

MAALS (MAGnetic fields and ALS)

Role of 50-Hz magnetic fields on the development of amyotrophic lateral sclerosis

Isabelle Lagroye^{1,3} (responsable du projet), Florence Poulletier De Gannes¹, Gilles Ruffié¹, Murielle Taxile¹, Elodie Ladeveze¹, Annabelle Hurtier¹, Emmanuelle Haro¹, Sébastien Duleu², Renaud Charlet De Sauvage¹, Bernard Billaudel¹, Michel Geffard^{1,2} & Bernard Veyret^{1,3}

¹Université de Bordeaux 1, Laboratoire IMS, groupe de Bioelectromagnétisme, ENSCPB, 16 Avenue Pey-Berland, Pessac, France, ²Gemacbio, Cenon, France, et ³Laboratoire Bioelectromagnétisme, Ecole Pratique des Hautes Etudes, ENSCPB, 16 Avenue Pey-Berland, Pessac, France

E-mail : isabelle.lagroye@ims-bordeaux.fr

Objectifs

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurologique dégénérative qui atteint les motoneurones. L'issue de cette maladie est toujours fatale et l'étiologie de la SLA est encore méconnue. Des études épidémiologiques suggèrent que des professionnels exposés à des champs électromagnétiques basse fréquence (50 Hz) auraient un risque doublé de développer une SLA. L'objectif de notre étude a été de déterminer, pour la première fois, si l'exposition du modèle transgénique de souris SOD-1 (qui développent les signes cliniques de la SLA) à des champs magnétiques de 50 Hz est susceptible d'influencer la progression de la SLA.

La situation du sujet

Plusieurs études épidémiologiques ont indiqué que l'exposition professionnelle à un champ magnétique basse fréquence 50 Hz pouvait être un facteur de risque pour les maladies neurodégénératives. L'association entre cette exposition et les maladies de Parkinson, d'Alzheimer et la SLA a été recherchée dans des études de cohorte et de cas-témoins. Dès 1964, l'hypothèse de l'existence d'un lien entre exposition professionnelle aux champs magnétiques 50 Hz et SLA a été avancée par Haynal & Regli, 1964. Neuf cas sur 73 ayant développé une SLA avaient travaillé en contact avec l'électricité contre 5 cas /150 témoins, correspondant selon Deapen & Henderson (1986) à un risque relatif de 4,1. Depuis cette période, d'autres études épidémiologiques ont rapporté une augmentation du risque relatif (de 1,3 à 4,6) (Deapen & Henderson 1986; Gunnarsson et al. 1991; Davanipour et al. 1997; Johansen & Olsen 1998; Savitz et al. 1998 ; Noonan et al. 2002; Hakansson et al. 2003; Park et al. 2005) dans le groupe d'employés le plus exposé aux champs magnétiques basse fréquence. Quelques études n'ont pas mis en évidence une telle relation entre champs magnétiques et SLA (Kondo & Tsubaki 1981; Feychting et al. 2003). Cinq études cas-témoins publiées entre 1986 et 2002 (Deapen & Henderson 1986; Davanipour et al. 1997; Johansen & Olsen 1998; Savitz et al. 1998; Noonan et al. 2002) ont montré la prévalence de choc électrique ou la plus grande proportion de gens avec des emplois en lien avec l'électricité.

De manière globale, les études épidémiologiques semblent suggérer une augmentation du risque chez les sujets exposés aux champs magnétiques 50 Hz. Cependant, une autre approche complémentaire faite en laboratoire serait nécessaire pour confirmer ces données.

Méthodologies et Résultats scientifiques

Méthodologie

Des souris SOD-1 du Jackson Laboratories (Bar Harbor, Maine, USA) ont été utilisées dans notre étude. Ce modèle animal est le plus couramment utilisé notamment dans les études d'essais thérapeutiques pour la SLA, et est connu pour développer les signes cliniques de la maladie. Sept souris par groupe ont été exposées à un champ magnétique 50 Hz à l'aide de Bobine de Merritt (EDF, France) (Fig.1A). Deux niveaux d'exposition (100 et 1000 μ T) ont

été choisis sur la base des recommandations européennes de limites d'exposition (100 μ T pour le public, 500 μ T pour les travailleurs)¹. Les souris ont été placées dans des cages en PVC (25 x 20 cm) et laissées libres de leur mouvement au cours de chaque session d'exposition (Fig. 1B). L'exposition a commencé à l'âge de 10 semaines, avant l'apparition des symptômes. Les animaux ont été exposés 2 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 7 semaines. Un groupe de souris exposées de manière factice (placées dans des bobines de Merritt non alimentées) a été inclus dans le protocole.

L'évolution de la maladie a été suivie classiquement en pesant les animaux une fois par semaine et en évaluant la coordination motrice à l'aide du test du rotarod (15 tpm, 180 s maximum) une fois par semaine jusqu'à l'incapacité de réalisation. Les animaux ont été observés quotidiennement et sacrifiés éthiquement lorsqu'ils n'étaient plus capables de se mouvoir.

Les résultats n'ont pas montré de différences significatives concernant le poids, le test du rotarod et la survie. Nos résultats n'apportent pas la preuve de l'existence d'un lien entre une exposition à un champ magnétique 50 Hz et la SLA chez la souris SOD-1. Notre étude, en complément des études épidémiologiques, doit apporter des éléments de réponse permettant d'évaluer le risque de maladie neurodégénérative lié à l'exposition professionnelle à des champs magnétiques.



Fig. 1 Système d'exposition.

Le système d'exposition est composé de 2 séries de bobines de Merritt. La température et le champ magnétique sont contrôlés en temps réel pendant l'exposition (A). Un second système permet de réaliser les expositions factices en parallèle. Les souris sont placées dans des cages en PVC, elles-mêmes disposées au centre du système d'exposition. Les souris sont libres de leurs mouvements (B).



Résultats expérimentaux

Courbes de poids

Au cours des sept semaines d'exposition, aucune différence de poids statistiquement significative n'a été détectée pour l'ensemble des groupes testés (Fig. 2). A l'âge de 18 semaines, les souris exposées à 100 μ T présentent une perte de poids de 6 %. Les souris exposées à 1000 μ T ou de manière factice (sham) montrent une augmentation de poids de 3

¹ 1999/519/EC: Council Recommendation of 12 July 1999 on the limitation of exposure of the general public to electromagnetic fields (0 Hz to 300 GHz). Official Journal L199, 30/07/1999, p.0059-0070.

et 5%, respectivement.

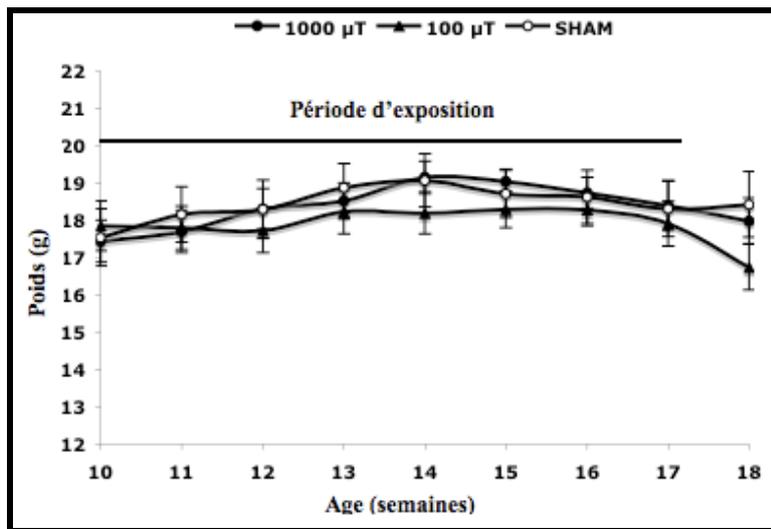


Fig. 2 Courbes de poids

Les souris sont pesées une fois par semaine de la 10^{ème} à la 18^{ème} semaine. La période d'exposition est représentée par la ligne noire.

Test du rotarod

Pendant la période d'habituatation, à l'âge de 9 semaines, aucune différence significative des performances motrices n'a été mesurée entre les 3 groupes. Au cours des 7 semaines d'exposition, les fonctions motrices ont paru être meilleures dans le groupe exposé de manière factice comparé aux deux autres groupes. Néanmoins, les différences n'ont pas été statistiquement significatives. Un déclin des performances motrices a été observé dans les trois groupes à partir de l'âge de 16 semaines. Pour l'ensemble des groupes, les souris ont été dans l'incapacité de réaliser le test du rotarod à l'âge de 20 semaines (Fig.3).

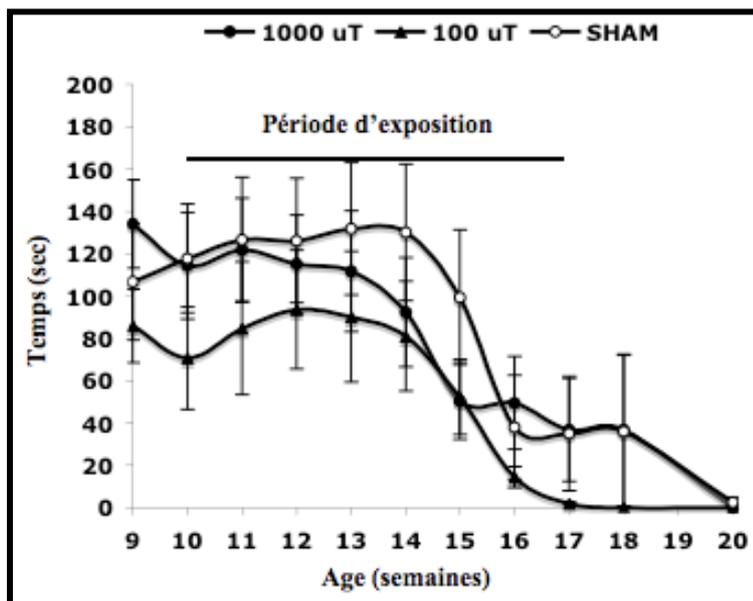


Fig. 3 Test du rotarod

Les performances motrices sont évaluées une fois par semaine de la 9^{ème} à la 20^{ème} semaine. Les souris sont testées jusqu'à l'incapacité de réalisation. La période d'exposition est représentée par la ligne noire.

Courbes de survie

Le temps de survie moyen pour le groupe de souris exposé de manière factice (Sham) est de $140,4 \pm 4,5$ jours, alors qu'il est de $140,1 \pm 2,0$ et $142,1 \pm 3,3$ dans les groupes exposés au champ magnétique 50 Hz respectivement à $100 \mu\text{T}$ et $1\ 000 \mu\text{T}$ (Fig. 4 et Table 1).

L'analyse statistique des courbes de survie n'a révélé aucune différence significative entre les différents groupes de souris.

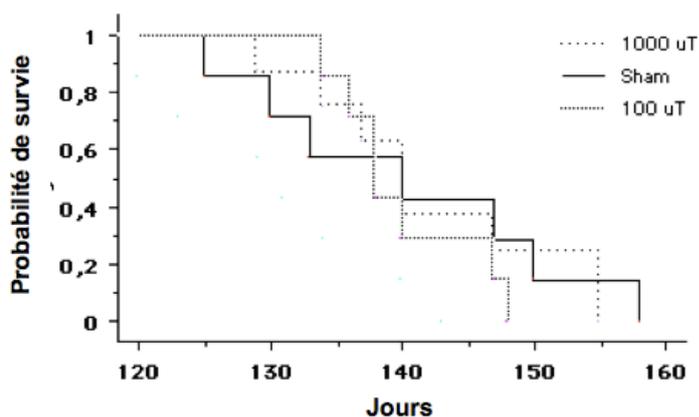


Fig. 4 Courbes de survie

Les courbes de Kaplan-Maier montrent l'influence de l'exposition aux champs magnétiques 50 Hz sur le temps de survie des souris SOD-1.

Table 1 : Temps moyen de survie (\pm S.D.) dans les groupes de souris Sham ou exposés aux champs magnétiques 50 Hz (100 and 1000 μT)

| Groupe | Temps moyen de survie (jours) |
|--------------------|-------------------------------|
| Sham | $140,4 \pm 4,5$ |
| 100 μT | $140,1 \pm 2,0$ |
| 1000 μT | $142,1 \pm 3,3$ |

Principales publications obtenues

Article

Poullétier de Gannes F., Ruffié G., Taxile M., Ladevèze E., Hurtier A., Haro E., Duleu S., Charlet de Sauvage R., Billaudel B., Geffard M., Veyret B. and Lagroye I. Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and extremely-low frequency (ELF) magnetic fields: a study in the SOD-1 transgenic mouse model. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 1, 1-4 (2008)

Présentations orales

Poullétier de Gannes F., Taxile M., Duleu S., Haro E., Ruffié G., Billaudel B., Geffard M., Veyret B., Lagroye I. Un champ magnétique 50 HZ est-il capable d'aggraver la sclérose latérale amyotrophique chez le modèle animal transgénique de souris SOD-1 ? 6^{ème} Congrès national de la SFRP, Reims, France (Juin 2007)

Poullétier de Gannes F., Taxile M., Duleu S., Haro E., Ruffié G., Billaudel B., Charlet de Sauvage R., Geffard M., Veyret B., Lagroye I.

Does 50 Hz magnetic field exposure speed up the progression of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in mice? BEMS 29th annual meeting Kanazawa, Japon (Juin 2007)

Posters

Poullietier de Gannes F., Taxile M., Duleu S., Ladeveze E., Hurtier A., Haro E., Ruffié G., Billaudel B., Geffard M., Lagroye I., Veyret B. Exposure to 50 Hz magnetic field and ALS : are they associated ? 18th international symposium on ALS/MND, Toronto (Decembre 2007)

Poullietier de Gannes F., M. Taxile, S. Duleu, G. Ruffié, B. Billaudel, M. Geffard, B. Veyret, I. Lagroye.

Role of 50 Hz magnetic field exposure on the development of amyotrophic lateral sclerosis in transgenic mice. 8th International Congress of the European BioElectromagnetics Association, 2007, Bordeaux, France (avril 2007).

Poullietier de Gannes F., Taxile M., Duleu S., Ruffié G., Billaudel B., Geffard M., Veyret B., Lagroye I. Role of 50 Hz magnetic fields on ALS development in SOD-1 mice. ALS/MND meeting, Yokohama, Japon (Novembre 2006).

Faits marquants

Cette étude a été la première à rechercher si des champs magnétiques de 50 Hz sont susceptibles d'influencer la progression de la SLA dans un modèle animal.

Aucun effet significatif de l'exposition aux champs magnétiques (100 et 1000 μ T) n'a été observé chez la souris SOD-1 concernant le poids, les performances motrices et la survie des animaux. Nos résultats expérimentaux suggèrent donc qu'un champ magnétique de 50 Hz jusqu'à 1000 μ T n'aggrave ni n'accélère la SLA et ne corroborent pas les résultats des études épidémiologiques.

Nos travaux ont été cités dans le rapport 2009 du SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks), comité scientifique en charge de l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux au sein de la Direction Santé et Protection des consommateurs de la Commission Européenne (DG SANCO). Le rapport conclut que l'incertitude persiste pour le lien possible entre les maladies neurodégénératives et une exposition aux champs magnétiques 50 Hz, ce qui justifie la nécessité d'études supplémentaires. Deux revues parues depuis le début de notre projet MAALS (Hug et al. 2006 ; Kheifets et al. 2009) soulignent également que la relation épidémiologique persiste et que les recherches sur la SLA en lien avec les champs magnétiques basse fréquence doivent être prioritaires. Enfin, l'hypothèse d'un rôle des chocs électriques dans l'association observée en épidémiologie reste à être étudiée.

Bibliographie

- Davanipour Z, Sobel E, Bowman JD, Qian Z, Will AD. Amyotrophic lateral sclerosis and occupational exposure to electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics*. 1997; 18: 28-35.
- Deapen DM, Henderson BE. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol*. 1986; 123: 790-799.
- Feychting M, Jonsson F, Pedersen NL, Ahlbom A. Occupational magnetic field exposure and neurodegenerative disease. *Epidemiology* 2003; 14: 413-419; discussion 427-428.
- Gunnarsson LG, Lindberg G, Soderfeldt B, Axelson O. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden in relation to occupation. *Acta Neurol Scand*. 1991; 83: 394-398.
- Hakansson N, Gustavsson P, Johansen C, Floderus B. Neurodegenerative diseases in welders and other workers exposed to high levels of magnetic fields. *Epidemiology* 2003;14: 420-426; discussion 427-428.
- Haynal A, Regli F. Amyotrophic lateral sclerosis associated with accumulated electric injury. *Confin Neurol*. 1964 ; 24: 189-198.
- Hug K, Roosli M, Rapp R. Magnetic field exposure and neurodegenerative diseases—recent epidemiological studies. *Soz Präventivmed*. 2006; 51:210-20.
- Johansen C, Olsen JH. Mortality from amyotrophic lateral sclerosis, other chronic disorders, and electric shocks among utility workers. *Am J Epidemiol*. 1998; 148: 362-368.
- Kheifets L, Bowman JD, Checkoway H, Feychting M, Harrington M, Kavet R, Marsh G, Mezei G, Renew DC, Van Wijngaarden E. Future needs of occupational epidemiology of extremely low frequency (ELF) electric and magnetic fields (EMF): review and recommendations. *Occup. Environ. Med*. 2009; 2:72-80.
- Kondo K, Tsubaki T. Case-control studies of motor neuron disease: association with mechanical injuries. *Arch Neurol*. 1981; 38: 220-226.

Noonan CW, Reif JS, Yost M, Touchstone J. Occupational exposure to magnetic fields in case-referent studies of neurodegenerative diseases. *Scand J Work Environ Health*. 2002 ; 28(1): 42–8.

Park RM, Schulte PA, Bowman JD et al. Potential occupational risks for neurodegenerative diseases. *Am J Ind Med*. 2005 ; 48(1): 63–77.

Savitz DA, Loomis DP, Tse CK. Electrical occupations and neurodegenerative disease: analysis of U.S. mortality data. *Arch Environ Health*. 1998; 53:71-74.

SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks). Health Effects of Exposure to EMF. 19 January 2009.