisation et l'attention (Wallace et al., 2012), ni la navigation spatiale (Furubayashi et al., 2009). Cependant, l'étude de Wilén et al. notent des déficits de mémoire de travail chez les personnes EHS, ainsi que des altérations du SNA (Wilén et al., 2006).

Dans la majorité des cas, les individus se déclarant EHS se plaignent d'un éventail de troubles fonctionnels comme les troubles du sommeil, les problèmes de concentration, les maux de tête, les douleurs cutanées. En d'autres termes, les maux décrits ne permettent pas d'associer de façon objective directement la présence de symptômes avec l'exposition aux CEM.

3.4.3) Évaluation des effets sur les fonctions biologiques

Le rapport de l'Anses de 2018 recense les travaux réalisés afin d'évaluer les potentiels effets de l'exposition aux radiofréquences sur les fonctions biologiques (ANSES, 2018). Certains groupes de travail ont essayé de trouver des biomarqueurs qui permettent d'objectiver la pathologie. La notion de biomarqueur se réfère à une caractéristique biologique mesurable, qui représente un état normal ou pathologique. Dans le contexte de l'EHS, les biomarqueurs, tels que les enzymes, protéines, ou antigènes, sont souvent utilisés pour compléter les données cliniques subjectives et non spécifiques afin de poser un diagnostic plus précis. Ils peuvent aussi servir à détecter la présence ou l'impact d'un agent externe (biomarqueur d'exposition), ou encore à évaluer les effets d'un changement environnemental, voire d'un stress (biomarqueur d'effet).

Les biomarqueurs permettent de mesurer les réponses biologiques à des variations du milieu intérieur et extérieur, lesquelles peuvent engendrer des modifications physico-chimiques internes. Cependant, des mécanismes d'adaptation de l'organisme peuvent compenser ou réduire ces modifications, maintenant ainsi les constantes biologiques dans des limites normales sans provoquer de troubles fonctionnels. Les troubles fonctionnels, souvent indicateurs d'une atteinte pathologique, apparaissent généralement en réponse à des contraintes sévères, prolongées ou intenses. L'étude des biomarqueurs pourrait aider à démontrer la base biologique de l'électro-hypersensibilité (EHS) et identifier des biomarqueurs spécifiques chez les personnes se déclarant EHS, offrant ainsi des pistes pour comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents.

Dans le rapport de l'ANSES 2018, il est noté quelques différences biologiques entre les personnes se déclarant EHS et la population générale (ANSES, 2018). Toutefois, aucune de ces différences n'a été confirmée par plusieurs équipes indépendantes.

Certaines études identifient des différences biologiques entre les personnes se déclarant EHS et la population générale. Cependant, ces différences ne sont pas confirmées par au moins deux équipes indépendantes. Trois pistes de recherche émergent : la première concerne l'augmentation des mastocytes cutanés, initialement suggérée par Gangi et Johansson (Gangi and Johansson, 2000), mais contestée par des études ultérieures (Lonne-Rahm et al., 2000; Johansson et al., 2001; Johansson, 2006). La deuxième piste explore le système de réparation de l'ADN lors d'un stress génotoxique dans les lymphocytes de personnes se déclarant EHS (Belyaev et al., 2006, 2009). Enfin, la troisième piste aborde des dysfonctionnements thyroïdiens et hépatiques, ainsi que des processus inflammatoires chroniques observés chez certaines personnes se déclarant EHS (Dahmen et al., 2009). Malgré l'importance de ces pistes, aucune étude ne se penche sur ces questions depuis la publication du rapport.

De plus, un article de Belpomme et al. (2015) teste l'hypothèse de la présence de marqueurs biologiques spécifiques de l'EHS, mais conclut qu'aucun des biomarqueurs mesurés, tels que la protéine C réactive ou les IgE, ne peut être considéré comme spécifique à l'EHS. Ainsi, jusqu'à présent, aucun test biologique n'émerge pour constituer un ensemble de critères diagnostiques pour l'EHS, soulignant la nécessité de recherches supplémentaires sur ce sujet (Belpomme et al., 2015).

Belpomme et al. (2015) ont exploré l'hypothèse des marqueurs biologiques pour l'électro-hypersensibilité (EHS) en mesurant jusqu'à 11 biomarqueurs différents, notamment la protéine C réactive (hs-CRP), la vitamine D2-D3, l'histamine, les IgE, la protéine de liaison du calcium S100B, la nitrotyrosine (NTT), les protéines chaperonnes (HSP70 et HSP27), les anticorps anti-O-myéline, le 6-hydroxy-mélatonine sulfate (6-OHMS), et la créatinine, chez 727 personnes se déclarant EHS et/ou souffrant de syndromes indéterminés chroniques (SIOC) (Belpomme et al., 2015). Les résultats obtenus n'ont pas permis de conclure sur la spécificité de l'un de ces marqueurs dans le contexte de l'EHS.

En résumé l'EHS est un syndrome encore médicalement inexpliqué, tant d'un point de vue fonctionnel que d'un point de vue organique. Certains auteurs ont donc formulé l'hypothèse selon laquelle les symptômes associés aux radiofréquences pourraient être liés à un facteur psychique, notamment par le biais d'un effet nocebo ou par l'hypersensibilité comme trait de caractère (Dieudonné, 2016; ANSES, 2018)

3.5) Profil psychologique/psychiatrique des individus EHS

Dès 2009, l'Afsset a recensé trois études visant à caractériser l'état psychologique des individus autodéclarés EHS. (Bergdahl et al., 2004; Rubin et al., 2005) Ces études tendaient à peindre le portrait d'individus sujets à la dépression ou à l'anxiété vis-à-vis de la vie moderne. Bien que présentant des démarches expérimentales qui diffèrent tant sur le contexte expérimental que sur les questionnaires utilisés, une tendance claire sur le trait de personnalité des individus EHS semblent se détacher et est détaillée dans le rapport de l'Anses de 2018 (ANSES, 2018)

Les recherches actuelles sur l'EHS mettent en évidence une composante psychique marquée chez les personnes qui s'identifient comme EHS, souvent caractérisée par des niveaux d'anxiété, de dépression et de tendance à la somatisation plus élevés que dans la population générale (Bergdahl, 1995; Landgrebe et al., 2008; Rubin et al., 2008; Johansson et al., 2010). Ces symptômes peuvent se manifester indépendamment du type de source d'ondes électromagnétiques, comme celles provenant de la téléphonie mobile (Dömöötör et al., 2016). Cependant, la causalité reste floue : il n'est pas clair si les troubles psychiques précèdent l'EHS ou en sont la conséquence.

Cela suscite des questions fondamentales sur le lien entre EHS et la santé mentale, un point déjà souligné lors de la réunion de l'OMS en 2004 sur l'hypersensibilité électromagnétique, où les chercheurs ont noté que les symptômes psychiques pourraient aussi bien la précéder que coexister avec l'EHS (International Workshop on Electromagnetic Field Hypersensitivity (2004 : Prague et al., 2006).

Les études à ce jour, bien qu'instructives, présentent encore des lacunes importantes. Par exemple, la recherche sur les profils de personnalité des personnes se déclarant EHS est restreinte, et les outils diagnostiques majeurs, comme le *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI), n'ont pas été utilisés pour examiner des traits de personnalité spécifiques ni pour identifier la prévalence de troubles psychiatriques majeurs au sein de cette population (Rubin et al., 2008; Furubayashi et al., 2009).

Ce manque de données complètes laisse un vide dans notre compréhension des composantes psychologiques potentielles de l'EHS. Les exclusions explicites ou implicites de troubles psychiatriques dans les études en cours pourraient en outre biaiser les résultats, suggérant ainsi une possible sous-représentation des affections psychiatriques graves parmi les participants des études.

Les conclusions disponibles indiquent donc que les individus se déclarant EHS présentent une anxiété et/ou une dépression plus fréquente que dans les groupes témoins, sans pour autant établir clairement si ces troubles sont des causes ou des conséquences de leur hypersensibilité déclarée. Dans tous les cas, la souffrance réelle vécue par ces individus nécessite un accompagnement approprié, intégrant les composantes psychiques pour améliorer leur bien-être. La recherche future, notamment avec des méthodologies plus robustes et des échantillons plus larges, sera essentielle pour clarifier l'origine de ces troubles et permettre une prise en charge adaptée, répondant mieux aux besoins spécifiques de cette population.

3.6) Incertitudes sur la causalité

Un point critique de ces recherches est qu'elles ne permettent pas de déterminer si ces différences psychologiques sont la cause ou la conséquence de l'EHS. Cette question a été soulevée dès les premières études. Les travaux initiaux ont été inclus dans une revue générale présentée par Stenberg lors de la réunion de l'OMS en 2004 (International Workshop on Electromagnetic Field Hypersensitivity (2004 : Prague et al., 2006). Stenberg a souligné qu'il n'était pas clair si les troubles psychologiques et physiologiques observés précédaient l'EHS ou se développaient en parallèle avec elle.

En somme, bien que les études montrent une association entre EHS et des caractéristiques psychologiques comme l'anxiété, la dépression et la somatisation, la direction de cette relation reste incertaine, rendant nécessaire davantage de recherches pour clarifier si ces traits sont des facteurs contributifs ou des conséquences de l'EHS (Bergdahl, 1995; Bergdahl et al., 2004).

3.6.1) Effet nocebo

3.6.1.1) Généralités

Le terme *nocebo* vient du latin *nocere* (nuire) et désigne des effets négatifs ressentis lorsqu'une personne est exposée à un objet ou traitement, même si celui-ci n'a pas d'effet nocif direct. Ce phénomène s'oppose au *placebo*, qui induit des effets positifs par simple suggestion. Le nocebo peut être provoqué par des médicaments, des stratégies thérapeutiques ou des objets auxquels une personne est exposée, et ces effets peuvent être soit physiopathologiques, soit sans explication biologique claire. Par exemple, un médicament avec un mauvais goût ou une liste d'effets secondaires mentionnés dans sa notice peut augmenter le risque d'effets indésirables. Dans des essais cliniques, on utilise parfois des stratégies nocebo pour garantir le double insu, comme en administrant à un groupe témoin un produit qui provoque un effet secondaire (par exemple, sécheresse buccale) similaire à celui d'un médicament actif, mais sans principe actif. Les mécanismes neurobiologiques et psychologiques de l'effet nocebo sont moins étudiés que ceux du placebo, en raison de préoccupations éthiques : induire volontairement des effets négatifs est problématique. Une revue récente (Schedlowski et al., 2015) souligne cette disparité dans la recherche, avec presque dix fois plus de publications sur le placebo que sur le nocebo.

Certaines études de provocation en double aveugle, tendent à montrer le rôle majeur de l'effet nocebo dans la mise en place des symptômes de l'EHS. Une douzaine d'équipes a réalisé des protocoles variés pour évaluer l'importance de l'effet nocebo. Ces études réalisées en double aveugle, montrent généralement que les expositions réelles et factices déclenchent des symptômes de manière similaire chez les sujets EHS, indiquant un effet nocebo. Par exemple, Rubin et al. ont observé que les expositions factices étaient aussi efficaces que les expositions réelles pour déclencher des symptômes, soutenant l'hypothèse que l'effet nocebo pourrait expliquer les symptômes ressentis dans la vie quotidienne (Rubin et al., 2006, 2010). Certaines études, comme celles de Eltiti et al. (2007), Oftedal et al. (2007), et Wallace et al. (2010), ont montré que les personnes EHS ne distinguent pas si elles sont exposées ou non à une source de radiofréquences renforçant l'hypothèse formulée par Rubin. (Eltiti et al., 2007; Oftedal et al., 2007; Wallace et al., 2012). Szemerszky et al. (2010) ont également mis en évidence une relation dose-effet, où l'intensité des symptômes augmentait avec une exposition factice présentée comme forte, illustrant encore une fois l'influence de l'effet nocebo (Szemerszky et al., 2010, 2016).

De plus, Landgrebe et al. (2008) ont trouvé des activations cérébrales spécifiques (gyrus fusiforme, cortex cingulaires et insulaires antérieurs) en réponse à des expositions factices, suggérant une possible base neurobiologique de l'effet nocebo chez les personnes EHS (Landgrebe et al., 2008). Ces résultats sont comparables aux mécanismes neurochimiques connus de l'effet nocebo observés dans d'autres contextes (Benedetti et al., 1997, 2014; Koyama et al., 2005) (Koyama et al., 2005; Benedetti et al., 1997, 2014). En conclusion, bien que ces études soutiennent un rôle important de l'effet nocebo dans le maintien des symptômes EHS, elles ne permettent pas de déterminer si cet effet est à l'origine de l'EHS.

3.6.2) Importance du contexte sociétal

Au cours des années 1990, les médias ont largement couvert divers scandales sanitaires, tels que ceux de l'amiante ou du sang contaminé. Ces événements, suivis par la loi de 1998 sur la veille sanitaire, ont conduit à une évolution de la réglementation en santé-environnement, avec la création d'agences nationales de sécurité sanitaire. Cependant, les débats publics et les controverses scientifiques autour de nouveaux risques, notamment liés à l'essor de la téléphonie mobile et des antennes relais, les compteurs Link.. ont continué à occuper une place importante dans les médias. Dans ce contexte, la question des effets sanitaires des ondes électromagnétiques est devenue un sujet récurrent, et la couverture médiatique des personnes se déclarant électro hypersensibles (EHS) s'est développée.

Les personnes se déclarant électro-hypersensibles (EHS) expriment un besoin fort de reconnaissance, tant de la part des professionnels de santé que dans la reconnaissance officielle de leur statut. Elles critiquent souvent les médecins pour leur méconnaissance de la maladie et leur approche psychologisante, bien que quelques rares médecins soient perçus comme des « héros » pour leur soutien. Les témoignages révèlent un désir de médicalisation et de prise en charge sérieuse par le corps médical. En parallèle, ces personnes cherchent la reconnaissance de leur statut de victime pour obtenir un soutien financier et un traitement adapté. Malgré la détresse et l'isolement ressentis, certains voient dans le diagnostic un soulagement, marquant la fin d'une incertitude douloureuse.

4) Modèles animaux de la dépression

Le trouble dépressif persistant (TDP) est une des principales causes d'incapacité à l'échelle mondiale, étant responsable de la majorité des années vécues avec une incapacité (YLD) et classé deuxième pour les années de vie ajustées en fonction de l'incapacité (DALY) (Ledford, 2014). Le terme d'incapacité renvoie à une situation caractérisée par une souffrance physique, émotionnelle, et sociale, dont la conséquence est de restreindre la pleine participation de l'individu à ce qui devrait être une vie sociale stimulante et constructive. Ce trouble n'est pas homogène, et des sous-catégories se distinguent par leurs symptômes plus ou moins spécifiques (Cuthbert and Insel, 2013; Woody et al., 2016).

Le TDP est caractérisé par une humeur dépressive présente presque toute la journée, plus de jours qu'à l'accoutumée, pendant au moins deux ans pour les adultes, et un an pour les enfants et adolescents. Durant ces périodes de dépression, le sujet présente au moins deux symptômes parmi les suivants : variations de l'appétit (perte ou excès), troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie), faible énergie ou fatigue, faible estime de soi, difficultés de concentration ou de prise de décisions, et sentiment de désespoir. Sur cette période de deux ans (ou un an pour les jeunes), la personne ne connaît pas de répit de plus de deux mois sans symptômes, et il est possible que les signes d'une dépression caractérisée s'installent de façon continue durant cette période. Cependant, elle n'a jamais vécu d'épisode maniaque ou hypomaniaque, et les critères d'un trouble cyclothymique ne sont pas réunis. Le diagnostic exclut également d'autres troubles psychotiques, tels que la schizophrénie, et les symptômes ne peuvent être imputés ni aux effets d'une substance, ni à une condition médicale sous-jacente. Enfin, ces symptômes provoquent une détresse significative, affectant le fonctionnement social, professionnel ou personnel de la personne. Bien que ce trouble soit souvent moins intense qu'une dépression majeure, sa persistance peut altérer considérablement la qualité de vie, nécessitant un suivi thérapeutique de longue durée (GUILABERT, 2015).

Le traitement standard du TDP repose sur des antidépresseurs monoaminergiques, comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou de la noradrénaline, mais les taux de rémission après 2-3 mois sont relativement faibles, puisque variant entre 20-40 % dans les études naturalistes (Rush et al., 2006; Trivedi, 2006; Zisook et al., 2006), et 40-60 % dans les essais randomisés (Cipriani et al., 2007). Évaluer la dépression chez l'animal pose des défis, étant donné l'absence de conscience de soi, mais des modèles murins ont été développés pour mimer des symptômes humains.

4.1) Contexte des modèles *in vivo* de dépression

Au cours des dernières décennies, des progrès importants ont été réalisés dans la compréhension du TDP, notamment en ce qui concerne les circuits cérébraux caractérisés par un dysfonctionnement et les altérations cellulaires et moléculaires associées (Willner et al., 2013; Belzung et al., 2015; Willner and Belzung, 2015). Ces avancées ont été principalement possibles grâce aux modèles de rongeurs, qui ont permis d'étudier les circuits neuronaux, les systèmes neurophysiologiques et les cibles moléculaires impliquées, comme les anomalies de l'axe du stress et l'augmentation de la neuroinflammation. Cependant, les progrès dans le développement de nouveaux traitements pharmacologiques ont été relativement limités, avec peu de nouvelles classes de molécules introduites depuis les années 1990. Cette stagnation peut être attribuée à une compréhension insuffisante des critères de validité des modèles animaux utilisés pour étudier le TDP.

Trois types de validité sont essentiels pour caractériser la qualité de ces modèles : la **validité prédictive**, qui évalue en particulier si un modèle animal répond de manière spécifique et selective aux traitements efficaces chez les humains ; par exemple, un antidépresseur (AD) efficace uniquement après un traitement chronique chez les patients doit montrer une efficacité similaire dans le modèle animal (Willner, 1984 ; Belzung et Lemoine, 2011). La **validité apparente** (on parle aussi d'isomorphisme) concerne les similitudes phénoménologiques entre le modèle animal et la condition humaine, comme la reproduction de l'anhédonie observée chez les patients atteints de TDP dans les tests comportementaux chez les animaux (Buckner et al., 2008). Enfin, la **validité de construction** (on parle aussi d'homologie) se réfère à la correspondance entre les mécanismes sous-jacents de la maladie humaine et ceux reproduits dans le modèle animal (Willner, 1984; Belzung and Lemoine, 2011). Par ailleurs, il est important de noter que les modèles doivent pouvoir être reproductibles d'un laboratoire à un autre afin de garantir la robustesse, la comparabilité, et donc la généralisation des études réalisées (McKinney and Bunney, 1969).

4.2) Modèles couramment utilisés

Dans le contexte du laboratoire plusieurs méthodes peuvent permettre de travailler avec des animaux présentant un phénotype dépressif. J'ai choisi, dans ce mémoire de développer particulièrement la méthode du stress induit, ainsi que les modèles génétiques de la dépression, qui sont des modèles utilisés au sein de notre laboratoire.

4.2.1) Modèles de stress induit

Il est aujourd'hui clairement décrit et établi que le stress, notamment chronique, est un facteur pouvant conduire au développement d'épisodes dépressifs majeurs. Dans le cadre de l'expérimentation animale sur le modèle murin, deux grandes stratégies peuvent se distinguer :

4.2.1.1) Stress précoce

Les murins naissent très immatures et dépendent fortement des soins maternels pour se développer pendant le stade précoce de leur vie postnatale. En privant les animaux de leur mère pendant ce stade précoce, il est possible de provoquer un stress important qui influence le comportement et la biologie des individus à l'âge adulte. Ce stress peut conduire à des déficits d'apprentissage et de mémoire, des comportements dépressifs et anxieux, principalement observés chez les souris BALB/c et C57BL/6 (Vetulani, 2013; Trachtenberg et al., 2016). Chez les rats, des résultats similaires ont été rapportés, bien que les modèles existants ne reproduisent pas tous les aspects du trouble dépressif majeur (Belzung et al., 2015). Au niveau neurobiologique, ces manipulations se traduisent par une diminution du BDNF, une augmentation de la corticostérone, et par des altérations dans la neurotransmission, notamment au niveau des récepteurs noradrénergiques (Coccurello et al., 2014). Ces études renforcent les liens entre la négligence maternelle et les troubles psychiatriques durables, comme ce qui est observé chez l'humain (Lutz et al., 2017).

4.2.1.2) Stress chez l'adulte

Chez l'animal adulte, les procédures expérimentales visant à étudier les effets du stress sur les rongeurs peuvent varier en intensité et/ou en durée. Le choix du protocole de stress est donc le premier maillon essentiel pour modéliser différents aspects de la réponse au stress.

L'un des modèles les plus connus est celui de la résignation acquise. Lors de ce protocole, les rongeurs sont soumis à des chocs électriques inévitables qui, à terme, conduisent au développement d'un comportement passif et à une perte de motivation, tous deux similaires aux symptômes de la dépression chez les humains. Les rongeurs sont des animaux sociaux. Dès lors, l'un des protocoles pouvant induire un phénotype dépressif repose sur la défaite sociale.

Le principe consiste à exposer en aigu ou chronique un animal à un congénère dominant et inconnu. Ceci aura pour conséquence de créer un stress de défaite social, induisant des changements comportementaux notables comme une diminution des interactions sociales et des signes de dépression (Blanchard and Blanchard, 2003; Dekeyne and Millan, 2009; Koolhaas et al., 2013).

Enfin, le stress chronique léger imprévisible (UCMS) expose les rongeurs à une série d'agents stressants légers, mais imprévisibles sur plusieurs semaines, provoquant des symptômes de dépression semblables à ceux observés chez les humains, comme une diminution de l'activité et des troubles du comportement alimentaire (Willner, 2005; Krishnan et al., 2007). Ces modèles offrent des perspectives précieuses quant à l'étude des mécanismes biologiques et comportementaux du stress et de la dépression, contribuant ainsi à l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques.

4.2.2) Modèles génétiques de dépression

La dépression possède une forte composant génétique, ce qui a conduit à la création de divers modèles animaux pour étudier cette vulnérabilité. Parmi les modèles, les lignées transgéniques ciblent des gènes impliqués dans les systèmes sérotoninergique et noradrénergique, ainsi que dans la régulation de l'axe HPA (Maier and Seligman, 1976). Les rats Wistar Kyoto montrent une émotivité et une réactivité accrues au stress (Millard et al., 2020; Redei et al., 2023). Les rats présentant une résignation acquise congénitale (cLH) renoncent à se soustraire à une situation déplaisante ou inconfortable, même sans exposition préalable au stress (Vollmayr et al., 2004; Henn and Vollmayr, 2005). Ils présentent d'ailleurs des changements neuronaux similaires à ceux de la dépression majeure, avec une activité accrue dans le cortex cingulaire antérieur et l'habenula (Ou et al., 2024). Cependant, la dépression étant une maladie multigénique, où les facteurs génétiques interagissent fortement avec les facteurs environnementaux, les modèles génétiques avec une mutation unique ne reproduisent pas entièrement la causalité génétique du trouble. Pour refléter pleinement le rôle du stress dans la dépression, ces modèles doivent être associés à des environnements stressants (Willner and Belzung, 2015).

4.2.3) Modèle de la lignée Flinders Sensitive Line

Le rat de la souche Flinders Sensitive Line (FSL) est un modèle murin couramment utilisé pour étudier la dépression, cela depuis presque 40 ans. En effet, lorsque l'on associe l'abréviation « FSL » et les mots « rat » ou « depression » dans une recherche sur Pubmed, on ne retrouve pas moins de 328 articles, le premier d'entre eux datant de 1986. La genèse du rat FSL est le fruit d'un « accident », au sens où elle résulte de la volonté de générer une souche de rat résistant aux agents anticholinestérasiques, comme le diisopropyl fluorophosphate (DFP).

Les reproductions successives du rat Sprague Dawley ont conduit à isoler deux souches qui répondaient différemment à des stimuli induits par l'oxotromorine, un agoniste des récepteurs cholinergiques. Les rats FSL étaient hypersensibles à l'agoniste tandis que les rats FRL étaient hyposensibles à l'agoniste.

4.2.3.1) Validité apparente (isomorphisme)

Le rat FSL présente plusieurs comportements considérés comme analogues aux caractéristiques de la dépression humaine. Conjointement à ce qui a pu être montré chez les individus dépressifs, le rat FSL présente une augmentation du sommeil paradoxal comparé au rat FRL témoin (Benca et al., 1996). La seconde similitude majeure du rat FSL avec les individus déprimés est l'adoption d'un comportement passif après avoir été soumis à un stress. En effet, lors du protocole de la nage forcée (voir description du test ci-dessous), protocole de référence pour définir le phénotype dépressif de l'animal, le rat adopte une immobilité exacerbée par rapport aux rats contrôles FRL ou Sprague Dawley.

Le rat FSL présente aussi des troubles cognitifs qui ressemblent à ceux des patients dépressifs. Ceux-ci incluent des difficultés à apprendre des comportements d'évitement actif face à un choc (Overstreet, 1993) et des performances altérées en mémoire spatiale et olfactive, ainsi qu'en mémoire de reconnaissance d'objets (Thiele et al., 2016; Cook et al., 2017a).

Bien que le rat FSL présente des traits comportementaux semblables à ceux observés chez les humains dépressifs, l'un des symptômes-clés de la dépression n'est pas présent de façon spontanée chez ce modèle. En effet, l'anhédonie n'est pas observée chez cette souche. Initialement, les tests de préférence pour les solutions sucrées n'ont pas détecté de différences entre les rats FSL et FRL (Pucilowski et al., 1993). Cependant, l'exposition de la souche à un stress chronique peut provoquer une réduction de la consommation de sucre chez le rat FSL, un comportement dès lors assimilable à de l'anhédonie (Pucilowski et al., 1993; Willner, 2005).

Ainsi, le rat FSL ressemble aux individus déprimés à certains égards, mais pas tous, ce qui n'est peut-être pas surprenant étant donné la nature hétérogène des troubles dépressifs chez l'humain. Bien qu'étant imparfait, comme tout modèle animal au demeurant, le rat FSL présente une validité apparente raisonnablement acceptable.

4.2.3.2) Validité de construction (homologie)

La physiopathologie de la dépression est décrite comme très hétérogène et complexe. Par conséquent, il pourrait sembler difficile de conclure sur la qualité du modèle choisi. Comme mentionné précédemment, le rat FSL a été sélectionné par rapport à son hypersensibilité cholinergique. Cette caractéristique singulière est également observée chez les individus manifestant la dépression. (Janowsky et al., 1980; Overstreet and Russell, 1982). Au fil des années, la neurobiochimie du rat FSL a pu être 'décortiquée' et de nombreuses similitudes ont pu être observées avec les patients dépressifs.

Le rat FSL est caractérisé par un ensemble d'anomalies au niveau du système monoaminergique dans certaines structures-clés. Au niveau du Noyau accumbens (Nac), les rats FSL présentent une diminution du renouvellement de la sérotonine (5-HT) et de la dopamine (DA) en dépit d'une augmentation du contenu tissulaire (Zangen et al., 1997, 1999). Par ailleurs une diminution globale de la synthèse de 5-HT est observée chez ce modèle (Hasegawa et al., 2006). Un déséquilibre au niveau des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A}, dont l'expression est réduite, et 5-HT_{1B}, dont l'expression est accrue, renforce la validité de construction du modèle (Nishi et al., 2009a, 2009c).

Dans le cortex préfrontal et l'hippocampe, deux structures qui seront sollicitées lors des tâches de mémoire spatiale, une réduction de l'expression des récepteurs 5-HT_{2A} et une augmentation des récepteurs 5-HT_{2C} (du Jardin et al., 2016) ont été observées. Bien que ces changements soient notables d'un point de vue histochimique, il semblerait que la perturbation de la transmission de 5-HT ne modifie pas le comportement des rats FSL, mais modifierait plutôt la réponse au traitement (du Jardin et al., 2016, 2017), un phénomène similaire à celui observé chez les humains (Willner et al., 2013). En plus du contenu tissulaire élevé en DA et de la libération altérée dans le NAc de ce neurotransmetteur (Zangen et al., 1999, 2001), le rat FSL présente également une expression différenciée des récepteurs DA, avec une augmentation des récepteurs D₁ dans le striatum par rapport aux contrôles, et une réduction des récepteurs D₂ lorsque les rats sont isolés, mais pas lorsqu'ils sont logés en groupe.

Friedman et ses collègues (2008) ont démontré des modifications de l'activation en *burst* (en bouffées ou *salves*) de neurones dopaminergiques dans la VTA (aire tegmentale ventrale) (Friedman et al., 2008). Ce déclenchement altéré a contribué à un profil électrophysiologique modifié, un phénotype également observé dans le cortex préfrontal médian (vmPFC), le NAc (noyau accumbens) et le noyau sous-thalamique (STN) (Friedman et al., 2012).

Les changements électrophysiologiques observés dans ces zones peuvent être liés au fonctionnement du glutamate (glu) et du GABA, ainsi qu'à celui de la dopamine. En appui à cela, les rats FSL présentent une transmission glutamatergique basale élevée et des niveaux tissulaires élevés dans le NAc (Gómez-Galán et al., 2013), ainsi qu'une expression différenciée des sous-unités des récepteurs AMPA et NMDA, qui sont associés à la transmission glutamatergique (Gómez-Galán et al., 2013; Treccani et al., 2016).

Les changements glutamatergiques pourraient contribuer aux altérations de la plasticité cérébrale dans la dépression ; en effet, les rats FSL montrent une inhibition de la potentialisation à long terme (LTP) et une expression réduite du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) dans l'hippocampe (Elfving et al., 2010; Gómez-Galán et al., 2013).

4.2.3.3) Validité prédictive

Le modèle FSL présente une "très bonne validité prédictive" en réponse aux antidépresseurs classiques après un traitement chronique, tandis que les traitements aigus ne modifient pas « l'état dépressif », comme on peut aussi l'observer chez l'humain (Braw et al., 2006; Wegener et al., 2012).

Des antidépresseurs tels que les TCAs (imipramine, désipramine), les SSRIIs (sertraline, paroxétine, citalopram, fluoxétine), et d'autres dits atypiques, comme le nefazodone, atténuent le phénotype comportemental, contrairement à des stimulants comme l'amphétamine, qui ne réduisent pas l'immobilité pendant le test de la nage forcée. Ces traitements corrigent également des anomalies physiologiques, suggérant des mécanismes potentiels chez l'humain. (Zangen et al., 2001)

Plus récemment, des traitements antidépresseurs innovants, comme la kétamine, ont montré des effets bénéfiques dans le modèle FSL, associés à une augmentation de l'expression de BDNF, de la plasticité hippocampique et de l'arborisation dendritique, ce qui correspond à des mécanismes similaires à ceux observés chez les patients humains (Matveychuk et al., 2020). De même, la stimulation cérébrale profonde (DBS) a montré des effets antidépresseurs, en cohérence avec les essais cliniques réalisés sur des patients (Friedman et al., 2012).

Ainsi, bien que tous les mécanismes antidépresseurs ne soient pas toujours vérifiables chez les patients, certains, comme l'augmentation de l'expression du BDNF, semblent correspondre. Les effets observés sont souvent absents chez les contrôles non dépressifs, suggérant une interaction entre traitement administré et pathologie sous-jacente. Dans un modèle avec une validité de constuit raisonnable, les mécanismes antidépresseurs fournissent des preuves des mécanismes potentiels chez l'humain.

5) Matériels et méthodes

5.1) Les animaux et respect du bien-être animal

Les études présentées dans ce mémoire ont été réalisées chez des rats FSL provenant du laboratoire de notre collaborateur Maté Dobrössy à Freibourg (Allemagne), et leur souche contrôle Sprague-Dawley provenant de chez Janvier Labs (France).

Les rats sont âgés de 7 à 8 semaines à leur arrivée au laboratoire. A leur arrivée, ils sont contrôlés pour vérifier qu'ils sont aptes à pouvoir suivre l'ensemble des expérimentations. Une fois ce contrôle effectué, ils sont placés à raison de trois par cage. Les cages sont adaptées à leur morphologie et sont enrichies avec une buchette par animal et un morceau de sopalin.

La salle de stabulation possède un cycle lumière/obscurité en 12h/12h. L'intensité lumineuse ambiante de la salle est d'environ 50 lux. La température dans la pièce est maintenue constante à 22°C et l'humidité est comprise entre 25% et 40% en fonction de la période de l'année. Une ambiance sonore de fond est maintenue avec une radio en fonction de la période du cycle d'éclairage (la radio étant allumée lorsque la lumière l'est aussi).

Les animaux ont un accès *ad libitum* à la boisson ainsi qu'à la nourriture. Les expositions aux radiofréquences et les tests comportementaux ont lieu pendant la phase diurne. L'ensemble de la démarche expérimentale a été validé par le comité d'éthique local (CREMEAS- CEEA 035) et le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche. Le numéro APAFIS du projet est le #30350.

La durée de la partie expérimentale s'étale, pour une cohorte, sur 13 semaines (Figure 11)

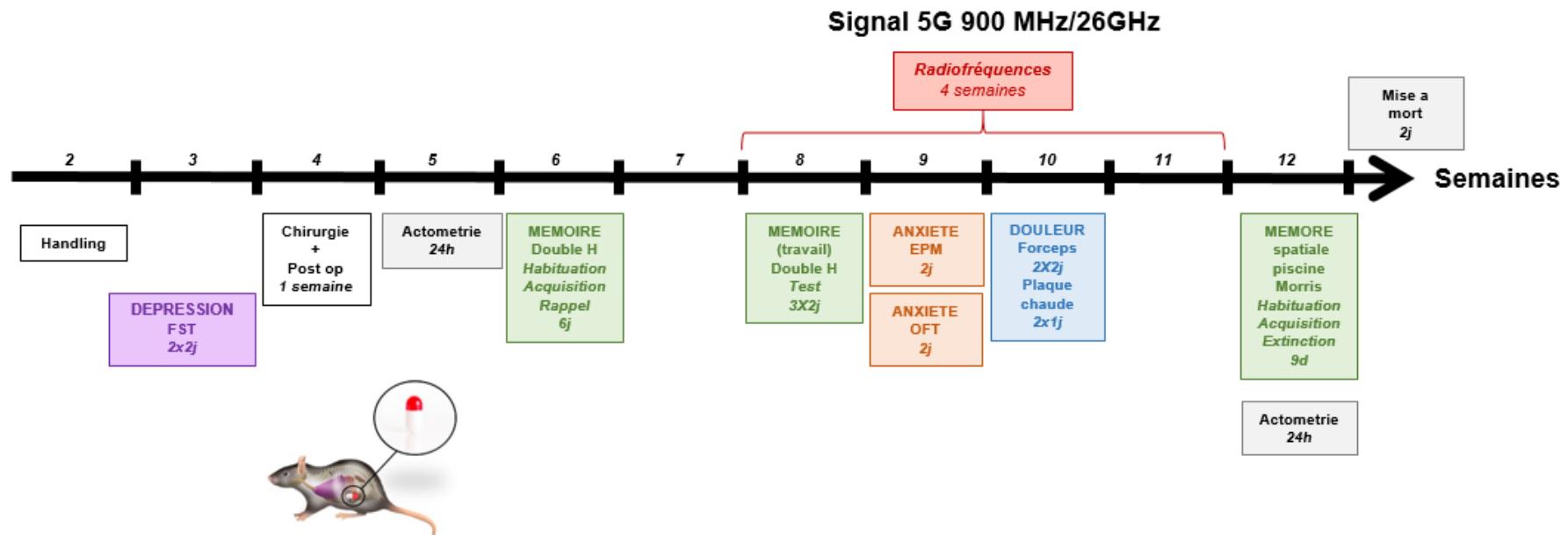


Figure 11 : Planning expérimental

5.2) Habituation des animaux

Une semaine après leur arrivée dans le laboratoire, les animaux sont familiarisés à l'expérimentateur pendant 5 jours. Chaque animal est manipulé quotidiennement par l'expérimentateur pendant deux à trois minutes. A la fin de l'habituation (semaine 2), les animaux sont pesés et effectuent un test de la nage forcé pour pouvoir constituer des cages de trois animaux homogènes en poids et en performance au test de FST.

5.3) Test de nage forcée pour évaluer la dépression

5.3.1) Principe de la tâche

Le test de nage forcée (FST) est couramment utilisé pour évaluer un phénotype de type dépressif et l'effet des antidépresseurs chez les rongeurs. L'immobilité durant le test est interprétée comme un signe de « désespoir » ou de résignation (Slattery and Cryan, 2012). Lorsqu'il est effectué sur plusieurs jours, comme dans les versions de Porsolt et du modèle de désespoir chronique (CDM), la répétition des tests peut induire ce phénotype et d'autres symptômes dépressifs (Porsolt et al., 1977). Un protocole sur deux jours a été utilisé pour comparer les rats FSL avec les témoins 'non-dépressifs' (Thiele et al., 2016) similaire à celui du laboratoire du Pr Dobrossy (Cook et al., 2017b)

5.3.2) Dispositif

Les animaux effectuent le test de la nage forcée dans une pièce dédiée à l'expérimentation.

L'éclairage de la pièce est d'environ 120 lux, la température de la pièce est fixée à 22°C +/- 1°C et l'hygrométrie est de 40% ±10%. Une bâche de couleur foncée est disposée sur le mur de la pièce pour permettre d'augmenter le contraste entre les murs de la pièce et la couleur claire des rats pour les enregistrements vidéos.

5.3.3) Protocole

Les animaux sont placés dans un cylindre en plexiglas (40 cm x 20 cm) rempli d'eau à une température de 23-25°C. Le niveau d'eau est tel que les animaux ne peuvent ni s'échapper du cylindre, ni toucher le fond avec leur queue. Le FST se déroule sur deux jours. Le premier jour, les animaux sont habitués au cylindre pendant 10 min. Le deuxième jour, ils sont placés dans le cylindre pour une période d'essai de 6.5 min.

L'immobilité est définie par trois des quatre membres immobiles, le rat flottant sans comportement de lutte. Nous avons mesuré le temps d'immobilité cumulée au cours des 6,5 minutes de test ainsi que le temps d'immobilité totale obtenu à la fin du test

5.4) Chirurgie : Laparotomie pour implantation intra-abdominale d'un transpondeur de mesure de température

L'ensemble des rats utilisés pendant le projet a subi une laparotomie nécessaire pour pouvoir planter des transpondeurs permettant d'avoir un suivi longitudinal de la température corporelle. Le protocole de chirurgie est un protocole nouvellement réalisé au sein du laboratoire, considéré de classe modérée. Une étape de formation a été réalisée à l'INCI au Chronobiotron à Strasbourg pour assimiler les gestes les plus justes possibles nécessaires à cette chirurgie.

5.4.1) Anesthésie de l'animal

Dans un premier temps, les animaux sont introduits pendant 3 min dans une boîte dont l'environnement est saturé avec de l'isoflurane à 4%. Une fois les réflexes abolis et la respiration régulière, l'animal est placé sur un tapis chauffant, un masque facial permettant de maintenir l'anesthésie avec de l'isoflurane à 2% pendant toute la durée de l'intervention chirurgicale.

5.4.2) Prise en charge de la douleur

Deux injections sont pratiquées : d'une part, l'injection sous-cutanée au niveau de la nuque d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (Meloxicam, 2 mg/kg, Boehringer Ingelheim), avant le début de la chirurgie ; d'autre part, l'injection sous cutanée d'un mélange de lurocaïne [Xylovet 1%, 2 mg/kg] et de bupivacaïne [Mylan, 2 mg/kg] est réalisée au niveau du site d'incision.

5.4.3) Implantation du transpondeur

Pendant la chirurgie, l'anesthésie et l'analgésie sont contrôlées régulièrement en pinçant légèrement les pattes postérieures de l'animal et par observation des mouvements des vibrisses et d'éventuels changements du rythme respiratoire. La procédure nécessite environ 10 min.

Le site d'incision est rasé sur 4 cm² et désinfecté 3 fois (alcool bétadine et alcool 70°) et une incision d'environ 2 cm est faite au travers de la peau, du muscle abdominal et du péritoine. Les transpondeurs sont préalablement trempés dans l'actril, puis rincés 2 fois au NaCl, avant d'être placés dans la cavité abdominale. Le muscle et la peau sont alors recousus (suture résorbable pour le muscle, Ethicon vicryl 4, points simples séparés ; suture non résorbable pour la peau type Ethicon 3 ou 4, points DONATI). La plaie est nettoyée à la fin de la chirurgie au NaCl. A la fin de la procédure chirurgicale, le rat reçoit une 2^e injection de NaCl 0,9% (10 mL/kg) à température corporelle, puis il est placé dans une cage de réveil (cage propre avec copeaux et papier absorbant, munie d'un deuxième porte-étiquette contenant l'étiquette spécifique à la chirurgie) sous lampe chauffante jusqu'à son réveil complet.

5.4.4) Suivi post-chirurgical

L'animal est traité pendant les 3 jours suivant la chirurgie avec du Meloxicam (sous cutané, 2 mg/kg) et fait l'objet d'un suivi particulier. Un suivi méticuleux est réalisé pendant les 5 jours qui suivent la chirurgie. Si aucun problème n'est à déclarer, alors l'animal est remis en cage collective au 5^e jour. Les rats ont 14 jours de récupération avant le début du 1er test comportemental (Figure 11)

Remarque : Les transpondeurs de température ont été défectueux tout au long de la manipulation. Il semble que le système vendu par la société BODY CAP ne soit pas adapté à notre design expérimental qui consistait initialement à mesurer la température des animaux toutes les 15 min pendant l'exposition aux radiofréquences et toutes les heures le reste du temps. La communication entre les transpondeurs et les boîtiers de commande a été difficile voire impossible. Nous avons émis plusieurs hypothèses pour expliquer le dysfonctionnement, dont l'environnement particulier de nos salles d'expérimentations ou encore la proximité entre les boîtiers et les transpondeurs. Toutefois il nous a été impossible de régler le problème. Ainsi l'ensemble des animaux a été opéré au cours de la thèse, mais les données de température corporelle qui ont pu être récoltées ne sont pas exploitées dans ce manuscrit.

5.5) Température cutanée

La température cutanée est relevée à partir du moment où les rats suivent le protocole d'exposition (semaines 8 à 11). Nous utilisons un thermomètre infrarouge placé à la base de la queue pour pouvoir mesurer la température. Les animaux sont exposés soit le matin, soit l'après-midi. Ainsi nous avons relevé la température avant exposition et la température après exposition pendant deux jours consécutifs afin d'avoir deux points de température le matin (Avant/Après) et deux points de température l'après-midi (Avant/Après).

5.6) Actographie

L'actographie permet de mesurer l'activité locomotrice spontanée de l'animal dans sa cage d'élevage sur 24 h, complétant ainsi les observations faites en champ ouvert ou du labyrinthe en croix. Un enregistrement continu sur 24 h offre l'avantage d'analyser le comportement de l'animal durant les phases d'habituation au dispositif (trois premières heures), ainsi que pendant les périodes nocturne et diurne. La cage est placée sur un rack équipé de deux faisceaux infrarouges disposés à 4,5 cm du sol et placés à 4 cm des extrémités de la cage, séparés de 28 cm l'un de l'autre. Ces faisceaux, dirigés vers des réflecteurs, renvoient les interruptions vers un capteur relié à un ordinateur. À chaque traversée par l'animal d'un bout à l'autre de la cage, l'interruption successive des deux faisceaux est enregistrée, permettant un suivi de l'activité horizontale.

Nous avons réalisé deux actographies, la première après le Handling des rats (semaine 2), la seconde le week-end précédent la mise à mort des rats (semaine 13, Figure 11). Les résultats obtenus ne sont pas présentés dans le manuscrit

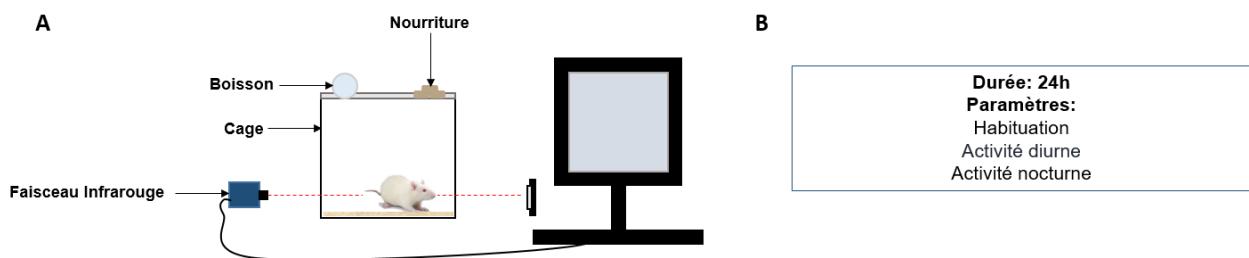


Figure 12 : Représentation schématique du dispositif d'actographie **A** : Dispositif **B** : Paramètres étudiés

5.7) Exposition aux radiofréquences

5.7.1) Généralités sur le design expérimental

Les animaux sont répartis en cohortes de 36 animaux, composées chacune de 9 mâles SD, 9 femelles SD, 9 mâles FSL et 9 femelles FSL. La cohorte est divisée en deux groupes homogènes en poids et en performance lors du test de la nage forcée de 18 animaux (Figure 13)

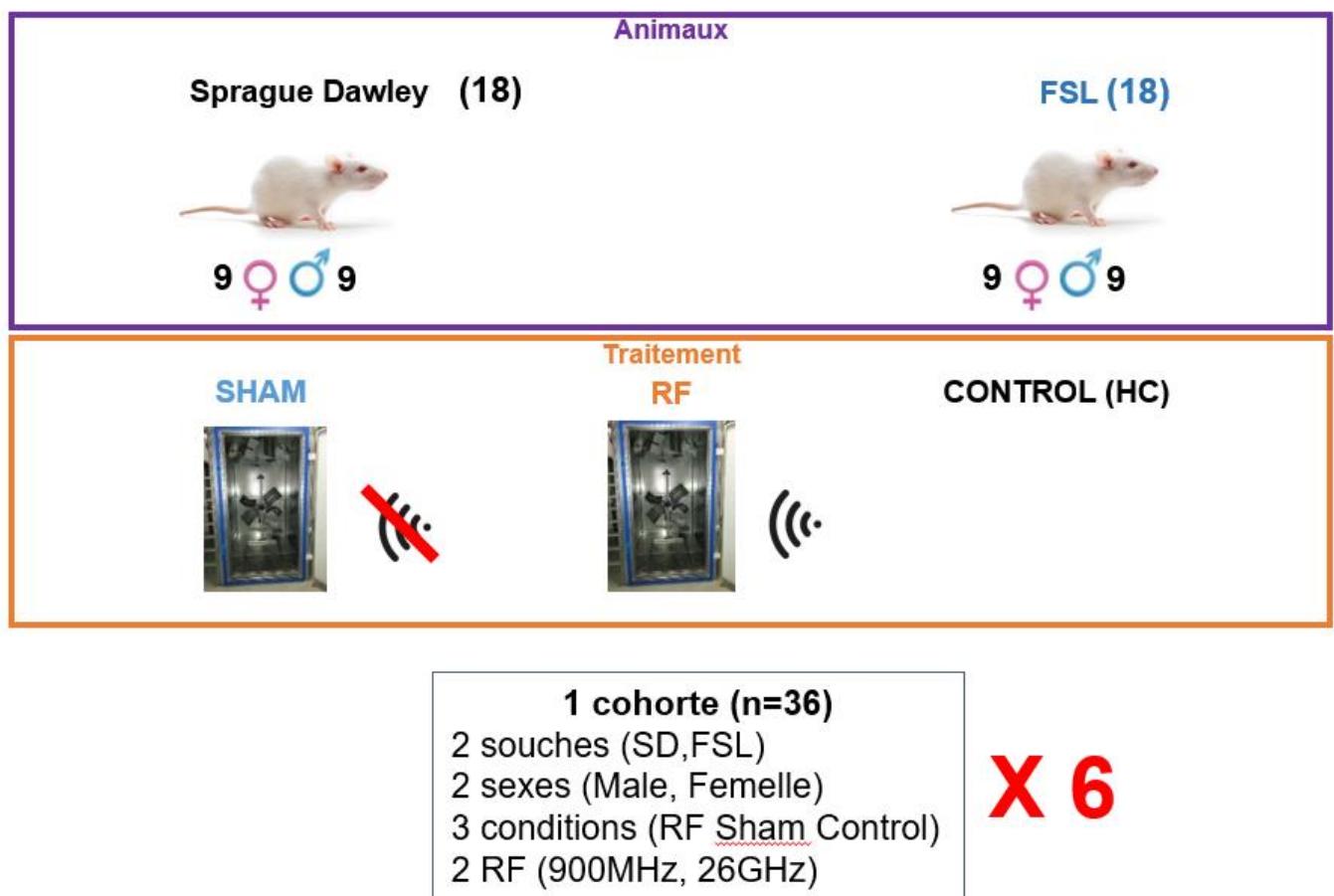


Figure 13 : Répartition des animaux par cohorte

Les deux groupes suivent le protocole d'exposition pendant 4 h par jour soit le matin, soit l'après-midi. Le groupe qui a été exposé le matin en J1 sera exposé l'après-midi en J2 et vice versa pour le groupe exposé l'après-midi à J1 (Tableau 4). Le groupe HC est divisé en 2 sous-groupes, l'un exposé le matin, et l'autre l'après-midi en même temps que leurs congénères Sham ou RF.

Timing	L	M	Me	J	V
Matin	SHAM	RF	SHAM	RF	SHAM
Après midi	RF	SHAM	RF	SHAM	RF

Tableau 4 : Planning hebdomadaire des expositions Les groupes orange effectuent le test de comportement l'après midi

L'ensemble des animaux suit le protocole d'exposition pendant 4 semaines consécutives. La première semaine de test, les animaux suivent le protocole d'exposition pendant 6 jours puis 5 jours, les trois semaines suivantes (Figure 11).

Dans cette étude, trois conditions d'exposition sont appliquées : l'exposition aux radiofréquences : 900 MHz (bande passante de 20 MHz) ou 26 GHz (bande passante de 50 MHz) ; une exposition fictive Sham dans la chambre ; et une exposition contrôle cage (animaux placés sur un portoir à l'extérieur de la chambre) (Figure 13). Ce choix de 2 groupes contrôles permet de mesurer à la fois les effets potentiels des radiofréquences (RF vs Sham), et les effets pouvant être provoqués par la chambre elle-même (Sham vs HC).

Les ondes électromagnétiques sont capables, en fonction de leur fréquence, de traverser les tissus biologiques plus ou moins profondément. Cette propriété représente une contrainte majeure dans le cadre des expériences réalisées chez le modèle murin. En effet les rats sont des animaux sociaux qui peuvent adopter des comportements qui ne garantissent pas une exposition homogène des tissus lorsqu'ils sont regroupés. Parmi les comportements pouvant générer un biais lors de l'exposition, on retrouve le toilettage mutuel ou « *grooming* » qui est une activité sociale où les rats nettoient le pelage de leurs congénères dans le but de renforcer les liens sociaux au sein d'un groupe. Les rats peuvent aussi adopter des comportements de cohésion, par exemple ils dorment agglomérés les uns aux autres et se blottissent les uns contre les autres pour maintenir la chaleur ainsi que leur confort. Pour pallier le conflit entre les propriétés des ondes et le comportement naturel des rats ; il est nécessaire d'individualiser les rats pendant la durée du protocole d'exposition (4 h par jour soit le matin, soit l'après-midi) pour contrôler le niveau d'exposition aux RF.

5.7.2) Exposition

L'exposition est réalisée dans une chambre réverbérante qui a été acquise grâce à un 1^{er} financement de l'ANSES (EPIRADIOMEM, 2014-2018). Cette chambre est un atout majeur pour le projet puisqu'elle permet d'exposer les animaux libres de se mouvoir à un champ isotrope. En d'autres termes, l'énergie est distribuée de manière uniforme ce qui garantit que l'exposition aux ondes est la même quel que soit l'angle ou l'orientation de l'animal.

5.7.2.1) Caractéristiques de la chambre

La chambre a été construite par la fondation IT'IS (Zurich, Suisse) qui est notre collaborateur principal dans le projet. L'ensemble des protocoles de maintenance et d'entretien de la chambre a été assuré par le personnel de la Fondation IT'IS dans le but d'offrir les garanties sur la fiabilité de notre système d'exposition et d'assurer la dosimétrie tout au long du projet.

La chambre est une enceinte blindée dont les dimensions externes sont : hauteur=2,5m, largeur=1,52m, longueur=1,90m. Les dimensions internes sont hauteur 2,34m, largeur 1,6m et longueur 1,6m. (Figure 14).

A



B

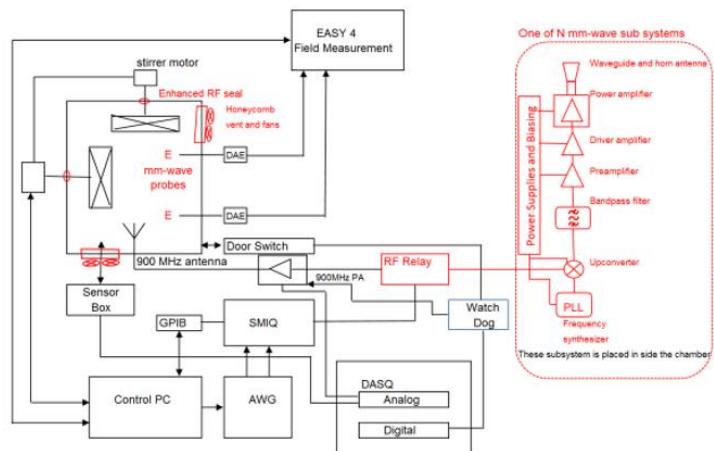


Figure 14 : Dispositif d'exposition A : Photo de la chambre réverbérante B : Dispositif électronique de la chambre, en rouge les ajouts réalisés pour le signal 26GHz

Les rats sont pesés chaque semaine pour pouvoir ajuster les paramètres d'exposition au poids moyen des rats en se référant au DAS ou à la densité de surface (pour le 26GHz) qui est fixé par l'ICNIRP à 41V/M. La chambre réverbérante permet d'exposer les rongeurs aux nouvelles radiofréquences 5G. À 900 MHz, les RF pénètrent de quelques centimètres l'organisme vivant, Le système est composé d'un générateur qui va émettre les ondes RF.

Le signal émis est traité par un amplificateur de puissance à 900 MHz avant d'être transmis dans la chambre par une antenne « *broadband log-periodic dipole array* » qui couvre les fréquences de 700 MHz à 2.2 GHz. (Figure 14 B). Par ailleurs, l'homogénéité du champ électromagnétique au sein de la chambre est assurée par deux pales, l'une placée au fond de la chambre et la seconde placée sur le plafond de la chambre (Figure 14 A). Cette disposition permet d'homogénéiser la diffusion du signal sur le plan vertical et le plan horizontal. Le design et la vitesse de rotation des pales est optimisé pour que la variation de la force du champ électrique soit minimisée. La chambre est également équipée d'un système de verrouillage de sécurité et d'un système de surveillance utilisant des dispositifs EASY4 pour mesurer le champ électrique, crucial pour le contrôle du taux d'absorption spécifique (DAS, SAR en anglais pour *specific absorption rate*) (Figure 14 B). Des capteurs collectent les données environnementales comme la température et l'humidité.

A 26 GHz, la chambre a subi des modifications au cours du projet pour l'émission de fréquences supérieures à 2 GHz, en se concentrant sur des aspects-clés comme la ventilation et le couplage mécanique des agitateurs internes aux moteurs externes. L'ensemble des modifications apportée a fait l'objet de contrôles de la part de la fondation IT'IS.

5.7.2.2) Exposition dans la chambre

Un système de portoir compatible et « neutre » par rapport aux radiofréquences permet d'exposer jusqu'à 24 rats simultanément en cage individuelle. Pour optimiser l'homogénéité de l'exposition la position des rats sur le portoir est déterminée de façon aléatoire et changée entre chaque exposition. Dans notre protocole, nous exposons simultanément 12 rats (3 mâles SD, 3 femelles SD, 3 males FSL, 3 femelles FSL). Les rats sont individualisés dans des cages en plastique (Maxi Miser, Thoren, Etats-Unis) spécifiquement conçues pour ne pas interférer avec les radiofréquences. Initialement prévus en plastique et papier (aération), les couvercles des cages ont été renforcés avec un couvercle PVC perforé pour éviter que les rats ne puissent s'échapper des cages pendant l'exposition. Chaque cage est enrichie avec une buchette et un sopalin. Les couvercles sont maintenus avec du scotch pour que les animaux ne les ouvrent pas pendant l'exposition.

5.8) Labyrinthe en croix surélevé pour mesurer l'anxiété et l'activité

5.8.1) Principe de la tâche

Le labyrinthe en croix surélevé (Elevated Plus-Maze) est un test de référence qui permet de déterminer le niveau d'anxiété d'un animal ou le caractère anxiolytique d'une substance pharmacologique. Le principe du test repose sur les caractéristiques exploratoires naturelles des murins. Pendant la phase de test, l'animal est confronté à deux zones. La première zone, anxiogène, est matérialisée par les bras ouverts, des bras plus éclairés (10 lux), et qui exposent l'animal au vide. La seconde zone, moins anxiogène consiste en 2 bras munis de parois constituant un espace confiné et moins éclairé (2 lux). Les visites des bras ouverts sont corrélatées à un niveau d'anxiété moins important pour l'animal testé (Cosquer et al., 2005).

5.8.2) Dispositif

Le labyrinthe en croix surélevé est constitué de 4 bras en Plexiglass mesurant 50cm de long et 10cm de large. Les bras Nord et Sud sont fermés par des parois de 40cm de haut tandis que les bras Est et Ouest possèdent des parois de 1,5cm ; les premiers sont dits fermés, les deux autres sont dits ouverts. L'ensemble du dispositif est surélevé à 73 cm du sol afin d'accentuer la situation anxiogène dans les bras ouverts.

Une caméra placée en vue zénithale du dispositif permet d'enregistrer le comportement de l'animal pendant le test. Le comportement de l'animal est rapporté par le logiciel Chronos qui permet de déterminer ensuite manuellement l'activité globale du rat en comptabilisant le nombre de passages et le temps passé dans chaque bras (Figure 15 B-C).

5.8.3) Protocole

La tâche est réalisée pendant la deuxième semaine d'exposition aux radiofréquences (Figure 15 A). Les animaux sont installés pendant 45 minutes dans une pièce adjacente à la salle de test. Avant de démarrer le test, l'animal est placé pendant 5 min dans une cage individuelle afin de se familiariser avec l'environnement de la salle de test. L'animal est placé au centre de l'appareil, face au bras fermé (N). L'animal peut se mouvoir librement dans l'appareil pendant 5 min. Pendant l'exploration, le nombre de passages dans chaque bras et au centre ainsi que le temps passé dans chaque bras et au centre est rapporté à l'aide du logiciel chronos. Entre chaque animal, la cage de stabulation ainsi que l'appareil sont nettoyées à l'alcool absolu, puis rincés à l'eau distillée pour neutraliser les traces olfactives déposées par le précédent animal. Pour la rédaction du manuscrit, nous avons choisi de traiter les données du nombre de passages totaux pour avoir un aperçu de l'activité de l'animal et du temps passé dans les bras fermés et les bras ouverts ainsi que le nombre total de passage dans les bras fermés et les bras ouverts pour évaluer le comportement anxieux de l'animal (Figure 15 C)

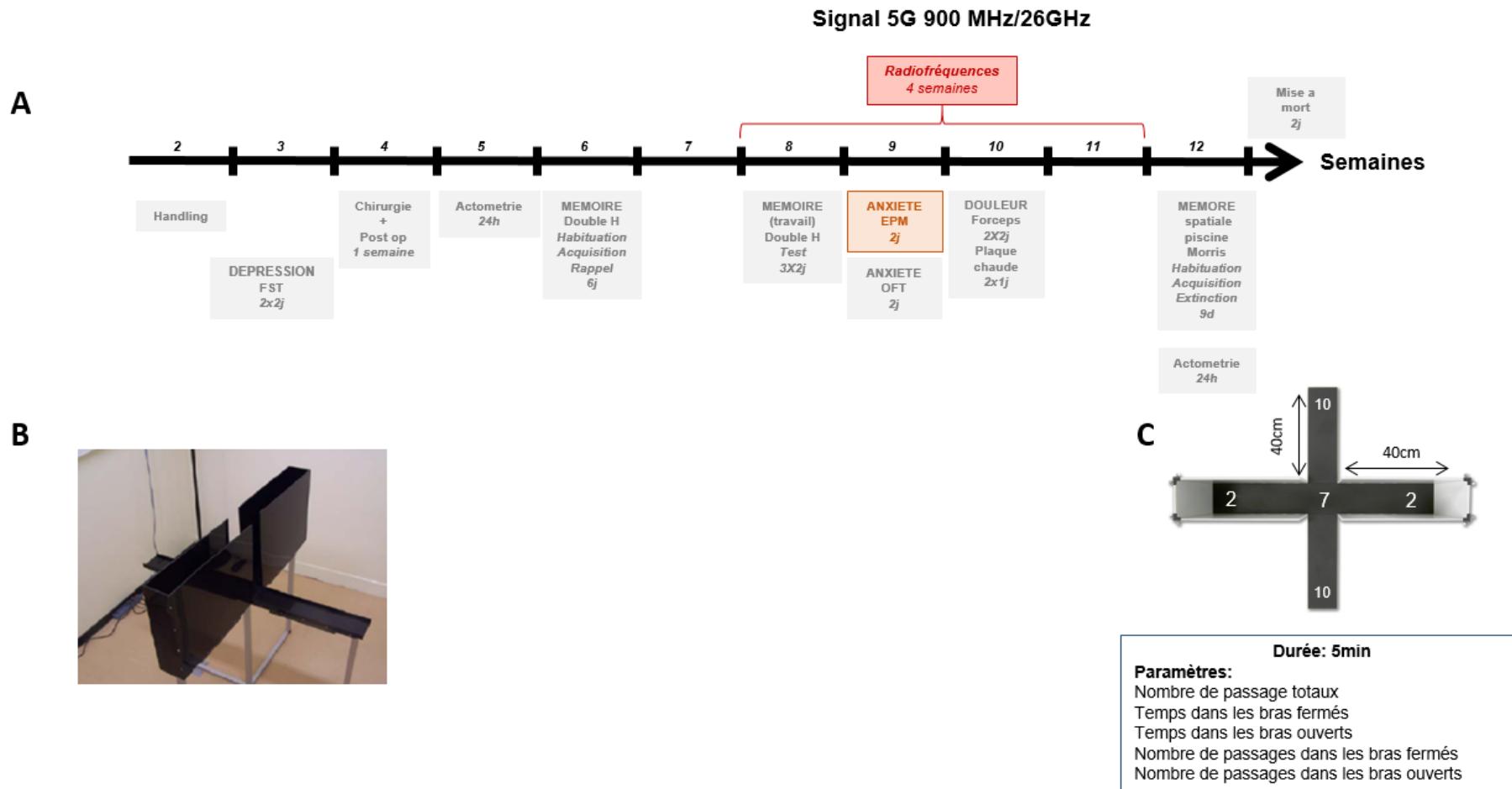


Figure 15 : Labyrinthe en croix surélevé **A** Planification de la tâche **B** : Photo de l'appareil **C** : Dispositif et paramètres mesurés

5.9) Champ ouvert pour mesurer l'activité et l'anxiété

5.9.1) Principe de la tâche

Le test du champs ouvert (*ou Open Field*) permet de mesurer le comportement spontané du rat dans une enceinte fermée. Le test repose sur le conflit entre la volonté d'explorer un environnement nouveau pour le rat et l'anxiété d'être potentiellement confronté à un prédateur. De façon empirique, les carreaux permettent de mesurer le niveau d'activité (locomotion, toilettes, redressements, passages au centre vs périphérie) de l'animal.

5.9.2) Dispositif

Le test a lieu dans une pièce dédiée. Le champ ouvert est délimité par un cadre en bois et mesure 65cm X65 cm au sol ; la hauteur des parois qui le bordent est de 43,5 cm. L'éclairage du dispositif est homogène grâce à 4 lampes halogènes ; il est fixé à 50 lux. Un quadrillage composé de 25 carreaux identiques est disposé sur le sol du dispositif pour délimiter deux zones : la zone de thigmotaxie, qui est la première ligne extérieure de carreaux en contact avec le bord du dispositif, et la zone centrale du dispositif (Figure 16 B).

5.9.3) Protocole

La tâche est réalisée pendant la deuxième semaine d'exposition aux radiofréquences (Figure 16 A). Les animaux sont habitués à la pièce pendant 45 min environ. Le dispositif est nettoyé entre chaque animal à l'alcool à 70%, puis rincé à l'eau et essuyé avec une feuille de type Sopalin. Avant chaque test, l'animal est placé dans une cage individuelle pendant 5 min. Lors de la phase de test, l'animal est positionné dans un coin du dispositif, face au mur. L'animal explore son environnement librement pendant 10 min. La caméra est reliée à un ordinateur associé au logiciel ANYMAZE permettant d'avoir un panel d'informations sur le comportement de l'animal pendant le test. Le phénotype albinos des rats représente une difficulté majeure pour le logiciel qui n'arrive pas à discriminer le pelage (blanc) des animaux et le sol (clair). Les animaux sont donc colorés en noir de la tête jusqu'au bas du dos avec un crayon de marquage utilisé pour marquer les animaux de ferme. La distance totale parcourue est mesurée pour avoir un aperçu de l'activité de l'animal ainsi que le temps passé en périphérie et au centre de l'appareil pour évaluer le comportement anxieux de l'animal (Figure 16 C).

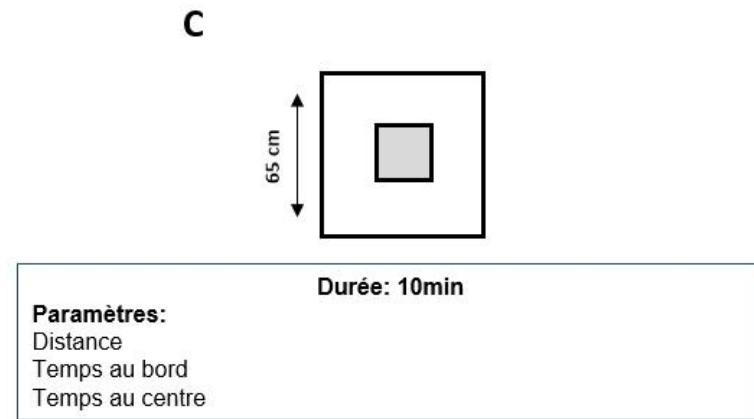
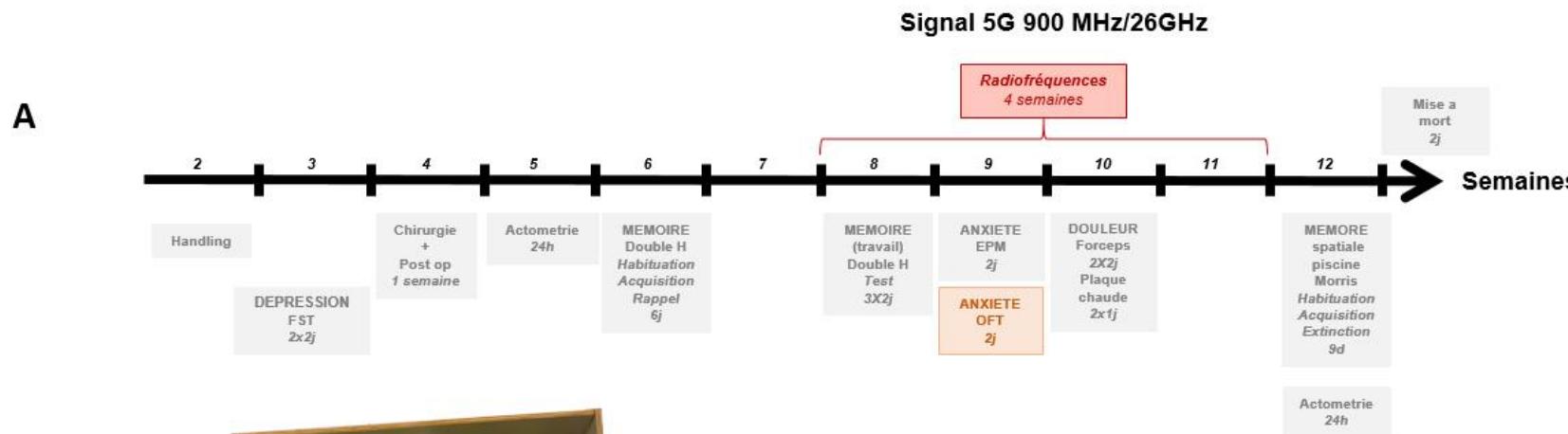


Figure 16 : Le champ ouvert **A** Planification de la tâche **B** : Photo de l'appareil **C** : Dispositif et paramètres mesuré

5.10) Mesure du seuil de douleur

5.10.1) Seuil de douleur thermique

La tâche est réalisée pendant la troisième semaine d'exposition aux radiofréquences (Figure 17 A). La thermonociception chez les rongeurs est évaluée avec des tests comme le tail-flick et la plaque chaude. Classiquement ces tests évaluent le temps de latence de retrait/fuite en réponse à des stimuli thermiques d'intensité croissante. Les rats sont placés sur une plaque chaude réglée à la température de $52 \pm 0,1^\circ\text{C}$ ou $42 \pm 0,1^\circ\text{C}$ (Figure 17B). Le seuil nociceptif est mesuré avec le temps de latence avant le premier retrait ou léchage d'une patte arrière. Afin d'éviter tout dommage à la patte, un temps limite est fixé à 60 s (Figure 17B).

5.10.2) Seuil de douleur mécanique

La tâche est réalisée pendant la deuxième semaine d'exposition aux radiofréquences (Figure 17 A). Le protocole de la douleur mécanique est réalisé pendant deux jours non consécutifs. Ainsi, les rats qui ont suivi le protocole d'exposition le matin sont testés en J1 et J3, ou J2 et J4 (Tableau 4)

Les rats sont placés dans une salle éclairée à environ 120 lux juste après l'exposition. Ils sont laissés seuls dans la pièce pendant environ 45 min. Les rats effectuent deux sessions de test séparées d'environ 1h30. Le rat testé est placé sur une table et maintenu dans une serviette couvrant ses yeux pour limiter les distractions environnementales. Une pince émoussée, mesurant 15 cm de long avec une surface de contact plate, est utilisée pour mesurer la force appliquée sur la patte arrière du rat. Cette pince est équipée de deux jauge de contrainte connectées à un dynamomètre électronique, permettant d'afficher en temps réel la force exercée (Figure 17C). La force est progressivement augmentée manuellement jusqu'à ce que le rat retire sa patte, et la force maximale est enregistrée automatiquement. La mesure est répétée trois fois pour chaque patte arrière. La moyenne des six essais de la dernière session est calculée pour obtenir un score de l'animal correspondant au poids de l'animal au moment du test divisé par la moyenne des six essais de l'animal.

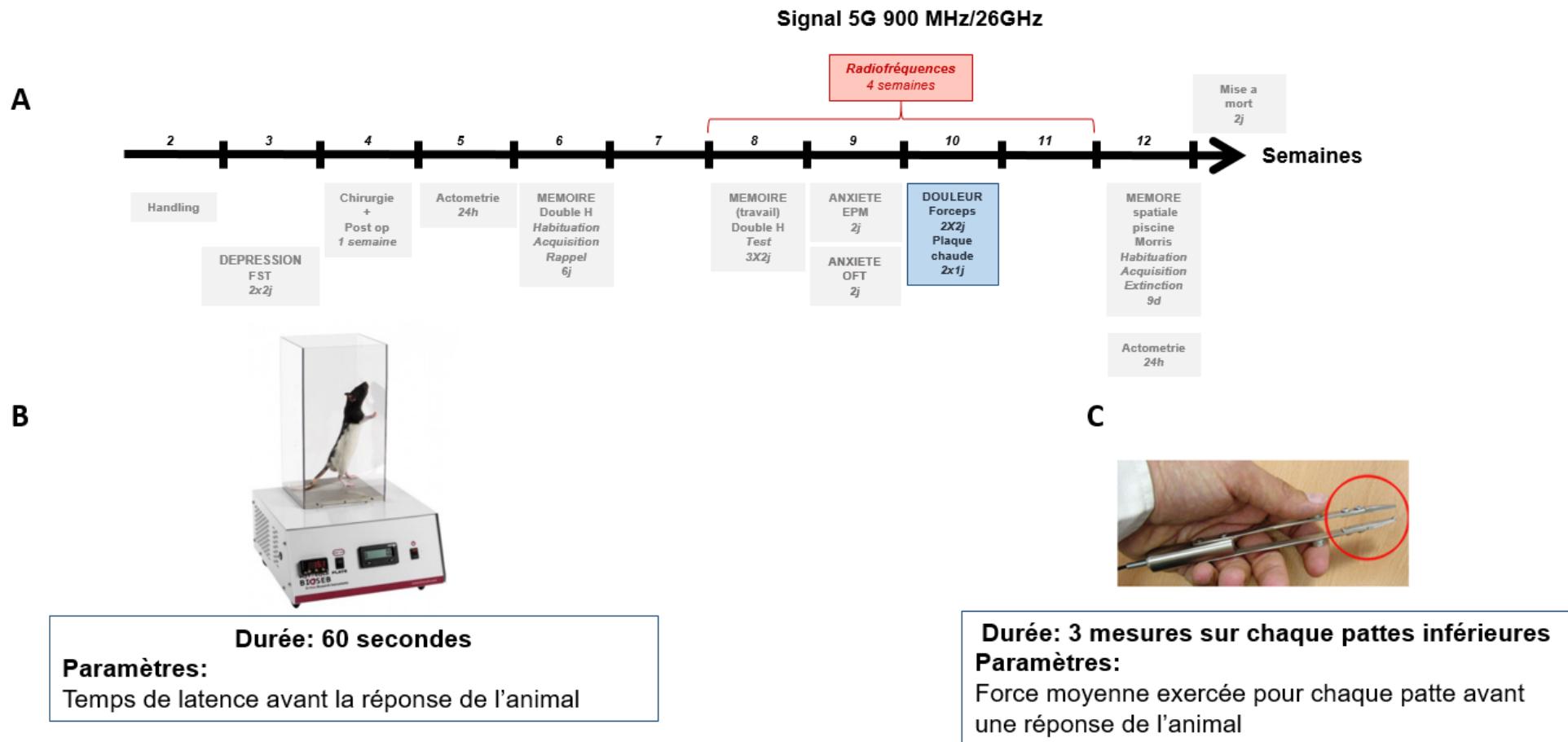


Figure 17 : Test de seuil douloureux **A** Planification de la tâche **B** : La plaque chaude **C** : La pince calibrée

5.11) Test du double-H pour la mémoire spatiale de travail

5.11.1) Principe de la tâche

La mémoire spatiale décrit la capacité d'un rat à se mouvoir dans un espace pour trouver, par exemple, une plateforme-cible dont il pourra se servir de refuge. Dans les tâches spatiales, l'animal met en place deux stratégies. La première stratégie, dite égocentrique (centrée sur soi), est une stratégie simple et directe qui repose sur des règles simples « tourner à gauche » ou « s'éloigner de tel objet ». Lors de la mise en place de cette stratégie, l'animal va se mouvoir d'un point de départ A vers un point d'arrivée B en utilisant la position de son corps dans l'espace comme référentiel pour s'orienter. La seconde stratégie est la stratégie allocentrique. C'est une stratégie plus complexe qui repose sur la capacité de l'animal à s'orienter à l'aide des indices présents dans l'environnement. Elle offre une flexibilité accrue et permet de s'adapter à des changements dans l'environnement, ce qui est essentiel pour des tâches de navigation.

5.11.2) Dispositif

Le labyrinthe en double-H est un dispositif créé par Jean Christophe Cassel (Cholvin et al., 2013; Kirch et al., 2015). Il permet de tester notamment la mémoire spatiale. L'originalité de ce test est qu'il permet à l'expérimentateur de guider (au besoin) la stratégie mise en place par l'animal pour accomplir sa tâche de navigation, cela en fonction du protocole. L'animal réalise le test dans un labyrinthe aquatique dont la température de l'eau fraîche (20°C +/-1°C) le motive à trouver une plateforme d'échappatoire. Le test est réalisé en deux grandes phases. Une phase d'entraînement, où l'animal favorisera la mise en place d'une stratégie égocentrique pour trouver la plateforme, et une phase de mémoire spatiale de travail, où les points de départ de l'animal et l'emplacement de la plateforme changent au fil des sessions. L'animal doit trouver la plateforme avec l'aide des indices environnementaux. Le test a lieu dans une pièce dédiée possédant des indices visuels aux murs permettant à l'animal de réaliser la tâche en adoptant une stratégie allocentrique. L'éclairage de la pièce est d'environ 120 lux, la température de la pièce est fixée à 22°C +/-1°C, et l'hygrométrie est de 40% +/- 10%.

Le double-H est un labyrinthe aquatique composé de trois bras parallèles qui sont reliés par une allée centrale, chaque bras mesure 160 cm de long et 20 cm de largeur. Les parois du dispositif sont transparentes pour permettre à l'animal d'avoir accès aux indices distaux de la pièce (et donc d'engager une stratégie allocentrique). Le double H est rempli à moitié avec 170L d'eau à 21°C +/- 1°C. La température permet de constituer un environnement suffisamment aversif pour motiver l'animal à sortir de l'eau.

Une plateforme cylindrique de 11cm de diamètre est placée à l'extrémité d'un des bras (NE) et immergée à 2 cm sous la surface de l'eau. L'eau est opacifiée avec 250g de lait en poudre pour cacher la plateforme (Figure 18 B).

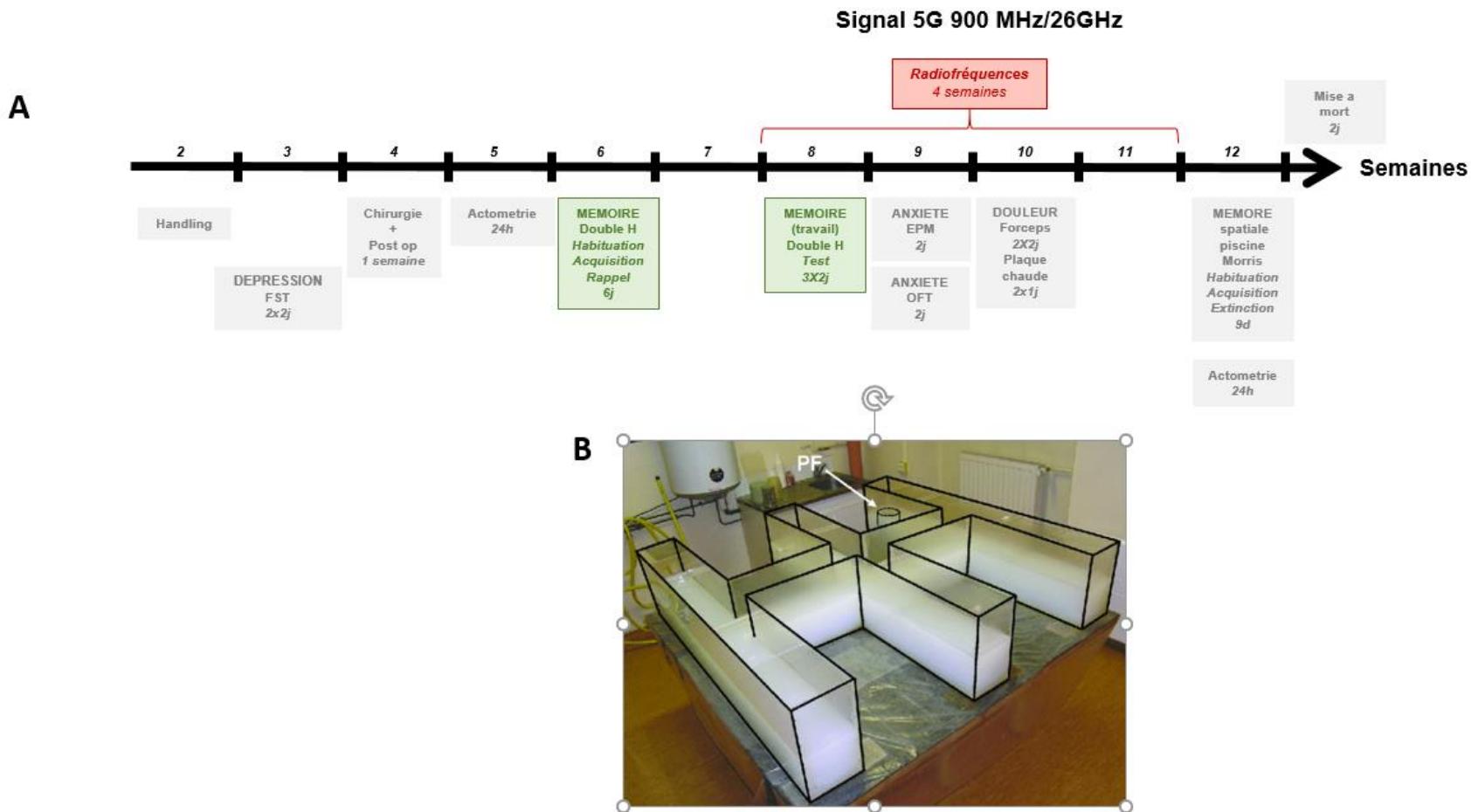


Figure 18 : Le double H **A** Planification de la tâche **B** : Dispositif

5.11.3) Protocole

5.11.3.1) Phase d'entraînement (avant exposition)

Avant la phase de test de la mémoire de travail qui a lieu pendant l'exposition aux RF, les animaux réalisent une habituation complexe. Le premier jour, l'animal effectue 4 essais pour trouver la plateforme dans le but de se familiariser avec le dispositif. Ensuite, l'animal est entraîné pendant 4 jours consécutifs à trouver la plateforme localisée en (NE) à partir d'un point de départ fixe (S). Enfin, lors du test de rappel le dispositif expérimental est le même que lors de l'acquisition à l'exception près que la plateforme est retirée. L'animal effectue un seul essai de 60 s avec un point de départ qui est décalé d'un bras vers la gauche (SO). Les résultats de cette phase d'entraînement ne sont pas présentés dans la manuscrit (Figure 18 A).

5.11.3.2) Test de mémoire de travail pendant l'exposition

Lors du test de mémoire de travail les animaux effectuent deux sessions par jour pendant trois jours. Une session est constituée de 2 essais d'une durée maximum de 60 s. Nous mesurons la capacité de l'animal à s'adapter à un changement de règle. Ainsi, lors d'une session, la plateforme est fixe mais le point de départ de l'animal est différent entre les deux essais. Chacune des sessions est séparée d'environ 90 min (Figure 18 A). Nous mesurons la latence pour trouver la plateforme, la distance parcourue et la vitesse de l'animal à chacun des essais. Nous comparons ensuite les performances des animaux entre l'essai 1 et l'essai 2 (Figure 19).

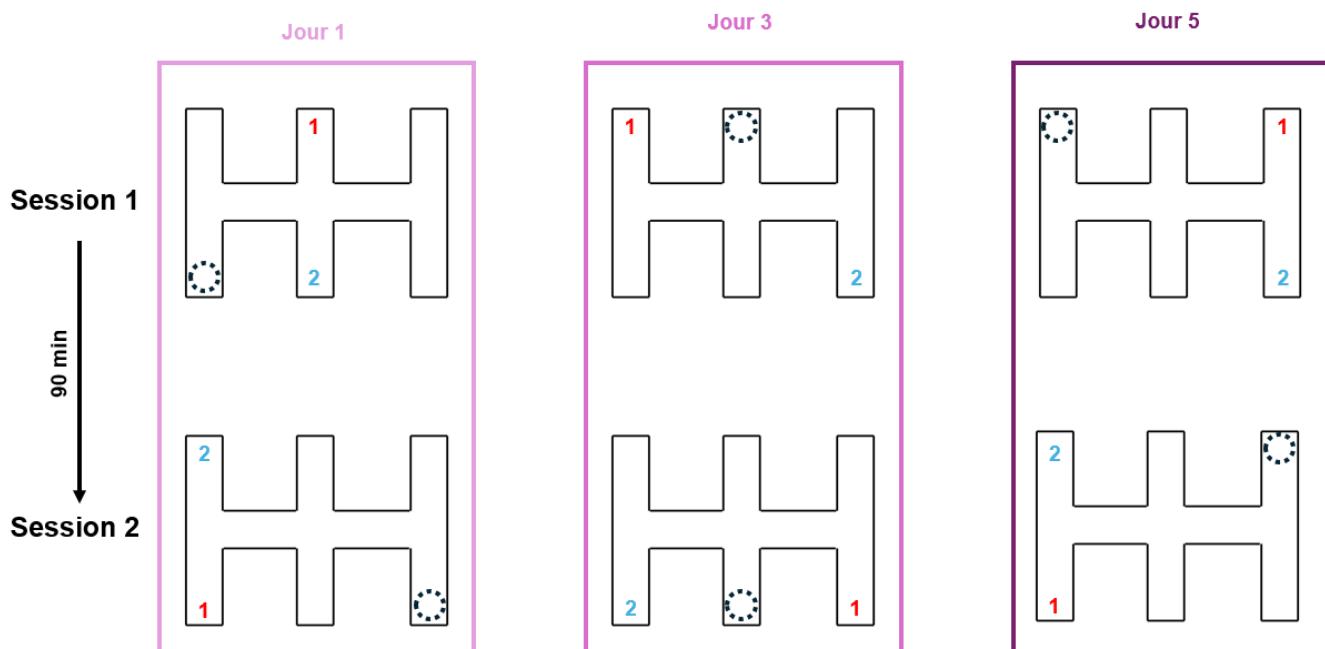


Figure 19 : Protocole de mémoire spatiale de travail dans le test du double H

5.12) Test de la piscine de Morris pour la mémoire spatiale à long termes

5.12.1) Principe

Le principe de la piscine de Morris repose sur la capacité de l'animal à retrouver l'emplacement d'une plateforme cachée, qui reste fixe entre chacun des essais. L'animal va « sonder » l'environnement afin de mémoriser l'emplacement de la plateforme à l'aide des informations spatiales statiques disposées dans un cadre extérieur à la piscine.

L'animal répète la tâche pendant plusieurs séances. La zone de lâcher de l'animal est définie semi-aléatoirement entre les séances. Ce protocole permet d'évaluer la mémoire spatiale de référence de l'animal. En d'autres termes l'animal retient l'emplacement de la plateforme au sein d'une représentation allocentrique de l'environnement.

5.12.2) Dispositif

Le test à lieu dans une pièce dédiée possédant des indices visuels aux murs, ce qui permet à l'animal de réaliser la tâche en adoptant une stratégie allocentrique. L'éclairage de la pièce est d'environ 120 lux, la température de la pièce est fixée à 22°C +/- 1°C et l'hygrométrie est de 40% +/- 10% (Figure 20 B). La piscine de Morris est une enceinte circulaire avec des parois blanches et opaques. Elle mesure 160cm de diamètre et possède une hauteur de 60cm et est remplie avec environ 700 litres d'eau et 350g de lait en poudre pour l'opacifier et cacher la plateforme. La température de l'eau est maintenue à 20°C +/- 1°C afin que l'environnement soit suffisamment aversif pour motiver l'animal à sortir de l'eau. Une plateforme cylindrique de 11cm de diamètre est placée au centre de l'un des quadrants (NO) et immergée à 2 cm sous la surface de l'eau (Figure 20 B). Une caméra est placée de façon à avoir une vue zénithale de la piscine. La caméra est reliée à un ordinateur associé au logiciel ANYMAZE permettant d'avoir un panel d'informations telles que la trajectoire, la distance parcourue, ou encore la vitesse du rat pour chaque essai.

5.12.3) Protocole

Le test de la piscine de Morris se déroule 72 h après la dernière exposition aux RF. Les 36 rats d'une cohorte sont testés la même journée (Figure 20 A).

5.12.3.1) Habituation

Le but est de familiariser l'animal avec le dispositif du test en rendant la tâche la moins stressante possible. Pour ne pas biaiser la phase d'apprentissage du test, l'emplacement de la plateforme lors de l'habituation n'est pas le même que pour l'acquisition. Par ailleurs, la piscine est entourée d'un rideau pour que l'animal n'encode pas les informations spatiales avec les indices distaux de la pièce. L'eau n'est pas opacifiée et un support coloré est placé sur la plateforme afin de la rendre bien visible, la tâche consistant pour l'animal à localiser la plateforme plus facilement.

L'animal réalise quatre essais successifs avec un intervalle d'1 min entre les essais. Le point de départ de chaque essai est différent et est défini de façon aléatoire. L'animal est séché entre chaque essai. La durée maximum d'un essai est de 60 s (Figure 20C).

5.12.3.2) Acquisition

L'animal est entraîné pendant 5 jours consécutifs. L'objectif de la phase d'acquisition est de permettre à l'animal d'apprendre où se trouve la plateforme en adoptant une stratégie allocentrique. Ici l'eau est opacifiée et la plateforme est cachée dans le quadrant NO. Comme lors de l'habituation, l'animal effectue 4 essais consécutifs par jour avec un intervalle d'une minute entre les essais. Le point de départ de chaque essai est différent et est fixé de façon aléatoire (Figure 20). Ici nous avons mesuré pour trouver la plateforme, la distance parcourue, ainsi que le temps passé dans la zone de thigmotaxie ainsi que la vitesse (Figure 20 C).

5.12.3.3) Test de rappel et extinction du souvenir

Lors du test de rappel et de l'extinction, le dispositif expérimental est le même que lors de l'acquisition, à l'exception près que la plateforme est retirée. Ici l'objectif est de définir si l'animal a mémorisé l'emplacement de la plateforme, et d'évaluer la précision du souvenir. L'animal effectue un seul essai de 60 s avec un point de départ différent de ceux utilisés lors de l'acquisition. L'animal va effectuer ce test pendant trois jours consécutifs. Nous avons mesuré le temps passé dans le quadrant cible, le temps passé en zone de thigmotaxie (près de la paroi), le nombre d'entrées dans la zone d'annulus (disque d'un diamètre de 30 cm centré sur l'emplacement de la plateforme), le nombre d'entrées dans la zone de plateforme.

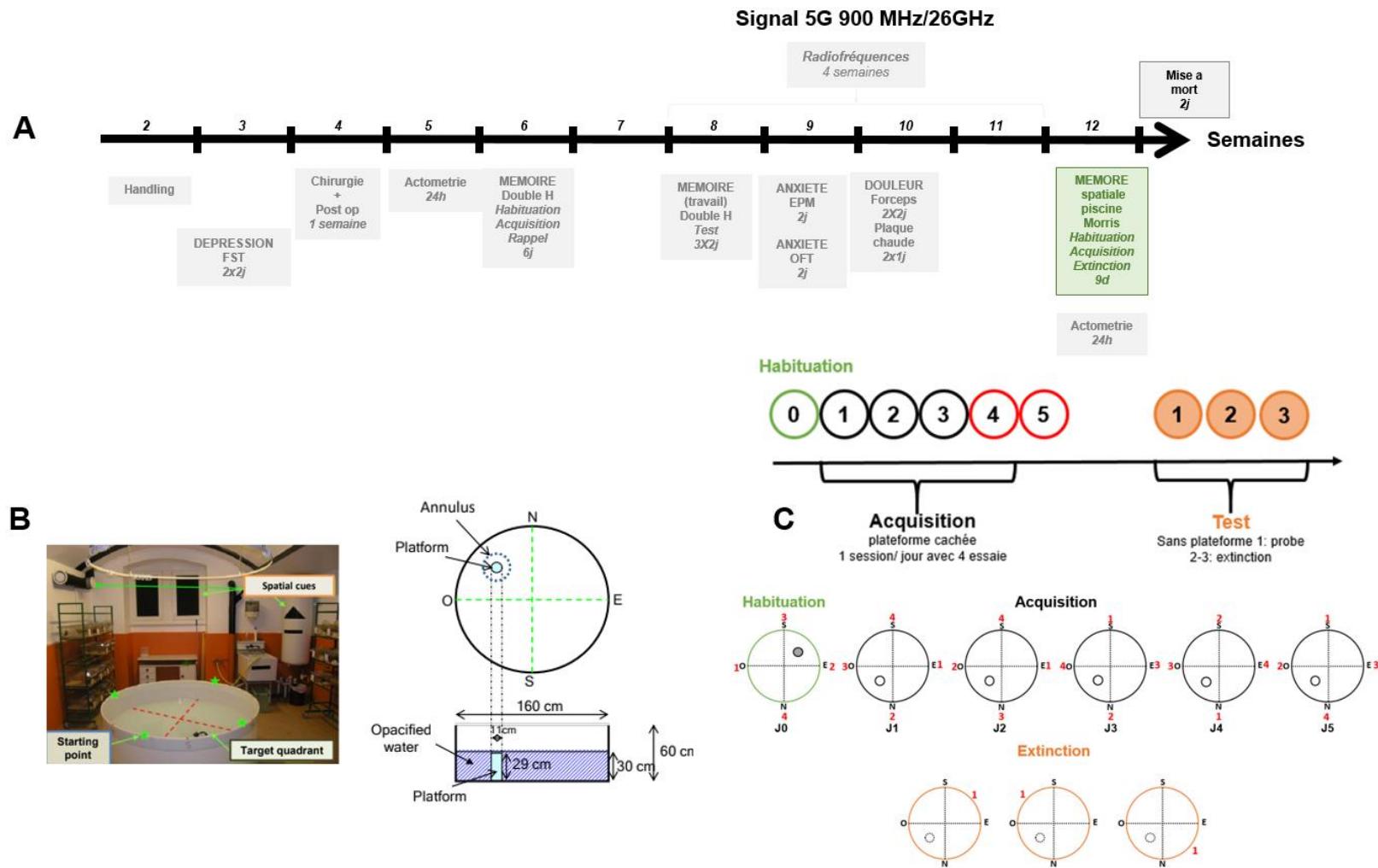


Figure 20 : La piscine de Morris **A** Planification de la tâche **B** : Dispositif **C** : Protocole

5.13) Mise à mort des rats

A la fin des tests comportementaux les animaux sont perfusés afin de permettre l'extraction, la conservation du cerveau. En perspective des travaux histologiques prévus dans le projet, le cerveau des rats est prélevé. Par ailleurs, dans le cadre d'un 2^e projet ANSES en partenariat intitulé « 5G-EYE » porté par le Dr Alicia Torriglia à Paris (INSERM, Centre de Recherche des Cordeliers), nous avons aussi prélevé les yeux des rats pour une étude des effets des RF de la 5G sur l'œil.

Pour la mise à mort, les rats reçoivent une injection intrapéritonéale d'un mélange de kétamine (Imalgène 1000) et de xylazine (Rompun 2%). La composition de la solution étant : Kétamine 20%, Xylazine 15% et NaCl 65% mg/kg). Une fois les réflexes abolis (environ 3 min après l'injection), les yeux sont prélevés. Un œil est inclus dans l'OCT puis cryoconservé à -80°C, le second est directement cryoconservé dans l'azote à -80°C. Dès lors que les yeux sont prélevés, la perfusion intra-cardiaque est réalisée. Une première injection de NaCl froid est réalisée (pendant 5 min pour un volume de 50 mL) ensuite une seconde perfusion de paraformaldéhyde (4%) dissous dans un tampon phosphate (0,1 M) à 4°C est réalisée pendant 15 min pour un volume total de 150mL dans le but de fixer les tissus cérébraux. Les cerveaux sont ensuite extraits de la boîte crânienne, placés dans le même fixateur à 4°C pendant 4 h, puis transférés dans une solution de saccharose (20%) tamponnée et maintenue à 4°C pour cryoprotection. Quarante-huit heures plus tard, les cerveaux sont congelés dans de l'isopentane à -40°C puis conservés à -80°C.

5.14) Statistiques

Les analyses statistiques sont réalisées avec le logiciel Statistica. Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne \pm écart-type de la moyenne (SEM) par groupe. Les analyses sont effectuées par une analyse de variance à trois facteurs (ANOVA ; Exposition [RF, Sham, HC] \times Génotype ([FSL, SD] \times Sexe [F,M]) et quand nécessaire, une ANOVA à quatre facteurs incluant un facteur répété (Essai ou Semaine ou Jour). Quand utile, un test post hoc de Neumann Keuls est réalisé. Les facteurs Exposition, Génotype et Sexe ont été traités comme des facteurs inter-sujets, et le Temps (Essai, Jour ou Semaine) comme un facteur intra-sujet. Les effets sont considérés comme significatifs lorsque $p < 0,05$. Les graphiques sont réalisés avec le logiciel GraphPad Prism 5.

6) Résultats

6.1) Impact de l'exposition chronique au signal 5G-900 MHz

6.1.1) Phénotypage des animaux

6.1.1.1) Immobilité cumulée

Le test de la nage forcée est le test de référence pour caractériser le phénotype dépressif des rats FSL (Braw et al., 2006; Wegener et al., 2010) Ce test a été réalisé avant les expositions pour caractériser les 2 populations de rats FSL et SD. A l'issu de ce test, la répartition des rats en groupe de 3 rats de même sexe par cage a été réalisée de façon homogène en termes de poids et de performance dans le FST.

Les résultats de l'ANOVA à quatre facteurs ne montrent aucun effet du facteur d'Exposition (à venir) sur le temps d'immobilité des rats, ce qui suggère que les différents types d'exposition (RF, Sham, HC) n'influencent pas ce comportement (Figure 21 A et B)En revanche, comme attendu, le Génotype est un facteur déterminant : les rats FSL affichent un temps d'immobilité plus élevé que les rats SD (5,8 s vs 3,4 s), indiquant une prédisposition accrue à l'immobilité chez les FSL. Concernant le Sexe, bien qu'il n'ait pas d'effet global significatif de ce facteur, une interaction entre le Sexe, le Temps et l'Exposition révèle que les femelles du groupe exposé aux RF montrent un temps d'immobilité supérieur à celui des mâles RF à 6,5 min (12,34 s vs 9,26 s), une différence absente dans les groupes Sham et HC.

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	$F(2,95) < 1,6$	ns	ns
Génotype	$F(1,95) = 10,6$	$p < 0,005$	Temps d'immobilité FSL > SD (5,8s vs 3,4s, $p < 0,005$).
Sexe	$F(1,95) < 1,6$	ns	ns
Temps	$F(12,1140) = 189,45$	$=p$ 0,00005	Augmentation temps immobilité (ns entre 0,5 et 2 min; $p < 0,05$ entre 2,0 et 3,5 min; $p < 0,005$ entre 3,5 min et 6,5 min)
Temps x Génotype	$F(12,1140) = 17,8$	$=p$ 0,00005	<À partir de 4,5 min: temps d'immobilité cumulés rats FSL > rats SD ($p < 0,05$ à $p < 0,00005$).
Temps x Sexe x Exposition	$F(24,1140) = 1,7$	$p < 0,05$	À 6,5 min: temps d'immobilité femelles RF > mâles RF (12,34s vs 9,26s, $p < 0,00005$), pas le cas des groupes Sham et HC. EFFET RF

Tableau 5 : Immobilité cumulée : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

6.1.1.2) Immobilité totale

Les résultats de ANOVA à trois facteurs sur le temps total d'immobilité à 6,5 min (Figure 21) montrent que l'Exposition n'a pas d'effet significatif sur le temps d'immobilité des rats. En revanche, comme attendu, le Génotype a un effet significatif : les rats FSL présentent un temps d'immobilité supérieur à celui des rats SD, avec une moyenne de 14,4 s vs 7,5 s pour les SD, ce qui met en évidence la prédisposition des rats FSL à une immobilité accrue. Concernant le Sexe, aucun effet significatif n'a été observé, le comportement d'immobilité n'est pas influencé par le Sexe des rats.

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls	
	Facteur	Valeur F	p-value	
bleau	Exposition	$F(2,95) < 1,9$	ns	
bilité	Génotype	$F(1,95) = 20,47$	p 0,00005	<Rats FSL plus immobiles que rats SD (14,4s vs 7,5s, p < 0,0005).
lyse	Sexe	$F(1,95) < 1,9$	ns	
tique				

ANOVA trois facteurs

En résumé, l'exposition aux RF à venir n'a pas d'effet significatif. Comme attendu les rats FSL sont plus immobiles que les rats SD.

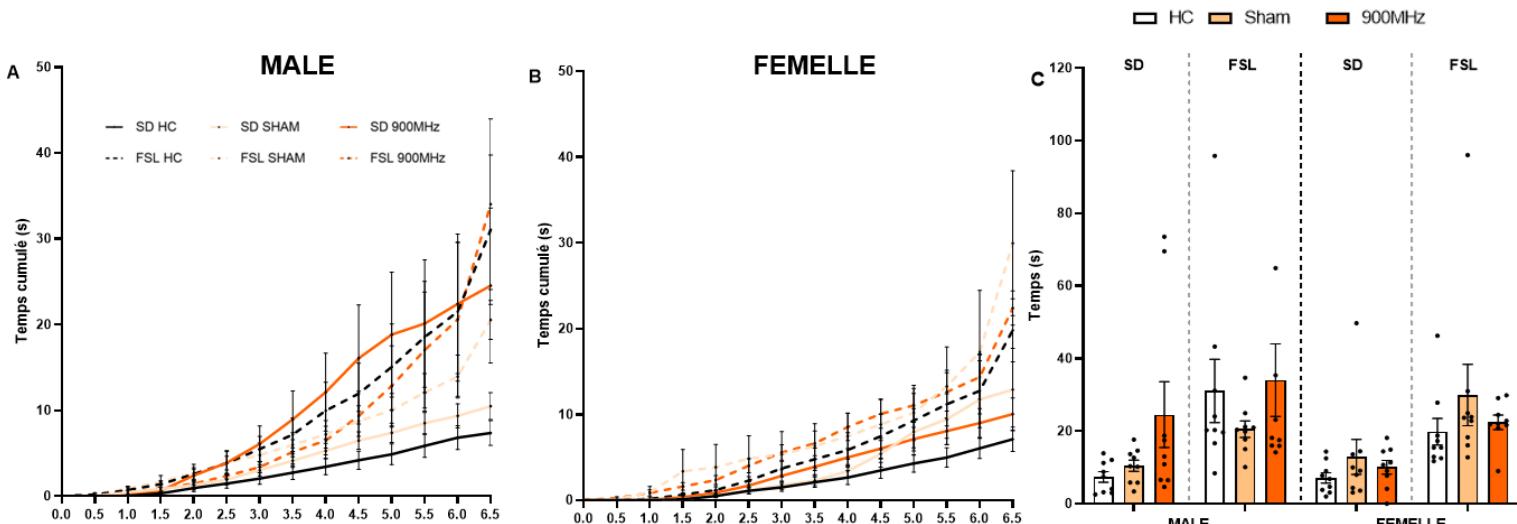


Figure 21 : Phénotypage des animaux **A** : Immobilité cumulée mâles. **B** : Immobilité cumulée femelles. **C** : Immobilité totale. Les valeurs représentent des moyennes \pm SEM de 8-9 rats/groupes. SD = Sprague-Dawley, FSL = Flinders Sensitive Line

6.1.2) Suivi pondéral des animaux

6.1.2.1) Evolution des poids semaine par semaine

Une ANOVA à quatre facteurs (Exposition, Génotype, Sexe, Semaine) montre qu'il n'y a pas d'effet significatif de l'Exposition sur le poids des animaux (Figure 22, Tableau 7). Un effet significatif du Génotype est observé. Les rats FSL sont en moyenne 19% plus légers que les rats SD, avec un poids moyen de 342 g pour les FSL contre 421,7 g pour les SD. Cette différence montre une influence génétique importante sur le poids corporel. L'analyse montre un effet significatif du Sexe, indiquant que les femelles sont plus légères que les mâles, avec une différence de 43% entre les deux sexes. En moyenne, les femelles pèsent 275,7 g tandis que les mâles pèsent 486,6g.

L'ANOVA montre également un effet significatif du facteur Semaine confirmant que le poids des rats augmente progressivement, indépendamment des autres facteurs. Des interactions sont également relevées, incluant l'interaction Sexe × Semaine, l'interaction Semaine × Génotype × Exposition, ainsi que l'interaction Semaine × Sexe × Exposition, suggérant que l'évolution du poids dépend aussi des interactions entre le Sexe, le Génotype et l'Exposition au fil des semaines.

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2, 95) = 1,54	ns	
Génotype	F(1, 95) = 132,0	p < 0,00005	FSL plus légers que SD (342g vs 421,7g) p < 0,00005 (ANOVA semaine/semaine)
Sexe	F(1, 95) = 884,63	p < 0,00005	Femelles plus légères que mâles (275,7g vs 486,6g) p < 0,00005 ANOVA semaine/semaine)
Génotype X Sexe	F(1, 95) = 7,2	p < 0,01	
Semaine	F(10, 950) = 609,46	p < 0,00005	Augmentation attendue du poids au fil du temps p < 0,00005

Semaine x Sexe	F(10,950)=20,67	P < 0,00005	
Semaine x Génotype x Exposition	F(20,950)=2,63	P < 0,0005	
Semaine x Sexe x Exposition	F(20,950) = 1,86	P < 0,05	

Tableau 7 : Évolution des poids des animaux : détail des analyses statistiques (ANOVA à quatre facteurs)

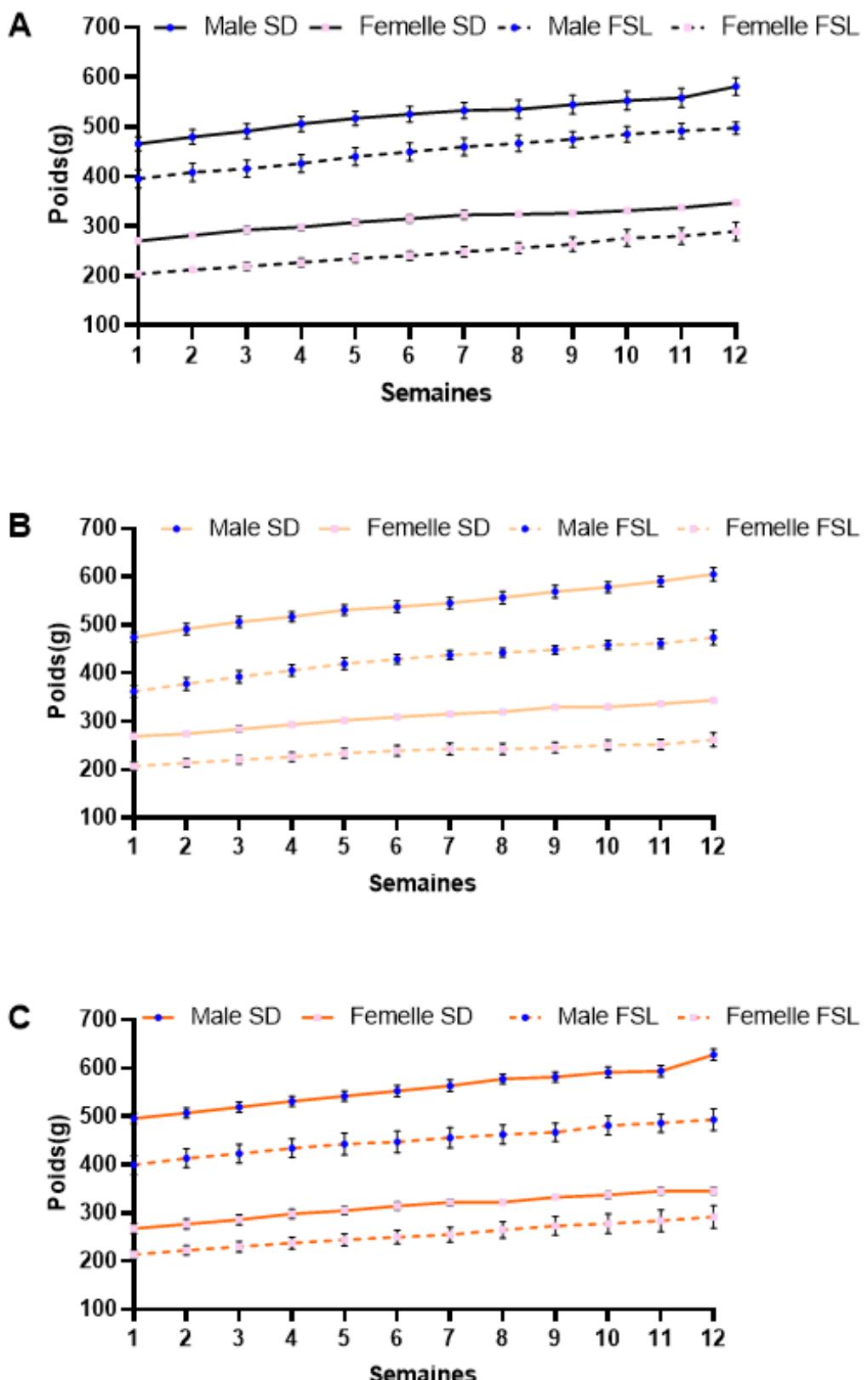


Figure 22 : Évolution du poids (g) des animaux **A** : groupe "home cage". **B** : groupe Sham. **C** : groupe RF 900 MHz pour les quatre sous-groupes (Mâles SD, Femelles SD, Mâles FSL, Femelles FSL). Les valeurs représentent des moyennes \pm SEM de 8-9 rats/groupes. SD= Sprague-Dawley, FSL = Flinders Sensitive Line

6.1.2.2) Poids semaine 2 vs semaine 13

Une 2e analyse ANOVA à quatre facteurs avec le poids de départ (2^e semaine après l'arrivée des rats) et le poids de fin d'expérience a permis d'identifier plusieurs effets significatifs (Figure 22, Tableau 8). En ce qui concerne l'Exposition, aucun effet significatif n'a été observé. En revanche, un effet significatif du Génotype a été relevé, avec les sujets FSL affichant un poids moyen inférieur à celui des SD (342 g contre 421,7 g), ce qui indique une différence marquée entre ces deux groupes génétiques. L'Effet du Sexe est également significatif, les Femelles étant significativement plus légères que les Mâles, avec des poids moyens de 275,7 g contre 486,6 g, respectivement. Enfin, une Interaction entre le Génotype et le Sexe a été détectée, ce qui suggère que l'impact du Génotype sur le poids varie en fonction du Sexe des sujets. Enfin, l'analyse du facteur Temps (Semaine) montre une augmentation significative et attendue du poids des sujets au fil des semaines.

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2, 95) = 1,99	ns	
Génotype	F(1, 95) = 134,34	p < 0,00005	FSL < SD
Sexe	F(1, 95) = 872,51	p < 0,00005	Femelles < mâles
Génotype X Sexe	F(1, 95) = 78,63	p < 0,005	Toutes différences signific (p < 0,0005), mâles plus lourd que femelles!!
Semaine	F(1, 95) = 1018,78	P < 0,0005	Poids rats > sem 13 vs sem 2 (p < 0,0005)
Semaine x Génotype	F(1, 95) = 5,23	P < 0,05	*Semaine 13: poids des rats FSL < SD (p < 0,00005) *Semaine 2: pas différence FSL-SD (p = 0,09)
Semaine x Sexe	F(1, 95) = 44,05	P < 0,00005	Poids femelles << poids des mâles- courbe mâles plus pentue vs femelles

Tableau 8 : Évolution des poids des animaux : analyse statistique ANOVA quatre facteurs entre la 2^e et la 13^e semaine

En résumé : le poids des rats est influencé par le génotype et le sexe, les rats FSL étant plus légers que les SD, et les femelles plus légères que les mâles. L'exposition aux radiofréquences n'a pas d'effet sur le poids. Cependant, des interactions entre le sexe, le génotype et l'évolution du poids au fil des semaines sont observées, soulignant l'importance de ces facteurs dans la dynamique de croissance des rats.

6.1.3) Mémoire de travail dans le double-H

6.1.3.1) Latence

L'ANOVA à quatre facteurs, incluant un facteur répété (Essai), révèle plusieurs résultats significatifs (Figure 23 A et D, Tableau 9). Aucun effet significatif n'est observé pour l'Exposition ni pour le Génotype mais un effet global du Sexe est constaté avec une latence plus élevée chez les mâles que chez les femelles (43,3 s contre 39,6 s). Par ailleurs, un effet significatif de l'Essai est mis en évidence. La latence est plus élevée lors du premier essai (E1) comparé au second essai (E2), avec des moyennes respectives de (47,4 s et 35,3 s).

De plus, une interaction Essai x Sexe significative est observée montrant que les latences entre mâles et femelles ne diffèrent pas lors de l'Essai 1, tandis qu'à l'Essai 2, la latence des femelles est inférieure à celle des mâles (31,1 s contre 39,9 s). Enfin, une interaction entre les quatre facteurs montre que les différences de latence entre mâles et femelles varient selon le Génotype et le groupe d'Exposition et l'Essai. Les femelles SD exposées aux radiofréquences (RF) de 900 MHz, présentent une latence inférieure à celle des mâles (31,6 s contre 46,6 s) pendant le deuxième essai.

Tableau 9 : Latence à la plateforme dans le test de double H : analyse statistique ANOVA quatre

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2,95) = 2,01	ns	
Génotype	F(1,95) =, 0	ns	
Sexe	F(1,95) = 5,77	p < 0,05	Mâles > Femelles
Essai	F(1,95) = 175,44	p < 0,00005	E1 > E2
Essai X Gé-notype	F(1,95) = 4,33	p < 0,05	E2: Mâles > Femelles (p < 0,00005) pas le cas à E1 (ns)
Essai X Sexe	F(1,95) = 33,9	p < 0,00005	E2 : Mâles > Femelles (39,9 s 31,1 s, p < 0,00005)- pas le cas à E1 (ns)
4 Facteurs	F(2,95) = 3,47	p < 0,05	Groupe RF : Femelles SD < mâles SD (31,6 s vs 46,6 s, p < 0,05) à l'essai 2 - EFFET RF

facteurs

En résumé, l'exposition aux RF n'a pas d'effet significatif. Les femelles montrent une latence plus courte que les mâles, en particulier dans le groupe des rats SD exposés aux radiofréquences.

6.1.3.2) Distance

Concernant la distance, l'ANOVA à quatre facteurs montre qu'il n'y a pas d'effet de l'Exposition, ni du Génotype ou du Sexe (Figure 23 B et E, Tableau 10). Cependant, un effet du facteur

Essai est constaté, avec une distance parcourue au premier essai (E1) plus élevée qu'au deuxième essai (E2) (9,9 m vs 7,0 m,). Une interaction Essai x Génotype montre que les distances parcourues par les rats SD et FSL sont similaires à E1, mais à E2 les rats FSL parcourent une distance plus longue que les SD (7,5 m vs 6,55 m). De plus, une interaction Essai x Sexe indique que, lors du premier essai, les mâles parcourent une distance plus courte que les femelles (9,3 m vs 10,4 m), alors qu'à E2, aucune différence n'est observée entre les mâles et les femelles (7,0 m pour les deux).

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2,95) = 0,24	ns	
Génotype	F(1,95) = 1,99	ns	
Sexe	F(1,95) = 2,92	ns	
Essai	F(1,95) = 122,8	p < 0,00005	E1 > E2 (9,9 m vs 7,0 m, p < 0,0005)
Essai X Génotype	F(1,95) = 4,34	p < 0,05	E2 : SD < FSL (6,55 m vs 7,5 m, p < 0,05) pas le cas à E1 (ns)
Essai X Sexe	F(1,95) = 4,1	p < 0,05	E1 : Mâles < femelles (9,3 m vs 10,4 m, p < 0,01)- pas le cas à E2 (ns)

Tableau 10 : Distance à la plateforme dans le test de double H : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

En résumé, l'exposition aux RF 900 n'a pas affecté les performances de distance, mais des variations significatives sont observées selon le sexe et le génotype lors des essais, avec une distance plus longue parcourue par les femelles au premier essai et par les rats FSL au second essai.

6.1.3.3) Vitesse

Enfin, pour la vitesse, l'ANOVA à quatre facteurs montre qu'il n'y a pas d'effet de l'Exposition ni du Génotype (Figure 23 C et F, Tableau 11). En revanche, un effet du Sexe est observé, avec des femelles affichant une vitesse supérieure à celle des mâles (0,23 m/s vs 0,2 m/s). De plus, une interaction Essai x Génotype est notée, où la vitesse à E1 est supérieure à E2 chez les rats SD, alors que chez les FSL, la vitesse à E2 est supérieure à E1. Une interaction Essai x Sexe montre que, lors du premier essai, la vitesse des mâles et des femelles est similaire, mais à E2, les femelles sont plus rapides. De plus, une interaction Essai x Sexe x Exposition révèle que dans le groupe RF, les mâles sont plus rapides à E2 par rapport à E1, tandis que les femelles sont plus lentes à E2 comparé à E1.

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	$F(2,95) = 1,1$	ns	
Génotype	$F(1,95) = 0,88$	ns	
Sexe	$F(1,95) = 16,15$	$p < 0,0005$	Femelles > mâles (0,23 m/s vs 0,20 m/s, $p < 0,0005$).
Essai	$F(1,95) = 0,49$	ns	
Essai × Génotype	$F(1,95) = 34,73$	$p < 0,00005$	*SD : E1 > E2 (0,22 m/s vs 0,20 m/s, $p < 0,005$). *FSL: E1 < E2 (0,21 m/s vs 0,23 m/s, $p < 0,0005$)
Essai × Sexe	$F(1,95) = 18,47$	$p < 0,00005$	E2: femelles > mâles (0,24 m/s vs 0,19 m/s, $p < 0,01$)- pas le cas à E1 ($p = 0,06$)
Essai × Sexe × Exposition	$F(2,95) = 6,35$	$p < 0,005$	<u>RF Mâles</u> : E1 > E2 ($p < 0,05$), pas le cas Sham et HC mâles ($p = 0,08$, ns). <u>RF Femelles</u> : E1 < E2 ($p < 0,005$) pas le cas Sham et HC mâles (ns) EFFET RF

Tableau 11 : Vitesse moyenne pour trouver la plateforme lors du test de double H : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

En résumé, bien que l'exposition aux radiofréquences n'ait pas d'effet global sur la vitesse, des interactions significatives entre Sexe et Essai modulent les performances, avec les femelles affichant des vitesses supérieures, au deuxième essai, dans le groupe exposé aux R

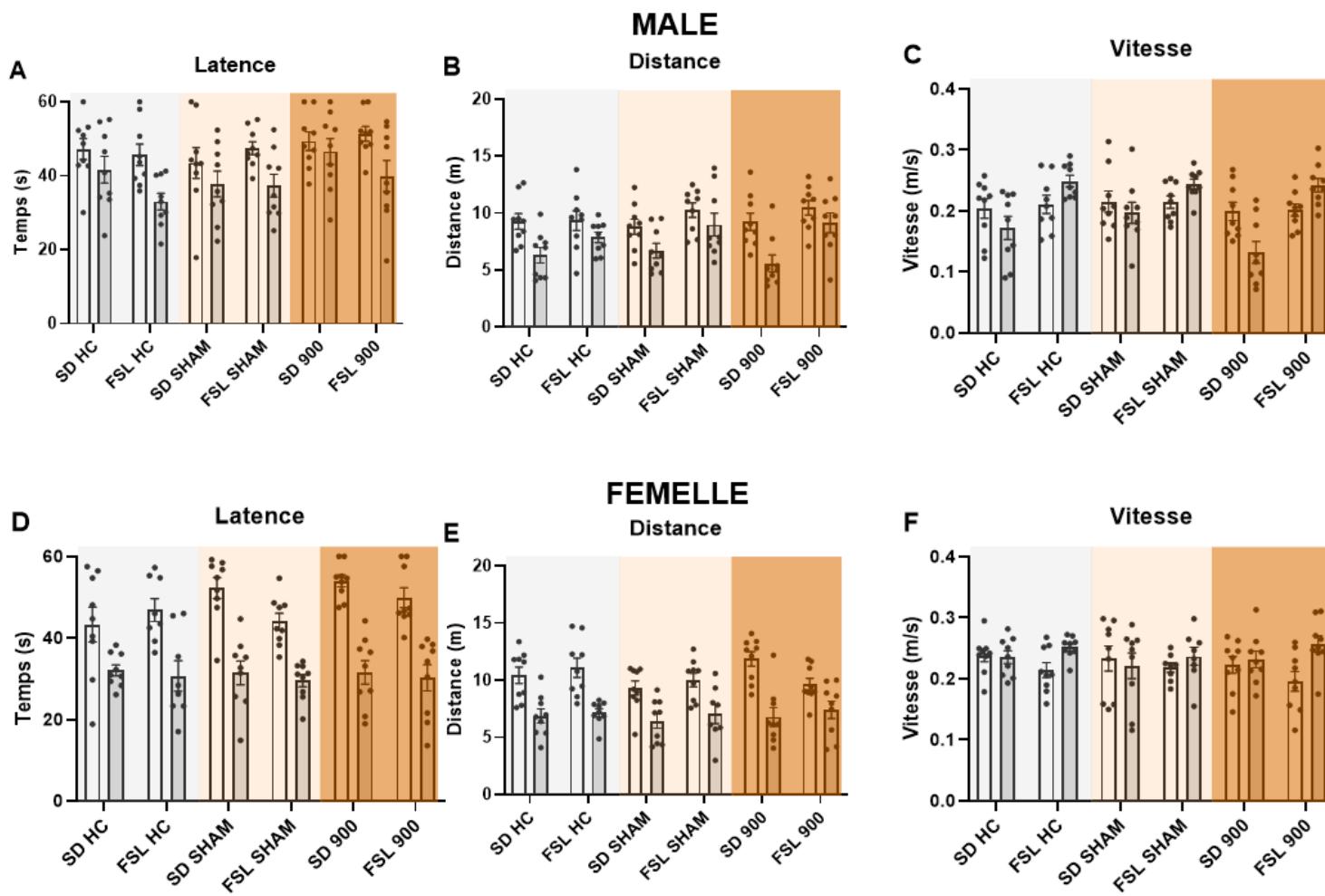


Figure 23 : Performance en mémoire de travail des rats dans le test de double H **A** : Latence (s) chez les mâles. **B** : Distance parcourue (m) chez les mâles. **C** : Vitesse moyenne (m/s) chez les mâles. **D** : Latence (s) chez les femelles. **E** : Distance parcourue (m) pour trouver la plateforme chez les femelles. **F** : Vitesse moyenne (m/s) pendant l'essai chez les femelles. Les valeurs représentent des moyennes \pm SEM de 8-9 rats/groupe. SD = Sprague-Dawley, FSL = Flinders Sensitive Line

6.1.4) Activité locomotrice dans le champ ouvert et le labyrinthe en croix surélevé

Les animaux ont réalisé les tests d'activité/anxiété pendant la deuxième semaine d'exposition aux radiofréquences. Le comportement locomoteur des animaux pendant les tests de l'open-field ou le labyrinthe en croix surélevé constitue un indice sur le niveau d'activité des animaux. Ainsi nous avons choisi de relever la distance parcourue par les animaux (m) lors du test du champ ouvert (Figure 24 A) ainsi que le nombre de passages réalisés dans le test du labyrinthe en croix surélevé (Figure 24 B).

6.1.4.1) Distance parcourue dans le champ ouvert

L'ANOVA à trois facteurs ne montre aucun effet de l'Exposition sur l'activité locomotrice. En revanche, un effet du Génotype est observé, les rats FSL étant moins actifs que les rats SD (16 m vs 30,2 m). De plus, un effet significatif du Sexe est noté ($F(1,94) = 20,12, p < 0,00005$), avec des femelles plus actives que les mâles (27,4 m vs 19,2 m) (Tableau 12).

Une tendance à l'interaction Génotype x Sexe est également observée. Chez les rats FSL, les différences entre mâles et femelles sont faibles (13,7 m vs 18,4 m, $p = 0,058$), tandis que chez les SD, les femelles sont nettement plus actives que les mâles (35,7 m vs 24,7 m).

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	$F(2,94) = 1,34$	ns	
Génotype	$F(1,94) = 67,15$	$p < 0,00005$	FSL moins actifs que SD (16 m vs 30,2 m, $p < 0,0005$)
Sexe	$F(1,94) = 20,12$	$p < 0,00005$	Femelles > mâles (27,4 m vs 19,2 m, $p < 0,0005$)
Génotype X Sexe	$F(1,94) = 3,5$	$p = 0,06$	Les femelles SD > mâles SD (35,7 m vs 24,7 m, $p < 0,0005$), pas le cas des femelles FSL (18,4m vs 13,7m $p=0,058$)

Tableau 12: Distance parcourue lors du test du champ ouvert : Analyse statistique ANOVA trois facteurs

En résumé : L'exposition aux RF n'a pas d'impact sur l'activité locomotrice, mais des effets significatifs du génotype et du sexe sont observés. Les rats FSL et les mâles sont globalement moins actifs, avec une différence plus marquée entre les sexes chez les rats SD.

6.1.4.2) Nombre de passages totaux (bras ouvert et fermés) dans le labyrinthe en croix surélevé

L'ANOVA à 3 facteurs ne révèle aucun effet de l'Exposition ni du Génotype, mais un effet significatif du Sexe est observé. Les femelles sont plus actives que les mâles (36,8 vs 28,0). Une interaction Génotype x Sexe montre que chez les SD, les femelles sont légèrement plus actives que les mâles (36,9 vs 29,2), tandis que chez les FSL, les femelles sont plus actives que les mâles (44,5 vs 19,1). Les mâles FSL sont les moins actifs de tous les groupes, tandis que les femelles FSL sont les plus actives ($p < 0,001$). De plus, une tendance à l'interaction Génotype x Sexe x Exposition est observée. Les femelles FSL exposées aux RF ou Sham sont plus actives que leurs homologues SD (44 vs 27 et 51 vs 28), mais les femelles FSL HC ne diffèrent pas significativement des femelles SD HC (39 vs 33). Un effet chambre est observé chez les femelles FSL (Tableau 13).

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	$F(2,94) = 1,2$	ns	
Génotype	$F(1,94) < 2,2$	ns	
Sexe	$F(1,94) = 35,4$	$p < 0,00005$	Plus d'entrées femelles vs mâles (36,8 vs 28,0, $p < 0,0005$)
Génotype x Sexe	$F(1,94) = 118,9$	$p < 0,00005$	Plus d'entrées femelles FSL ($p < 0,01$ vs 3 autres groupes) et moins d'entrées mâles FSL ($p < 0,0005$, vs 3 autres groupes).
Génotype x Sexe x Exposition	$F(2,94) = 3,0$	$p = 0,055$	Plus d'entrées Femelles FSL RF et Sham vs femelles SD RF et Sham ($p < 0,0005$), pas le cas des femelles FSL HC vs femelles SD HC (ns). EF-FET CHAMBRE FEMELLE.

Tableau 13 : Nombre total de passages dans le labyrinthe en croix surélevé : analyse statistique ANOVA trois facteurs

En résumé : Aucune influence de l'exposition aux RF 900 MHz n'est détectée sur l'activité dans le labyrinthe en croix surélevé, le sexe influence significativement l'activité, avec les femelles plus actives que les mâles en particulier chez les rats FSL. Un effet chambre est également observé chez les femelles FSL des groupes RF et Sham, plus actives que leurs homologues HC.

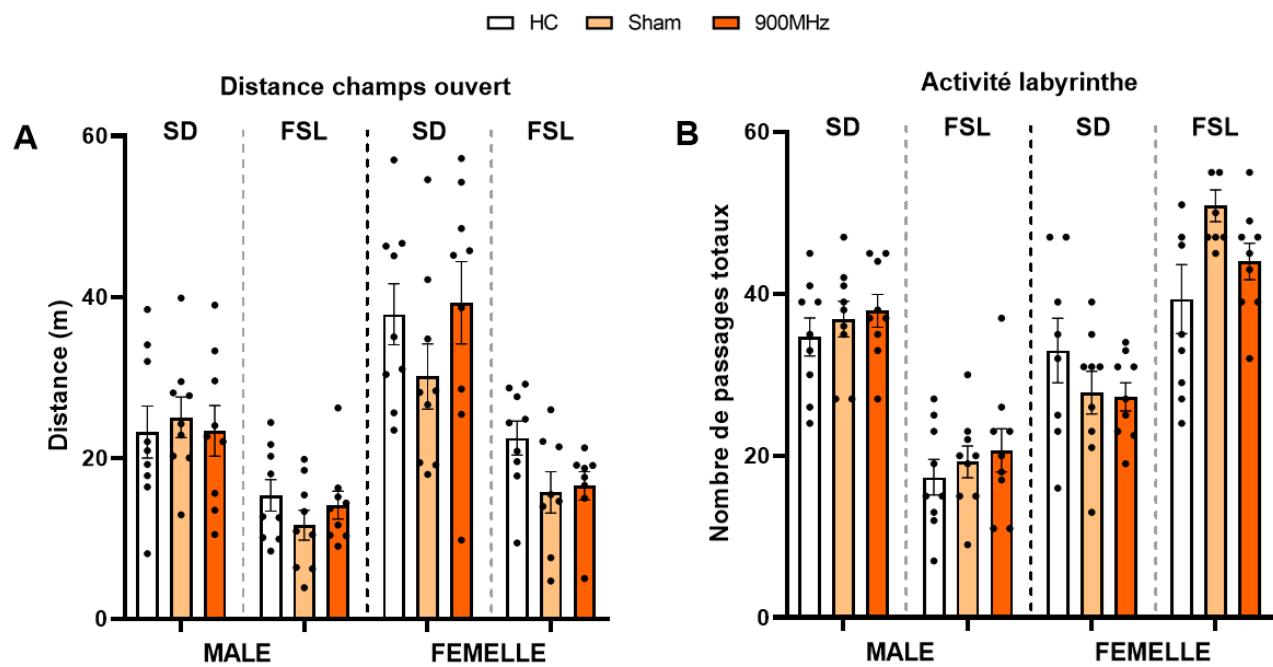


Figure 24 : Activité locomotrice dans le champ ouvert et le labyrinthe en croix surélevé.ouvert
A : Distance (m) parcourue par les animaux dans le champs ouvert (OFT). Quatre groupes sont représentés: Mâles SD, Femelles SD, Mâles FSL, et Femelles FSL. » **B :** Nombre total de passages des animaux dans le labyrinthe en croix surélevé (EPM, 5 min). Les valeurs représentent des moyennes \pm SEM de 8-9 rats/groupes. SD : Sprague-Dawley ; FSL, Flinders Sensitive Line

6.1.5) Évaluation du niveau d'anxiété des animaux

6.1.5.1) Champ ouvert : temps passé à la périphérie

L'ANOVA à trois facteurs montre qu'il n'y a pas d'effet de l'Exposition aux RF 900, ni d'effet du Sexe. Cependant, un effet du Génotype est observé, les rats FSL passant plus de temps à la périphérie du champ ouvert par rapport aux rats SD (557 s vs 527s). Une tendance à l'interaction entre les trois facteurs Génotype x Sexe x Exposition est notée, mais l'analyse post-hoc ne révèle pas de différences deux à deux qui soient significatives (Figure 25, Tableau 14).

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2,94) < 2,1	ns	
Génotype	F(1,94) = 12,4	p < 0,001	FSL < SD (557 s vs 527 s, p < 0,001)
Sexe	F(1,94) < 2,1	ns	
Exposition x Sexe x Génotype	F(2,94) = 3,0	p = 0,055	ns

Tableau 14 : Temps passé en périphérie lors du test du test de champ ouvert : analyse statistique ANOVA trois facteurs

En résumé : l'exposition aux RF 900 MHz n'a pas d'impact sur le temps passé à la périphérie du test. Cependant, un effet du génotype est observé, les rats FSL passant plus de temps au bord, suggérant une plus grande anxiété chez ces animaux.

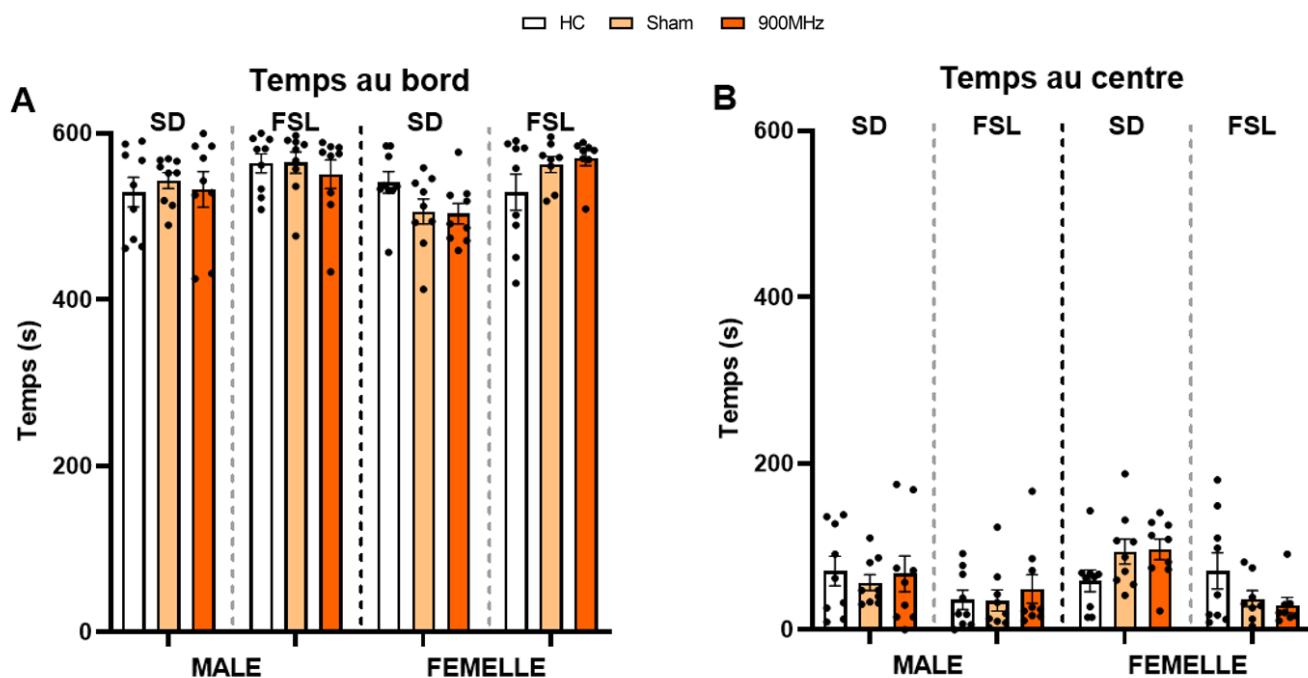


Figure 25 : Évaluation du comportement des animaux dans le test du champ ouvert

A : Temps passé au bord (s) (10 min). Quatre groupes sont représentés: Mâles SD, Femelles SD, Mâles FSL, et Femelles FSL. **B :** Temps passé au centre (s) par les animaux lors du test du champ ouvert (600 secondes). Les mêmes groupes de Mâles SD, Femelles SD, Mâles FSL, et Femelles FSL sont comparés. » Les valeurs représentent des moyennes \pm SEM de 8-9 rats/groupes. SD : Sprague-Dawley ; FSL, Flinders Sensitive Line

6.1.5.2) Labyrinthe en croix surélevé : temps dans les bras fermés

L'ANOVA à 3 facteurs ne montre pas d'effet de l'Exposition aux RF 900 MHz, ni d'effet du Génotype. Cependant, un effet significatif du Sexe est relevé, les mâles passent plus de temps dans les bras fermés que les femelles (173 s vs 154 s) (Figure 26 A, Tableau 15).

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2,94) < 2,7	ns	
Génotype	F(1,94) < 2,7	ns	
Sexe	F(1,94)=5,4	p < 0,05	Mâles plus de temps vs femelles (173 s vs 154 s, p < 0,05)

Tableau 15 : Temps passé dans les bras fermés lors du labyrinthe en croix surélevé : analyse statistique ANOVA trois facteurs

En résumé : L'exposition aux RF 900 MHz n'affecte pas le temps passé dans les bras fermés.

Cependant, les mâles y passent plus de temps que les femelles, suggérant un comportement plus anxieux chez les mâles. Aucun effet du génotype n'est observé.

6.1.5.3) Labyrinthe en croix surélevé : temps dans les bras ouverts

L'ANOVA à trois facteurs indique que les facteurs Exposition et Génotype n'ont pas d'effet significatif. En revanche il y a un effet significatif du facteur Sexe sur le temps passé, avec une différence notable entre mâles et femelles. Les mâles passent moins de temps que les femelles

les verts gure bleau	ANOVA			Post-hoc Newman Keuls dans bras ou- (Fi- 26 B, Ta- 16)
	Facteur	Valeur F	p-value	
	Exposition	F (2,94)= < 2,7	ns	
	Génotype	F(1,94) < 2,7	ns	
	Sexe	F (1,94)= 10,0	P < 0,005	Temps mâles < femelle (p < 0,05)

Tableau 16 : Temps passé dans les bras ouverts : analyse statistique ANOVA trois facteurs

6.1.5.4) Labyrinthe en croix surélevé : temps au centre

L'ANOVA à trois facteurs ne révèle aucun effet de l'Exposition, du Sexe ou du Génotype, et aucune interaction significative entre ces facteurs n'est relevée (Figure 26 C, Tableau 17).

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F (2,94)= < 2,0	ns	
Génotype	F(1,94) < 2,0	ns	
Sexe	F (1,94) < 2,0	ns	

Tableau 17 : Temps passé au centre : analyse statistique ANOVA trois facteurs

En résumé, l'exposition aux RF 900 MHz n'affecte pas le temps passé au centre du test. Aucun effet du sexe ou du génotype n'est observé.

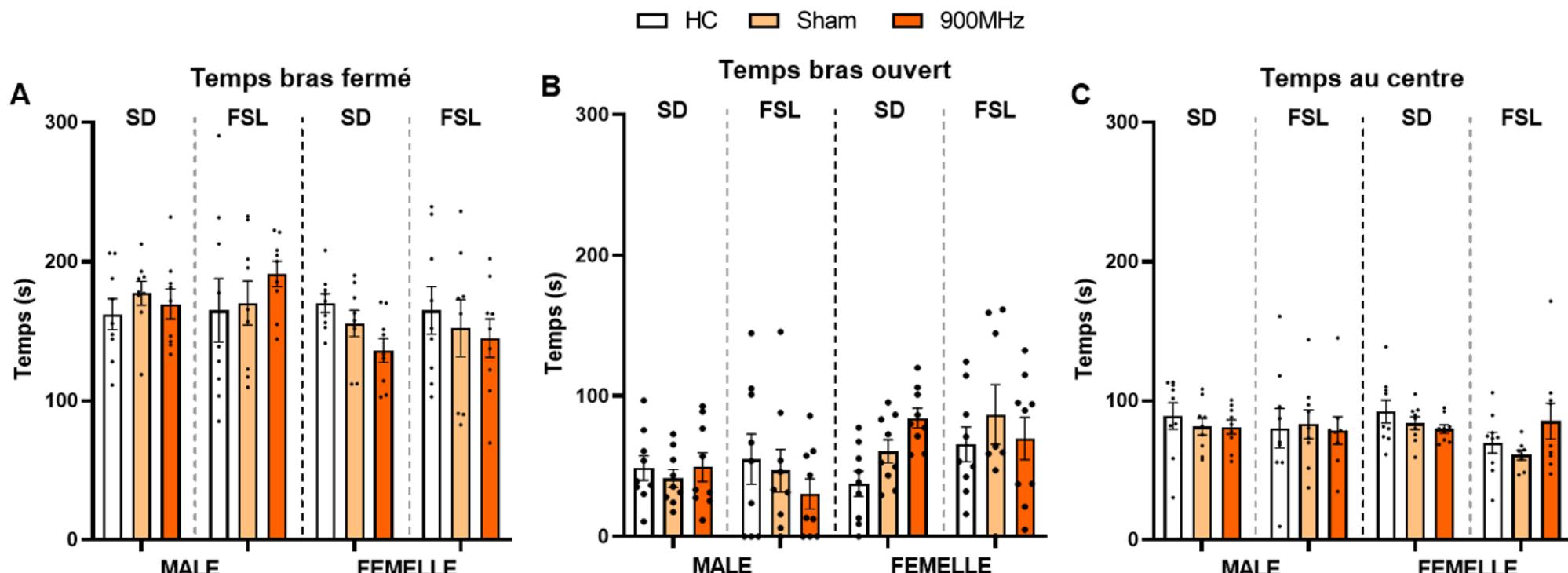


Figure 26 : Évaluation du comportement des animaux dans le test du labyrinthe en croix surélevé **A** : Temps passé dans les bras fermés (s, 5min) **B** : Temps passé dans les bras ouverts (s, 5 min) . **C** : Temps passé au centre (s, 5min) . . Quatre groupes sont représentés: Mâles SD, Femelles SD, Mâles FSL, et Femelles FSL. Les valeurs représentent des moyennes \pm SEM de 8-9 rats/groupes. SD : Sprague-Dawley ; FSL, Flinders Sensitive Line

6.1.5.5) Labyrinthe en croix surélevé : Nombre de passages dans les bras fermés
L'ANOVA à trois facteurs montre un effet significatif du Génotype, les rats FSL effectuant moins d'entrées dans les bras fermés que les rats SD (8,4 vs 14,2 (Figure 27 A, Tableau 18). Cet effet est probablement dû à une activité globale réduite chez les rats FSL. Il n'y a pas d'effet des facteurs Exposition et Sexe. Cependant, on peut noter une tendance pour les femelles à effectuer plus d'entrées que les mâles (11,9 vs 10,7).

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2,94)=0,37	ns	
Génotype	F(1,94)=112,4	P < 0,00005	FSL < SD (8,4 vs 14,2, p < 0,0005)
Sexe	F (1,94)=3,6	P=0,06	Femelles > mâles (11,9 vs 10,7, p =0,053)

Tableau 18 : Nombre de passages dans les bras fermés : analyse statistique ANOVA trois facteurs

6.1.5.6) Labyrinthe en croix surélevé : Nombre de passage dans les bras ouverts

L'ANOVA à trois facteurs indique un effet significatif de l'Exposition, avec les rats exposés en condition Sham effectuant plus d'entrées dans les bras ouverts que ceux des groupes RF et HC (6,3 vs 5,0 et 4,5) (Figure 27 B, Tableau 19). Ces résultats suggèrent un effet de l'exposition aux RF 900 MHz, avec les rats exposés aux RF effectuant moins d'entrées que les rats Sham, mais les rats RF ne diffèrent pas des rats HC. L'effet du Génotype est également significatif, les rats FSL effectuant moins d'entrées dans les bras ouverts que les rats SD (3,8 vs 6,8). Ce résultat suggère un comportement plus anxieux chez les rats FSL comparés aux rats SD. Concernant le Sexe, les mâles font moins d'entrées que les femelles (4,2 vs 6,5), indiquant un comportement plus anxieux chez les premiers.

En résumé : l'exposition aux RF 900 MHz, le génotype et le sexe influencent significativement le comportement des rats. Les rats exposés aux RF, les rats FSL (génétiquement plus anxieux) et les mâles font moins d'entrées dans les bras ouverts et aussi dans les bras fermés pour ce qui est des rats FSL, indiquant chez ces derniers une moindre activité. De plus, les données sur le nombre total de passages indiquent plutôt une baisse de l'activité des mâles vs femelles.

Tableau 19 : Nombre de passages dans les bras ouverts : analyse statistique ANOVA trois facteurs

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F (2,94)=3,5	P < 0,05	Sham > RF et HC (6,3, vs 5,0 et 4,5, p =0,06, p < 0,05 respectivement)
Génotype	F(1,94)=29,12	P < 0,00005	FSL < SD (3,8 vs 6,8, p < 0,0005)
Sexe	F (1,94)=178,2	P < 0,00005	Mâles < femelles (4,2 vs 6,5, p < 0,0005)

teurs

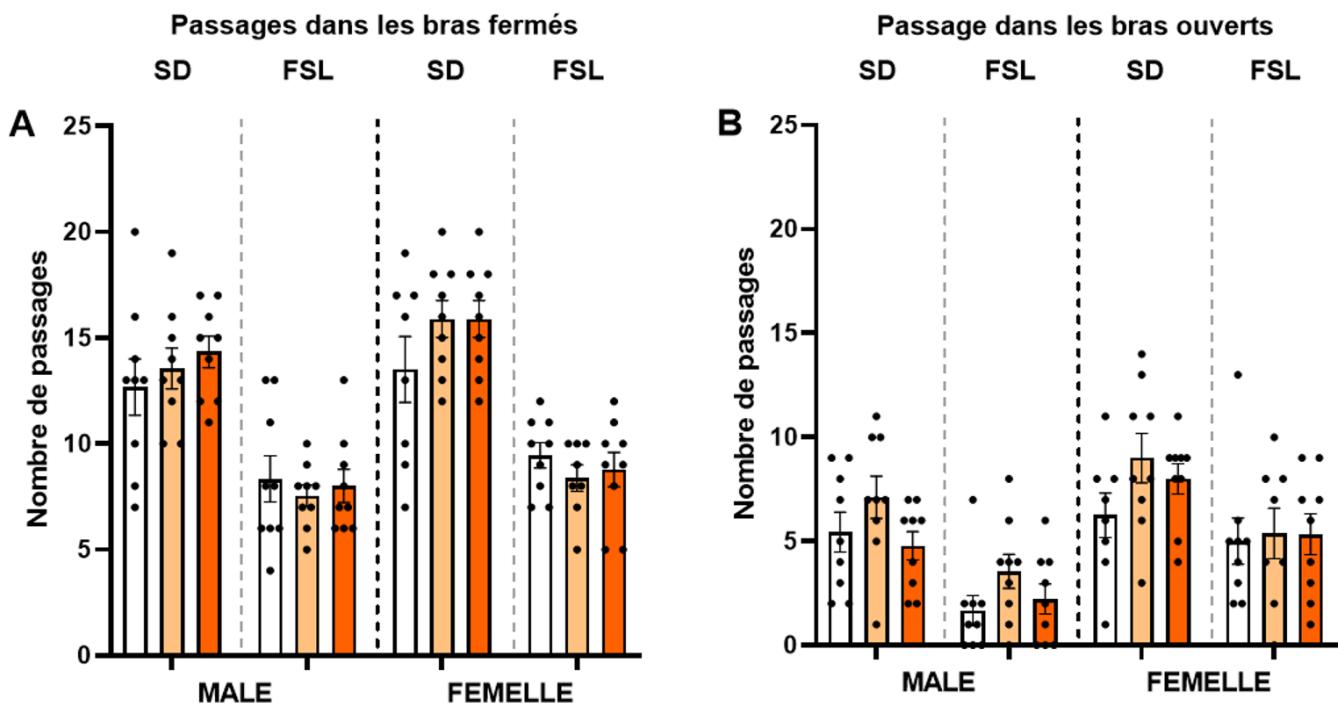


Figure 27 : Évaluation du comportement des animaux dans le test du labyrinthe en croix surélevé **A** : Nombre de passages dans les bras fermés. **B** : Nombre de passages dans les bras ouverts. » Quatre groupes sont représentés : Mâles SD, Femelles SD, Mâles FSL, et Femelles FSL. » Les valeurs représentent des moyennes \pm SEM de 8-9 rats/groupes. SD : Sprague-Dawley ; FSL, Flinders Sensitive Line

6.1.6) Perception du seuil de douleur

6.1.6.1) Test de la plaque chaude : latence de retrait

L'ANOVA à trois facteurs ne révèle pas d'effet significatif ni du Génotype ni de l'Exposition (Figure 28 A, Tableau 20) En revanche, une tendance à un effet du Sexe est observée, les

femelles montrant une latence légèrement plus élevée que les mâles (13,47 s vs 11,98). L'interaction Génotype x Sexe x Exposition ne révèle aucune différence significative après le post hoc ;

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	$F(2,95) = 1,08$	ns	
Génotype	$F(1,95) = 1,8$	ns	
Sexe	$F(1,95) = 3,61$	$p = 0,06$	Seuil < femelles vs mâles (13,47 s vs 11,98 s, $p = 0,054$)
Génotype x Sexe x Exposition	$F(2,95) = 4,035$	$p < 0,05$	ns

Tableau 20 : Latence de retrait de la patte : analyse statistique ANOVA trois facteurs

6.1.6.2) Pince calibrée

L'ANOVA à trois facteurs pour la pression ne révèle pas d'effet de l'Exposition mais un effet significatif du Génotype et du Sexe (Figure 28 B, Tableau 21). Les rats FSL présentent une pression plus faible que les SD (400,5 g vs 423,4 g), les femelles une pression plus faible que les mâles (349,0 g vs 473,9 g). L'interaction Génotype x Sexe est significative montre que les femelles FSL ont une pression plus faible que les femelles SD (321,6 g vs 375,4), sans différence entre les mâles. Une interaction Sexe x Exposition est relevée, les femelles HC ont une pression plus faible que les femelles des groupes Sham et RF.

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2,95) = 0,073	= ns	
Génotype	F(1,95) = 4,94	p < 0,05	FSL : 400,5 g vs SD : 423,4 g
Sexe	F(1,95) = 129,21	= p 0,000005 <	Pression femelles < Mâles (349,0 g vs 473,9 g, -26%, p < 0,0005)
Sexe x Exposition	F(2,95) = 5,69	p < 0,005	Pression mâles HC > mâles RF (498,7 vs 451,4 g, p < 0,05) - Pression femelles HC < femelles Sham vs RF (p = 0,07)- Effet CHAMBRE femelles
Génotype x Sexe	F(1,95) = 7,2	p < 0,01	Pression femelles FSL < femelles SD (321,6 g vs 375,4 g, p < 0,001)- pas différence chez mâles

Tableau 21 : Force exercée avant le retrait de la patte : analyse statistique ANOVA trois facteurs

6.1.6.2.1) CORRELATION ENTRE LE POIDS ET LA DOULEUR MECANIQUE

Une analyse de régression révèle une corrélation significative positive entre le poids et le seuil de douleur mécanique ($r = 0,70$, $p < 0,05$) : plus l'animal est lourd, plus le seuil de douleur est élevé. Cet effet est conservé pour chaque Génotype (FSL, $r = 0,66$; SD, $r = 0,72$, $p < 0,05$ pour les 2) et pour chaque groupe d'Exposition (r compris entre 0,63 et 0,76, $p < 0,05$) Cependant, l'effet est plus marqué chez les femelles ($r = 0,30$, $p < 0,05$) que chez les mâles ($r = 0,14$, ns).

6.1.6.2.1) SCORE CORRIGE PAR LE POIDS

Pour éliminer l'effet du poids, un score (pression/poids corporel) a été calculé. L'ANOVA montre un effet significatif du Génotype, avec des rats FSL ayant un score plus élevé que les rats SD (1,14 vs 0,98) (Figure 28 C, Tableau 22). Un effet significatif du Sexe est également observé, les femelles ont un score plus élevé que les mâles (1,20 vs 0,94). Aucune différence due à l'Exposition n'est observée, mais l'interaction Sexe x Exposition ($F(2,95) = 3,3$, $p < 0,05$), montre des différences significatives entre les mâles et les femelles dans les groupes Sham et RF.

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	$F(2,95) = 0,64$	ns	
Génotype	$F(1,95) = 16,07$	$p < 0,0005$	Score FSL > score SD (1,14 vs 0,98, $p <$
Sexe	$F(1,95) = 46,14$	$p < 0,000005$	Score femelles > mâles (1,20 vs 0,94, $p < 0,0005$)
Sexe x Exposition	$F(2,95) = 3,3$	$p < 0,05$	Sham et RF: score mâles << femelles, $p < 0,0005$) - HC: score mâles vs femelles, $p = 0,06$) - EFFET CHAMBRE
Génotype x Sexe	$F(2,95) = 1,49$	ns	

Tableau 22 : Score pression/poids : analyse statistique ANOVA trois facteurs

En résumé, aucune différence significative n'est observée en fonction de l'Exposition. Les rats FSL ont un score plus élevé que les rats SD. De plus, les femelles présentent un score supérieur à celui des mâles. L'interaction entre le Sexe et l'Exposition indique un effet chambre avec des différences marquées entre les mâles et les femelles dans les groupes Sham et RF.

□ HC □ Sham □ 900MHz

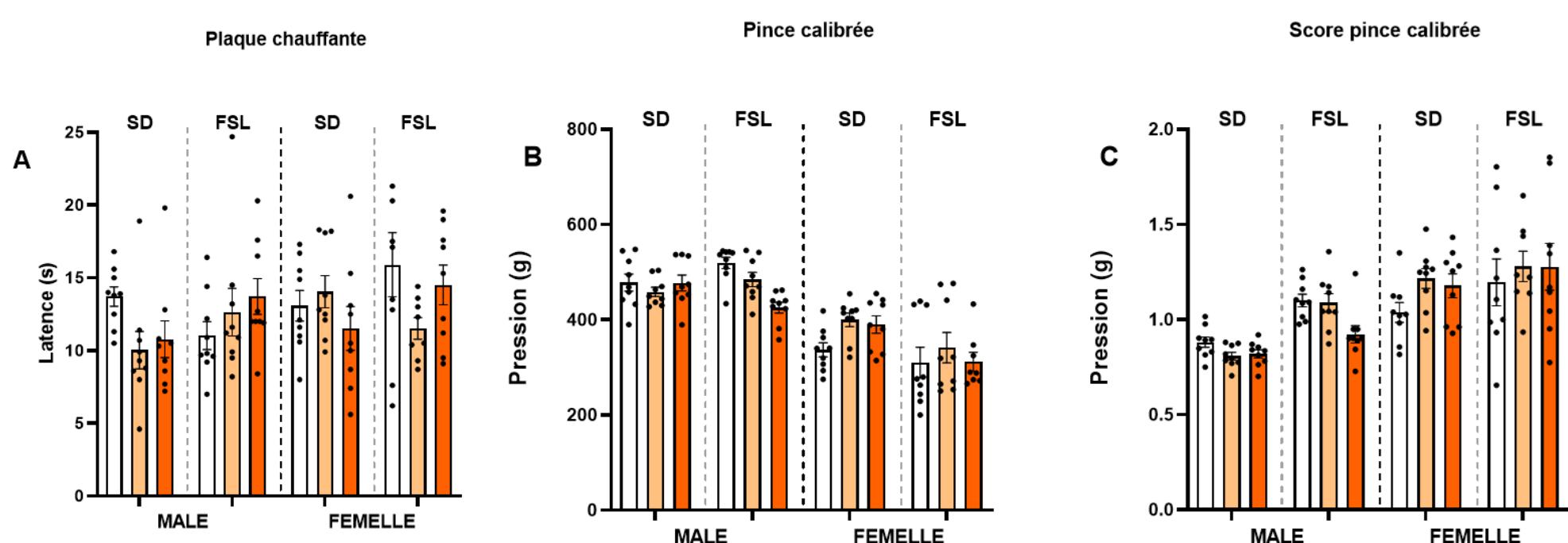


Figure 28 : Perception du seuil douloureux **A** : Latence de retrait (s) par les animaux lors de la plaque chauffante. **B** : Pression exercé avant retrait de la patte (en g) lors du test de la pince calibrée. **C** : Score obtenu par les animaux (pression/poids) par les animaux. Quatre groupes sont représentés : Mâles SD, Femelles SD, Mâles FSL, et Femelles FSL. Les valeurs représentent des moyennes \pm SEM de 8-9 rats/groupes. SD : Sprague-Dawley ; FSL, Flinders Sensitive Line

6.1.7) Piscine de Morris

6.1.7.1) Acquisition

6.1.7.1.1) DISTANCE

L'ANOVA à quatre facteurs ne révèle aucun effet significatif de l'Exposition (Figure 29 A et D, Tableau 23) Un effet significatif du Génotype est observé, les rats FSL parcourant une distance plus courte que les rats SD (5,12 m vs 6,1 m). Un effet du Sexe est également mis en évidence, les mâles parcourant une distance plus courte que les femelles (5,0 m vs 6,3 m). De plus, une interaction Génotype x Sexe montre que les mâles FSL parcourant une distance significativement plus courte que les femelles FSL (4,2 m vs 6,1 m), tandis qu'aucune différence n'est observée chez les rats SD (5,9 m vs 6,4 m). Enfin, un effet du Jour montre une diminution progressive de la distance parcourue au fil des jours. Aucune interaction entre deux, trois ou quatre facteurs n'a été observée.

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2,95) = 2	ns	-
Génotype	F(1,95) = 5,99	p < 0,05	Distance FSL < SD (5,12 m vs 6,1 m, p < 0,05)
Sexe	F(1,95) = 10,3	p < 0,005	Distance mâles < femelles (5,0 m vs 6,3 m, p < 0,005)
Génotype x Sexe	F(1,95) = 3,8	p = 0,053	Distance mâles FSL < femelles FSL (4,2 m vs 6,1 m, p < 0,005), pas le cas des SD (ns)
Jour	F(4,380) = 102,3	= p < 0,00005	Distance diminue avec les jours (toutes comparaisons p < 0,05)

Tableau 23 : Distance à la plateforme dans la piscine de Morris : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

En résumé, l'exposition aux RF 900 MHz n'a pas d'effet sur la distance parcourue, par contre, le génotype et le sexe influencent les performances, les mâles FSL parcourant une distance plus courte que les autres groupes.

6.1.7.1.2) VITESSE

L'ANOVA à quatre facteurs montre que l'Exposition n'a pas d'effet significatif (Figure 29 B et E, Tableau 24) Un effet significatif du Génotype est relevé, les rats FSL sont plus lents que les SD (0,23 m/s vs 0,26 m/s). Un effet du Sexe est également constaté, avec les mâles ont une vitesse inférieure à celle des femelles (0,24 m/s vs 0,26 m/s). On relève aussi un effet du Jour qui traduit une diminution progressive de la vitesse en fonction du temps. Une interaction Génotype x Sexe x Exposition indique que, chez les mâles des groupes HC et Sham, les rats FSL sont plus lents que les rats SD (0,21 m/s vs 0,27 et 0,25 m/s), alors que cette différence disparaît dans le groupe exposé aux RF (0,22 m/s vs 0,25 m/s). L'interaction Génotype x Sexe montre que les mâles FSL sont plus lents que les femelles FSL (0,21 m/s vs 0,25 m/s), tandis qu'aucune différence n'est notée chez les rats SD (0,26 m/s vs 0,26 m/s). Une interaction Jour x Génotype indique que chez les rats FSL, la vitesse à J1 est supérieure à celle de J2 (0,28 m/s vs 0,26 m/s), contrairement aux rats SD (0,28 m/s vs 0,27 m/s).

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2,95) = 0,6	ns	-
Génotype	F(1,95) = 24,1	p < 0,000005	FSL > SD (0,23 m/s vs 0,26 m/s, p < 0,0005)
Sexe	F(1,95) = 16,4	p < 0,0005	Mâles < Femelles (0,24 m/s vs 0,26 m/s, p < 0,0005)
Génotype x Sexe	F(1,95) = 10,5	p < 0,005	Mâles FSL < femelles FSL (0,21 m/s vs 0,25 m/s, p < 0,0005), pas le cas des SD
Génotype x Sexe x Exposition	F(2,95) = 5,5	p < 0,01	HC et Sham: Mâles FSL < Mâles SD, p < 0,001, p < 0,05). Pas le cas des mâles RF. Pas différences femelles (RF, HC et Sham (ns) – EFFET RF Mâles

Tableau 24 : Vitesse moyenne lors du test de la piscine de Morris : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

En résumé l'exposition aux RF 900 MHz n'a pas d'effet global sur la vitesse de nage, mais un effet RF est observé chez les mâles, la vitesse de nage des mâles RF FSL ne différant plus de leur congénères SD, alors qu'ils sont plus lents dans les groupes HC et Sham.

6.1.7.1.3)THIGMOTAXIE

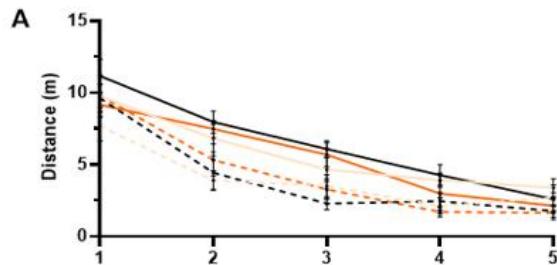
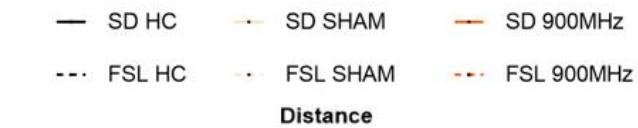
L'ANOVA à quatre facteurs ne révèle aucun effet significatif de l'Exposition (Figure 29 C et F, Tableau 25). Un effet du Sexe est mis en évidence, les femelles passant plus de temps en thigmotaxie que les mâles (7,7 s vs 5,2 s). Un effet du Jour montre une diminution du temps de thigmotaxie au fil des jours (de 13 s à J1 à 3,2 s à J5) Cependant, une interaction Jour x Exposition indique que les rats exposés aux RF 900MHz montrent une diminution plus marquée du temps passé en thigmotaxie entre J2 et J3 (7,4 s vs 3,8 s) contrairement aux groupes Sham et HC (Sham : 6,8 s vs 5,8 s ; HC : 8,3 s vs 5,4 s). Une interaction Génotype x Sexe est observé, avec les femelles FSL passant plus de temps en thigmotaxie que les mâles FSL (8,9 s vs 4,7 s). Chez les rats SD, aucune différence entre mâles et femelles n'est observée (5,6 s vs 6,5 s, ns). Des interactions Jour x Génotype et Jour x Sexe révèlent que la diminution du temps de thigmotaxie entre J2 et J3 est moins marquée chez les rats FSL (7,6 s vs 6,0 s) que chez les rats SD (7,3 s vs 4,0 s) et qu'elle est plus prononcée chez les femelles (9,3 s vs 6,5 s) que chez les mâles (5,7 s vs 3,5 s).

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2,95) = 2,1	ns	-
Génotype	F(1,95) = 0,9	ns	
Sexe	F(1,95) = 10,7	p < 0,005	Femelles > mâles (7,7 s vs 5,2 s, p < 0,005)
Génotype x Sexe	F(1,95) = 4,5	p < 0,05	Femelles FSL > mâles FSL (8,9 s vs 4,7 s, p < 0,005) pas le cas des SD (ns)
Jour	F(4,380) = 75,5	p < 0,00005	Thigmotaxie diminue de J1 à J5 (13 s à 3,2 s, p < 0,00005)
Jour x Génotype	F(4,380) = 3,17	= p < 0,05	SD: J3 < J2 (p < 0,005), pas le cas des FSL (ns)
Jour x Sexe	F(4,380) = 3,9	p < 0,005	J2, J3, J4, J5: mâles < femelles (p < 0,005, p = 0,06, p < 0,05) - J1: mâles = femelles (ns)
Jour x Exposition	F(8,380) = 3,7	p < 0,0005	RF: J2 > J3 (7,4 s vs 3,8 s, p < 0,05) pas le cas Sham et HC J2-J3 (ns) EFFET RF

Tableau 25 : Temps passé en thigmotaxie lors de la phase d'acquisition en piscine de Morris.

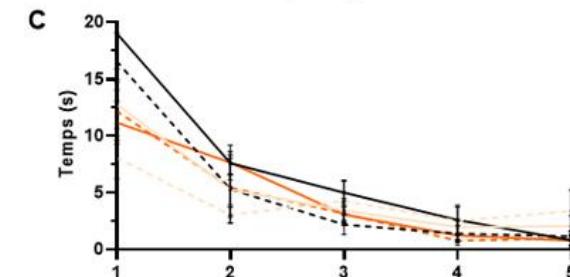
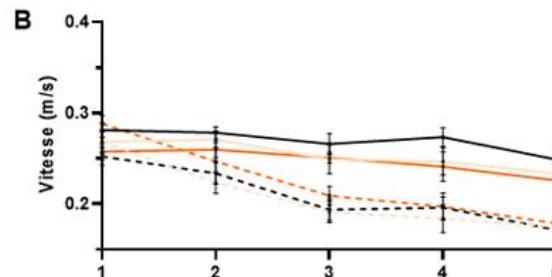
Analyse statistique ANOVA quatre facteurs

En résumé : l'exposition aux RF 900 MHz n'a pas d'effet global sur la thigmotaxie, mais influence temporairement sa diminution au cours du temps entre J2 et J3. Le sexe et le génotype modulent également le temps passé en thigmotaxie, avec des différences marquées entre les femelles et mâles FSL.



MALE

Vitesse



FEMELLE

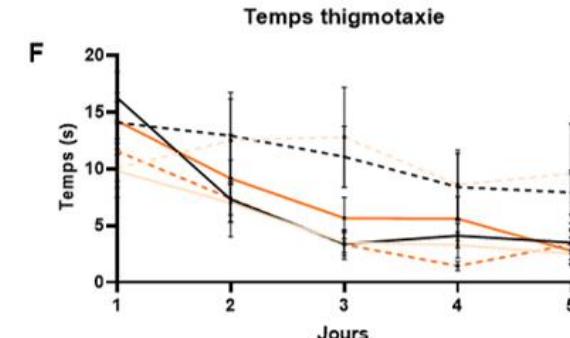
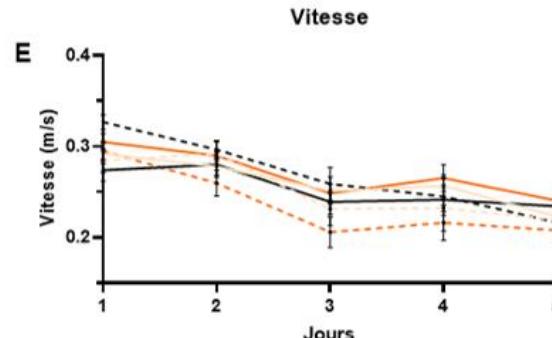
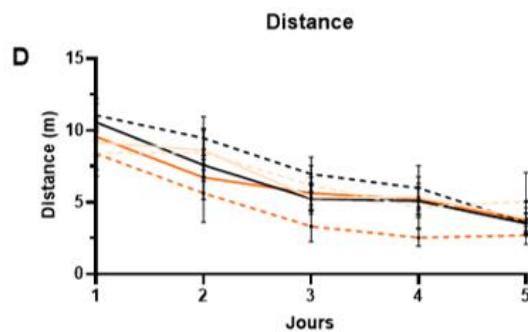


Figure 29 : Évaluation du comportement des rats pendant l'acquisition dans la piscine de Morris **A** : Distance parcourue (m) chez les mâles **B** : Vitesse moyenne (m/s) des mâles **C** Thigmotaxie (s) chez les mâles. Les courbes sont codées par couleur de la même manière que pour la figure A. » **D** : Distance (m) chez les femelles **E** : Vitesse moyenne (m/s) chez les femelles **F** : Thigmotaxie (s) chez les femelles . » Les valeurs représentent des moyennes \pm SEM de 8-9 rats/groupes. SD : Sprague-Dawley ; FSL, Flinders Sensitive Line

6.1.7.2) Rappel

6.1.7.2.1) TEMPS DANS LE QUADRANT CIBLE

L'ANOVA à trois facteurs n'a révélé aucun effet significatif de l'Exposition ni du Sexe (Figure 30, Tableau 26). Cependant, un effet significatif du Génotype a été observé. Les rats FSL passent plus de temps dans le quadrant cible par rapport aux rats SD (22,5 s vs 19,6 s). Une analyse post hoc montre que cet effet est principalement attribuable aux mâles FSL (23,9 s vs 19,7 s), tandis qu'il n'y a pas de différence significative chez les femelles (21,1 s vs 19,5 s).

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2,95) = 2,6	ns	
Génotype	F(1,95) = 6,2	p < 0,05	FSL > SD (22,5 s vs 19,5s, p < 0,05)
Sexe	F(1,95) = 1,49	ns	

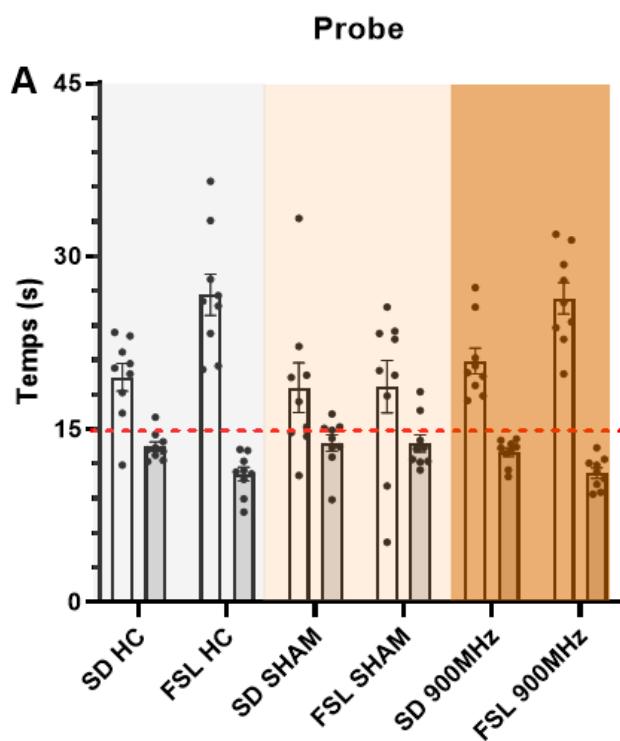
Tableau 26 : Temps passé dans le quadrant cible pendant le rappel : analyse statistique ANOVA trois facteurs

En comparant le temps passé dans le quadrant cible à un standard de 15 s, les rats des groupes RF et HC, tous sexes et génotypes confondus, passent significativement plus de temps dans ce quadrant que le hasard ($p < 0,0001$ à $p < 0,05$). En revanche, de manière surprenante, les rats du groupe Sham, mâles ou femelles, FSL ou SD, présentent des performances qui ne diffèrent pas du hasard (ns).

En résumé : l'exposition aux RF 900 MHz n'a pas d'impact significatif sur le temps passé dans le quadrant cible (où se trouvait la plateforme pendant l'acquisition) vs les 3 autres quadrants, mais le génotype a un effet, les rats FSL, passant plus de temps dans le quadrant cible et moins dans les autres quadrants par rapport aux rats SD.

■ Quadrant cible ■ Trois autres quadrant

MALE



FEMELLE

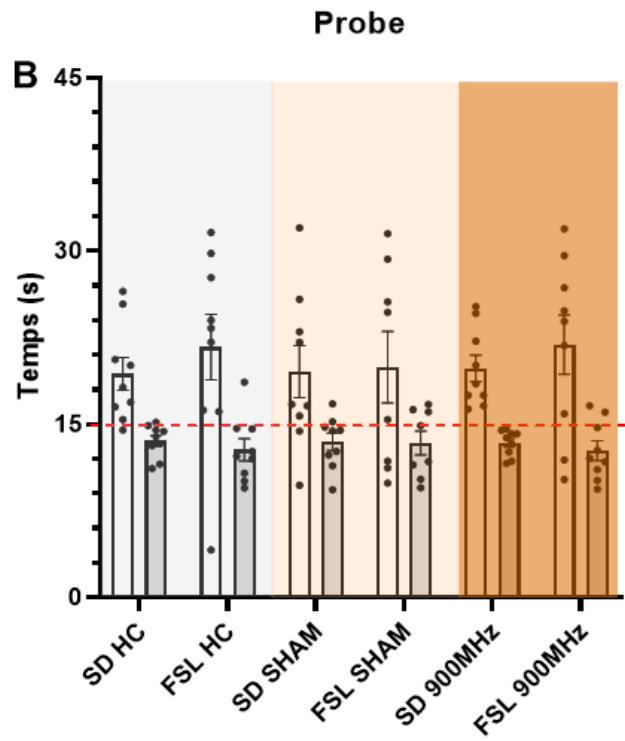


Figure 30 : Évaluation du rappel spatial dans un test de mémoire **A** : Temps passé (s) dans le quadrant cible (blanc) par les mâles, comparé au temps moyen dans les 3 autres quadrants (gris). **B** : Temps passé (s) dans le quadrant cible (blanc) par les femelles, comparé au temps moyen passé dans les 3 autres quadrants (gris). La ligne en pointillée rouge = hasard (15 s). Les valeurs représentent des moyennes \pm SEM de 8-9 rats/groupe. $p < 0.05$ vs le hasard, mettre des étoiles

6.1.7.3) Extinction

6.1.7.3.1) TEMPS DANS LE QUADRANT CIBLE

L'ANOVA à quatre facteurs des effets de l'Exposition aux radiofréquences RF 900, Génotype et Sexe sur le temps passé dans le quadrant cible ne révèle aucun impact significatif (Figure 31 A et E, Tableau 27) L'effet significatif du Jour montre, comme attendu, que le temps diminue au fil des jours. L'interaction entre le Jour et le Génotype est significative: les rats FSL montrent une diminution plus rapide du temps passé dans le quadrant cible, jour après jour (22,6 s à J1, 17,9 s à J2, 9,3 s à J3). Chez les rats SD, cette diminution est moins marquée, avec une stabilisation entre J1 et J2.

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2,95) = 1,17	ns	
Génotype	F(1,95) = 0,046	ns	
Sexe	F(1,95) = 0,074	ns	
Jour	F(2,190) = 96,86	p < 0,00005	J1 > J2 > J3 (p < 0,00005)
Jour X Génotype	F(2,190) = 10,69	P < 0,00005	FSL: J1 > J2 (p < 0,00005) pas le cas des SD (ns) - FSL et SD: J2 > J3 (p < 0,00005)

Tableau 27 : Temps passé dans le quadrant cible pendant la phase d'extinction : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

En résumé : l'Exposition, le Génotype et le Sexe n'ont pas d'impact significatif sur le temps passé dans le quadrant cible. Cependant, une interaction entre le jour et le génotype montre que les rats FSL réduisent ce temps plus rapidement au fil des jours, contrairement aux rats SD, chez qui la diminution est plus modérée.

6.1.7.3.2) THIGMOTAXIE

L'ANOVA à quatre facteurs montre que L'Exposition n'a pas d'effet global sur le comportement de thigmotaxie (Figure 31 B et F, Tableau 28). Le Génotype et le Sexe ont un effet significatif, les rats FSL présentant plus de thigmotaxie que les rats SD (24,6 s vs 13,6 s) et les femelles passent plus de temps en thigmotaxie que les mâles (24,5 s vs 13,8 s).

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	$F(2,95) = 2,14$	ns	-
Génotype	$F(1,95) = 60,1$	$p < 0,00005$	FSL > SD (24,6s vs 3,6s, $p < 0,0005$)
Sexe	$F(1,95) = 56,3$	$p < 0,00005$	Femelles > Mâles (24,5s vs 13,8s, $p < 0,0005$)
Jour	$F(2,190) = 34,4$	$P < 0,00005$	$J1 < J2 < J3$ ($p < 0,00005$, $p < 0,005$)

Tableau 28 : Temps passé en thigmotaxie pendant la phase d'extinction : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

6.1.7.3.3) ENTREE DANS LA ZONE DE PLATEFORME

L'ANOVA à quatre facteurs montre une tendance pour le facteur Exposition (Figure 31 C et G Tableau 29) Les rats exposés aux RF effectuent légèrement plus d'entrées que les Sham (1,3 vs 0,98) mais ils ne diffèrent pas des rats HC. Pour le Génotype, les rats FSL effectuent moins d'entrées que les rats SD (0,9 vs 1,4). Le Sexe n'a pas d'effet significatif sur ce paramètre. L'effet Jour montre une diminution, comme attendu, du nombre d'entrées au fil des jours.

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	$F(2,95) = 2,9$	$p = 0,06$	RF > Sham (1,3 vs 0,98, $p = 0,05$) mais RF pas différent de HC
Génotype	$F(1,95) = 19,6$	$p < 0,00005$	FSL < SD (0,9 vs 1,4, $p < 0,0005$)
Sexe	$F(1,95) = 0,22$	ns	-
Jour	$F(2,190) = 57,16$	$p < 0,00005$	$J1 > J2 > J3$ ($p < 0,00005$)

Tableau 29 : Nombre d'entrées dans la zone de la plateforme pendant la phase d'extinction : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

6.1.7.3.4) ENTREES DANS LA ZONE ANNULUS

Pour les entrées dans la zone « annulus » (zone plateforme élargie d'un anneau de 10 cm), l'ANOVA à quatre facteurs l'Exposition aux RF montre un effet significatif : les rats exposés au RF effectuent plus d'entrées que les rats Sham (4,1 vs 3,3), mais ne diffèrent pas des rats HC (3,6, ns) (Figure 31 D et H, Tableau 30) Le Génotype a un impact significatif, les rats FSL présentant moins d'entrées que les rats SD (3,0 vs 4,3). De plus, le Sexe a un effet, les femelles affichant moins d'entrées que les mâles (3,3 vs 4,0). L'effet Jour montre que les rats font de moins en moins d'entrées dans la zone de l'annulus au fil des jours. L'interaction Jour x Génotype montre que si les rats FSL ne diffèrent pas des SD à J1, ils effectuent moins d'entrées à J2 et J3 que les rats SD.

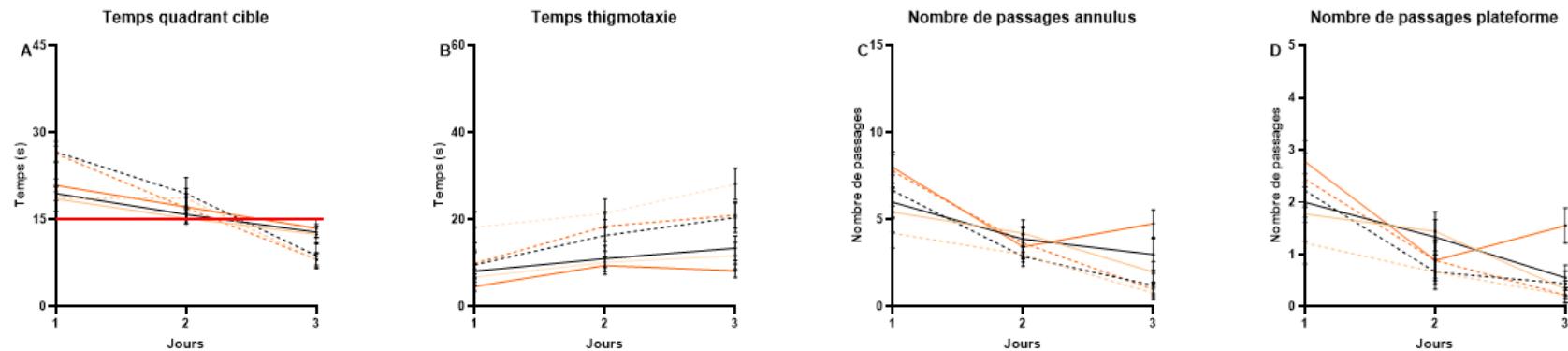
ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2,95)= 3,3	p < 0,05	RF > Sham (4,1 vs 3,3, p < 0,05) mais RF vs HC (ns)
Génotype	F(1,95)= 24,7	p < 0,00005	SL < SD (3,0 vs 4,3, p < 0,0005)
Sexe	F(1,95)= 6,7	p < 0,05	Femelles < Mâles (3,3 vs 4,0, p < 0,05).
Jour	F(2,190) 72,15	= P < 0,00005	J1 > J2 > J3 (p < 0,00005)
Jour X Géno-type	F(2,190) = 2,97	p = 0,053	J1: FSL = SD (ns), J2 et J 3: FSL < SD (2,6 et 0,9 vs 4,0 et 3,0, respectivement, p < 0,005, p < 0,00005)

Tableau 30 : Nombre d'entrées dans la zone de la d'annulus pendant la phase d'extinction : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

En résumé : L'exposition aux RF 900 MHz n'affecte pas les capacités d'extinction des rats FSL ou SD. Comme attendu, sur l'ensemble des paramètres, il est observé une baisse du temps passé dans le quadrant cible, la zone de la plateforme ou l'annulus. Selon les paramètres, la dynamique d'extinction sur les 3 jours de test peut être affectée par le sexe et/ou génotype.

— SD HC - - - FSL HC - - - SD SHAM - - - FSL SHAM - - - SD 900MHz - - - FSL 900MHz

MALE



FEMELLE

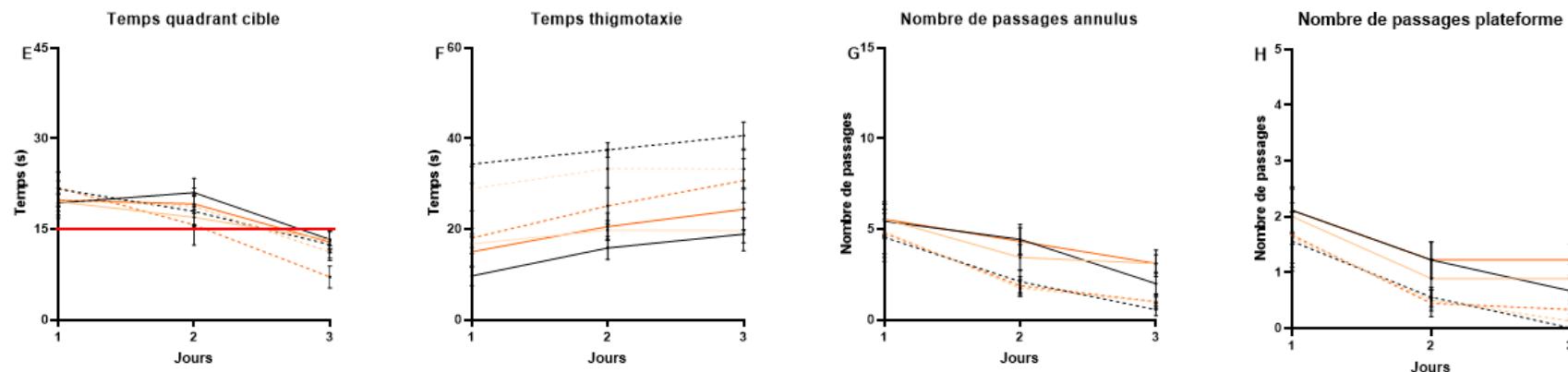


Figure 31 : Évaluation du comportement des rats pendant l'acquisition dans la piscine de Morris. A : Temps dans le quadrant cible B : Temps en thigmotaxie (s) C Nombre de passage dans l'annulus. » D : Nombre de passage plateforme E : Temps dans le quadrant cible F : Temps en thigmotaxie (s) G Nombre de passage dans l'annulus. » H : Nombre de passage plateforme Les valeurs représentent des moyennes \pm SEM de 8-9 rats/groupes. SD : Sprague-Dawley ; FSL, Flinders Sensitive Line

6.1.8) Température cutanée

L'analyse de l'ANOVA à trois facteurs révèle un effet du Génotype sur la température cutanée, les rats FSL présentant un delta de température plus élevé que les rats SD ($0,55^{\circ}\text{C}$ vs $0,33^{\circ}\text{C}$) (Figure 32, Tableau 31) Il n'y a pas d'effet de l'Exposition, ni du Sexe, et aucune interaction significative entre ces trois facteurs n'est observée.

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	$F(2,95) = 1.2$	ns	-
Génotype	$F(1,95) = 3,9$	$P < 0.05$	FSL : $\Delta = 0.55^{\circ}\text{C}$ vs SD : $\Delta = 0.33^{\circ}\text{C}$ $p = 0,055$
Sexe	$F(1,95) = 0.9$	ns	-

Tableau 31 : Température cutanée (différence Après – Avant exposition) : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

En résumé : L'exposition aux RF 900 MHz n'a pas d'impact sur la température cutanée, les rats FSL montrent une plus grande variation de température avant et après exposition que les rats SD.

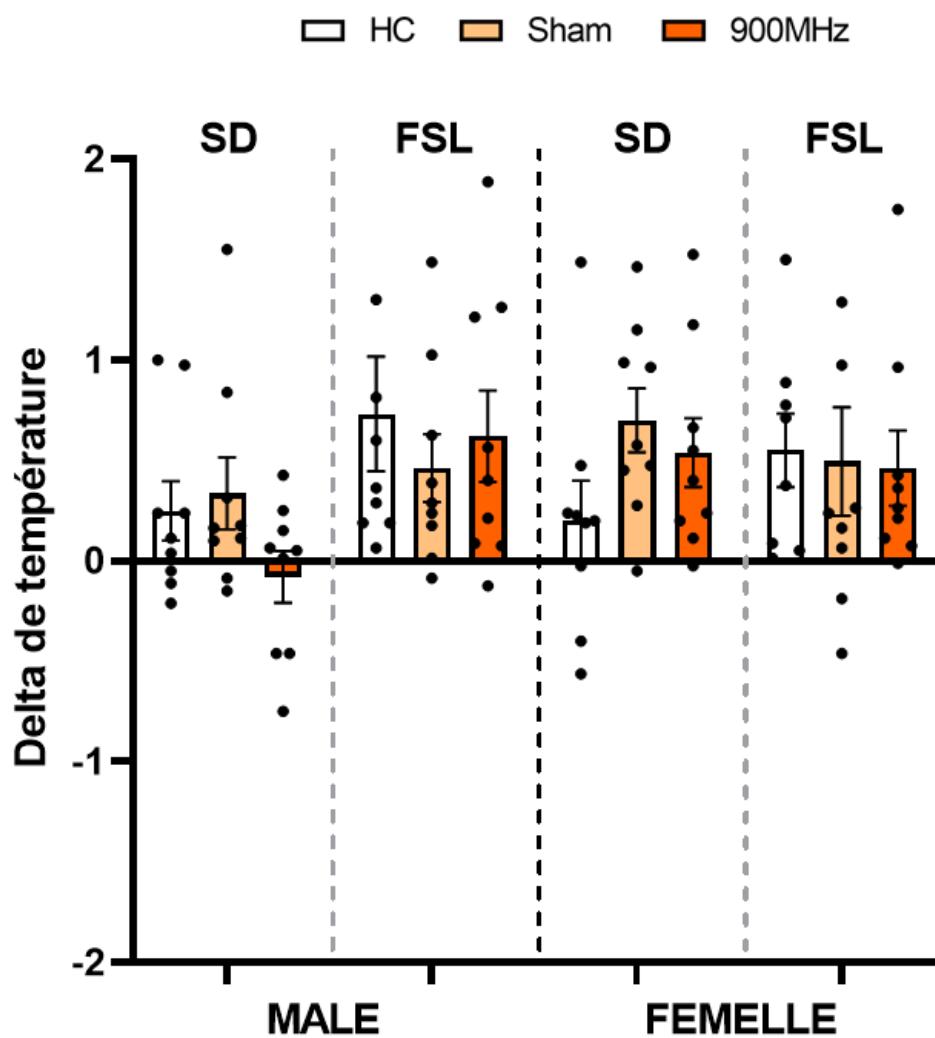


Figure 32 : Différentiel de température cutanée (Après exposition/ Avant exposition) réalisé pour quatre semaine d'exposition . Les valeurs représentent des moyennes \pm SEM de 4 mesures/rat (1/semaine) sur n=8-9 rats/groupes, SD = Sprague-Dawley, FSL = Flinders Sensitive Line

6.2) Impact de l'exposition chronique au signal 5G-26 GHz

6.2.1) Phénotypage des animaux

6.2.1.1) Immobilité cumulée

L'ANOVA à quatre facteurs montre que l'Exposition à venir n'a pas d'effet significatif sur le temps d'immobilité des rats (Figure 33 A et B et Tableau 32). Le Génotype a un effet significatif, les rats FSL présentant un temps d'immobilité plus élevé que les rats SD (8,9 s vs 4 s), comme attendu. Le Sexe n'a pas d'effet significatif sur le temps d'immobilité. L'effet du Temps est, quant à lui, très significatif, avec une augmentation progressive du temps d'immobilité, passant de 0,21 s à 14,9 s entre 0,5 et 6,5 min. Cette augmentation devient significative à partir de 2 min. Enfin, une interaction significative entre le Temps et le Génotype révèle que les rats FSL présentent un temps d'immobilité plus élevé que les rats SD à partir de 3 min, avec une différence croissante au fil du temps.

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2,95) = 1,26	ns	
Génotype	F(1,95) = 32,91	p < 0,00005	Temps d'immobilité Rats FSL > rats SD (8,9 s vs 4 s, p < 0,0005).
Sexe	F(1,95) < 3,1	ns	
Temps	F(12,1140) = 368,83	p < 0,00005	Augmentation du Temps d'immobilité de 0,21 s à 14,9 s entre 0,5 et 6,5 min (ns de 0,5 à 1,5 min; p < 0,0005 de 2,0 à 6,0 mn, p < 0,05, de 6,0 à 6,5 min).
Temps x Génotype	F(12,1140) = 42,54	p < 0,00005	À partir de 3,0 min: temps d'immobilité rats FSL > rats SD (p < 0,05 à p < 0,00005).

Tableau 32 : Immobilité cumulée : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

6.2.1.2) Immobilité totale

L'ANOVA à trois facteurs à 6,5 min montre qu'il n'y a pas d'effet de l'Exposition à venir ni du Sexe (Figure 33 C Tableau 33). En revanche, le Génotype présente une différence significative, mettant en évidence que les rats FSL présentent un temps d'immobilité significativement plus élevé (19,8 s) par rapport aux rats SD, qui présentent un temps d'immobilité moyen de 10,0 s.

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	$F(2,95) < 1,5$	ns	.
Génotype	$F(1,95) = 42,20$	$p < 0,00005$	FSL > rats SD (19,8 s vs 10,0 s, $p < 0,0005$).
Sexe	$F(1,95) < 1,5$	ns	

Tableau 33 :Immobilité totale : Analyse statistique ANOVA trois facteurs

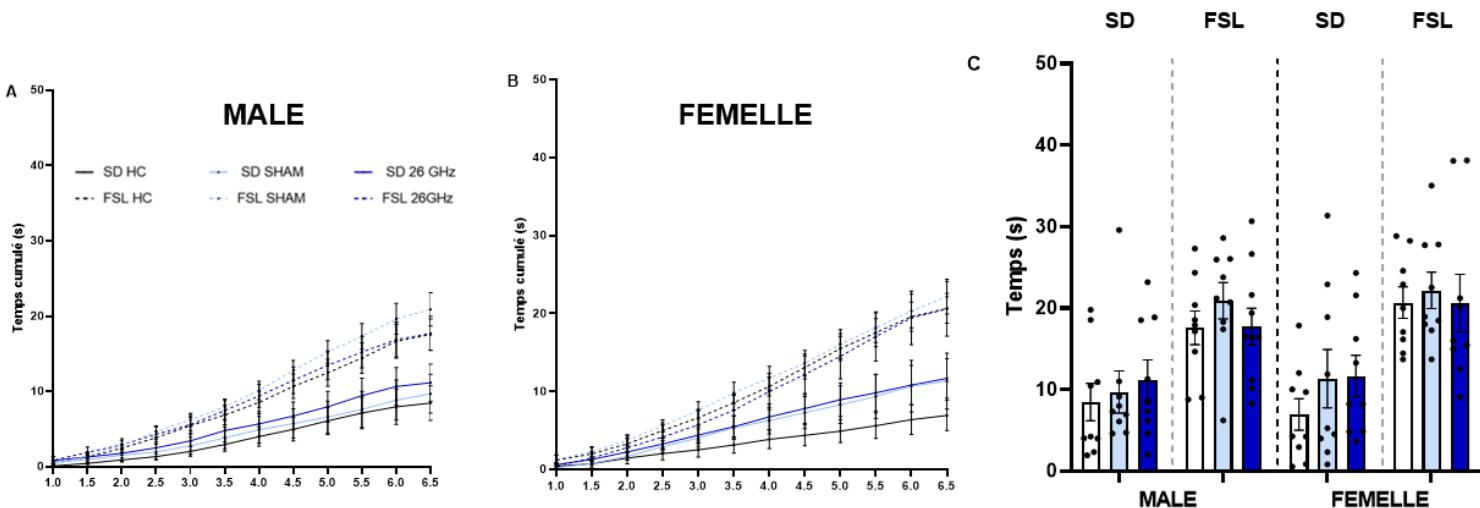


Figure 33: Phénotypage des animaux **A** : Immobilité cumulée mâles. **B** : immobilité cumulée femelles. **C** : Immobilité totale Les valeurs représentent des moyennes \pm SEM de 8-9 rats/groupes. SD= Sprague-Dawley, FSL = Flinders Sensitive Line

6.2.2) Suivi pondéral des animaux

6.2.2.1) Evolution des poids semaine par semaine

ANOVA à quatre facteurs n'a révélé aucun effet de l'Exposition (Figure 34 Tableau 34). Cependant, un effet significatif du Génotype est observé, les rats FSL sont plus légers que les rats SD (297,4 g vs 408,8 g, -27 %). Un effet également significatif du Sexe est mis en évidence, les femelles sont plus légères que les mâles (264,0 g vs 452,7 g, -42 %). L'interaction Sexe x Génotype révèle que les femelles FSL sont plus légères par rapport aux femelles SD (276,3g vs 375,4g -26%) L'ANOVA à 4 facteurs, révèle un effet significatif de la Semaine, avec une augmentation progressive du poids corporel au fil du temps, indépendamment du Sexe, du Génotype ou de l'Exposition.

Facteur	Valeur F	p-value	Différences Post-hoc
Exposition	$F(2, 96) = 0,67$	ns	
Génotype	$F(1, 96) = 795,31$	$p < 0,000005$	FSL < SD (297,4g vs 408,8g)
Sexe	$F(1, 96) = 1971,36$	$p < 0,000005$	Femelles < mâles (264,0g vs 452,7g)
Interactions Génotype x Sexe	$F(1, 96) = 7,6$	$p < 0,01$	Femelles FSL < femelles SD (276,3g vs 375,4g, $p < 0,001$), moins marqué chez les mâles
Semaine	$F(10, 960) = 684,42$	$p < 0,000005$	Augmentation attendue du poids au fil du temps

Tableau 34: Évolution des poids des animaux: Analyses statistiques ANOVA quatre facteurs

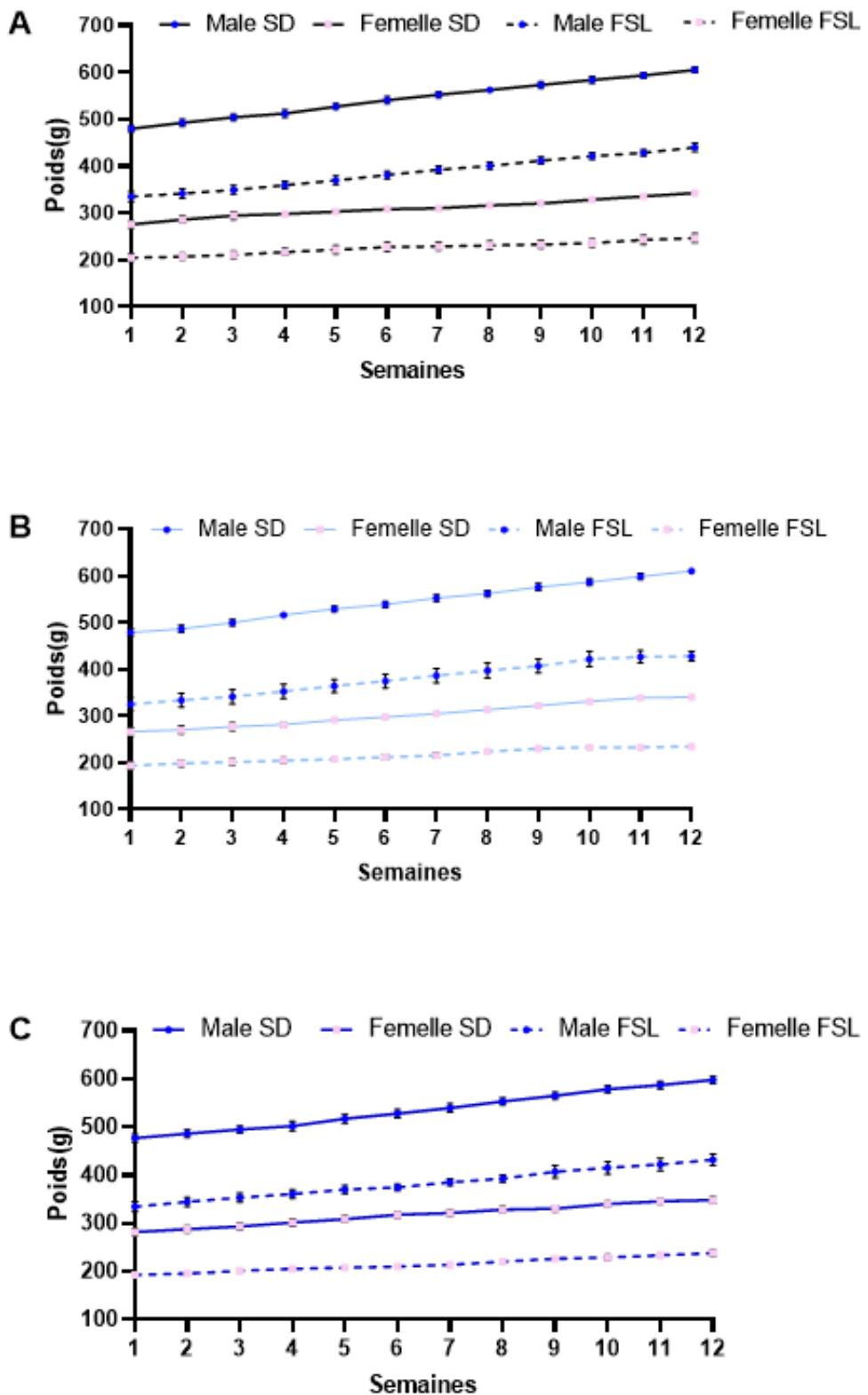


Figure 34 : Évolution du poids (g) des animaux **A** : groupe "home cage". **B** : groupe Sham. **C** : groupe RF 900 MHz pour les quatre sous-groupes (Mâles SD, Femelles SD, Mâles FSL, Femelles FSL). Les valeurs représentent des moyennes de 8-9 rats/groupes. SD= Sprague-Dawley, FSL = Flinders Sensitive Line

6.2.2.2) Poids semaine 2 vs semaine 13

L'ANOVA à quatre facteurs montre que, l'Exposition ne présente aucun effet significatif (Figure 34 Tableau 35). En revanche, le Génotype et le Sexe ont un effet significatif, les rats FSL sont nettement plus légers que les rats SD, et les femelles sont plus légères que les mâles. L'interaction Génotype x Sexe montre que les femelles sont plus légères que les mâles pour les 2 génotypes, mais la courbe de poids des mâles est plus pentue que celle des femelles.

Pour le facteur Semaine, l'ANOVA indique que le poids des rats augmente significativement entre la semaine 2 et la semaine 13. L'interaction Semaine x Génotype est significative, les rats FSL ayant un poids inférieur aux rats SD, avec une courbe de poids plus pentue chez les rats SD. Enfin, l'interaction Semaine x Sexe est également significative, les femelles sont plus légères que les mâles, mais la courbe de poids des mâles est plus pentue que celle des femelles.

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	$F(1, 95) = 0,85$	ns	
Génotype	$F(1, 95) = 941,13$	$p < 0,00005$	FSL plus légers que SD ($p < 0,0005$)
Sexe	$F(1, 95) = 2357,98$	$p < 0,00005$	Femelle < mâles ($p < 0,0001$)
Génotype x Sexe	$F(1, 95) = 72,42$	$p < 0,00005$	Poids femelles << poids des mâles
Semaine	$F(1, 95) = 1016,74$	$p < 0,00005$	semaine 13 > sem2
Semaine X Génotype	$F(1, 95) = 23,52$	$P < 0,00005$	Poids FSL << poids SD
Semaine x Sexe	$F(1, 95) = 109,06$	$P < 0,00005$	Poids femelles << poids des mâles

Tableau 35 : Évolution des poids des animaux: Analyse statistique ANOVA quatre facteurs entre la 2^e et la 13^e semaine

En résumé : Indépendamment de l'exposition aux radiofréquences le poids corporel des rats dépend principalement du sexe et du génotype. L'exposition aux RF n'a pas d'effet sur la croissance corporelle au cours des 11 semaines de suivi, comprenant 6 semaines avant l'exposition, 4 semaines d'exposition (RF, Sham, HC) et 1 semaine post-exposition.

Dans les deux cas, l'exposition aux radiofréquences n'a pas d'effet significatif sur le poids corporel, qui est influencé par le génotype et le sexe.

6.2.3) Mémoire de travail dans le double-H

6.2.3.1) Latence

L'analyse ANOVA à quatre facteurs, incluant un facteur répété (Essai), ne montré aucun effet significatif de l'Exposition du Génotype ou du Sexe (Figure 35 A et D Tableau 36). Un effet du facteur Essai est observé, indiquant que la latence au 1er essai (E1) est plus longue qu'au 2^e essai (E2) (44,4 s contre 32,1). Une interaction Essai x Génotype significative révèle que les rats FSL présentent une latence plus courte au 2^e essai par rapport aux rats SD (30,5 s contre 33,7 s).

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2,96) = 0,86	ns	-
Génotype	F(1,96) = 0,67	ns	-
Sexe	F(1,96) = 2015	ns	-
Essai	F(1,96) = 133,58	= p < 0,000005	E1 > E2 (44,4 s vs 32,1 s, p < 0,0005)
Essai x Génotype	F(1,96) = 4,68	p < 0,05	E2 : FSL < SD (30,5 s vs 33,7 s, p < 0,05) pas le cas à E1

Tableau 36: Latence à la plateforme dans le test de double H : Analyse statistique ANOVA quatre facteurs

En résumé : l'exposition aux RF 26GHz, le génotype et le sexe n'ont pas d'effet significatif.

6.2.3.2) Distance

L'analyse ANOVA à quatre facteurs ne met pas en évidence d'effet significatif de l'Exposition ou du Génotype sur la distance parcourue (Figure 35 B et E, Tableau 37). Concernant le Sexe, l'effet significatif indique que les femelles parcourent une distance plus longue que les mâles (8,7 m contre 8,0 m). Par ailleurs, un effet Essai montre que la distance est plus élevée à E1 qu'à E2 (9,5 m contre 7,2 m).

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2,96) = 0,77	ns	-
Génotype	F(1,96) = 2,6	ns	-
Sexe	F(1,96) = 5,93	p < 0,05	Femelles > Mâles (8,7 m vs 8,0 m, p < 0,05)
Essai	F(1,96) = 70,14	p < 0,00005	E1 > E2 (9,5 m vs 7,2 m, p < 0,0005)

Tableau 37: Distance à la plateforme dans le test de double H : Analyse statistique ANOVA quatre facteurs

En résumé : l'exposition aux RF 26GHz n'a pas d'effet significatif. Les femelles montrent une distance parcourue plus importante que les mâles, en particulier dans le groupe des rats SD exposés aux radiofréquences.

6.2.3.3) Vitesse

L'ANOVA à quatre facteurs montre que l'Exposition n'affecte pas la vitesse (Figure 35 C et F, Tableau 38). En revanche, un effet significatif du Génotype est observé, les rats FSL sont plus rapides que les SD (0,24 m/s contre 0,22 m/s). Concernant le Sexe, l'effet significatif indique que les femelles sont plus rapides que les mâles (0,24 m/s contre 0,21 m/s). L'interaction entre le Génotype et le Sexe révèle que les mâles SD sont les plus lents (0,19 m/s contre 0,23 ou 0,24 m/s). Un effet du facteur Essai est aussi été mis en évidence, ainsi qu'une interaction Essai x Génotype indiquant que la vitesse à E2 est supérieure à celle d'E1 (0,24 m/s contre 0,22 m/s), et les rats FSL sont plus rapides à E2 (0,26 m/s contre 0,21 ou 0,22 m/s).

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2,96) = 1,3	ns	-
Génotype	F(1,96) = 16,2	p < 0,0005	FSL > SD (0,24 m/s vs 0,22 m/s, p < 0,001)
Sexe	F(1,96) = 39,76	= p < 0,00005	Femelles > mâles (0,24 m/s vs 0,21 m/s, p < 0,0005)
Phenotype X Sexe	F(1,96) = 11,63	= P < 0,001	SD: Mâles < femelles (p < 0,0005), pas le cas des FSL (ns)
Essai	F(1,96) = 40,61	= p < 0,00005	E2 > E1 (0,24 m/s vs 0,22 m/s, p < 0,0005)
Essai x Gé- notype	F(1,96) = 50,51	= p < 0,00005	FSL: E1 < E2 (p < 0,0005) – pas le cas des SD (ns)

Tableau 38 : Vitesse pour trouver la plateforme lors du test de double H : analyse statistique ANOVA quatre facteurs

En résumé : l'exposition aux RF 26 GHz n'a pas eu d'impact sur la vitesse, des différences en fonction du Génotype et du Sexe ont été observées, ainsi qu'une augmentation de la vitesse entre les 2 essais.

Latence : Il n'y a pas d'effet de l'exposition (900 MHz et 26 GHz), un effet du sexe est rapporté, les femelles ayant une latence plus courte que les mâles, notamment au 2e essai. Le génotype (FSL vs SD) n'a pas d'effet, mais à 26 GHz, les rats FSL sont plus rapides au 2e essai.

Distance : Il n'y a pas d'effet de l'exposition aux RF, ni du génotype dans les deux conditions, les femelles parcourent une plus grande distance que les mâles. On observe une diminution de la distance entre E1 et E2, et à 900 MHz, les FSL parcourent plus de distance que les SD à E2.

Vitesse : Il n'y a pas d'effet de l'exposition aux RF, mais un effet du Sexe et du Génotype. Les femelles et les rats FSL sont plus rapides que les mâles et les SD, respectivement. La vitesse augmente au 2e essai, les rats FSL étant les plus rapides à E2.

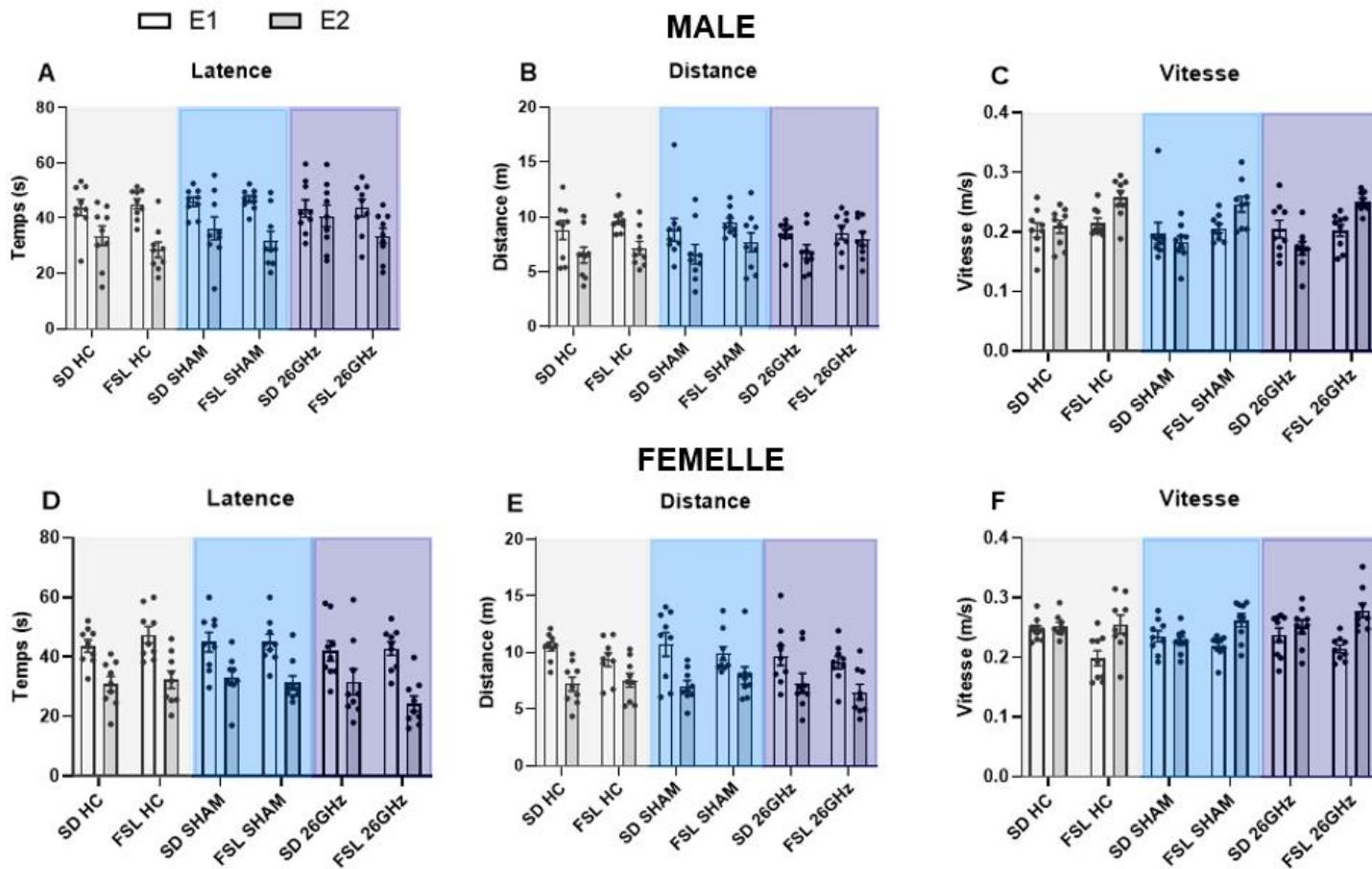


Figure 35: Performance en mémoire de travail des rats dans le test de double H. **A** : Latence (s) chez les mâles. **B** : Distance parcourue (m) chez les mâles. **C** : Vitesse moyenne (m/s) chez les mâles. **D** : Latence (s) chez les femelles. **E** : Distance parcourue (m) pour trouver la plateforme chez les femelles. **F** : Vitesse moyenne (m/s) pendant l'essai chez les femelles. Les valeurs représentent des moyennes \pm SEM de 8-9 rats/groupe. SD = Sprague-Dawley, FSL = Flinders Sensitive Line

6.2.4) Activité locomotrice dans le champ ouvert et le labyrinthe en croix surélevé

6.2.4.1) Distance parcourue dans le champ ouvert

L'ANOVA à trois facteurs révèle que l'Exposition n'a pas d'effet (Figure 36 A Tableau 39). Il y a un effet significatif du Génotype, les rats FSL montrent une activité réduite par rapport aux rats SD (22 m contre 34,8 m). Pour l'effet Sexe, les femelles sont plus actives que les mâles (33,5 m contre 22,7 m).

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2,96) = 0,13	ns	
Génotype	F(1,96) = 64,61	p < 0,00005	FSL < SD (22 m vs 34,8 m, p < 0,0005)
Sexe	F(1,96) = 44,0	p < 0,00005	Femelles > mâles (33,5 m vs 22,7 m, p < 0,0005)

Tableau 39 : Distance parcourue lors du test du champ ouvert : analyse statistique ANOVA trois facteurs

En résumé : L'exposition aux RF n'a pas d'impact sur l'activité locomotrice, mais des effets significatifs du génotype et du sexe sont observés. Les rats FSL et les mâles sont globalement moins actifs, avec une différence plus marquée entre les sexes chez les rats SD.

6.2.4.2) Nombre de passages dans le labyrinthe en croix surélevé

L'ANOVA à trois facteurs ne révèle aucun effet significatif de l'Exposition (Figure 36 B Tableau 40) mais un effet significatif du Génotype, les rats FSL sont moins actifs que les rats SD (29,1 contre 42,7), ainsi qu'un effet du Sexe, les femelles sont plus actives que les mâles (40,0 contre 31,3). L'interaction significative entre le Sexe et l'Exposition indique que les femelles dans le groupe HC sont moins actives que celles des groupes Sham et RF (35,2 contre 44,2 et 41,5).

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2,96) 2,44	= ns	
Génotype	F(1,96) 100,6	= p< 0,00005	SD >FSL (42,7 vs 29,1, p < 0,0005)
Sexe	F(1,96) 34,4	= p< 0,00005	Femelles > mâles (40,0 vs 31,3, p < 0,0005)
Sexe x Exposition	F(2,96) = 7,2	p < 0,005	Femelles RF et Sham > femelles HC (41,5 et 44,2 vs 35,2, p < 0,01 et p < 0,001, respectivement) EFFET CHAMBRE FEMELLE – Pas différences pour les mâles

Tableau 40 : Nombre de passages dans le labyrinthe en croix surélevé : analyse statistique ANOVA trois facteurs

En résumé : L'exposition aux RF 26 GHz n'affecte pas l'activité locomotrice dans les 2 tests. Les rats FSL et les mâles sont moins actifs que les rats SD et femelles, respectivement. Dans le labyrinthe en croix surélevé, on observe un effet chambre chez les femelles qui sont plus actives (RF, Sham) que leur congénères HC.

L'exposition aux RF n'a pas d'impact (à 900 ou à 26 GHz), au contraire du Génotype et du Sexe : les rats FSL et les mâles étant moins actifs que les rats SD et les femelles, respectivement.

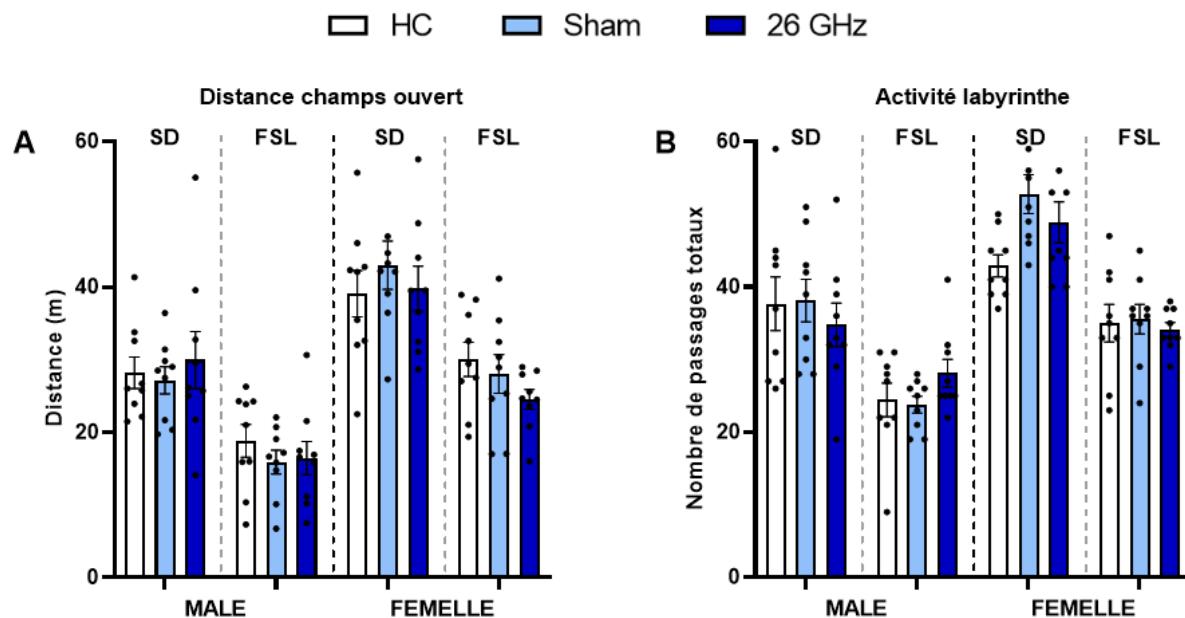


Figure 36 : Activité locomotrice dans le champ ouvert et le labyrinthe en croix surélevé **A** : Distance (m) parcourue par les animaux dans le champs ouvert (OFT). Quatre groupes sont représentés: Mâles SD, Femelles SD, Mâles FSL, et Femelles FSL. » **B** : Nombre total de passages des animaux dans le labyrinthe en croix surélevé (EPM, 5 min). Les valeurs représentent des moyennes \pm SEM de 8-9 rats/groupes. SD : Sprague-Dawley ; FSL, Flinders Sensitive Line

6.2.5) Évaluation du niveau d'anxiété des animaux

6.2.5.1) Champ ouvert : temps passé à la périphérie

L'ANOVA à trois facteurs ne révèle aucun effet significatif de l'Exposition ou du Génotype sur le temps passé à la périphérie du test (Figure 37, Tableau 41) En revanche, un effet du Sexe est observé, les femelles passant moins de temps à la périphérie que les mâles (521 s pour les femelles vs 540 s pour les mâles). Enfin, l'interaction entre le Génotype et le Sexe est significative, les mâles FSL passent moins de temps au centre (48,1 s) que les mâles SD (73,6 s), tandis que les femelles FSL ne montrent pas de différence significative par rapport aux femelles SD (83,7 s vs 74 s).

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	$F(1,96) < 1,1$	ns	
Génotype	$F(1,96) < 1,1$	ns	
Sexe	$F(1,96) = 4,11$	$p < 0,05$	Femelles < mâles (521 s vs 540 s, $p < 0,05$)
Génotype X Sexe	$F(1,96) = 4,03$	$p < 0,05$	Mâles FSL > mâles SD (552 s vs 526 s, $p < 0,05$) pas le cas des femelles

Tableau 41 : Temps passé en périphérie lors du test du champ ouvert: Analyse statistique ANOVA trois facteurs

En résumé, l'exposition aux RF 26GHz n'a pas d'impact sur le temps passé à la périphérie du test.

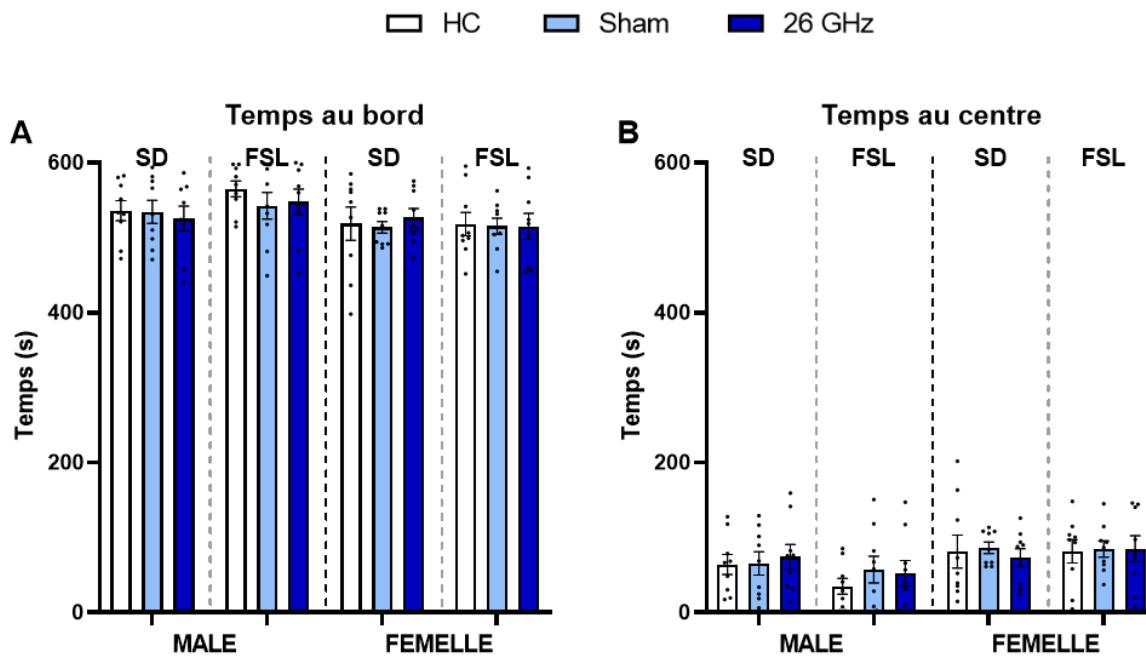


Figure 37 : Évaluation du comportement des animaux dans le test du champ ouvert

A : Temps passé au bord (s) (10 min). **B** : Temps passé au centre (s) par les animaux lors du test du champ ouvert (600 secondes). Quatre groupes sont représentés: Mâles SD, Femelles SD, Mâles FSL, et Femelles FSL. Les valeurs représentent des moyennes \pm SEM de 8-9 rats/groupes. SD : Sprague-Dawley ; FSL, Flinders Sensitive Line

6.2.5.2) Labyrinthe en croix surélevé : temps dans les bras fermés

L'ANOVA à trois facteurs révèle un effet significatif de l'Exposition, les rats exposés aux RF passent moins de temps dans les bras fermés (153,5 s) comparativement aux rats Sham (167,0 s) et HC (172,6 s) (Figure 38, Tableau 42). Concernant le Sexe, les mâles passent plus de temps dans les bras fermés (178 s) que les femelles (176,7 s). Pour le Génotype, les mâles FSL passent le plus de temps dans les bras fermés (195 s) par rapport aux mâles SD (159 s), tandis que les femelles FSL et SD ne diffèrent pas de manière significative. L'interaction entre l'Exposition et le Sexe indiquent que les femelles RF qui passent moins de temps dans les bras fermés par rapport aux femelles Sham et HC (130,6 s vs 157 s et 167 s respectivement).

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2,96) = 3,1	p < 0,05	RF < que Sham et HC (153,5 s vs 167,0 s et 172,6 s, p = 0,07 et p < 0,05)- EFFET RF
Génotype	F(1,96) = 16,8	p < 0,00005	FSL < SD (176,7 s vs 150,0 s, p < 0,0005)
Sexe	F(1,96) = 16,8	p < 0,00005	Mâles > femelles (178 s vs 152 s, p < 0,0005)
Génotype X Sexe	F(1,96) = 3,3	p = 0,07	Mâles FSL > mâles SD (195 s vs 159 s, p < 0,0005). Pas le cas des femelles FSL vs SD (ns)
Sexe X Exposition	F(2,96) = 3,1	p = 0,05	Femelles RF < femelles Sham et HC (p < 0,05 et p < 0,005). EFFET RF FEMELLE.

Tableau 42: Temps passé dans les bras fermés lors du labyrinthe en croix surélevé : Analyse statistique ANOVA trois facteurs.

6.2.5.3) Labyrinthe en croix surélevé : temps dans les bras ouverts

L'ANOVA à trois facteurs ne montre aucun effet de l'Exposition mais un effet significatif du Génotype, les rats FSL passent moins de temps dans les bras ouverts (38 s) que les rats SD (60), et les mâles FSL se montrent également moins actifs (39 s) que les mâles SD (58 s) (Figure 38 B). Cependant, une interaction significative des trois facteurs est notée, où les femelles SD HC passent moins de temps dans les bras ouverts (42,4 s) que les femelles SD Sham (77,6 s) et RF (81,7 s), ce qui suggère un effet chambre chez les femelles SD (Figure 38 B Tableau 44).

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2,96) < 1,9	ns	
Génotype	F(1,96) = 26,03	P < 0,00005	Temps rats FSL < vs rats SD (p < 0,0005)
Sexe	F(1,96) = 16,7	P < 0,00005	Temps mâles < femelles (p < 0,0005)
Génotype x Sexe x Exposition	F(2,96) = 3,8	P < 0,05	Temps femelles SD HC < femelles SD RF et SD Sham (p < 0,05). EFFET CHAMBRE FEMELLES SD

Tableau 43: Temps passé dans les bras ouverts lors du labyrinthe en croix surélevé : Analyse statistique ANOVA trois facteurs.

6.2.5.4) Labyrinthe en croix surélevé : temps dans au centre

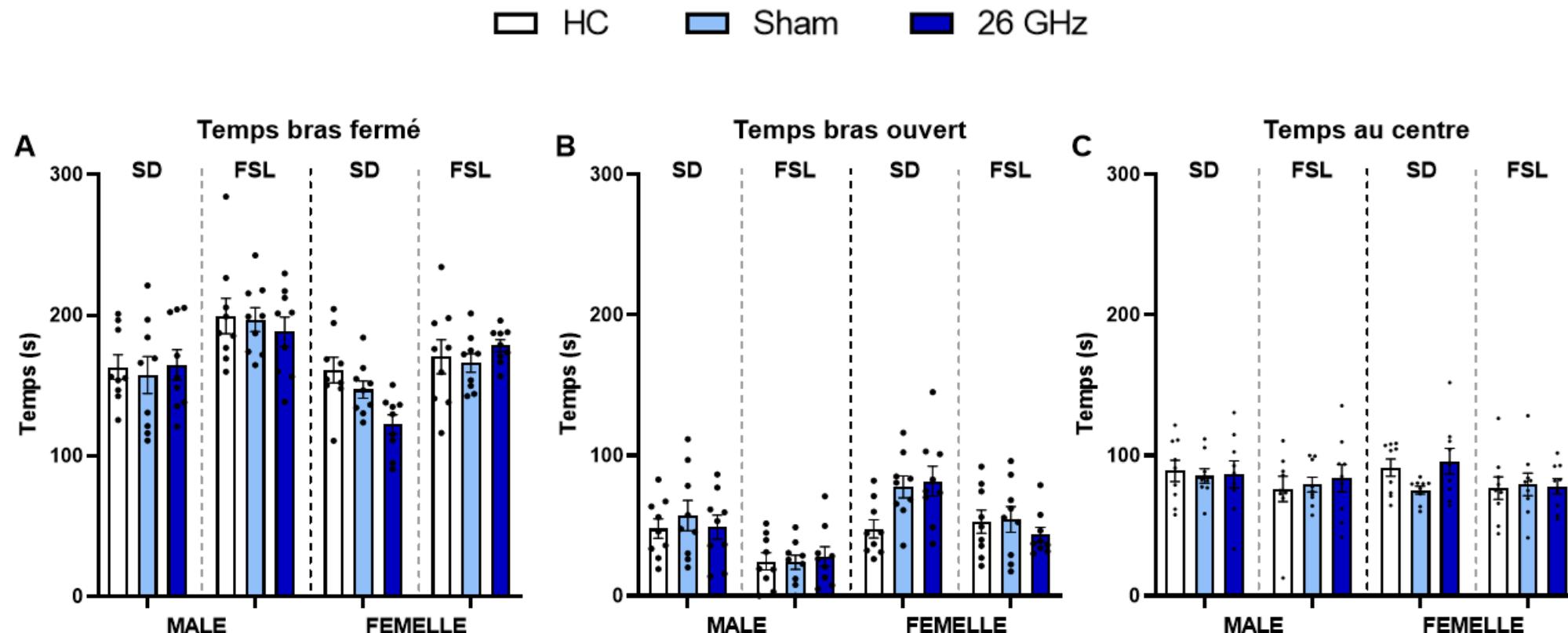
L'ANOVA révèle une tendance à un effet du Génotype, les rats FSL passant moins de temps au centre (79 s) que les rats SD (87 s), mais aucun effet significatif de l'Exposition, ou du Sexe. (Figure 38 C Tableau 44).

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	$F(2,96) < 0,8$	ns	
Génotype	$F(1,96) = 3,5$	$P = 0,06$	Temps rats FSL < rats SD ($p = 0,055$)
Sexe	$F(1,96) < 0,8$	ns	

Tableau 44: Temps passé dans les bras au centre lors du labyrinthe en croix surélevé : Analyse statistique ANOVA trois facteurs

L'exposition aux RF 900 et 26GHz n'a pas d'effet sur le niveau d'anxiété des rats. En revanche l'analyse montre des effets liés au sexe et au génotype notable. Les rats FSL passent plus de temps à la périphérie et moins au centre, tandis que les mâles montrent davantage d'anxiété, notamment dans les bras fermés.

Figure 38 : Évaluation du comportement des animaux dans le test du labyrinthe en croix surélevé **A** : Temps passé dans les bras fermés (s, 5min) **B** : Temps passé dans les bras ouverts (s, 5 min) . **C** : Temps passé au centre (s, 5min). Quatre groupes sont représentés: Mâles SD, Femelles SD, Mâles FSL,



et Femelles FSL. Les valeurs représentent des moyennes \pm SEM de 8-9 rats/groupes. SD : Sprague-Dawley ; FSL, Flinders Sensitive Line

6.2.5.5) Labyrinthe en croix surélevé : Nombre de passages dans les bras fermés

Les résultats de l'analyse ANOVA à trois facteurs ne montre aucune différence pour l'Exposition (Figure 39 Tableau 45). Pour le facteur Génotype, la différence significative montre que les rats FSL font moins de passages que les rats SD (11,2 contre 14,9). Pour le facteur Sexe, l'effet significatif indique que les mâles font moins de passages que les femelles (11,9 contre 14,2). L'interaction entre les trois facteurs révèle un effet significatif : chez les rats SD du groupe HC, aucun effet du sexe n'a été observé, en revanche, chez les rats SD des groupes RF et Sham, les mâles font moins de passages que les femelles (12,6 et 13,3 contre 16,3 et 16,9 respectivement). Enfin, aucune différence significative n'est constatée chez le groupe FSL

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2,96) = 0,07	ns	
Génotype	F(1,96) = 51,3	p < 0,00005	FSL < SD (11,2 vs 14,9, p < 0,0005)
Sexe	F(1,96) = 15,5	p < 0,0005	Mâles < femelles (11,9 vs 14,2, p < 0,0005)
3 facteurs	F(2,96) = 3,2	p < 0,05	SD HC: pas d'effet sexe (ns) SD RF et SD Sham: mâles < femelles : 12,6 et 13,3 vs 16,3 et 16,9 p < 0,05) EFFET CHAMBRE SD Pas différences chez FSL (sex et groupe)

Tableau 45: Nombre de passages dans les bras fermés : Analyse statistique ANOVA trois facteurs

6.2.5.6) Labyrinthe en croix surélevé : Nombre de passages dans les bras ouverts

L'ANOVA à trois facteurs montre que le facteur Exposition n'est pas significatif (Figure 39 B Tableau 46). Cependant, le Génotype a un effet très significatif, les rats FSL font moins de

passages que les rats SD (4,2 vs 6,7). De même pour le facteur Sexe qui indique que les mâles font moins de passages que les femelles (4,1 vs 6,6. Une interaction significative entre le Génotype et l'Exposition montre que chez les rats SD, le groupe HC fait moins de passages que les rats des groupes Sham et RF (5,2 contre 7,9 et 6,7 respectivement).

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	$F(2,96) = 2,0$	ns	.
Génotype	$F(1,96) = 30,4$	$p < 0,00005$	FSL < SD (4,2 vs 6,7, $p < 0,0005$)
Sexe	$F(1,96) = 29,1$	$p < 0,00005$	Mâles < femelles (4,1 vs 6,6, $p < 0,0005$)
Génotype x Exposition	$F(2,96) = 3,1$	$p < 0,05$	SD HC < SD Sham et SD RF (5,2 vs 7,9 et 6,7, $p < 0,005$ et $p = 0,08$). Pas d'effet chez les FSL.

Tableau 46: Nombre de passages dans les bras ouverts : Analyse statistique ANOVA trois facteurs

En résumé : L'exposition aux RF n'a pas d'impact sur le nombre de passage dans les bras fermés ou ouverts, mais des effets significatifs du génotype et du sexe sont observés. Les rats FSL et les mâles sont globalement plus anxieux.

L'exposition aux RF 900 et 26GHz n'a pas d'effet sur le niveau d'anxiété des rats. En revanche l'analyse montre des effets liés au sexe et au génotype notable. Les rats FSL font moins d'entrée dans les bras ouverts et les mâles font également moins d'entrée dans les bras ouverts.

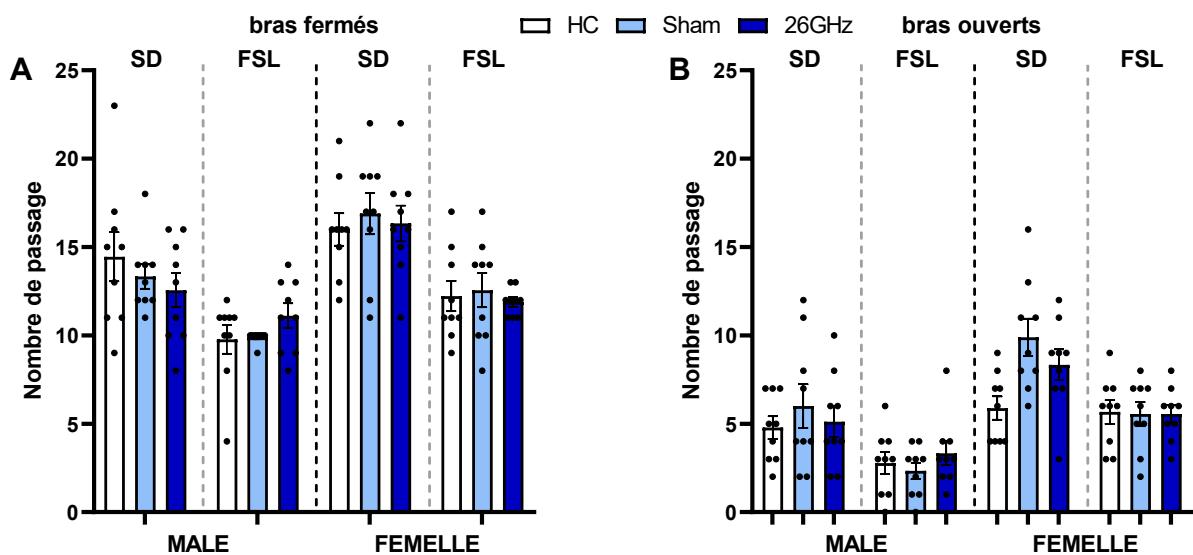


Figure 39 : Évaluation du comportement des animaux dans le test du labyrinthe en croix surélevé
A : Nombre de passage dans les bras fermés. **B** : Nombre de passage dans les bras ouverts.» Quatre groupes sont représentés : Mâles SD, Femelles SD, Mâles FSL, et Femelles FSL. » Les valeurs représentent des moyennes ± SEM de 8-9 rats/groupes. SD : Sprague-Dawley ; FSL, Flinders Sensitive Line

6.2.6) Perception du seuil de douleur

6.2.6.1) Test de la plaque chaude : latence de retrait

L'ANOVA à trois facteurs ne révèle aucun effet significatif de l'Exposition, du Génotype ou du Sexe sur la latence de retrait de patte (Figure 40 A, Tableau 47).

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-va-lue	
Exposition	F(2,96) < 1,4	ns	
Génotype	F(1,95) < 1,4	ns	
Sexe	F(1,95) < 1,4	ns	

Tableau 47: Latence de retrait de la patte : Analyse statistique ANOVA trois facteurs

6.2.6.2) Pince calibrée

L'ANOVA à trois facteurs révèle un effet de l'Exposition, du Génotype et du Sexe sur la pression (Figure 40 B Tableau 48). L'effet de l'Exposition montre que les rats du groupe HC présentent une pression plus élevée que ceux des groupes Sham et RF. L'effet significatif du Génotype indique que les rats FSL ont une pression inférieure (381 g) par rapport aux rats SD (485 g) et pour le Sexe, les femelles ont une pression plus basse (359 g) que les mâles (516 g). Enfin, une interaction significative entre le Génotype et le Sexe montre que si les femelles FSL ont une pression inférieure de 20 % par rapport aux femelles SD, cette différence est plus marquée chez les mâles, avec une pression inférieure de 25 % pour les mâles FSL par rapport aux mâles SD.

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	$F(2,96) = 9,2$	$p < 0,0005$	HC : 444 g vs Sham : 430 g, RF : 424 g ($p = 0,08$)
Génotype	$F(1,96) = 233,37$	$p < 0,00005$	FSL < SD (381 g vs 485 g, $p < 0,0005$)
Sexe	$F(1,96) = 471,52$	$p < 0,000005$	Femelles < mâles (359 g vs 516 g, $p < 0,0005$)
Génotype \times Sexe	$F(1,96) = 23,28$	$p < 0,00005$	Femelles FSL < femelles SD (-20%, $p < 0,00005$) – Mâles FSL < Mâles SD (-25% vs SD, $p < 0,0005$),

Tableau 48 : Force exercée avant le retrait de la patte : Analyse statistique ANOVA trois facteurs

6.2.6.2.1) CORRELATION ENTRE LE POIDS ET LA DOULEUR MECANIQUE

L'analyse de régression entre les facteurs poids (g) et pression (g) a révélé un effet global significatif, avec un coefficient de corrélation de Spearman de 0,86, suggérant qu'un poids plus élevé est associé à un seuil de douleur plus élevé. Cet effet significatif est maintenu pour chaque génotype ($r = 0,69$ pour les rats FSL et $r = 0,78$ pour les rats SD) et chaque sexe ($r = 0,70$ pour les femelles et $r = 0,76$ pour les mâles). Pour l'Exposition (RF, Sham, HC), les corrélations observées varient entre 0,75 et 0,94, toutes significatives. Ainsi, pour éliminer l'effet du poids sur le seuil mécanique de douleur, un score a été calculé en divisant la pression (g) par le poids corporel (g), ce qui a conduit à une relation inverse entre la pression mesurée et le score de pression.

6.2.6.2.2) SCORE CORRIGÉ PAR LE POIDS

L'ANOVA à trois facteurs ne montre pas d'effet de l'Exposition (Figure40 C Tableau 49), l'effet du Génotype montre que les rats FSL ont un score significativement plus élevé (1,24) que les rats SD (1,11). Pour le Sexe, l'effet significatif indique que les femelles présentent un score plus élevé (1,27) par rapport aux mâles (1,07). De plus, une interaction significative entre le Génotype et le Sexe montre que la différence de score entre les mâles et les femelles est plus prononcée chez les rats FSL (27 %) que chez les rats SD (10 %) .

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	$F(2,96) = 2,21$	ns	
Génotype	$F(1,96) = 17,96$	$=$ $p < 0,0005$	Score FSL > SD (1,24 vs 1,11, $p < 0,0005$)
Sexe	$F(1,96) = 45,72$	$=$ $p < 0,000005$	Score femelles > mâles (1,27 vs 1,07, $p < 0,0005$)
Génotype x Exposition	$F(2,96) = 3,54$	$p < 0,05$	Scores FSL HC > Sham et RF (1,34 vs 1,20 et 1,17, $p < 0,01$) pas le cas des SD (ns)
Génotype x Sexe	$F(1,96) = 7,06$	$P < 0,01$	Score Femelles FSL > femelles SD (1,38 vs 1,17, $p < 0,0005$), pas le cas pour les mâles (ns)
Génotype x Sexe x Exposition	$F(2,96) = 3,53$	$P < 0,05$	Score femelles FSL > femelles RF et Sham (1,55 vs 1,31 et 1,28, $p < 0,005$). Pas les cas des femelles SD, mâles SD et FSL (ns)

Tableau 49 : Score pression/poids. Analyse statistique ANOVA trois facteurs

En résumé : L'exposition aux RF n'a pas d'impact le seuil de douleur thermique ni le seuil de douleur mécanique, mais des effets significatifs du génotype et du sexe sont observés au niveau du test de douleur mécanique. Les rats FSL et les femelles présentent des scores en pince calibrée plus élevé.

En résumé, l'exposition aux RF 900 MHz et 26GHz n'affecte pas les seuils de douleurs thermique ou mécanique. Il y a des effets notables du génotype et du sexe. Les femelles et les rats FSL ont systématiquement présenté des seuils de douleur plus bas.

□ HC ■ Sham ■ 26 GHz

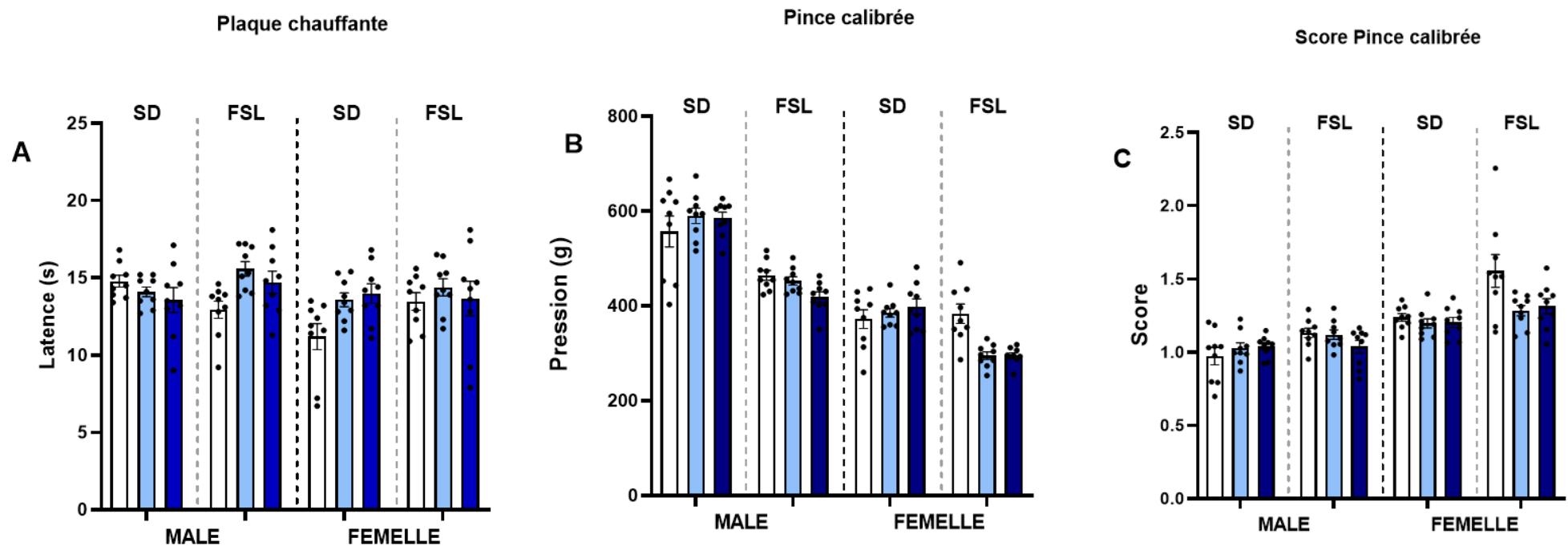


Figure 40 : Perception du seuil douloureux **A** : Latence de retrait (s) par les animaux lors de la plaque chauffante. **B** : Pression exercé avant retrait de la patte (en g) lors du test de la pince calibrée. **C** : Score obtenu par les animaux (pression/poids) par les animaux. Quatre groupes sont représentés : Mâles SD, Femelles SD, Mâles FSL, et Femelles FSL. Les valeurs représentent des moyennes \pm SEM de 8-9 rats/groupes. SD : Sprague-Dawley ; FSL, Flinders Sensitive Line

6.2.7) Piscine de Morris

6.2.7.1) Acquisition

6.2.7.1.1) DISTANCE

L'ANOVA à quatre facteurs montre que, l'Exposition n'a pas d'effet significatif Figure 41 A et D Tableau 50) au contraire du Génotype et du Sexe. Les rats FSL parcourent une distance plus courte que les rats SD (3,9 m contre 5,9 m) et les mâles parcourent une distance inférieure à celle des femelles (4,5 s contre 5,2 s). L'effet significatif du Jour indique que les rats parcourent de moins en moins de distance au fil des jours. En effet, la distance à J5 (2,6 m) est significativement plus courte que celle mesurée à J1 (9,6 m)..

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2,95) = 0,35	ns	-
Génotype	F(1,95)= 35,9	p < 0,00005	FSL < SD (3,9 m vs 5,9 m, p < 0,0005)
Sexe	F(1,95) = 4,7	p < 0,05	Mâles < femelles (4,5 m vs 5,2 m, p < 0,05)
Jour	F(4,380) =166,5	p < 0,00005	Distance diminue avec les jours (p < 0,00005 à p < 0,05)

Tableau 50 : Distance à la plateforme dans la piscine de Morris: Analyse statistique ANOVA quatre facteurs

6.2.7.1.2) VITESSE

L'ANOVA à quatre facteurs ne révèle pas d'effet de l'Exposition ou du Sexe Figure 41 B et E Tableau 51) mais un effet significatif du Génotype, les rats FSL présentent une vitesse inférieure à celle des rats SD, avec des valeurs respectives de 0,23 m/s contre 0,26 m/s. Les résultats indiquent également une diminution significative de la vitesse au fil des jours, passant de 0,29 m/s à J1 à 0,22 m/s à J5. De plus, l'interaction significative entre le Jour et le Génotype montre que la vitesse des rats FSL diminue progressivement jour après jour, alors que la vitesse des rats SD reste stable.

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	F(2,95)= 0,05	ns	-
Génotype	F(1,95) = 34,9	p < 0,00005	FSL < SD (0,23 m/s vs 0,26 m/s, p < 0,0005)
Sexe	F(1,95) = 2,83	ns	-
Jour	F(4,380) = 58,8	p < 0,00005	Vitesse diminue avec les jours (p < 0,005 à p < 0,00005)
Jour X Génotype	F(4,380) = 21,1	p < 0,00005	FSL : Vitesse diminue avec les jours (p < 0,05 à p < 0,00005) ; pas le cas des SD

Tableau 51 : Vitesse lors du test de la piscine de Morris: Analyse statistique ANOVA quatre facteurs

6.2.7.1.3) THIGMOTAXIE

L'ANOVA à quatre facteurs ne montre pas d'effet de l'Exposition mais un effet significatif du Génotype et du Sexe (Figure 41 C et F, Tableau 52). Les rats FSL passent moins de temps en thigmotaxie que les rats SD (4,4 s contre 6,5 s) et les mâles aussi par rapport aux femelles (4,7 s contre 6,1 s). La thigmotaxie diminue au fil des jours, avec des différences significatives entre J1 et J2 ainsi qu'entre J2 et J3. L'interaction Jour et Génotype montre que les rats FSL affichent des valeurs de thigmotaxie plus faibles à J1 et J2 par rapport aux rats SD. L'interaction des quatre facteurs (Jour × Génotype × Sexe × Exposition) montre que, à J1, les femelles FSL du groupe HC présentent moins de thigmotaxie que les femelles SD du groupe HC (10,0 s contre 17,6 s) pas le cas des femelles des groupes RF et Sham, ni des mâles. A J2, les mâles FSL du groupe RF passent moins de temps en thigmotaxie que les mâles SD du groupe RF (p<0.005) pas le cas des mâles HC et Sham, ni des femelles (3 groupes).

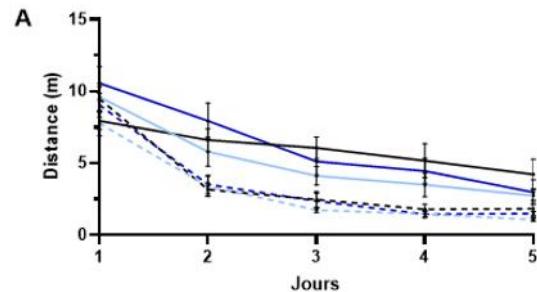
ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	$F(2,95) = 1,1$	ns	-
Génotype	$F(1,95) = 9,4$	$p < 0,005$	FSL : 4,4 s vs SD : 6,5 s, $p < 0,005$
Sexe	$F(1,95) = 4,1$	$p < 0,05$	Mâles : 4,7 s vs Femelles : 6,1 s, $p < 0,05$
Jour	$F(4,380) = 134,8$	$p < 0,00005$	Diminution thigmotaxie J1-J2 et J2-J3 ($p < 0,00005$, $p < 0,005$,)
Jour X Géno-type	$F(4,380) = 2,79$	$p < 0,05$	SD: Diminution thigmotaxie J2-J3 ($p < 0,0005$) pas le cas des FSL (ns)
Jour X Géno-type X Sexe X Exposition	$F(8,380) = 3,3$	$p < 0,005$	J1: Femelles HC FSL < Femelles HC SD (10,0 s vs 17,6 s, $p = 0,05$) pas le cas des femelles RF et Sham, ni des mâles (3 groupes) Effet CHAMBRE J2: Mâles RF FSL < mâles SD pas le cas des mâles HC et Sham, ni des femelles (3 groupes) EFFET RF

Tableau 52 : Temps passé en thigmotaxie lors de la phase d'acquisition en piscine de Morris. Analyse statistique ANOVA quatre facteurs

En résumé, L'exposition aux RF n'a pas d'impact sur les performances d'acquisition dans la piscine de Morris, mais des effets significatifs du génotype et du sexe sont observés. Les rats FSL parcourent moins de distance que les rats SD. Concernant la thigmotaxie, assimilable au niveau d'anxiété de l'animal les rats FSL passent moins de temps en thigmotaxie et les femelles passent plus de temps en thigmotaxie.

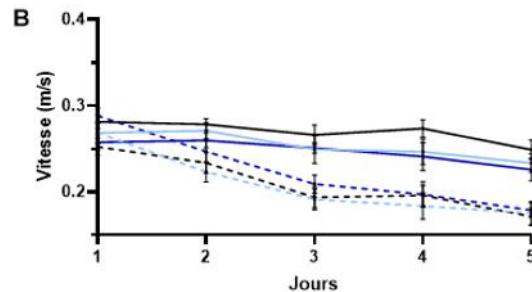
— SD HC — SD SHAM — SD 26 GHz
 - - - FSL HC - - - FSL SHAM - - - FSL 26GHz

Distance

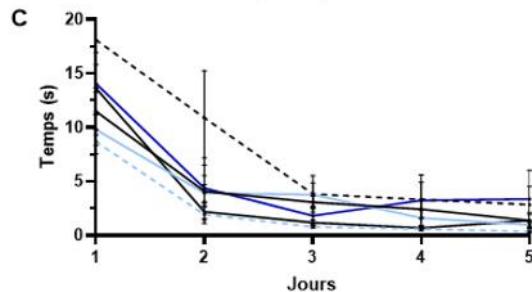


MALE

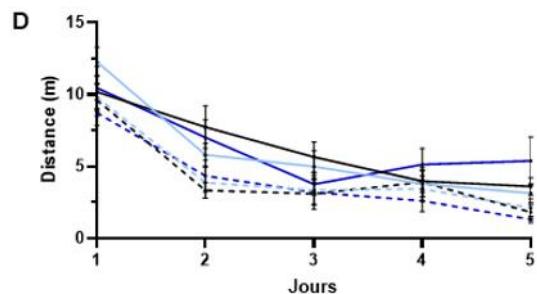
Vitesse



Temps thigmotaxie

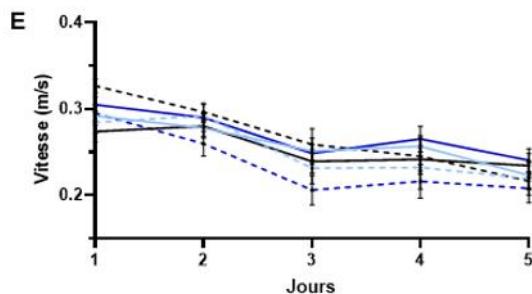


Distance



FEMELLE

Vitesse



Temps thigmotaxie

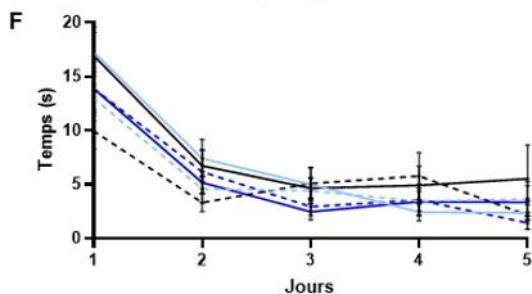


Figure 41 :Évaluation du comportement des rats pendant l'acquisition dans la piscine de Morris **A** : Distance (m) chez les mâles **B** : Vitesse moyenne (m/s) des mâles **C** Thigmotaxie (s) chez les mâles. Les courbes sont codées par couleur de la même manière que pour la figure A. » **D** : Distance (m) chez les femelles **E** : Vitesse moyenne (m/s) chez les femelles **F** : Thigmotaxie (s) chez les femelles. Les valeurs représentent des moyennes \pm SEM de 8-9 rats/groupes. SD : Sprague-Dawley ; FSL, Flinders Sensitive Line

6.2.7.2)Rappel

6.2.7.2.1)TEMPS DANS LE QUADRANT CIBLE

L'ANOVA à trois facteurs ne met pas en évidence d'effet significatif de l'Exposition sur le temps passé dans le quadrant cible (Figure 42, Tableau 53). En revanche, un effet significatif du Génotype est observé : les rats FSL passent plus de temps dans le quadrant cible que les rats SD (24,3 s vs 20,1 s). Il n'y a pas d'effet significatif du Sexe. La comparaison avec le seuil théorique de 15 s montre que tous les groupes (RF, Sham, HC), les deux Sexes (mâles et femelles), et les deux Génotypes (FSL et SD) passent significativement plus de temps dans le quadrant cible, confirmant le rappel de la localisation de la plateforme.

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	$F(2,95) = 1.3$	ns	-
Génotype	$F(1,95) = 19,5$	$< 0,00005$	FSL > SD (24,3s vs 20,1s, $p < 0,0005$)
Sexe	$F(1,95) = 0.3$	ns	-

Tableau 53 : Temps passé dans le cadrant cible pendant le rappel. Analyse statistique ANOVA trois facteurs

Quadrant cible
 Trois autres quadrant

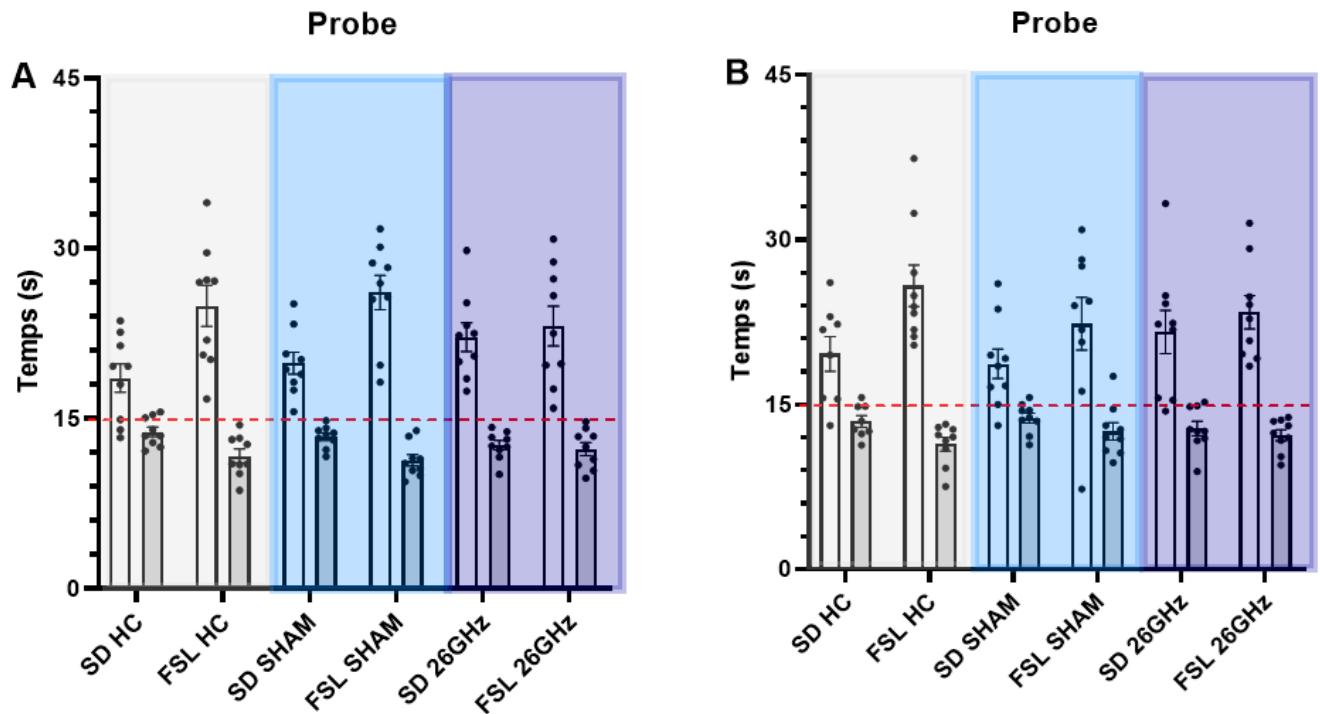


Figure 42 : Évaluation du rappel dans la piscine de Morris. **A** : Temps passé (s) dans le quadrant cible (blanc) par les mâles, comparé au temps moyen dans les 3 autres quadrants (gris). **B** : Temps passé (s) dans le quadrant cible (blanc) par les femelles, comparé au temps moyen passé dans les 3 autres quadrants (gris). La ligne en pointillée rouge = hasard (15 s). Les valeurs représentent des moyennes \pm SEM de 8-9 rats/groupe.

6.2.7.3) Extinction

6.2.7.3.1) TEMPS DANS LE QUADRANT CIBLE

L'ANOVA à quatre ne montre aucun effet significatif de l'Exposition, ni du Sexe mais un effet significatif du Génotype (Figure 43 A et E Tableau 54). Les rats FSL passent plus de temps dans le quadrant cible (18,5 s) par rapport aux rats SD (16,6 s). Une tendance est observée pour l'interaction des trois facteurs Génotype \times Sexe \times Exposition qui montre que les femelles FSL du groupe Contrôle (HC) passent plus de temps dans le quadrant cible que les femelles SD du même groupe (19,7 s vs 14,6 s). Un effet significatif du Jour indique que le temps passé dans le quadrant cible diminue progressivement au fil des jours (22,1 s à J1 contre 13,9 s à J3). De plus, une interaction significative entre le Jour et le Génotype. Montre qu'au Jour 1, les rats FSL passent plus de temps dans le quadrant cible que les rats SD (24,3 s vs 20,1 s, ce qui n'est pas le cas aux Jours 2 et 3.

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	$F(2,95) = 0,5$	ns	-
Génotype	$F(1,95) = 11,6$	$< 0,001$	FSL > SD (18,5 s vs 16,6 s, $p < 0,005$)
Sexe	$F(1,95) = 0,6$	ns	-
Génotype \times Sexe \times Exposition	$F(2,95) = 2,6$	$P = 0,08$	Femelles FSL HC > Femelles SD HC (19,7 s vs 14,6 s, $p < 0,05$)
Jour	$F(2,190) = 80,4$	$P < 0,00005$	$J1 > J2 > J3 (p < 0,00005)$
Jour \times Génotype	$F(2,190) = 4,3$	$P < 0,05$	J1: FSL > SD (24,3 s vs 20,1 s, $p < 0,00005$) pas le cas à J2 et J3 (ns)

Tableau 54: Temps passé dans le quadrant cible pendant la phase d'extinction. Analyse statistique ANOVA quatre facteurs

6.2.7.3.2) THIGMOTAXIE

L'ANOVA à quatre facteurs ne montre pas d'effet de l'Exposition (Figure B et F Tableau 55) mais un effet significatif du Génotype et du Sexe. Les rats FSL et les femelles présentent plus de thigmotaxie, avec des valeurs respectives de 23,7 s pour les FSL contre 18,9 s pour les SD, et de 24,9 s pour les femelles contre 17,8 s pour les mâles. Un effet significatif du Jour et une interaction entre le Jour et le Génotype indiquent que la thigmotaxie augmente au cours des jours d'extinction, (15,4 s à J1 à 25,4 s à J3) et chez les rats FSL, cette augmentation est progressive de J1 à J3, tandis que pour les rats SD, uniquement entre J1 et J2.

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	$F(2,95) = 0,6$	ns	-
Génotype	$F(1,95) = 9,2$	$P < 0,005$	FSL > SD: 23,7 s vs 18,9 s, $p < 0,005$
Sexe	$F(1,95) = 20,9$	$P < 0,00005$	Femelles > mâles (24,9 s vs 17,8 s, $p < 0,005$)
Jour	$F(2,190) = 48,3$	$P < 0,00005$	$J1 < J2 < J3$ ($p < 0,00005$, $p < 0,05$)
Jour x Génotype	$F(2,190) = 5,5$	$P < 0,005$	J2 et J3: FSL > SD ($p < 0,005$, $p < 0,001$) pas le cas à J1 (ns)

Tableau 55: Temps passé en thigmotaxie pendant la phase d'extinction. Analyse statistique ANOVA quatre facteurs

6.2.7.3.3) ENTREES DANS LA ZONE DE PLATEFORME

L'ANOVA à quatre facteurs ne révèle aucune différence significative pour l'Exposition et le Génotype (Figure 43 C et G, Tableau 56). En revanche un effet significatif du Sexe, les femelles ayant un nombre d'entrées dans la plateforme inférieur (1,1) par rapport aux mâles (1,5). L'interaction significative entre le Sexe et le Génotype montrent que les mâles SD effectuent davantage d'entrées dans la plateforme que les femelles SD (1,7 contre 1,0) ce qui n'est pas le cas des rats FSL (1,3 pour les 2 sexes). L'effet significatif du facteur Jour indique une baisse progressive des entrées dans la plateforme au fil des jours (2,1 à J1 à 0,8 à J3).

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	$F(2,95) = 1,6$	ns	-
Génotype	$F(1,95)= 0,0005$	ns	-
Sexe	$F(1,95) = 6,2$	$P < 0,05$	Femelles < mâles (1,1 v 1,5, $p < 0,05$)
Sexe x Génotype	$F(1,95)= 5,0$	$P < 0,05$	SD: Males > femelles (1,7 vs 1,0, $p < 0,01$) pas le cas des FSL
Jour	$F(2,190) = 43,4$	$P < 0,000005$	$J1 > J2 > J3$ ($p < 0,00005$, $p = 0,052$)

Tableau 56 : Nombre d'entrées dans la zone de la plateforme pendant la phase d'extinction. Analyse statistique ANOVA quatre facteurs

6.2.7.3.4) ENTREES DANS LA ZONE ANNULUS

L'ANOVA à quatre facteurs ne montre aucune différence significative pour le Génotype ni pour l'Exposition (Figure 43 Det H, Tableau 57). Un effet significatif du Sexe montre que les femelles ont moins d'entrées dans l'annulus (3,6) par rapport aux mâles (4,5). Un effet significatif du Jour avec une interaction entre le Jour et le Génotype indique que les entrées dans l'annulus diminuent progressivement au fil des jours (6,5 à J1 à 2,5 à J3) et que les rats FSL diffèrent significativement des rats SD à J1 (7,1 vs 5,9) et à J3 (2,0 vs 3,0), mais pas à J2 (3,1 vs 3,4).

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	$F(2,95) = 0,5$	ns	-
Génotype	$F(1,95) = 0,0005$	ns	-
Sexe	$F(1,95) = 8,8$	< 0,005	Femelles : 3,6 < Males : 4,5
Jour	$F(2,190) = 86,93$	< 0,00005	$J1 > J2 > J3$ ($p < 0,00005$, $p < 0,05$)
Jour x Génotype	$F(2,190) = 5,7$	< 0,005	$J1: FSL > SD$ ($p < 0,05$), $J3: FSL < SD$ ($p < 0,05$), $J2$ pas différence

Tableau 57 : Nombre d'entrées dans la zone de l'annulus pendant la phase d'extinction. Analyse statistique ANOVA quatre facteurs

L'exposition aux RF 900 et 26GHz n'a pas d'effet sur les performances en piscine de-Morris. En revanche des effets associés au Sexe et au Génotype sont observables.

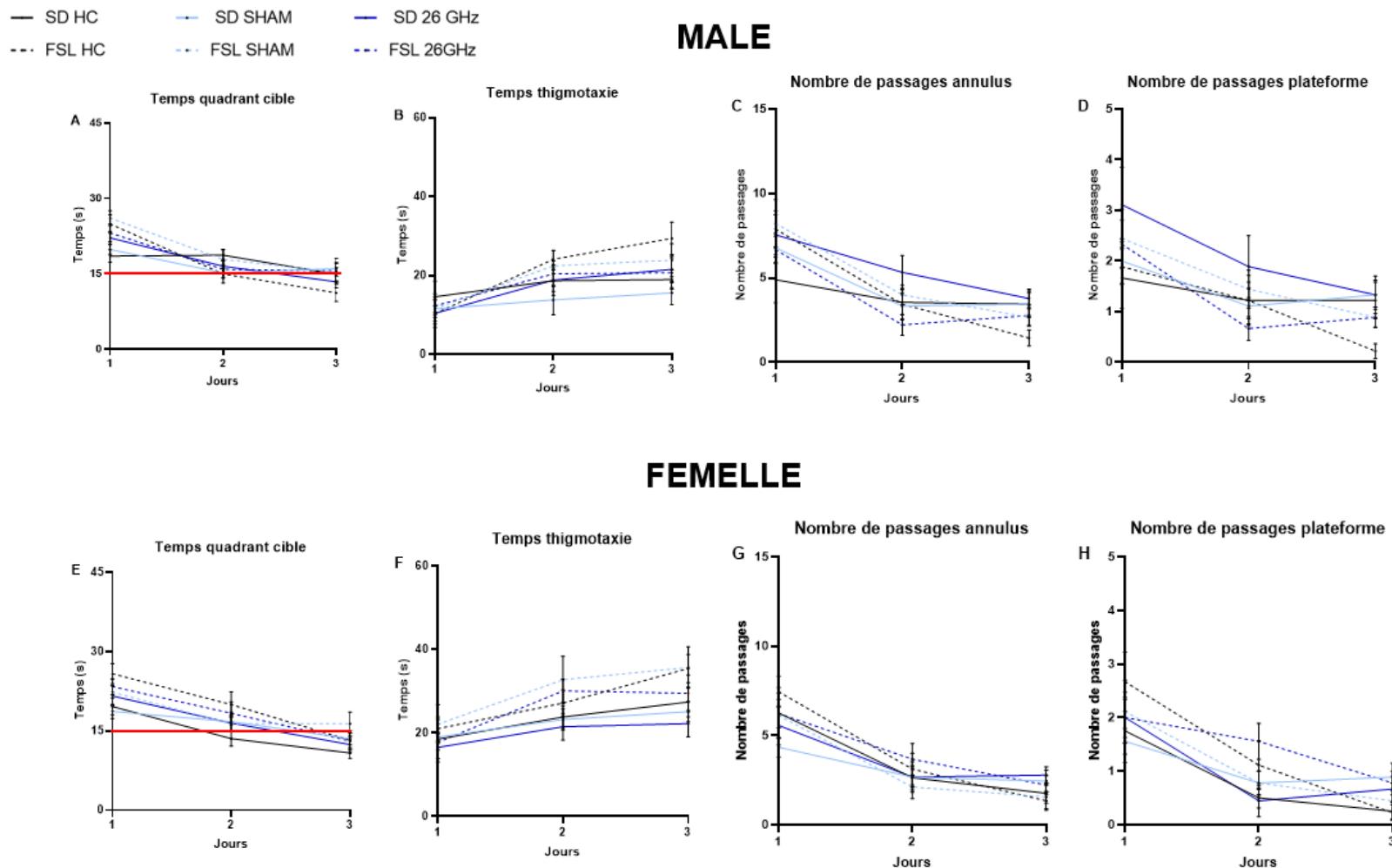


Figure 43 : Évaluation du comportement des rats pendant l'acquisition dans la piscine de Morris **A** : Temps dans le quadrant cible **B** : Temps en thigmotaxie (s) **C** Nombre de passage dans l'annulus. » **D** : Nombre de passage plateforme **E** : Temps dans le quadrant cible **F** : Temps en thigmotaxie (s) **G** Nombre de passage dans l'annulus. » **H** : Nombre de passage plateforme Les valeurs représentent des moyennes \pm SEM de 8-9 rats/groupes. SD : Sprague-Dawley ; FSL, Flinders Sensitive Line

6.2.8) Température cutanée

L'ANOVA à trois facteurs révèle un effet significatif de l'Exposition, avec une tendance pour la différence entre les groupes RF et HC ($\Delta = -0,15^\circ\text{C}$ vs $\Delta = 0,10^\circ\text{C}$), tandis que les groupes Sham ne diffèrent ni des groupes RF ni des groupes HC (Figure 45, Tableau 58). Aucune différence significative n'est observée pour le facteur Sexe. Un effet significatif de l'interaction Génotype x Exposition montre que les rats FSL du groupe RF présentent une réduction de température plus marquée ($\Delta = -0,24^\circ\text{C}$) comparativement aux rats FSL du groupe HC ($\Delta = 0,23^\circ\text{C}$). Enfin, l'interaction significative entre le Sexe et l'Exposition indique une tendance à la différence entre les mâles et femelles du groupe Sham ($\Delta = -0,18^\circ\text{C}$ vs $\Delta = 0,19^\circ\text{C}$) qui n'est pas observée dans les groupes RF ou HC.

ANOVA			Post-hoc Newman Keuls
Facteur	Valeur F	p-value	
Exposition	$F(2,96) = 3,33$	$P < 0,05$	RF vs HC ($\Delta = -0,15^\circ\text{C}$ vs $\Delta = 0,10^\circ\text{C}$, $p = 0,056$), pas différence RF-Sham et HC-Sham (ns)
Génotype	$F(1,96) = 0,05$	ns	-
Sexe	$F(1,96) = 0,05$	ns	
Génotype X Exposition	$F(2,96) = 3,6$	$P < 0,05$	FSL: RF : $\Delta = -0,24^\circ\text{C}$ vs HC : $\Delta = 0,23^\circ\text{C}$, $p < 0,05$
Sexe X Exposition	$F(2,96) = 3,64$	$p < 0,05$	Mâles Sham : $\Delta = -0,18^\circ\text{C}$ vs Femelles Sham : $\Delta = 0,19^\circ\text{C}$, $p = 0,08$

Tableau 58 : Température cutanée (différence Après – Avant exposition). Analyse statistique ANOVA quatre facteurs

RF 900 MHz ne montre aucun effet de l'exposition ou du sexe mais un effet significatif du génotype avec les rats FSL présentant une différence de température plus élevée après exposition ($0,55^{\circ}\text{C}$) par rapport aux rats SD ($0,33^{\circ}\text{C}$)

En revanche, pour l'exposition aux RF 26 GHz, effet de l'exposition ($p<0,05$).).
Les rats RF et les rats du groupe HC ($\Delta = -0,15^{\circ}\text{C}$ vs $\Delta = 0,10^{\circ}\text{C}$, $p = 0,056$)

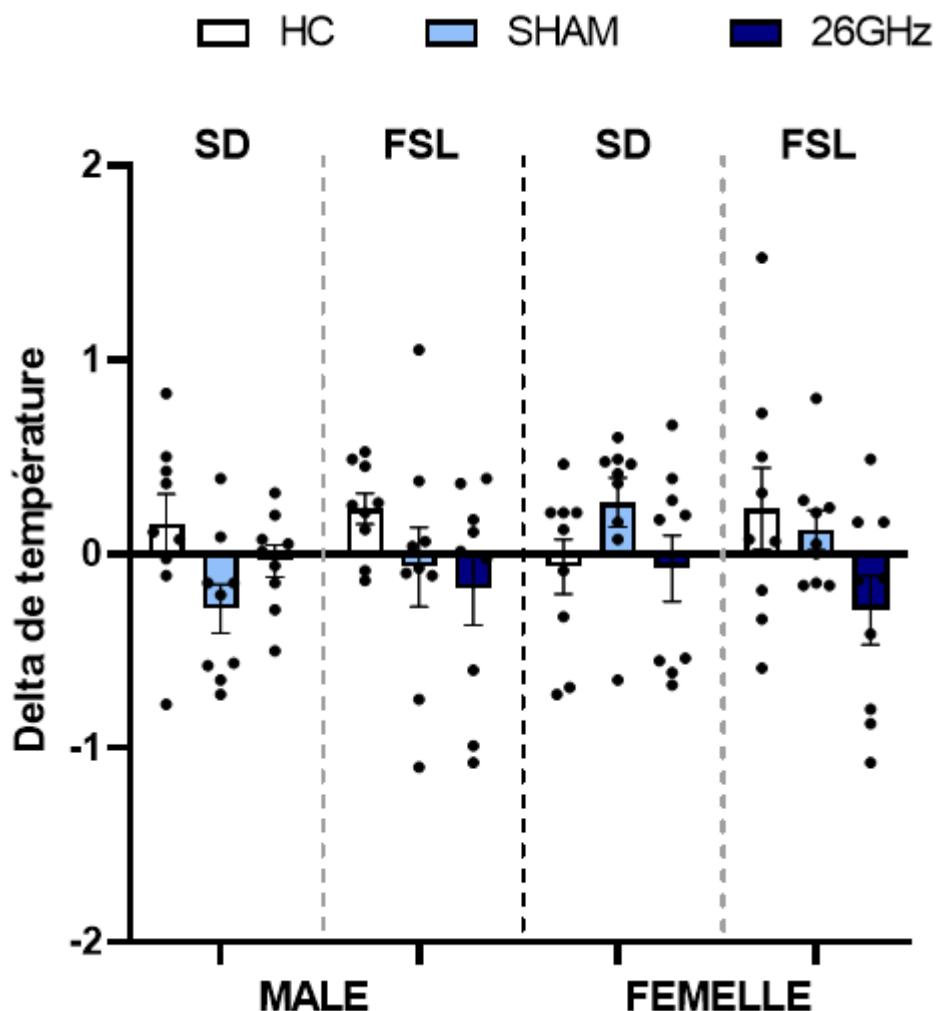


Figure 44 : Différentiel de température cutanée (Après exposition/ Avant exposition) réalisé pour les quatre semaines d'exposition. Les valeurs représentent des moyennes \pm SEM de 4 mesures/rat (1/semaine) sur $n=8-9$ rats/groupes, SD = Sprague-Dawley, FSL = Flinders Sensitive Line

7) DISCUSSION

Au cours des dernières décennies, l'essor des technologies de communication mobile a entraîné une augmentation notable de l'exposition de la population mondiale aux champs électromagnétiques artificiels (CEM). Cette exposition croissante soulève des questions quant aux effets biologiques et sanitaires potentiels des CEM. Bien qu'une littérature scientifique abondante sur les effets des CEM chez l'humain et l'animal ait émergé au cours des 30 dernières années, des incertitudes persistent concernant les effets non thermiques, notamment dans la gamme des radiofréquences (RF) incluant les technologies de l'information et de la communication. Dans un contexte de développement rapide des nouvelles technologies et des préoccupations croissantes quant à leurs impacts sur la santé, un sous-groupe de la population rapporte une sensibilité accrue aux CEM, qualifiée d'hypersensibilité électromagnétique ou EHS. Ces individus attribuent divers symptômes – douleurs, anxiété, inconforts et autres manifestations somatiques – à la présence de CEM dans leur environnement. Cependant, cette condition clinique reste peu étudiée et mal comprise.

Ce projet vise à approfondir la compréhension des effets des CEM sur le cerveau, en adoptant une approche multi-échelle au niveau comportemental et en utilisant spécifiquement les signaux RF de la technologie 5G en cours de déploiement en France et dans le monde. Les effets biologiques et sanitaires de ces nouveaux signaux n'ont pas encore fait l'objet de recherches approfondies, et leurs conséquences potentielles sur les fonctions cognitives et affectives demeurent peu explorées. À l'aide d'un modèle animal de dépression, nous proposons d'aborder la question de l'EHS et des facteurs de vulnérabilité susceptibles de contribuer à l'étiologie et à la physiopathologie de ce syndrome encore médicalement inexpliqué.

Cette étude novatrice explore les effets comportementaux de deux types de signaux RF appartenant à la technologie 5G : l'un à fréquence basse (900 MHz), capable de pénétrer dans les tissus vivants sous quelques centimètres, et l'autre à haute fréquence (26 GHz) à faible capacité de pénétration, quelques millimètres seulement. L'importance de cette recherche réside dans sa capacité à fournir des connaissances essentielles sur les effets comportementaux voire biologiques et sanitaires de ces nouveaux signaux RF. La collaboration étroite avec la fondation IT'IS nous permet de fournir une étude avec un système d'exposition robuste où les paramètres d'exposition sont les mieux contrôlés possible. Un point innovant de la chambre réverbérante, est son adaptation pour permettre d'exposer les animaux libres de se mouvoir à des signaux de la 5G y compris dans la gamme des ondes dites millimétriques (26 GHz).

Cette étude propose aussi une approche inédite pour explorer la symptomatologie de l'EHS, en analysant le rôle potentiel des états émotionnels dans la mise en place de cette dernière et son lien avec l'exposition aux RF. La relation de cause à effet entre l'exposition aux RF et l'EHS restant à établir, l'étude fait appel à un modèle de dépression reconnu, le rat FSL fourni par le Dr Mate Döbrössy. Ce modèle présente un phénotype comportemental, physiologique et neurochimique marqué, et il est particulièrement sensible aux antidépresseurs cliniquement utilisés. C'est également l'un des rares modèles bien caractérisés pour les deux sexes, ce qui permet de prendre en compte les différences de réponses entre mâles et femelles. Enfin, l'inclusion de rats mâles et femelles dans cette étude répond à une lacune majeure de la plupart des recherches précédentes : près de 90 % des études animales en neurosciences se sont concentrées uniquement sur des mâles, ce qui constitue un biais important. Ce manque de diversité limite notre compréhension des mécanismes biologiques, notamment dans les troubles psychiatriques, et freine l'application des résultats précliniques en clinique humaine. Trois questions sont clairement posées dans le projet.

1- est-ce que les sujets dépressifs perçoivent leur environnement RF différemment des individus en bonne santé ? et comment cela pourrait-il se traduire en termes d'effet comportementaux ? **2-** Existe-t-il un lien de causalité entre l'exposition aux RF et l'apparition de symptômes que ce soit chez les sujets sains ou dépressifs ? et **3-** Existe-t-il des différences liées au sexe dans l'apparition de troubles comportementaux en lien avec l'exposition aux RF et avec le génotype (dépressif vs non dépressif). En effet, l'EHS semble affecter plutôt les femmes, ces dernières sont aussi plus susceptibles de souffrir de dépression (rapport 2 :1).

De l'ensemble de ces résultats, complexes par leur volume et leur diversité, on peut retenir plusieurs éléments que je propose d'abords de résumer puis de développer selon trois axes : les effets du génotype, du sexe et des ondes électromagnétiques en fonction de leurs caractéristiques fréquentielles.

Le génotype : Nos résultats montrent que les rats FSL présentent, comme attendu, une immobilité accrue dans le test de nage forcée, ainsi qu'un poids inférieur à celui des rats SD, ce qui confirme leur phénotype dépressif. En termes d'anxiété, les rats FSL sont plus anxieux que les rats SD, ce qui est cohérent avec la littérature. Concernant la mémoire, aucune différence significative n'a été trouvée dans les tests de mémoire de travail, mais les rats FSL sont plus performants en mémoire spatiale à long terme. Enfin, en réponse à la douleur, bien qu'aucune différence n'ait été observée pour le seuil nociceptif thermique, les rats FSL ont un seuil nociceptif mécanique plus élevé que les rats SD.

Le sexe : Notre étude examine les réponses comportementales de mâles et de femelles, fournant des informations importantes pour comprendre l'impact du sexe sur le comportement des animaux et la mise en place de la symptomatologie de l'EHS. Nous avons observé que les femelles étaient plus actives que les mâles dans des tests comme le labyrinthe en croix et le champ ouvert, ce qui correspond à la littérature. Cependant, aucun effet du sexe n'a été observé sur la mémoire de travail, ce qui est en accord avec des études précédentes. En revanche, pour la mémoire spatiale à long terme, les mâles ont montré une recherche plus efficace, parcourant une distance plus courte pour atteindre la plateforme, ce qui corrobore des études suggérant une meilleure performance spatiale des mâles.

L'exposition : Notre étude vise à comprendre les effets des nouveaux signaux de la 5G. L'exposition aux RF constitue une source de préoccupation majeure en matière de santé publique. Bien qu'une majorité des résultats publiés depuis près de 30 ans ne semblent pas montrer d'effets pouvant se manifester à l'échelle comportementale, la question de l'impact des RF fait encore débat. Ces débats persistants peuvent s'expliquer par l'absence d'homogénéité dans le système d'exposition. Notre étude présente les résultats d'expériences menées sur des rats SD ou FSL, mâles ou femelles, exposés soit à des ondes de 900 MHz soit à des ondes de 26 GHz dans un système d'exposition fiable, robuste et contrôlable. Dans sa globalité, notre étude ne montre pas d'effets massifs attribuables exclusivement aux RF. Je vous propose de détailler les résultats obtenus sur la mémoire, l'activité locomotrice, l'anxiété et la perception du seuil nociceptif.

7.1) Impact du facteur génotype sur le comportement des animaux

Nos résultats sont globalement en accord avec la littérature publiée au cours des 25 dernières années (Overstreet and Russell, 1982; Braw et al., 2006; Wegener et al., 2010). L'une des innovations de notre projet consiste à comparer les rats FSL aux rats SD. De manière empirique, la plupart des études publiées sur le rat FSL comparent ces rats aux rats FRL, qui constituent un groupe témoin sélectionné en fonction de leur hyposensibilité aux stimuli cholinergiques (Zangen et al., 1999; Braw et al., 2006; Hasegawa et al., 2006). En raison de cette hyposensibilité cholinergique, il est légitime de se demander si la souche SD ne serait pas plus représentative d'un état non pathologique (Nishi et al., 2009b).

Dans les études comparant les rats FSL et les rats FRL, certaines caractéristiques physiologiques et comportementales semblent faire consensus. D'abord, les rats FSL sont sélectionnés en fonction de leur réponse au test de la nage forcée (Wegener et al., 2010; Cook et al., 2017b; Sanchez et al., 2018). Ils sont caractérisés par une immobilité accrue lors de ce test par rapport à leurs témoins SD ou FRL. De plus, les rats FSL sont généralement plus légers que les rats FRL (Overstreet, 1993; Sanchez et al., 2018). Nous avons choisi de générer des groupes homogènes d'animaux en fonction de ces deux critères clairement établis. Dans notre étude, les rats FSL présentent une immobilité accrue lors du test de la nage forcée et sont plus légers que leurs témoins SD, indépendamment de leur sexe. Les données accumulées permettent également de décrire les rats FSL comme étant moins anxieux et moins actifs que les rats FRL. Cependant, les rats FSL sont décrits comme plus actifs que les rats SD dans le test de champ ouvert. Nos résultats convergent avec les conclusions apportées par Sanchez, puisque nos rats FSL sont globalement plus actifs dans le test du champ ouvert ou le labyrinthe en crois surélevé, mais présentent un comportement anxieux plus marqué que leurs homologues SD (Sanchez et al., 2018).

Nos résultats se distinguent par leur originalité, apportant des réponses concernant l'homologie entre les rats SD et FSL dans des contextes de mémoire de travail et de mémoire spatiale à long terme. Assez peu d'études ont été publiées concernant la comparaison des performances de mémoire entre les modèles FSL et SD (Overstreet and Russell, 1982; Braw et al., 2006; Overstreet and Wegener, 2013). Nos résultats offrent un éventail de réponses plus large sur les performances de mémoire des rats FSL par rapport aux rats SD que la littérature déjà publiée (Cook et al., 2017b; Tillmann et al., 2019).

En outre, ils permettent de considérer les résultats chez les mâles et les femelles, alors que la plupart des études sur la mémoire ne présentent que des résultats chez les mâles.

Les résultats obtenus dans nos tests de mémoire de travail n'ont montré aucun effet significatif du génotype, ce qui est en accord avec la littérature suggérant que les différences génétiques n'affectent pas les performances de mémoire à court terme dans ces modèles expérimentaux de dépression (ex: Cook et al., 2017a).

En revanche, dans le test de mémoire spatiale à long terme (piscine de Morris), les rats FSL ont parcouru une distance plus courte pour trouver la plateforme que les rats SD, ce qui suggère une plus grande efficacité dans leur recherche. Cela pourrait être dû à une stratégie différente de navigation spatiale, les rats FSL utilisant potentiellement des indices spatiaux plus efficacement. Des résultats similaires ont été observés dans des études où les FSL ont montré des différences dans l'utilisation des indices visuels dans des tâches de mémoire spatiale (Swanepoel et al., 2011; Cook et al., 2017b). Enfin, nos résultats apportent des indications concernant la réponse au seuil douloureux chez le modèle FSL comparativement au modèle SD. À ma connaissance, aucune donnée n'a été publiée concernant la réponse à un stimulus mécanique ou à un stimulus thermique chez ce modèle. Nos résultats ne montrent pas de différences significatives concernant le seuil nociceptif thermique. En revanche, nos résultats tendent à indiquer un seuil nociceptif mécanique plus élevé chez le rat FSL comparativement au rat SD.

Enfin, en fournissant des données sur les différences sexuelles, nos résultats apportent des réponses par rapport à la littérature sur le rat FSL et soulignent l'importance d'inclure les deux sexes dans les recherches sur les modèles animaux de troubles psychiatriques, contribuant ainsi à une meilleure représentativité des recherches cliniques.

7.2) Impact du facteur sexe sur le comportement des animaux

Les femmes ont vulnérabilité plus importante à l'anxiété et à la dépression.(GUILABERT, 2015) Toutefois le sexe/genre est une variable encore trop négligée dans la recherche fondamentale en raison des préoccupations selon lesquelles la variance comportementale au cours du cycle reproducteur féminin pourrait compliquer l'interprétation des données expérimentales (Holden, 2005; Sanchez et al., 2018; Scholl et al., 2019). Par conséquent, examiner comment les mâles et les femelles réagissent constitue une base de données importante et fondamentale pour la compréhension de l'EHS et plus globalement sur les effets des RF sur la santé.

Les rates présentent un cycle oestral de 4 à 5 jours composé de quatre stades analogues aux phases folliculaire et lutéale du cycle menstruel humain : métœstrus, diœstrus, proœstrus et œstrus (McLean et al., 2012) . Les niveaux d'anxiété de base et l'apprentissage de la peur sont considérés comme étant influencés par les fluctuations des hormones ovariennes, en particulier l'estradiol et la progestérone, tout au long du cycle oestral (Scholl et al., 2019) [21-23]. Dans la littérature, les femelles sont considérées comme étant plus active et moins anxiées que les mâles mais les résultats peuvent être divergents en fonction du cycle oestral (Scholl et al., 2019). La montée en estradiol et en progestérone pendant le proœstrus pourrait expliquer le comportement réduit de type anxieux observé chez les femelles à ce stade, par rapport aux autres stades du cycle oestral et aux mâles. Ceci est observé dans plusieurs paradigmes mesurant le comportement de type anxieux, y compris l'interaction sociale, le labyrinthe en plus élevé (EPM) et le champ ouvert (Marcondes et al., 2001; Scholl et al., 2019). Nos femelles ont montré une activité accrue par rapport aux mâles dans des tests comme le labyrinthe en croix et le champ ouvert. De plus, les femelles étaient plus rapides que les mâles lors du test du double-H, ce qui suggère un niveau d'activité locomotrice plus élevé.

Concernant la mémoire, aucun effet significatif du sexe n'a été observé dans les tests de mémoire de travail, aussi bien pour la latence que pour la distance parcourue pour trouver la plateforme. Ces résultats corroborent des études antérieures montrant que, dans des tests de mémoire de travail à court terme, il n'y a pas de différences substantielles entre les sexes. En revanche, pour la mémoire spatiale à long terme, les mâles ont parcouru une distance plus courte pour atteindre la plateforme dans la piscine de Morris, ce qui pourrait indiquer une stratégie de recherche plus efficace. D'autres études ont suggéré que les mâles sont souvent meilleurs dans la mémoire spatiale en raison de la manière dont ils utilisent l'espace pour explorer et résoudre des tâches (Scholl et al., 2019; Berridge et al., 2022). Nos résultats corroborent cette notion en montrant que les mâles, malgré une tendance générale à une activité moins élevée, parviennent à atteindre des objectifs plus efficacement dans les tests spatiaux.

7.3) Impact des radiofréquences sur le comportement des animaux

7.3.1) La mémoire

Parmi les symptômes décrits par les personnes se définissant comme EHS, les troubles de la mémoire demeurent persistants dans le tableau clinique de leur symptomatologie. Ainsi nous avons testé les performances de mémoire de travail et de mémoire spatiale à long terme chez nos animaux sains ou dépressif.

7.3.1.1) Effet de l'exposition aux RF sur la mémoire de travail

La flexibilité a été évaluée à l'aide du test du double H, qui mesure la capacité de l'animal à s'adapter à un changement de règle. Dans ce test, la plateforme est fixe, mais l'animal dispose de deux essais pour la trouver. Le point de départ diffère entre les deux essais (E1 et E2). Le premier niveau d'analyse consiste à comparer les performances entre ces deux essais. On constate que la latence pour trouver la plateforme ainsi que la distance parcourue diminuent au deuxième essai. Par ailleurs, aucune différence significative liée à l'exposition aux RF n'est observée sur la latence ni sur la distance parcourue. Nos résultats démontrent que l'exposition chronique aux RF n'affecte pas la mémoire de travail, que ce soit pour 900MHz ou 26 GHz mais aussi pour les 2 sexes et 2 génotypes.

7.3.1.2) Effet de l'exposition aux RF sur la mémoire spatiale à long terme

Nous avons évalué la mémoire spatiale à long terme à l'aide du test de la piscine de Morris, qui comporte trois phases :

Phase d'acquisition : l'animal apprend l'emplacement de la plateforme (ce qui engage principalement l'hippocampe).

Phase de rappel : on évalue si l'animal a retenu l'emplacement de la plateforme (ce qui engage principalement l'hippocampe).

Phase d'extinction : on examine la persistance et la précision du souvenir (ce qui engage principalement le cortex préfrontal).

7.3.1.2.1) PHASE D'ACQUISITION

Pendant la phase d'acquisition, la distance parcourue par les animaux pour trouver la plate-forme diminue de manière significative au fil des jours, ce qui suggère comme attendu un apprentissage progressif de l'emplacement de la plateforme (Morvan et al., 2022)). En examinant l'effet de l'exposition aux RF sur les performances dans la piscine de Morris, aucun effet des RF n'est observé sur la distance parcourue. Nos résultats démontrent que l'exposition chronique aux RF n'affecte pas sur le processus d'acquisition, et cela est valable pour les deux fréquences utilisées, mais aussi les 2 génotypes et les 2 sexes.

7.3.1.2.2) PHASE DE RAPPEL

La phase de rappel consiste en un essai de 60 s sans plateforme, réalisé 24 h après le dernier jour d'acquisition pour vérifier si l'animal a maintenu l'information de l'emplacement de la plateforme. A ce délai, le rappel est dépendant de l'hippocampe (Cholvin et al., 2013; Morvan et al., 2022). On constate que le temps passé dans le quadrant cible est supérieur au hasard pour chaque groupe d'animaux, indépendamment du sexe, du génotype et de l'exposition aux RF, ce qui indique que les animaux ont retenu la localisation de la plateforme. Aucune différence significative liée à l'exposition aux RF n'a été observée dans les performances lors du test de rappel. Nos résultats démontrent l'absence d'effet de l'exposition chronique aux RF sur le rappel d'une information spatiale, et cela est valable pour les deux fréquences utilisées, mais aussi les 2 génotypes et les 2 sexes. En ce qui concerne la précision du souvenir, l'exposition aux RF (900 MHz et 26 GHz) n'a pas eu d'impact sur le processus, de même que le sexe ou le génotype.

7.3.1.2.3) PHASE D'EXTINCTION

La même procédure que pour le test de rappel a été répétée 48 et 72 h après le dernier jour d'acquisition, afin d'évaluer l'extinction du souvenir (mesurée, comme pour le rappel par le temps passé dans le quadrant cible) et la précision du souvenir (nombre d'entrées dans la zone de la plateforme et dans l'annulus). L'extinction engage prioritairement le cortex préfrontal (Jin and Maren, 2015) pour l'extinction du souvenir établi et l'hippocampe et qui correspond en fait à la mise en place d'un nouvel apprentissage.

Concernant le temps passé dans le quadrant cible, une diminution progressive est constatée au fil des jours, témoignant de l'extinction du souvenir. Lorsqu'on examine spécifiquement l'effet de l'exposition aux RF (900 MHz et 26 GHz) sur l'extinction, aucun impact significatif n'a été relevé, et cela est valable pour les deux fréquences utilisées, les 2 génotypes et les 2 sexes.

En ce qui concerne la précision du souvenir, celle-ci diminue au fil des jours et l'exposition aux RF (900 MHz et 26 GHz) n'a pas eu d'impact sur le processus, de même que le sexe ou le génotype.

Conclusions : Nos résultats ne montrent pas d'effet de l'exposition aux RF sur la mémoire de travail lors du test du double H ni sur les processus d'acquisition, de rappel et d'extinction de la mémoire spatiale à long terme lors du test de la piscine de Morris et ceci, indépendamment du sexe et du génotype.

En 2019, Narayanan et al. et Sienkiewicz et van Rongen ont publié deux revues. Les auteurs ont examiné les effets potentiels des RF (utilisant des signaux de la 2G et 3G principalement) (van Rongen et al., 2009; Narayanan et al., 2019; Sienkiewicz and van Rongen, 2019), en particulier celles associées aux technologies mobiles, sur les comportements cognitifs et le bien-être animal. Tous deux constatent des résultats contradictoires et soulignent les divergences dans les observations. Ils admettent qu'il n'existe pas de consensus clair sur les effets des RF, certains travaux suggérant des effets négatifs, d'autres ne montrant aucun impact, et quelques-uns indiquant des effets potentiellement bénéfiques. Les deux revues plaident pour des recherches futures plus standardisées et approfondies, utilisant des protocoles uniformes et des mesures précises, notamment en matière de dosimétrie, pour clarifier les effets des RF sur le comportement. Ainsi, les études sur l'impact des radiofréquences (RF) sur la cognition des rats ou la souris ont produit des résultats variés, avec des conclusions allant de l'absence d'effets significatifs à des altérations de la mémoire.

Par exemple, dans l'étude de (Tang et al., 2015), des rats SD ont été exposés à une fréquence de 900 MHz pendant 3 h par jour, pendant 14 ou 28 jours DAS non spécifié. Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas d'effet sur la mémoire spatiale après 14 jours d'exposition, mais une altération de la mémoire a été constatée après 28 jours d'exposition. Cela suggère que les effets des RF pourraient ne pas être visibles après 14 jours mais plutôt après des expositions prolongées. Sharma et al ont exposé des souris Swiss à des RF à 1000 MHz pendant 2 h par jour pendant 15 jours DAS 0.1790 W/kg et n'ont observé aucune altération de la mémoire dans la piscine de Morris. Bien qu'ils aient noté des changements biochimiques, suggérant un effet subtil des RF sur le métabolisme cérébral, qui n'ont pas impactées les fonctions mnésiques explorées(Sharma et al., 2014, 2017) .

Dubreuil et al. ont exposé des rats à des RF pulsées à 900 MHz DAS 1 ou 3,5 W/kg pendant 45 min avant des tests comportementaux, et là encore, aucune altération des performances dans des tâches cognitives comme le labyrinthe radial n'a été notée (Dubreuil et al., 2002).

Une étude similaire menée par Bouji et al. a exposé des rats mâles adultes et âgés à des RF à 900 MHz DAS 6 W/kg pendant 45 min par jour, 5 jours par semaine pendant 4 semaines, et n'a trouvé aucun effet sur la mémoire ou les comportements d'anxiété des rats adultes ou âgés dans le labyrinthe radial ou dans des tests d'anxiété (Bouji et al., 2016).

Ces résultats sont corroborés par (Ammari et al., 2008) qui ont testé l'impact des RF à 900 MHz DAS 6 W/kg pendant 45 min par jour pendant 8 ou 24 semaines sur la performance dans le labyrinthe radial. Ils n'ont observé aucune différence entre les rats exposés et non exposés. Ces études suggèrent que l'exposition à des RF dans ces conditions n'a pas d'effet sur les performances cognitives des rats, qu'ils soient jeunes ou âgés .

Par contre, certaines études ont montré des effets délétères des RF sur la cognition. Lai et al. ont exposé des rats SD à des RF à 2450 MHz au DAS 0,6 W/kg pendant 3 h par jour pendant 30 jours et ont observé plus d'erreurs lors du test du labyrinthe radial chez les rats exposés, ce qui suggère que l'exposition aux RF peut altérer les capacités d'apprentissage et de mémoire spatiale (Lai et al., 1994). Cependant Cassel et al. et Cobb et al ont répliqué l'étude de Lai et al. en utilisant un protocole similaire de mémoire de travail, mais n'ont observé aucun effet des RF sur les performances des rats dans le labyrinthe radial, un test classique de mémoire spatiale, ni sur les mesures d'anxiété (Cassel et al., 2004; Cobb et al., 2004).

Wang et al montrent qu'une exposition unique de 30 minutes à une radiation électromagnétique radiofréquence (RF-EMR) de 1,8 GHz, avec un SAR de 3,3 W/kg, améliore significativement la mémoire de reconnaissance chez les souris, sans affecter l'activité locomotrice. Elle augmente également la densité et la longueur des épines dendritiques dans les neurones de l'hippocampe et du cortex préfrontal, et modifie l'excitabilité neuronale(Wang et al., 2017).

Aldad et al. ont rapporté que l'exposition de souris fœtales à des radiations RF provenant de téléphones cellulaires (800-1900 MHz) pendant 24 h/jour tout au long de la gestation affectait le développement des neurones et le comportement en reconnaissance d'objet et en light dark test. Les sujets exposés présentaient des troubles de la mémoire, comme déterminé par la tâche de reconnaissance d'objet nouveau (Aldad et al., 2012). En revanche, Daniels et al. ont indiqué que l'exposition aux RF- n'avait aucun effet sur la mémoire spatiale ni sur la morphologie cérébrale, mais diminuait l'activité locomotrice chez des rats Sprague Dawley Les rats et leurs mères ont été exposés aux radiations électromagnétiques (EMR) pendant 3 heures par jour, du jour postnatal 2 (P2) au jour postnatal 14 (P14).à un signal de 840 MHz via une antenne dirigeant le signal vers les cages le DAS n'est pas spécifié (Daniels et al., 2009).

Arendash et al. ont suggéré qu'une exposition à long terme et haute fréquence aux RF-EMR (918 MHz ; 0,25 W/kg, 1 h/jour pendant 4 à 7 mois) protégeait contre les déficits cognitifs, voire les inversait, dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer (Arendash et al., 2010).

Cette diversité de résultats reflète l'absence de consensus sur l'impact des RF sur la mémoire notamment, qui pourraient être en grande partie due aux différences dans les protocoles expérimentaux et les paramètres d'exposition. Les deux revues appellent à des recherches futures plus standardisées, avec des protocoles uniformes et des mesures précises de la dosimétrie, afin de clarifier l'impact des RF sur le comportement.

Nos résultats penchent en faveur d'une absence d'effet significatif de l'exposition aux RF sur la mémoire de travail, mesurée par le test du double H, ni sur les processus d'acquisition, de rappel et d'extinction de la mémoire spatiale à long terme dans le test de la piscine de Morris. Et ceci est aussi vrai pour les rats 'dépressifs' et pour les 2 sexes.

Notre étude vise à comprendre la symptomatologie de l'EHS. Nos résultats ne permettent pas de conclure sur un effet des RF dans les tâches de mémoire spatiale ou de mémoire de travail chez individus sains ou dépressifs et chez les males comme les femelles. Par ailleurs nos travaux permettent de fournir des résultats sur des rats mâles mais aussi des femelles qui, sont trop souvent négligées dans la littérature. Nous fournissons également des données nouvelles sur l'impact des RF sur un génotype dépressif sur

7.3.2) L'activité locomotrice et l'anxiété

Pour déterminer l'activité locomotrice de nos animaux, nous avons utilisé la distance parcourue dans le champ ouvert ainsi que le nombre de passages totaux dans le test du labyrinthe en croix surélevé. De plus, la vitesse mesurée en Double H et en piscine de Morris peuvent être des indicateurs du niveau d'activité des animaux.

7.3.2.1) Activité locomotrice

L'Exposition aux RF (900 MHz et 26 GHz) n'a pas d'impact significatif sur la distance parcourue lors du test. Ceci suggère que le niveau d'activité des animaux n'est pas modifié par les expositions chroniques aux RF. Ces résultats sont confirmés par le nombre de passages totaux dans le labyrinthe en croix surélevé, les femelles réalisant plus de passages que les mâles. En ce qui concerne l'impact global de l'exposition aux RF (900 MHz et 26 GHz), il n'y a pas d'effet global sur le comportement locomoteur du rat. Cependant, certaines interactions sont notées : Enfin, la vitesse, qui peut être associée à un niveau d'activité global des animaux, n'est pas affectée par l'exposition à 26 GHz. En revanche, à 900 MHz :

Dans le test de mémoire de travail (Double H), l'interaction Essai x Sexe x Exposition montre que les mâles exposés aux RF sont plus rapides au 2^e essai, ce qui n'est pas observé dans les 2 conditions contrôles, Sham et « homecage ». En revanche, les femelles exposés aux RF sont moins rapides au 1^{er} essai, ce qui n'est pas le cas pour les rats contrôles Sham et « homecage ». De tels effets des RF 900 MHz, ne sont pas observés pour la mémoire spatiale à long-terme dans la piscine de Morris

De plus, les animaux placés en chambre réverbérante (RF 2 signaux, et Sham respectifs) sont plus actifs dans le test du labyrinthe en croix surélevé. Dans ce test, utilisé pour mesurer le niveau d'anxiété des animaux, la littérature indique que les femelles sont plus actives mais plus anxieuses que les mâles (Scholl et al., 2019) Dans nos expériences, l'enceinte de la chambre réverbérante est une chambre blindée offrant un environnement particulier aux rats exposés aux radiofréquences ou en condition Sham. Bien que nous ayons contrôlé le niveau de luminosité de la chambre pour qu'il soit identique à celui de la salle de stabulation, l'environnement sonore en chambre réverbérante diffère de celui de la salle de stabulation.

En effet, les rats du groupe 'home cage' placés dans la même pièce mais à l'extérieur de la chambre sont soumis aux stimuli sonores imprévisibles liés à l'activité humaine en journée de l'animalerie. On peut émettre l'hypothèse que cet environnement auquel ne sont pas ou moins soumis les rats dans la chambre réverbérante a pu être une source de stress chronique qui a eu un impact sur la vitesse de réalisation des tests comportementaux. Cela est d'autant plus vrai que les animaux sont exposés la journée pendant leur phase de repos.

7.3.2.2) Activité locomotrice

La mesure du temps passé en périphérie dans le test du champ ouvert ne révèle pas d'effet associé aux RF (900 MHz ou 26 GHz). Ce résultat est confirmé par le test du labyrinthe en croix surélevée, bien que certaines interactions statistiques entre le sexe, génotype et l'exposition soient à noter :

Un effet global des RF 26 GHz est observé pour le Temps dans les bras fermés à 26 GHz : les rats (mâles et femelles) exposés aux RF passent moins de temps dans les bras fermés, ils sont moins anxieux par rapport aux rats en condition « homecage » et Sham. Cet effet pourrait être bénéfique. Toutefois, l'effet n'est pas marqué avec une p-value < 0,05 et il n'est pas confirmé pour les rats exposés à 900 MHz. Par ailleurs, comme mentionné précédemment, l'activité locomotrice des rats femelles exposées en condition chambre est exacerbée par rapport aux rats femelles en condition « homecage ». La différence de temps passé dans les bras fermés pourrait donc être en partie expliquée par le niveau d'activité des femelles rats et non par leur niveau d'anxiété.(Seibenhener and Wooten, 2015)

Le temps passé dans la zone de thigmotaxie est un paramètre couramment analysé pour évaluer le niveau d'anxiété des rats dans le test de la piscine de Morris. Dans notre protocole expérimental, nous avons mesuré le temps passé en zone de thigmotaxie lors de la phase d'acquisition et lors de la phase de rappel et d'extinction en piscine de Morris. Nous n'observons pas de différences significatives associées à l'exposition aux RF (900 MHz et 26 GHz).

Au vu de l'ensemble des résultats obtenus pour mesurer le niveau d'anxiété de nos animaux, nous ne pouvons pas conclure à un effet des RF sur l'anxiété de nos animaux, quel que soit leur sexe ou leur génotype.

La littérature concernant l'impact des RF sur l'activité locomotrice et le niveau d'anxiété des animaux ne fait pas consensus. Toutefois, la plupart des études convergent vers l'absence d'effet des RF sur l'anxiété et la locomotion.

Au laboratoire, Cosquer et ses collaborateurs ont montré que l'exposition aiguë en condition de contention (2450 GHz, DAS = 0,9 W/kg pendant 45 min) n'avait pas d'effet sur le niveau d'anxiété de rats mâles âgés de 3 mois (Cosquer et al., 2005). En 2016, Barthélémy et al. ont confirmé ce résultat avec des rats âgés de 6 semaines (15 min à 1,5 W/kg ou 45 min à 6 W/kg) (Barthélémy et al., 2016). Ammari et al. ne montre pas non plus d'effet de l'exposition aux RF chez des rats de 6 semaines exposés pendant 8 ou 24 semaines (900 MHz, 15 ou 45 min/jour, DAS 1,5-6 W/kg) (Ammari et al., 2008).

En 2007, Kumlin et al. ne montre pas d'effet des RF sur le niveau d'anxiété de rats âgés de 21 jours exposés pendant cinq semaines (900 MHz, DAS 0,3 ou 3 W/kg, 2 h/jour) (Kumlin et al., 2007).

Plus récemment encore, Petitdant et al. (2016) ont exposé la tête des rats placé en contention pendant 30 jours (900 MHz, DAS 1,5 ou 6 W/kg, nb h/j) (Petitdant et al., 2016),... Júnior et al. (2014), ont observé qu'une exposition aux RF de 1,8 GHz provenant d'appels téléphoniques de 25 s toutes les 2 min sur une période de 3 jours n'induisait aucun comportement anxieux chez les rats (Júnior et al., 2014). Une étude similaire (Petitdant et al., 2016) a également montré qu'après une exposition de jeunes rats aux RF de 900 MHz (SAR : 0, 1,5 et 6 W/kg, 45 min/jour) pendant 30 jours, la perception de la nouveauté et le comportement anxieux restaient comparables à ceux des groupes témoins.

Obajuluwa et al. (2017) ont rapporté une augmentation des comportements anxieux chez les rats après une exposition à des RF de 2,5 GHz avec un dispositif wifi sur des durées de 4, 6 et 8 semaines. (Obajuluwa et al., 2017).

La plupart des études de la littérature s'accorde pour dire qu'il n'y a pas d'effet des RF sur la locomotion et l'anxiété. Nos résultats sont donc en accord avec les données précédentes et de plus, ils montrent que ceci est vrai pour des signaux de fréquences élevé (26 GHz) peu étudiés et aussi pour des animaux au phénotype dépressif (FSL) et pour les femelles considérant que les études de la littérature ont été réalisées chez les mâles sains. L'état d'humeur et le sexe ne sont donc pas des facteurs de vulnérabilité à des potentiels effets des RF au niveau comportemental

7.3.3) Le seuil nociceptif

Les douleurs chroniques sont couramment décrites parmi le panel de symptômes décrit par les personnes EHS. Notre étude vise à explorer l'impact de l'humeur du sexe ou du génotype sur la perception du seuil nociceptif. C'est novateur car il y a assez peu d'études qui traitent de l'impact des RF sur la perception de seuils nociceptifs chez le mâle ou la femelle. Par ailleurs cette bibliographie est assez peu fournie concernant notre modèle de dépression, le rat FSL.

Pour mesurer l'impact des radiofréquences (RF) sur la perception du seuil nociceptif chez nos rats, nous avons réalisé le test de la plaque chaude et le test de la pince calibrée. Dans le test de la plaque chaude, nos résultats ne montrent aucun effet des RF sur le temps de latence du retrait de la patte. Concernant les résultats obtenus lors du test de la pince calibrée, nous avons rencontré une difficulté liée au poids hétérogène de nos animaux et à son impact connu sur les résultats de ce test. En effet, la force exercée par la pince peut être corrélée au poids des animaux. Après avoir vérifié que le poids de nos animaux a été corrélé à la force exercée par la pince, nous avons normalisé les scores de pince en fonction du poids des animaux.

Nous n'observons aucun effet global des RF mais quelques interactions restent à noter :

À 900 MHz, l'interaction significative Sexe x Exposition montre que dans les groupes sham et RF, les mâles ont un score plus faible que les femelles soit un seuil de douleur mécanique plus haut.

À 26 GHz, l'interaction significative Génotype x Exposition montre une augmentation du score pour les rats FSL en condition « homecage » par rapport aux rats Sham et RF ($p < 0,05$) ce qui signifie que le seuil de douleur est moins élevé pour les rats FSL en condition « homecage » par rapport aux rats Sham et RF. J'ai réalisé l'ensemble des mesures de pince calibrée afin de limiter les biais potentiels liés à l'expérimentateur. En effet les mesures obtenues lors du test de la pince calibrée peuvent être influencées par l'expérimentateur. Selon la zone où la pression est exercée, le score de pince peut varier. Lors du test il est nécessaire de maintenir l'animal en contention. Il est possible que le niveau de stress des animaux affecte la latence de retrait de la patte pendant le test. Les animaux « homecage » pourraient être plus stressés lors du test, et donc retirer leur patte plus rapidement que les animaux ayant accès à la chambre.

Au vu de l'ensemble des résultats, qu'une exposition aux RF 900 ou 26 GHz n'affecte pas le seuil nociceptif, dans les 2 modalités thermique et mécanique et ceci est aussi vrai chez les rats dépressifs et les femelles.

Peu de données existent dans la littérature concernant la douleur en lien avec l'exposition aux RF. En 2020, Ouadah et al. ont exposé des rats Wistar mâles ? aux RF 900 MHz pendant quatre semaines, avec des niveaux d'exposition de 0 (contrôle), 1,5 ou 6 W/kg. Ils ont ensuite évalué les animaux dans un test de choix thermique (50 °C contre 28 °C) pour mesurer leur sensibilité à la chaleur. Leurs résultats suggèrent que des expositions élevées DAS 6 W/kg, aux RF influencent la perception de la douleur(Ouadah et al., 2020),

En 2016, Haas et al. ont étudié l'impact des ondes millimétriques RF à 60,4 GHz sur des lignées cellulaires, avec une densité de puissance incidente de 10 mW/cm², en analysant les protéines TRPV1, TRPV2, P2X3 et HSP70, qui sont associées aux réponses au stress thermique et à la signalisation cellulaire. Après 24 h d'exposition, l'exposition aux RF n'affectait pas de manière significative l'expression de ces protéines. Autrement dit, les cellules exposées ne produisaient pas davantage ces protéines que les cellules non exposées

8) Conclusion

Ce travail de thèse a permis d'aborder la symptomatologie de la pathologie de l'EHS selon une approche originale qui consistait à aborder les problématiques de l'EHS sous l'angle de l'état d'humeur des patients. En réponse à nos objectifs, nous pouvons conclure que dans nos conditions, à 900MHz ou à 26GHz :

- 1- Les sujets 'dépressifs' ne perçoivent pas leur environnement différemment par rapport aux individus en bonne santé, ou en tout cas, et si des modifications de perception de leur environnement RF existent, elle ne se traduisent pas par une modification comportementale détectable dans nos tests. Aucun des effets observés au cours de l'étude ne peut être attribué spécifiquement aux RF. Pour autant l'exposition à la chambre des groupe RF et Sham constitue un environnement qui pourrait diminuer les états liés au stress ou à l'anxiété.**
- 2- Nos résultats ne montrent pas d'effet des RF que ce soit chez le sujet sain ou le sujet 'dépressif' au niveau de la mémoire, de l'activité, de l'anxiété et du seuil nociceptif. Par voie de conséquence, nous ne pouvons pas conclure sur l'existence d'un lien entre l'exposition aux RF et l'apparition de symptômes dont elles seraient responsables.**
- 3- Aucune différence liée aux RF qui serait dépendante du sexe n'a été mise en évidence chez nos individus sains et 'dépressifs'.**

Bien que notre étude ne permette pas d'apporter des réponses sur la mise en place de la symptomatologie de l'EHS, qui n'est probablement pas seulement une question de fragilité dépressive, elle présente l'atout majeur de proposer un modèle d'exposition robuste aux radiofréquences et de déterminer si les nouveaux signaux de la 5G ont un impact sur différentes sphères comportementales comme la mémoire, l'anxiété, la locomotion ou le seuil nociceptif. Les effets majeurs observés selon le sexe ou le génotype (donner 1 ou 2 ex) confortent la validité de nos protocoles expérimentaux à mettre en évidence des différences inter-groupe quand il y en a. L'absence d'effet des RF, que ce soit à 900 ou 26 GHz peut donc être considérée comme très robuste dans nos conditions. Chez l'Humain, les études provocations peinent à montrer un lien de causalité entre l'exposition aux RF et les symptômes décrit par les patients (Lonne-Rahm et al., 2000; Wilén et al., 2006; Oftedal et al., 2007; Rubin et al., 2010) soulevant l'hypothèse d'un effet nocebo. Comme chez l'Humain, notre étude ne permet pas de montrer de lien entre l'état d'humeur, le sexe et l'exposition aux RF appuyant l'hypothèse de l'effet nocebo.

8.1) Limite incompressible de l'étude : manque de temps

Le temps a été, comme souvent, un facteur déterminant dans la réalisation de ce projet. J'ai mené l'ensemble des études de comportement de mes animaux, j'ai assuré le suivi post-opératoire de mes animaux, et assuré l'entretien des pièces de stabulation. La chambre réverbérante est tombée en panne en cours d'expérience, ce qui a généré une restructuration du projet, et surtout du retard. De même, les données d'actographie ne sont pas présentées

8.2) Limite technique : Effet des RF sur la température corporelle des animaux

Ce projet de thèse s'inscrit dans le cadre d'un financement octroyé par l'ANSES. Dans le manuscrit, j'ai pris la liberté de ne discuter que des effets des RF sur la mémoire, l'activité locomotrice, l'anxiété et la perception du seuil nociceptif, trois traits comportementaux régulièrement décrits par les individus EHS (Szemerszky et al., 2010 ; Van Dongen et al., 2014 ; ANSES, 2018). Les résultats obtenus concernant la température cutanée n'ont pas été discutés, car, en l'état, ils manquent de consistance pour pouvoir en tirer des conclusions. Les 2 signaux de la technologie 5G présentent des propriétés diélectriques différentes. À 900 MHz, les ondes pénètrent dans les tissus sur quelques centimètres, tandis qu'à 26 GHz, elles ne pénètrent pas et provoquent un échauffement de surface (Gabriel et al., 1996 ; Peyman et al., 2001 ; Ibrani et al., 2011). Nous avons relevé la température de deux façons différentes. D'abord, un thermomètre infrarouge a permis de mesurer la température de la queue avant et après la période d'exposition de 4h. La température mesurée par ce thermomètre est fluctuante et dépend, entre autres, de l'expérimentateur. Initialement, nous souhaitions conjuguer les relevés de température cutanée avec la température corporelle des animaux. Cependant, les capsules BODYCAP étant défectueuses, nous n'avons pas encore pris le temps de traiter ces données ni d'évaluer comment optimiser l'investissement humain et financier consenti pour obtenir les informations de température corporelle, essentielles à notre projet. Enfin, la chambre de radiofréquence présente un environnement différent de celui de la salle de stabulation. Il est donc nécessaire de comparer la température dans la chambre avec radiofréquence à celle de la salle de stabulation pour vérifier si des différences, minimes ou non, sont à attribuer aux RF.

Une étude de la littérature a évalué l'effet de la RF sur la température corporelle de rats Sprague-Dawley mâles exposés à un signal LTE de 1 760 MHz pendant 6 h dans une chambre réverbérante, à un débit d'absorption spécifique moyen de 0 W/kg (fictif) ou 4 W/kg (exposé). La température a été mesurée en continu par un iButton implanté ou ponctuellement avec un thermomètre rectal.

Les deux méthodes ont montré une forte corrélation des mesures avec des variations de température après exposition, mais inférieures à 1°C. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes ou les méthodes. Une exposition à 4 W/kg pendant 6 h n'entraîne pas de variation significative de la température corporelle chez des rats sains (Kim et al., 2022). A Contrario, en 2020, une autre étude a examiné les effets d'une exposition non thermique aux RF sur la température corporelle de souris C57BL/6 J âgées de 3 mois, ainsi que les mécanismes associés. Les souris ont été exposées à un signal RF continu de 900 MHz (20 ± 5 V/m, SAR : $0,16 \pm 0,10$ W/kg) pendant 7 jours consécutifs, deux fois par jour pendant 1 heure (phase diurne). Les résultats montrent que la température corporelle des souris suit un schéma synchronisé avec les périodes d'exposition suggérant un effet possible des RF. La température moyenne pendant la phase diurne était plus élevée dans le groupe exposé que dans le groupe témoin (Mai et al., 2020).

8.3) Considération éthique du projet

Le projet proposé par le Dr Pereira de Vasconcelos et financé par l'ANSES intitulé RADIODEP s'inscrit pleinement dans une démarche éthique rigoureuse, depuis l'arrivée des animaux au laboratoire jusqu'à leur mise à mort. Il applique 2 des trois principes fondamentaux des 3R : *Remplacer*, *Réduire*, et *Raffiner*. Cette approche vise à réduire autant que possible le nombre d'animaux dans la recherche tout en optimisant leur bien-être au quotidien.

Le Dr Pereira de Vasconcelos, en concevant ce projet autour de la compréhension du syndrome de l'hypersensibilité électromagnétique (EHS), a tenu compte des préoccupations publiques croissantes concernant l'exposition aux radiofréquences (RF) artificielles, comme le soulignent les rapports de l'ANSES (ANSES, 2018). En réponse, le projet repose sur trois piliers fondamentaux : 1) notre laboratoire, le LNCA qui est expert dans l'étude du comportement, en particulier la mémoire et l'anxiété ; 2) un modèle d'exposition robuste, développé en partenariat avec la fondation IT'IS, experte dans le domaine des RF et de la dosimétrie; 3) un modèle animal de dépression validé scientifiquement depuis plus de 25 ans (Overstreet and Russell, 1982; Wegener et al., 2010; Cook et al., 2017b)Overstreet, Dobrossy, Wegener,

En outre, le projet innove en étudiant de manière rigoureuse les effets sur les rats mâles et femelles, ce qui permet une analyse différenciée selon le sexe, un aspect souvent négligé dans les recherches de ce type, mais essentiel pour une compréhension plus complète des effets des RF.

Au laboratoire, nous avons pris soin d'assurer aux animaux des conditions optimales de bien-être, en collaborant étroitement avec les animaliers, les responsables de la structure du bien-être animal (SBEA), et la vétérinaire référente. Ce travail de soutien invisible, mais crucial, fait partie intégrante de mon projet de thèse et représente une part non négligeable de mes travaux.

Bien que mon manuscrit se concentre sur les aspects comportementaux du projet RADIODEP, tous les cerveaux des animaux ont été prélevés et traités pour permettre une analyse de la plasticité cérébrale (par ex., en mesurant le volume de régions cérébrales d'intérêt, telles que l'hippocampe et l'amygdale). Ce travail de grande envergure, réalisé sur une période de dix-huit mois par Brigitte Cosquer, a permis de constituer une banque de tissus biologiques essentielle pour évaluer l'impact des RF sur le cerveau du point de vue histologique ou immuno-histologique. Le Dr Pereira a également invité le Dr Alicia Torriglia (INSERM Paris) à collaborer dans ce projet pour étudier l'impact des RF sur des tissus biologiques particulièrement exposés.

Par ailleurs, une collaboration avec une équipe à Rennes spécialisée dans la fertilité a permis d'envoyer les testicules et ovaires des rats à partir de la troisième cohorte pour des études préliminaires sur l'impact de l'exposition chronique aux RF 5G sur les organes reproducteurs. Cette démarche de mutualisation des ressources et compétences a récemment permis l'obtention d'un financement supplémentaire de l'ANSES, RADIOFERTI (PI, Pr Célia Ravel, Rennes) soulignant ainsi l'importance de ce projet dans un contexte de santé publique et de société. Cette démarche expérimentale rentre totalement dans le contexte des 3R qui vise à réduire le nombre d'animaux utilisés dans la recherche.

Les enjeux sociétaux sont majeurs, car le projet contribue non seulement à éclairer les effets potentiels des RF, un sujet de forte préoccupation sociale, mais aussi à promouvoir un modèle éthique et innovant de recherche. En incluant les deux sexes dans l'étude, notre projet répond à une attente de plus en plus forte pour une recherche équitable et pertinente, reflétant l'ensemble des conditions humaines. À titre personnel, cette approche éthique et inclusive m'a été essentielle pour garder le cap tout au long du projet.

Elle correspond parfaitement à mes convictions personnelles et à l'image que j'ai de la science : un domaine où la collaboration, le respect du vivant et l'engagement envers une recherche responsable sont au cœur des avancées.

9) Perspectives

9.1) Etude sur les nouveaux signaux de la 5G

Dans ce manuscrit j'ai présenté une partie de mon travail réalisé en thèse. Si l'objectif était d'apporter des réponses sur le syndrome de l'EHS, le projet présente l'originalité d'être l'un des premiers à étudier les effets des signaux 5G sur le comportement chez des rats mâles et femelles. Avant nous, Krivova a examiné les effets de l'exposition chronique aux champs électromagnétiques de radiofréquence (RF) provenant d'une station de base simulée pour la 5G New Radio (5G NR) (fréquence de 2,4 GHz et taux d'absorption spécifique moyen de 0,0076 W/kg et 0,0059 W/kg pour l'ensemble du corps) sur des rats Wistar mâles de trois âges différents (juvéniles, adultes et préséniles) (Krivova et al., 2024). Comme dans notre étude, leurs résultats ont montré qu'aucun des paramètres évalués (poids corporel, température, comportement cognitif, poids des organes) ne présentait de différence statistiquement significative entre les rats exposés et les rats témoins, quel que soit leur âge. Ces données suggèrent que, dans les conditions de cette étude, l'exposition chronique aux RF-EMF de stations de base 5G NR n'entraîne pas d'effets biologiques mesurables chez les rats, en tout cas pas retenues par Krikova ou nous-mêmes. L'étude des nouveaux signaux de la 5G n'en est qu'à ces balbutiements, si nos travaux apportent des réponses par rapport à l'impact des signaux 900MHz et 26GHz chez le mâle et la femelle dépressif ou non. Nous n'apportons qu'une réponse partielle à l'impact de ces RF. **1-** les signaux utilisés pour la 5G sont 900MHz, 3,5 GHz, et 26GHz **-2** ces signaux co-existe dans l'environnement il serait donc intéressant de regarder l'impact d'une combinaison des signaux sur les animaux. **-3** nous sommes exposés dans des environnement complexe avec des ondes radio, wifi, Bluetooth...ainsi nos conditions expérimentales ne miment que partiellement notre environnement.

9.2) Nouvelles pistes pour l'EHS

Assez peu d'études sont réalisées en sciences fondamentales pour comprendre l'EHS. En effet notre étude est la première qui propose un modèle animal basé de l'EHS. Nous avons d'étudier l'EHS par le biais de l'état d'humeur des patients qui présentent souvent des traits anxieux et/ou dépressif (ANSES, 2018). Nos résultats ne permettent de répondre aux questions concernant le lien entre EHS et état d'humeur. Ici trois pistes pourraient être explorer. -1 l'exposition de ces mêmes rats à des environnement RF plus complexe qui conjugueraient différentes sources de RF comme la wifi les ondes à 900MHz, à 26GHz... qui serait plus représentatif de l'environnement RF. La question de la potentialisation des signaux RF dans l'environnement reste complexe -2 les modèles animaux de dépression sont nombreux et peuvent se distinguer par des traits comportementaux différents. Aussi il est envisageable de réaliser la même étude avec d'autres modèle de dépression décrit dans la littérature (Belzung et al., 2015; Redei et al., 2023).-3 parmi les symptômes décrit par les individus EHS les perturbations du sommeil sont souvent mis en avant (Rubin et al., 2010; ANSES, 2018). Il pourrait être intéressant d'investiguer les états de sommeil de notre modèle animal pour voir si l'exposition aux RF modifie le sommeil de nos animaux.

9.3) Les co-exposition comme facteur de vulnérabilité à l'EHS

Il existe des associations entre l'EHS et plusieurs syndromes ou troubles, le plus souvent le syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques (SIOC, *multiple chemical sensitivity*), la fibromyalgie, les migraines et les acouphènes (ANSES, 2018). Ainsi certaines études ont essayé de voir si la combinaison entre les RF et d'autres facteurs environnementaux, par exemple, pouvait potentialiser les effets des RF. Une étude a examiné les effets des RF seuls et en combinaison avec le bruit sur des rats Wistar mâles. Les animaux ont été exposés pendant 5 semaines à des RF-EMF (900 MHz, 1,8 V/m, SAR = 30 mW/kg) avec ou sans bruit intense (87,5 dB) durant leur période de repos. Les résultats montrent que les RF seuls ont induit une hypophagie et une augmentation des éveils actifs, tandis que le bruit seul a entraîné une hyperphagie, un gain de poids et une réduction du ratio sommeil lent/sommeil paradoxal pendant la période active, avec un rebond de sommeil observé uniquement après l'exposition au bruit. La co-exposition RF-EMF + bruit n'a pas exacerbé les effets, et aucun changement significatif de la durée totale de sommeil n'a été observé. Ces données suggèrent que les RF ont des effets physiologiques indépendants du bruit, mais que leur combinaison n'entraîne pas d'effets amplifiés, contredisant l'hypothèse initiale (Bosquillon De Jenlis et al., 2020).

Certaines études ont exploré la co-exposition aux RF et à d'autres contraintes environnementales, qu'elles soient de nature physique avec la température ambiante (Pelletier et al., 2013) ou chimique par injection de Ecoli LPS (Occelli et al., 2018) Dans le contexte de l'EHS, ces modèles de co-exposition pourraient constituer des approches intéressantes pour tenter d'expliquer la mise en place de la symptomatologie des EHS. Les résultats ont révélé que les effets des RF-EMF étaient amplifiés (à des degrés divers) par ces autres facteurs, par rapport à l'exposition aux RF seules. Si ces approches restent novatrices et encore assez rares, il ne semble pas encore y avoir de consensus concernant la synergie/potentialisation des effets des RF par des facteurs environnementaux. A noter que là encore, les études ont été menées sur des animaux mâles. Il serait intéressant de vérifier la vulnérabilité d'animaux femelles dans un contexte de co-exposition.

BIBLIOGRAPHIE

- Afsset (2009a) Les systèmes d'identification par radiofréquences (RFID) Evaluation de l'impact sanitaire. Maison Alfort: Afsset.
- Afsset (2009b) Les radiofréquences. Maison Alfort.
- Aldad TS, Gan G, Gao X-B, Taylor HS (2012) Fetal radiofrequency radiation exposure from 800-1900 mhz-rated cellular telephones affects neurodevelopment and behavior in mice. *Sci Rep* 2:312.
- Ammari M, Jacquet A, Lecomte A, Sakly M, Abdelmelek H, de Seze R (2008) Effect of head-only sub-chronic and chronic exposure to 900-MHz GSM electromagnetic fields on spatial memory in rats. *Brain Inj* 22:1021–1029.
- ANSES (2013) radiofréquence et santé. Maison Alfort.
- ANSES (2018) Hypersensibilité électromagnétique ou intolérance environnementale idiopathique attribuée aux champs électromagnétiques. Maison Alfort.
- Arendash GW, Sanchez-Ramos J, Mori T, Mamcarz M, Lin X, Runfeldt M, Wang L, Zhang G, Sava V, Tan J, Cao C (2010) Electromagnetic field treatment protects against and reverses cognitive impairment in Alzheimer's disease mice. *J Alzheimers Dis* 19:191–210.
- Arnetz BB, Akerstedt T, Hillert L, Lowden A, Kuster N, Wiholm C (2007) The Effects of 884 MHz GSM Wireless Communication Signals on Self-reported Symptom and Sleep (EEG)- An Experimental Provocation Study. *PIERS Online* 3:1148–1150.
- Baliatsas C, Bolte J, Yzermans J, Kelfkens G, Hooiveld M, Lebret E, Van Kamp I (2015) Actual and perceived exposure to electromagnetic fields and non-specific physical symptoms: An epidemiological study based on self-reported data and electronic medical records. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 218:331–344.
- Baliatsas C, Van Kamp I, Hooiveld M, Yzermans J, Lebret E (2014) Comparing non-specific physical symptoms in environmentally sensitive patients: Prevalence, duration, functional status and illness behavior. *Journal of Psychosomatic Research* 76:405–413.
- Barthélémy A, Mouchard A, Bouji M, Blazy K, Puigsegur R, Villégier A-S (2016) Glial markers and emotional memory in rats following acute cerebral radiofrequency exposures. *Environ Sci Pollut Res Int* 23:25343–25355.
- Belpomme D, Campagnac C, Irigaray P (2015) Reliable disease biomarkers characterizing and identifying electrohypersensitivity and multiple chemical sensitivity as two etiopathogenic aspects of a unique pathological disorder. *Reviews on Environmental Health* 30:251–271.
- Belyaev IY, Koch CB, Terenius O, Roxström-Lindquist K, Malmgren LOG, H. Sommer W, Salford LG, Persson BRR (2006) Exposure of rat brain to 915 MHz GSM microwaves induces changes in gene expression but not double stranded DNA breaks or effects on chromatin conformation. *Bioelectromagnetics* 27:295–306.
- Belyaev IY, Markovà E, Hillert L, Malmgren LOG, Persson BRR (2009) Microwaves from UMTS/GSM mobile phones induce long-lasting inhibition of 53BP1/γ-H2AX DNA repair foci in human lymphocytes. *Bioelectromagnetics* 30:129–141.

- Belzung C, Lemoine M (2011) Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders: focus on anxiety disorders and depression. *Biol Mood Anxiety Disord* 1:9.
- Belzung C, Willner P, Philippot P (2015) Depression: from psychopathology to pathophysiology. *Curr Opin Neurobiol* 30:24–30.
- Benca RM, Overstreet DE, Gilliland MA, Russell D, Bergmann BM, Obermeyer WH (1996) Increased basal REM sleep but no difference in dark induction or light suppression of REM sleep in flinders rats with cholinergic supersensitivity. *Neuropsychopharmacology* 15:45–51.
- Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, Oliaro A, Maggi G (1997) Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystokinin antagonist proglumide. *Pain* 71:135–140.
- Benedetti F, Durando J, Vighetti S (2014) Nocebo and placebo modulation of hypobaric hypoxia headache involves the cyclooxygenase-prostaglandins pathway. *Pain* 155:921–928.
- Bergdahl J (1995) Psychologic aspects of patients with symptoms presumed to be caused by electricity or visual display units. *Acta Odontologica Scandinavica* 53:304–310.
- Bergdahl J, Stenberg B, Eriksson N, Lindén G, Widman L (2004) Coping and self-image in patients with visual display terminal-related skin symptoms and perceived hypersensitivity to electricity. *Int Arch Occup Environ Health* 77:538–542.
- Berridge CW, Martin AJ, Hupalo S, Nicol SE (2022) Estrus cycle-dependent working memory effects of prefrontal cortex corticotropin-releasing factor neurotransmission. *Neuropsychopharmacology* 47:2016–2023.
- Blanchard DC, Blanchard RJ (2003) What can animal aggression research tell us about human aggression? *Horm Behav* 44:171–177.
- Bordenave Aurelien (2019) Tectono-sedimentary evolution of a continental passive margin in an obduction regime: an example from New Caledonia and its offshore domain (South-West Pacific). Available at: <http://rgdoi.net/10.13140/RG.2.2.28948.45448> [Accessed November 1, 2024].
- Bosquillon De Jenlis A, Del Vecchio F, Delanaud S, Bach V, Pelletier A (2020) Effects of co-exposure to 900 MHz radiofrequency electromagnetic fields and high-level noise on sleep, weight, and food intake parameters in juvenile rats. *Environmental Pollution* 256:113461.
- Bouji M, Lecomte A, Gamez C, Blazy K, Villégier A-S (2016) Neurobiological effects of repeated radiofrequency exposures in male senescent rats. *Biogerontology* 17:841–857.
- Braw Y, Malkesman O, Dagan M, Bercovich A, Laviavnon Y, Schroeder M, Overstreet D, Weller A (2006) Anxiety-like behaviors in pre-pubertal rats of the Flinders Sensitive Line (FSL) and Wistar-Kyoto (WKY) animal models of depression. *Behavioural Brain Research* 167:261–269.
- Buckner JD, Joiner TE, Pettit JW, Lewinsohn PM, Schmidt NB (2008) Implications of the DSM's emphasis on sadness and anhedonia in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 159:25–30.
- Capstick M, Kuster N, Kuehn S, Berdinhas-Torres V, Gong Y, Wilson P, Ladbury J, Koepke G, McCormick DL, Gauger J, Melnick RL (2017) A Radio Frequency Radiation Exposure

System for Rodents based on Reverberation Chambers. *IEEE Trans Electromagn Compat* 59:1041–1052.

Cassel J-C, Cosquer B, Galani R, Kuster N (2004) Whole-body exposure to 2.45 GHz electromagnetic fields does not alter radial-maze performance in rats. *Behav Brain Res* 155:37–43.

Cholvin T, Loureiro M, Cassel R, Cosquer B, Geiger K, De Sa Nogueira D, Raingard H, Robelin L, Kelche C, Pereira de Vasconcelos A, Cassel J-C (2013) The ventral midline thalamus contributes to strategy shifting in a memory task requiring both prefrontal cortical and hippocampal functions. *J Neurosci* 33:8772–8783.

Cipriani A, Geddes JR, Barbui C (2007) Venlafaxine for major depression. *BMJ* 334:215–216.

Cobb BL, Jauchem JR, Adair ER (2004) Radial arm maze performance of rats following repeated low level microwave radiation exposure. *Bioelectromagnetics* 25:49–57.

Cook A, Pfeiffer L-M, Thiele S, Coenen VA, Döbrössy MD (2017a) Olfactory discrimination and memory deficits in the Flinders Sensitive Line rodent model of depression. *Behav Processes* 143:25–29.

Cook A, Pfeiffer L-M, Thiele S, Coenen VA, Döbrössy MD (2017b) Olfactory discrimination and memory deficits in the Flinders Sensitive Line rodent model of depression. *Behav Processes* 143:25–29.

Cosquer B, Kuster N, Cassel J-C (2005) Whole-body exposure to 2.45 GHz electromagnetic fields does not alter 12-arm radial-maze with reduced access to spatial cues in rats. *Behav Brain Res* 161:331–334.

Cuthbert BN, Insel TR (2013) Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med* 11:126.

Dahmen N, Ghezel-Ahmadi D, Engel A (2009) Blood laboratory findings in patients suffering from self-perceived electromagnetic hypersensitivity (EHS). *Bioelectromagnetics* 30:299–306.

Daniels WMU, Pitout IL, Afullo TJO, Mabandla MV (2009) The effect of electromagnetic radiation in the mobile phone range on the behaviour of the rat. *Metab Brain Dis* 24:629–641.

Dekeyne A, Millan MJ (2009) Discriminative stimulus properties of the atypical antidepressant, mirtazapine, in rats: a pharmacological characterization. *Psychopharmacology (Berl)* 203:329–341.

Dieudonné M (2016) Does electromagnetic hypersensitivity originate from nocebo responses? Indications from a qualitative study. *Bioelectromagnetics* 37:14–24.

Dömötör Z, Doering BK, Köteles F (2016) Dispositional aspects of body focus and idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI - EMF). *Scandinavian J Psychology* 57:136–143.

du Jardin KG, Liebenberg N, Cajina M, Müller HK, Elfving B, Sanchez C, Wegener G (2017) S-Ketamine Mediates Its Acute and Sustained Antidepressant-Like Activity through a 5-HT1B Receptor Dependent Mechanism in a Genetic Rat Model of Depression. *Front Pharmacol* 8:978.

- du Jardin KG, Liebenberg N, Müller HK, Elfving B, Sanchez C, Wegener G (2016) Differential interaction with the serotonin system by S-ketamine, vortioxetine, and fluoxetine in a genetic rat model of depression. *Psychopharmacology (Berl)* 233:2813–2825.
- Dubreuil D, Jay T, Edeline J-M (2002) Does head-only exposure to GSM-900 electromagnetic fields affect the performance of rats in spatial learning tasks? *Behav Brain Res* 129:203–210.
- Elfving B, Plougmann PH, Müller HK, Mathé AA, Rosenberg R, Wegener G (2010) Inverse correlation of brain and blood BDNF levels in a genetic rat model of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 13:563–572.
- Eltiti S, Wallace D, Zougkou K, Russo R, Joseph S, Rasor P, Fox E (2007) Development and evaluation of the electromagnetic hypersensitivity questionnaire. *Bioelectromagnetics* 28:137–151.
- Flodin U, Seneby A, Tegenfeldt C (2000) Provocation of electric hypersensitivity under everyday conditions. *Scand J Work Environ Health* 26:93–98.
- Friedman A, Friedman Y, Dremencov E, Yadid G (2008) VTA dopamine neuron bursting is altered in an animal model of depression and corrected by desipramine. *J Mol Neurosci* 34:201–209.
- Friedman A, Lax E, Abraham L, Tischler H, Yadid G (2012) Abnormality of VTA local field potential in an animal model of depression was restored by patterned DBS treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 22:64–71.
- Furubayashi T et al. (2009) Effects of short-term W-CDMA mobile phone base station exposure on women with or without mobile phone related symptoms. *Bioelectromagnetics* 30:100–113.
- Gabriel C (2005) Dielectric properties of biological tissue: variation with age. *Bioelectromagnetics Suppl* 7:S12–18.
- Gabriel C, Gabriel S, Corthout E (1996) The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey. *Phys Med Biol* 41:2231–2249.
- Gangi S, Johansson O (2000) A theoretical model based upon mast cells and histamine to explain the recently proclaimed sensitivity to electric and/or magnetic fields in humans. *Med Hypotheses* 54:663–671.
- Gómez-Galán M, De Bundel D, Van Eeckhaut A, Smolders I, Lindskog M (2013) Dysfunctional astrocytic regulation of glutamate transmission in a rat model of depression. *Mol Psychiatry* 18:582–594.
- GUILABERT C ed. (2015) DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5th ed. Elsevier Masson.
- Hagström M, Auranen J, Ekman R (2013) Electromagnetic hypersensitive Finns: Symptoms, perceived sources and treatments, a questionnaire study. *Pathophysiology* 20:117–122.
- Harvey C-J, Gehrman P, Espie CA (2014) Who is predisposed to insomnia: A review of familial aggregation, stress-reactivity, personality and coping style. *Sleep Medicine Reviews* 18:237–247.

- Hasegawa S, Nishi K, Watanabe A, Overstreet DH, Diksic M (2006) Brain 5-HT synthesis in the Flinders Sensitive Line rat model of depression: an autoradiographic study. *Neurochem Int* 48:358–366.
- Henn FA, Vollmayr B (2005) Stress models of depression: forming genetically vulnerable strains. *Neurosci Biobehav Rev* 29:799–804.
- Hillert L, Berglind N, Arnetz BB, Bellander T (2002) Prevalence of self-reported hypersensitivity to electric or magnetic fields in a population-based questionnaire survey. *Scand J Work Environ Health* 28:33–41.
- Hillert L, Kolmodin Hedman B, Dölling BF, Arnetz BB (1998) Cognitive Behavioural Therapy for Patients with Electric Sensitivity – a Multidisciplinary Approach in a Controlled Study. *Psychother Psychosom* 67:302–310.
- Hocking B (1998) Preliminary report: Symptoms associated with mobile phone use. *Occup Med* 48:357–360.
- Holden C (2005) Sex and the suffering brain. *Science* 308:1574.
- Ibrani M, Ahma L, Hamiti E, Haxhibeqiri J (2011) DERIVATION OF ELECTROMAGNETIC PROPERTIES OF CHILD BIOLOGICAL TISSUES AT RADIO FREQUENCIES. *PIER Letters* 25:87–100.
- International Workshop on Electromagnetic Field Hypersensitivity (2004 : Prague CR, Mild KH, Repacholi MH, Deventer E van, World Health Organization (2006) Electromagnetic hypersensitivity : proceedings, International Workshop on Electromagnetic Field Hypersensitivity, Prague, Czech Republic, October 25-27, 2004 / editors, Kjell Hansson Mild, Mike Repacholi, Emilie van Deventer. Proceedings, International Workshop on Electromagnetic Field Hypersensitivity, Prague, Czech Republic, October 25-27, 2004 Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/43435> [Accessed November 3, 2024].
- Janowsky DS, Risch C, Parker D, Huey L, Judd L (1980) Increased vulnerability to cholinergic stimulation in affective-disorder patients [proceedings]. *Psychopharmacol Bull* 16:29–31.
- Jin J, Maren S (2015) Prefrontal-Hippocampal Interactions in Memory and Emotion. *Front Syst Neurosci* 9:170.
- Johansson A, Nordin S, Heiden M, Sandström M (2010) Symptoms, personality traits, and stress in people with mobile phone-related symptoms and electromagnetic hypersensitivity. *Journal of Psychosomatic Research* 68:37–45.
- Johansson O (2006) Electrohypersensitivity: State-of-the-Art of a Functional Impairment. *Electromagnetic Biology and Medicine* 25:245–258.
- Johansson O, Gangi S, Liang Y, Yoshimura K, Jing C, Liu P (2001) Cutaneous mast cells are altered in normal healthy volunteers sitting in front of ordinary TVs/PCs – results from open-field provocation experiments. *J Cutan Pathol* 28:513–519.
- Júnior LC de C, Guimarães E da SG, Musso CM, Stabler CT, Garcia RMG, Mourão-Júnior CA, Andreazzi AE (2014) Behavior and memory evaluation of Wistar rats exposed to 1·8 GHz radiofrequency electromagnetic radiation. *Neurol Res* 36:800–803.
- Kato Y, Johansson O (2012) Reported functional impairments of electrohypersensitive Japanese: A questionnaire survey. *Pathophysiology* 19:95–100.

- Kim DW, Choi JL, Nam KC, Yang DI, Kwon MK (2012) Origins of electromagnetic hypersensitivity to 60 Hz magnetic fields: A provocation study. *Bioelectromagnetics* 33:326–333.
- Kim HS, Kim Y, Jeon SB, Choi HD, Lee A-K, Lee H-J, Pack J-K, Kim N, Ahn YH (2022) Effect of radiofrequency exposure on body temperature: Real-time monitoring in normal rats. *Journal of Thermal Biology* 110:103350.
- Kim SK, Choi JL, Kwon MK, Choi JY, Kim DW (2013) Effects of 60 Hz magnetic fields on teenagers and adults. *Environ Health* 12:42.
- Kirch RD, Pinnell RC, Hofmann UG, Cassel J-C (2015) The Double-H Maze: A Robust Behavioral Test for Learning and Memory in Rodents. *J Vis Exp*:e52667.
- Knave BG, Wibom RI, Voss M, Hedstrom LD, Bergqvist UO (1985) Work with video display terminals among office employees. I. Subjective symptoms and discomfort. *Scand J Work Environ Health* 11:457–466.
- Koolhaas JM, Coppens CM, de Boer SF, Buwalda B, Meerlo P, Timmermans PJA (2013) The resident-intruder paradigm: a standardized test for aggression, violence and social stress. *J Vis Exp*:e4367.
- Korpinen LH, Pääkkönen RJ (2009) Self-report of physical symptoms associated with using mobile phones and other electrical devices. *Bioelectromagnetics* 30:431–437.
- Koyama T, McHaffie JG, Laurienti PJ, Coghill RC (2005) The subjective experience of pain: Where expectations become reality. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:12950–12955.
- Krishnan V et al. (2007) Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell* 131:391–404.
- Krivova NA, Kudabaeva MS, Zaeva OB, Borodina SV, Lepekhina TB, Pavlenko OA, Makhmanazarov RM, Kokin DS, Shipilov SE (2024) The effect of exposure to RF-EMF from the laboratory simulator of 5G NR base station on physiological parameters and cognitive abilities of male wistar rats of different ages. *Sci Rep* 14:10283.
- Kumlin T, Iivonen H, Miettinen P, Juvonen A, van Groen T, Puranen L, Pitkäaho R, Juutilainen J, Tanila H (2007) Mobile phone radiation and the developing brain: behavioral and morphological effects in juvenile rats. *Radiat Res* 168:471–479.
- Kwon MK, Choi JY, Kim SK, Yoo TK, Kim DW (2012) Effects of radiation emitted by WCDMA mobile phones on electromagnetic hypersensitive subjects. *Environ Health* 11:69.
- Lai H, Horita A, Guy AW (1994) Microwave irradiation affects radial-arm maze performance in the rat. *Bioelectromagnetics* 15:95–104.
- Lambrozo J, Souques M, Bourg F, Guillaume X, Perrin A (2013) Les médecins généralistes français face aux champs électromagnétiques. *La Presse Médicale* 42:e133–e143.
- Lamech F (2014) Self-reporting of symptom development from exposure to radiofrequency fields of wireless smart meters in victoria, australia: a case series. *Altern Ther Health Med* 20:28–39.
- Landgrebe M, Frick U, Hauser S, Hajak G, Langguth B (2009) Association of Tinnitus and Electromagnetic Hypersensitivity: Hints for a Shared Pathophysiology? Rogers N, ed. *PLoS ONE* 4:e5026.

- Landgrebe M, Frick U, Hauser S, Langguth B, Rosner R, Hajak G, Eichhammer P (2008) Cognitive and neurobiological alterations in electromagnetic hypersensitive patients: results of a case-control study. *Psychol Med* 38:1781–1791.
- Ledford H (2014) Medical research: if depression were cancer. *Nature* 515:182–184.
- Levallois P, Neutra R, Lee G, Hristova L (2002) Study of self-reported hypersensitivity to electromagnetic fields in California. *Environ Health Perspect* 110 Suppl 4:619–623.
- Liu X, Jia M, Zhang X, Lu W (2019) A Novel Multichannel Internet of Things Based on Dynamic Spectrum Sharing in 5G Communication. *IEEE Internet Things J* 6:5962–5970.
- Lonne-Rahm S, Andersson B, Melin L, Schultzberg M, Arnetz B, Berg M (2000) Provocation with stress and electricity of patients with “sensitivity to electricity.” *J Occup Environ Med* 42:512–516.
- Lowden A, Åkerstedt T, Ingre M, Wiholm C, Hillert L, Kuster N, Nilsson JP, Arnetz B (2011) Sleep after mobile phone exposure in subjects with mobile phone-related symptoms. *Bioelectromagnetics* 32:4–14.
- Lutz P-E, Mechawar N, Turecki G (2017) Neuropathology of suicide: recent findings and future directions. *Mol Psychiatry* 22:1395–1412.
- Lyskov E, Sandström M, Hansson Mild K (2001a) Neurophysiological study of patients with perceived ‘electrical hypersensitivity.’ *International Journal of Psychophysiology* 42:233–241.
- Lyskov E, Sandström M, Mild KH (2001b) Provocation study of persons with perceived electrical hypersensitivity and controls using magnetic field exposure and recording of electrophysiological characteristics. *Bioelectromagnetics* 22:457–462.
- Mai TC, Delanaud S, Bach V, Braun A, Pelletier A, De Seze R (2020) Effect of non-thermal radiofrequency on body temperature in mice. *Sci Rep* 10:5724.
- Maier SF, Seligman ME (1976) Learned helplessness: Theory and evidence. *Journal of Experimental Psychology: General* 105:3–46.
- Manta AK, Papadopoulou D, Polyzos AP, Fragopoulou AF, Skourliakou AS, Thanos D, Stratopodis DJ, Margaritis LH (2017) Mobile-phone radiation-induced perturbation of gene-expression profiling, redox equilibrium and sporadic-apoptosis control in the ovary of *Drosophila melanogaster*. *Fly (Austin)* 11:75–95.
- Marcondes FK, Miguel KJ, Melo LL, Spadari-Bratfisch RC (2001) Estrous cycle influences the response of female rats in the elevated plus-maze test. *Physiol Behav* 74:435–440.
- Matveychuk D, Thomas RK, Swainson J, Khullar A, MacKay M-A, Baker GB, Dursun SM (2020) Ketamine as an antidepressant: overview of its mechanisms of action and potential predictive biomarkers. *Ther Adv Psychopharmacol* 10:2045125320916657.
- McCarty DE, Carrubba S, Chesson AL, Frilot C, Gonzalez-Toledo E, Marino AA (2011) Electromagnetic Hypersensitivity: Evidence for a Novel Neurological Syndrome. *International Journal of Neuroscience* 121:670–676.
- McKinney WT, Bunney WE (1969) Animal model of depression. I. Review of evidence: implications for research. *Arch Gen Psychiatry* 21:240–248.

- McLean AC, Valenzuela N, Fai S, Bennett SAL (2012) Performing vaginal lavage, crystal violet staining, and vaginal cytological evaluation for mouse estrous cycle staging identification. *J Vis Exp*:e4389.
- Mehmood Y, Ahmad F, Yaqoob I, Adnane A, Imran M, Guizani S (2017) Internet-of-Things-Based Smart Cities: Recent Advances and Challenges. *IEEE Commun Mag* 55:16–24.
- Millard SJ, Weston-Green K, Newell KA (2020) The Wistar-Kyoto rat model of endogenous depression: A tool for exploring treatment resistance with an urgent need to focus on sex differences. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 101:109908.
- Morvan T, Boch L, Mikhina E, Cosquer B, Stéphan A, de Vasconcelos AP, Cassel J-C (2022) Ventral midline thalamus activation is correlated with memory performance in a delayed spatial matching-to-sample task: A c-Fos imaging approach in the rat. *Behav Brain Res* 418:113670.
- Nam KC, Lee JH, Noh HW, Cha EJ, Kim NH, Kim DW (2009a) Hypersensitivity to RF fields emitted from CDMA cellular phones: A provocation study. *Bioelectromagnetics* 30:641–650.
- Nam KC, Lee JH, Noh HW, Cha EJ, Kim NH, Kim DW (2009b) Hypersensitivity to RF fields emitted from CDMA cellular phones: A provocation study. *Bioelectromagnetics* 30:641–650.
- Narayanan SN, Jetti R, Kesari KK, Kumar RS, Nayak SB, Bhat PG (2019) Radiofrequency electromagnetic radiation-induced behavioral changes and their possible basis. *Environ Sci Pollut Res Int* 26:30693–30710.
- Nishi K, Kanemaru K, Diksic M (2009a) A genetic rat model of depression, Flinders sensitive line, has a lower density of 5-HT(1A) receptors, but a higher density of 5-HT(1B) receptors, compared to control rats. *Neurochem Int* 54:299–307.
- Nishi K, Kanemaru K, Diksic M (2009b) A genetic rat model of depression, Flinders sensitive line, has a lower density of 5-HT(1A) receptors, but a higher density of 5-HT(1B) receptors, compared to control rats. *Neurochem Int* 54:299–307.
- Nishi K, Kanemaru K, Hasegawa S, Watanabe A, Diksic M (2009c) Both acute and chronic buspirone treatments have different effects on regional 5-HT synthesis in Flinders Sensitive Line rats (a rat model of depression) than in control rats. *Neurochem Int* 54:205–214.
- Nordin S, Neely G, Olsson D, Sandström M (2014) Odor and Noise Intolerance in Persons with Self-Reported Electromagnetic Hypersensitivity. *IJERPH* 11:8794–8805.
- Obajuluwa AO, Akinyemi AJ, Afolabi OB, Adekoya K, Sanya JO, Ishola AO (2017) Exposure to radio-frequency electromagnetic waves alters acetylcholinesterase gene expression, exploratory and motor coordination-linked behaviour in male rats. *Toxicol Rep* 4:530–534.
- Occelli F, Lameth J, Adenis V, Huetz C, Lévêque P, Jay TM, Edeline J-M, Mallat M (2018) A Single Exposure to GSM-1800 MHz Signals in the Course of an Acute Neuroinflammatory Reaction can Alter Neuronal Responses and Microglial Morphology in the Rat Primary Auditory Cortex. *Neuroscience* 385:11–24.
- Oftedal G, Straume A, Johnsson A, Stovner L (2007) Mobile Phone Headache: A Double Blind, Sham-Controlled Provocation Study. *Cephalgia* 27:447–455.

Ou Y, Ni X, Gao X, Yu Y, Zhang Y, Wang Y, Liu J, Yin Z, Rong J, Sun M, Chen J, Tang Z, Xiao W, Zhao L (2024) Structural and functional changes of anterior cingulate cortex subregions in migraine without aura: relationships with pain sensation and pain emotion. *Cerebral Cortex* 34:bhae040.

Ouadah NS, Blazy K, Villégier A-S (2020) Effect of Radiofrequency Electromagnetic Fields on Thermal Sensitivity in the Rat. *Int J Environ Res Public Health* 17:7563.

Overstreet DH (1993) The flinders sensitive line rats: A genetic animal model of depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 17:51–68.

Overstreet DH, Russell RW (1982) Selective breeding for diisopropyl fluorophosphate-sensitivity: behavioural effects of cholinergic agonists and antagonists. *Psychopharmacology (Berl)* 78:150–155.

Overstreet DH, Wegener G (2013) The Flinders Sensitive Line Rat Model of Depression—25 Years and Still Producing Daws LC, ed. *Pharmacol Rev* 65:143–155.

Palmquist E, Claeson A-S, Neely G, Stenberg B, Nordin S (2014) Overlap in prevalence between various types of environmental intolerance. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 217:427–434.

Pelletier A, Delanaud S, Décima P, Thuroczy G, de Seze R, Cerri M, Bach V, Libert J-P, Loos N (2013) Effects of chronic exposure to radiofrequency electromagnetic fields on energy balance in developing rats. *Environ Sci Pollut Res Int* 20:2735–2746.

Petidant N, Lecomte A, Robidel F, Gamez C, Blazy K, Villégier A-S (2016) Cerebral radiofrequency exposures during adolescence: Impact on astrocytes and brain functions in healthy and pathologic rat models. *Bioelectromagnetics* 37:338–350.

Peyman A, Gabriel C, Grant EH, Vermeeren G, Martens L (2009) Variation of the dielectric properties of tissues with age: the effect on the values of SAR in children when exposed to walkie-talkie devices. *Phys Med Biol* 54:227–241.

Peyman A, Rezazadeh AA, Gabriel C (2001) Changes in the dielectric properties of rat tissue as a function of age at microwave frequencies. *Phys Med Biol* 46:1617–1629.

Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M (1977) Depression: a new animal model sensitive to anti-depressant treatments. *Nature* 266:730–732.

Pucilowski O, Overstreet DH, Rezvani AH, Janowsky DS (1993) Chronic mild stress-induced anhedonia: greater effect in a genetic rat model of depression. *Physiol Behav* 54:1215–1220.

Redei EE, Udell ME, Solberg Woods LC, Chen H (2023) The Wistar Kyoto Rat: A Model of Depression Traits. *Curr Neuropharmacol* 21:1884–1905.

Röösli M (2008) Radiofrequency electromagnetic field exposure and non-specific symptoms of ill health: A systematic review. *Environmental Research* 107:277–287.

Röösli M, Mohler E, Frei P (2010) Sense and sensibility in the context of radiofrequency electromagnetic field exposure. *Comptes Rendus Physique* 11:576–584.

Rubin GJ, Cleare AJ, Wessely S (2008) Psychological factors associated with self-reported sensitivity to mobile phones. *Journal of Psychosomatic Research* 64:1–9.

- Rubin GJ, Hahn G, Everitt BS, Cleare AJ, Wessely S (2006) Are some people sensitive to mobile phone signals? Within participants double blind randomised provocation study. *BMJ* 332:886–891.
- Rubin GJ, Munshi JD, Wessely S (2005) Electromagnetic Hypersensitivity: A Systematic Review of Provocation Studies. *Psychosomatic Medicine* 67:224–232.
- Rubin GJ, Nieto-Hernandez R, Wessely S (2010) Idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (formerly 'electromagnetic hypersensitivity'): An updated systematic review of provocation studies. *Bioelectromagnetics* 31:1–11.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M (2006) Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163:1905–1917.
- Sahin D, Ozgur E, Guler G, Tomruk A, Unlu I, Sepici-Dinçel A, Seyhan N (2016) The 2100MHz radiofrequency radiation of a 3G-mobile phone and the DNA oxidative damage in brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 75:94–98.
- Sanchez C, El Khoury A, Hassan M, Wegener G, Mathé AA (2018) Sex-dependent behavior, neuropeptide profile and antidepressant response in rat model of depression. *Behav Brain Res* 351:93–103.
- Sandström M, Lyskov E, Hörnsten R, Hansson Mild K, Wiklund U, Rask P, Klucharev V, Stenberg B, Bjerle P (2003) Holter ECG monitoring in patients with perceived electrical hypersensitivity. *International Journal of Psychophysiology* 49:227–235.
- Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U (2015) Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice Michel MC, ed. *Pharmacol Rev* 67:697–730.
- Scholl JL, Afzal A, Fox LC, Watt MJ, Forster GL (2019) Sex differences in anxiety-like behaviors in rats. *Physiol Behav* 211:112670.
- Schreier N, Huss A, Röösli M (2006) The prevalence of symptoms attributed to electromagnetic field exposure: a cross-sectional representative survey in Switzerland. *Soz Präventivmed* 51:202–209.
- Schröttner J, Leitgeb N (2008) Sensitivity to electricity – Temporal changes in Austria. *BMC Public Health* 8:310.
- Seibenhener ML, Wooten MC (2015) Use of the Open Field Maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. *J Vis Exp*:e52434.
- Sharma A, Kesari KK, Saxena VK, Sisodia R (2017) The influence of prenatal 10 GHz microwave radiation exposure on a developing mice brain. *Gen Physiol Biophys* 36:41–51.
- Sharma A, Sisodia R, Bhatnagar D, Saxena VK (2014) Spatial memory and learning performance and its relationship to protein synthesis of Swiss albino mice exposed to 10 GHz microwaves. *Int J Radiat Biol* 90:29–35.
- Sienkiewicz Z, Calderón C, Broom KA, Addison D, Gavard A, Lundberg L, Maslanyj M (2017) Are Exposures to Multiple Frequencies the Key to Future Radiofrequency Research? *Front Public Health* 5:328.

- Sienkiewicz Z, van Rongen E (2019) Can Low-Level Exposure to Radiofrequency Fields Effect Cognitive Behaviour in Laboratory Animals? A Systematic Review of the Literature Related to Spatial Learning and Place Memory. *Int J Environ Res Public Health* 16:1607.
- Simunić D, Wach P, Renhart W, Stollberger R (1996) Spatial distribution of high-frequency electromagnetic energy in human head during MRI: numerical results and measurements. *IEEE Trans Biomed Eng* 43:88–94.
- Slattery DA, Cryan JF (2012) Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nat Protoc* 7:1009–1014.
- Stenberg B, Bergdahl J, Edvardsson B, Eriksson N, Lindén G, Widman L (2002) Medical and social prognosis for patients with perceived hypersensitivity to electricity and skin symptoms related to the use of visual display terminals. *Scand J Work Environ Health* 28:349–357.
- Swanepoel T, Harvey BH, Harden LM, Laburn HP, Mitchell D (2011) Dissociation between learning and memory impairment and other sickness behaviours during simulated Mycoplasma infection in rats. *Brain Behav Immun* 25:1607–1616.
- Szemerszky R, Dömöör Z, Berkes T, Köteles F (2016) Attribution-Based Nocebo Effects. Perceived Effects of a Placebo Pill and a Sham Magnetic Field on Cognitive Performance and Somatic Symptoms. *Int J Behav Med* 23:204–213.
- Szemerszky R, Köteles F, Lihí R, Bárdos G (2010) Polluted places or polluted minds? An experimental sham-exposure study on background psychological factors of symptom formation in 'Idiopathic Environmental Intolerance attributed to electromagnetic fields.' *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 213:387–394.
- Tang J, Zhang Y, Yang L, Chen Q, Tan L, Zuo S, Feng H, Chen Z, Zhu G (2015) Exposure to 900 MHz electromagnetic fields activates the mkp-1/ERK pathway and causes blood-brain barrier damage and cognitive impairment in rats. *Brain Res* 1601:92–101.
- Thiele S, Spehl TS, Frings L, Braun F, Ferch M, Rezvani AH, Furlanetti LL, Meyer PT, Coenen VA, Döbrössy MD (2016) Long-term characterization of the Flinders Sensitive Line rodent model of human depression: Behavioral and PET evidence of a dysfunctional entorhinal cortex. *Behav Brain Res* 300:11–24.
- Tillmann S, Happ DF, Mikkelsen PF, Geisel J, Wegener G, Obeid R (2019) Behavioral and metabolic effects of S-adenosylmethionine and imipramine in the Flinders Sensitive Line rat model of depression. *Behav Brain Res* 364:274–280.
- Trachtenberg SG, Levandowski ML, de Azeredo LA, Orso R, Roithmann LG, Hoffmann ES, Brenhouse H, Grassi-Oliveira R (2016) An overview of maternal separation effects on behavioural outcomes in mice: Evidence from a four-stage methodological systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 68:489–503.
- Treccani G, Gaarn du Jardin K, Wegener G, Müller HK (2016) Differential expression of postsynaptic NMDA and AMPA receptor subunits in the hippocampus and prefrontal cortex of the flinders sensitive line rat model of depression. *Synapse* 70:471–474.
- Trivedi MH (2006) Major depressive disorder: remission of associated symptoms. *J Clin Psychiatry* 67 Suppl 6:27–32.

Van Dongen D, Smid T, Timmermans DR (2014) Symptom attribution and risk perception in individuals with idiopathic environmental intolerance to electromagnetic fields and in the general population. *Perspect Public Health* 134:160–168.

Van Moorselaar I, Slottje P, Heller P, Van Strien R, Kromhout H, Murbach M, Kuster N, Vermeulen R, Huss A (2017) Effects of personalised exposure on self-rated electromagnetic hypersensitivity and sensibility – A double-blind randomised controlled trial. *Environment International* 99:255–262.

van Rongen E, Croft R, Juutilainen J, Lagroye I, Miyakoshi J, Saunders R, de Seze R, Tenforde T, Verschaeve L, Veyret B, Xu Z (2009) Effects of radiofrequency electromagnetic fields on the human nervous system. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 12:572–597.

Vetulani J (2013) Early maternal separation: a rodent model of depression and a prevailing human condition. *Pharmacol Rep* 65:1451–1461.

Vollmayr B, Bachteler D, Vengeliene V, Gass P, Spanagel R, Henn F (2004) Rats with congenital learned helplessness respond less to sucrose but show no deficits in activity or learning. *Behav Brain Res* 150:217–221.

Wallace D, Eltiti S, Ridgewell A, Garner K, Russo R, Sepulveda F, Walker S, Quinlan T, Dudley S, Maung S, Deeble R, Fox E (2010) Do TETRA (Airwave) Base Station Signals Have a Short-Term Impact on Health and Well-Being? A Randomized Double-Blind Provocation Study. *Environ Health Perspect* 118:735–741.

Wallace D, Eltiti S, Ridgewell A, Garner K, Russo R, Sepulveda F, Walker S, Quinlan T, Dudley S, Maung S, Deeble R, Fox E (2012) Cognitive and physiological responses in humans exposed to a TETRA base station signal in relation to perceived electromagnetic hypersensitivity. *Bioelectromagnetics* 33:23–39.

Wang K, Lu J-M, Xing Z-H, Zhao Q-R, Hu L-Q, Xue L, Zhang J, Mei Y-A (2017) Effect of 1.8 GHz radiofrequency electromagnetic radiation on novel object associative recognition memory in mice. *Sci Rep* 7:44521.

Wegener G, Harvey BH, Bonefeld B, Müller HK, Volke V, Overstreet DH, Elfving B (2010) Increased stress-evoked nitric oxide signalling in the Flinders sensitive line (FSL) rat: a genetic animal model of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 13:461–473.

Wegener G, Mathe AA, Neumann ID (2012) Selectively bred rodents as models of depression and anxiety. *Curr Top Behav Neurosci* 12:139–187.

Wilén J, Johansson A, Kalezic N, Lyskov E, Sandström M (2006) Psychophysiological tests and provocation of subjects with mobile phone related symptoms. *Bioelectromagnetics* 27:204–214.

Willner P (1984) The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology* 83:1–16.

Willner P (2005) Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology* 52:90–110.

Willner P, Belzung C (2015) Treatment-resistant depression: are animal models of depression fit for purpose? *Psychopharmacology (Berl)* 232:3473–3495.

Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C (2013) The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev* 37:2331–2371.

- Woody ML, Kudinova AY, McGahey JE, Knopik VS, Palmer RHC, Gibb BE (2016) Influence of maternal depression on children's brooding rumination: Moderation by CRHR1 TAT haplotype. *Cogn Emot* 30:302–314.
- Zangen A, Nakash R, Overstreet DH, Yadid G (2001) Association between depressive behavior and absence of serotonin-dopamine interaction in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)* 155:434–439.
- Zangen A, Overstreet DH, Yadid G (1997) High serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid levels in limbic brain regions in a rat model of depression: normalization by chronic antidepressant treatment. *J Neurochem* 69:2477–2483.
- Zangen A, Overstreet DH, Yadid G (1999) Increased catecholamine levels in specific brain regions of a rat model of depression: normalization by chronic antidepressant treatment. *Brain Res* 824:243–250.
- Zisook S, Rush AJ, Haight BR, Clines DC, Rockett CB (2006) Use of bupropion in combination with serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry* 59:203–210.