

# Projet COMOBIO

## COmmunications MObiles et BIOlogie



Réseau National de Recherches en Télécommunications

---

### Sous-projet 6 : Barrière hémato-encéphalique et migraine chez le rat

**Responsable : P. Aubineau** (Université Bordeaux 2)

**Participants :**

- F. Tore (Université Bordeaux 2)
- E. Haro, P.-E. Dulou, B. Veyret (Laboratoire PIOM, Bordeaux)

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est un filtre physique entre le sang et le tissu cérébral. Elle est constituée de jonctions dites "serrées" qui lient entre elles les cellules de l'endothélium (couche la plus interne) des vaisseaux sanguins irriguant le cerveau. Intacte, elle ne laisse passer ni les molécules hydrosolubles ni les protéines ce qui permet une stricte régulation du milieu dans lequel baignent les neurones.

Parmi les travaux récents destinés à étudier l'influence possible des micro-ondes GSM sur la perméabilité de cette barrière, seuls ceux de Salford et coll. [\[1\]](#) ont montré une perméabilisation des vaisseaux cérébraux pour des valeurs de SAR compatibles avec les émissions des téléphones mobiles GSM. Cette perméabilisation pourrait provenir d'une rupture des jonctions serrées mais aussi d'un accroissement de l'activité pinocytotique (transport vésiculaire trans-cellulaire) de ces cellules, ainsi que

semblaient l'indiquer les résultats antérieurs de Neubauer et coll.[2]. Au contraire, Fritze et coll.[3] n'observent un passage significatif de la sérum-albumine dans le tissu cérébral que pour des valeurs de SAR largement supérieures au niveau d'émission des téléphones mobiles GSM et, encore plus récemment, Tsurita et coll.[4] concluent que des micro-ondes à 1439 MHz ne produisent pas de changements observables de la BHE pour un SAR cérébral de 2 W/kg maximum.

Par ailleurs, il faut noter que la perméabilisation des vaisseaux de la dure-mère (ménige externe), dépourvus de barrière, n'a encore fait l'objet d'aucune étude bien que ces vaisseaux soient soumis à des champs plus intenses que le cortex sous-jacent. Pourtant, on sait que leur perméabilisation et l'extravasation de protéines plasmatiques (EPP) qui en résulte sont impliqués au premier chef dans la genèse des crises de migraines, qui constituent l'un des symptômes cités par les utilisateurs de téléphones mobiles.

Pour ces raisons, nous avons à nouveau examiné dans le cadre du projet COMOBIO les modifications éventuelles de la perméabilité des vaisseaux sanguins aussi bien cérébraux que méningés (dans la dure-mère) sous l'effet de signaux GSM indépendamment de la pression artérielle. De plus, nous avons comparé les effets de ces ondes chez des rats « normaux » et chez des rats traités de façon à favoriser l'inflammation de la dure-mère (rats dits « sympathectomisés »).

## Moyens utilisés

Les expériences ont été conduites sur 50 rats Sprague-Dawley divisés en 6 groupes : Contrôles; Pseudo-exposés ; Exposés ; Sympathectomisés pseudo-exposés; Sympathectomisés exposés ; Contrôles positifs d'extravasation. Tous les rats étaient hébergés deux mois en animalerie et soumis aux procédures expérimentales quand leur poids atteignait 400 à 450 g. Cette durée est en effet nécessaire pour que les rats sympathectomisés développent une inflammation chronique de la ménige après leur opération chirurgicale qui consiste en l'ablation des deux ganglions cervicaux supérieurs qui donnent naissance à l'innervation sympathique des vaisseaux cérébraux et méningés. Après ces deux mois, les rats étaient soumis à une semaine d'habituation progressive à la contention dans la « fusée » destinée à les maintenir en place pendant l'exposition ou la pseudo-exposition aux champs électromagnétiques, puis ils étaient cathétérisés dans la veine et l'artère fémorales, 24 heures avant l'expérience. Ils étaient ensuite exposés ou pseudo-exposés aux micro-ondes pendant deux heures. La pression artérielle était enregistrée en continu. Deux puissances d'exposition ont été testées à ce jour : 2 W/kg et 0,5 W/kg (moyennés sur le cerveau) à 900 MHz. Avant l'exposition et 15 minutes avant la fin de celle-ci, le rat recevait une solution d'albumine séreuse de bœuf liée à de la fluorescéine isothiocyanate (BSA-FITC). La dure-mère et le cerveau étaient prélevés à la fin de l'exposition. La première était ensuite montée in toto pour l'examen en microscopie de fluorescence. Avant cet examen, le cerveau était coupé au cryo-microtome et les sections étaient traitées par immunohistochimie indirecte contre la BSA de façon à accroître le signal fluorescent. Une quantification fluorimétrique de la fluorescence dans la dure-mère a ensuite été effectuée sur des homogénats.

Les groupes « contrôles » et « contrôles positifs d'extravasation » ont été traités comme décrit ci-dessus à l'exception des phases de contention et d'exposition aux ondes. L'ouverture de la BHE était obtenue par infusion d'une solution hyper-osmotique dans l'artère carotide commune des contrôles positifs anesthésiés.

## Résultats

Chez tous les animaux placés dans la "fusée", la pression artérielle a varié entre 100 et 130 mm Hg, valeurs nettement inférieures à la limite inférieure de rupture de la BHE donnée chez le rat comme étant voisine de 170 mm Hg. De plus, nous n'avons observé aucune corrélation entre le niveau moyen de pression artérielle et le niveau d'extravasation chez les animaux des différents groupes.

À 2 W/kg, l'examen de la fluorescence n'a pas montré d'extravasation chez les « contrôles » et les animaux « normaux » pseudo-exposés, que ce soit dans la dure-mère ou dans le cerveau [fig.1b, e]. Chez les rats « normaux » exposés, une extravasation manifeste se produisait dans la dure-mère [fig.1c] et dans les couches profondes du cerveau situées directement sous l'antenne (principalement les cortex pariétal et frontal de l'hémisphère le plus exposé) [fig.1f]. Chez les rats sympathectomisés pseudo-exposés, une extravasation plus importante que celle des rats « normaux » exposés était observée, non seulement dans la dure-mère (ce qui confirme nos résultats antérieurs), mais aussi dans plusieurs régions du cerveau [fig. 1g, i]. Cette extravasation était encore accrue (bien que non significativement) par l'exposition des animaux sympathectomisés [fig.1h, j]. Chez ces derniers, la dure-mère et les aires cérébrales situées au voisinage de l'antenne montraient des niveaux de fluorescence proches de ceux obtenus chez les contrôles positifs [fig.1a, d].

Pour une exposition correspondant à un SAR cérébral de 0,5 W/kg, une nette extravasation était encore visible dans la dure-mère, renforcée chez les animaux sympathectomisés, mais elle se révélait très discrète au niveau du cerveau où seulement quelques vaisseaux isolés semblaient avoir permis le passage du traceur.

## Conclusions

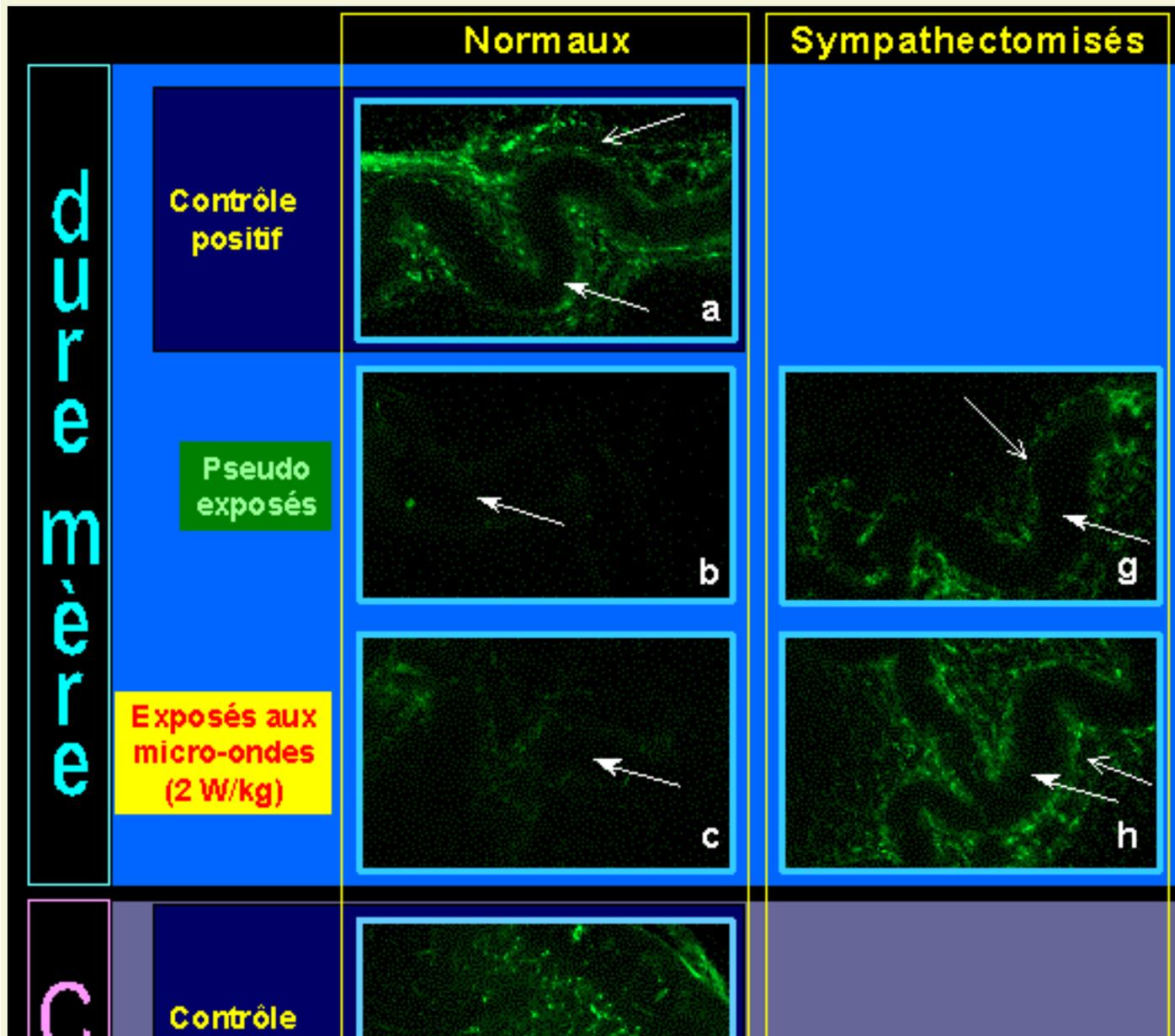
L'exposition de la tête des rats à un signal de type GSM 900 MHz à des niveaux de SAR de 2 W/kg moyennés sur l'ensemble du cerveau peut induire une perméabilisation des vaisseaux sanguins intracrâniens, aussi bien dans la méninge que dans le cerveau. Cette perméabilisation est très importante chez les rats rendus prédisposés à l'inflammation méningée par la dégénérescence de leur innervation sympathique crânienne qui favorise le développement de structures pro-inflammatoires comme les mastocytes et les innervations sensibles et parasympathiques. Ceci peut induire des modifications dans les cellules vasculaires elles-mêmes (muscle lisse et tissu adventiciel). Pour l'exposition des rats à des niveaux de SAR cérébral de 0,5 W/kg, l'influence des ondes se réduit considérablement dans le cerveau

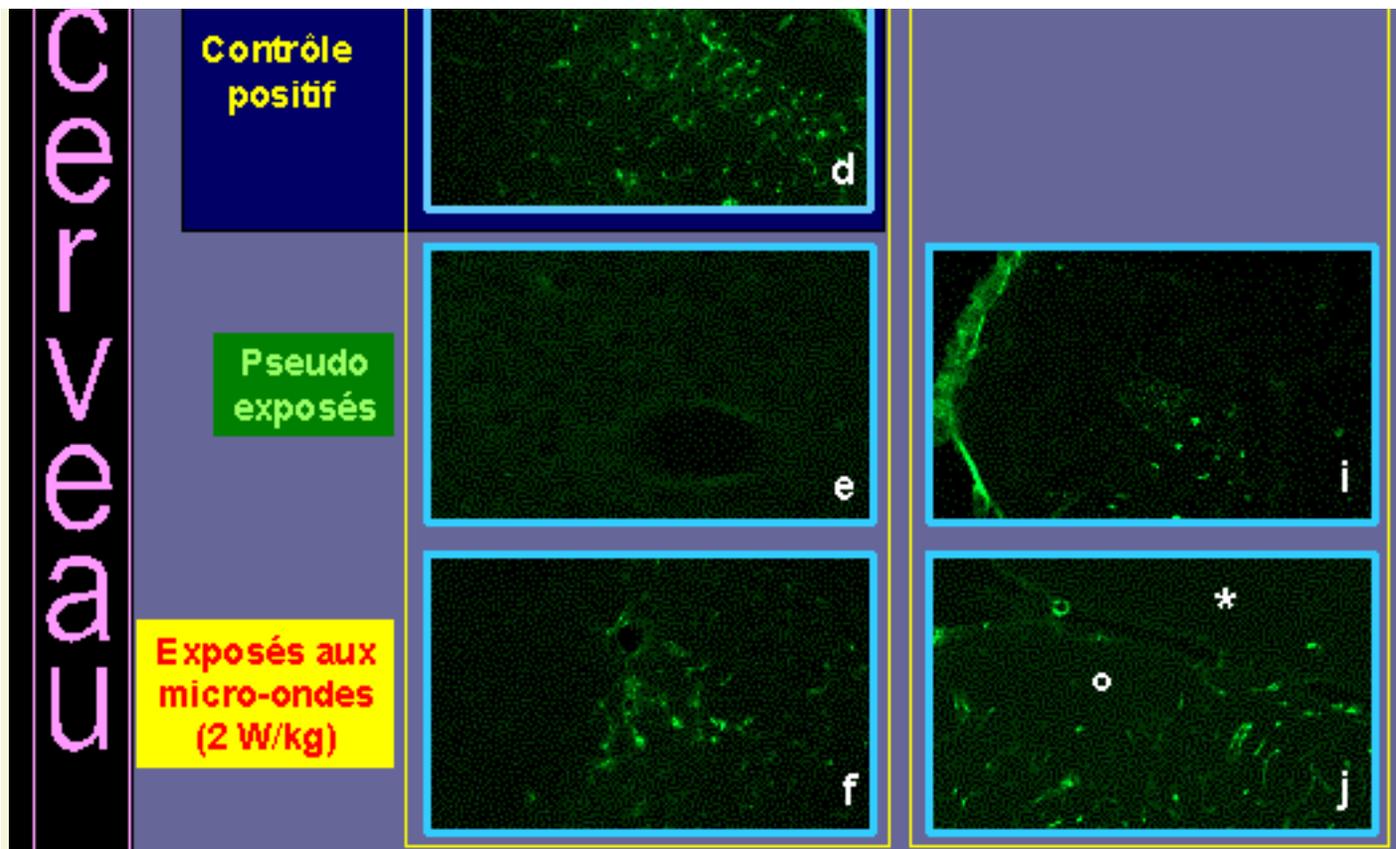
mais demeure importante dans la dure-mère.

Bien qu'une partie de ces résultats soient encore préliminaires quant à leur analyse, ils suggèrent dans leur ensemble que les champs électromagnétiques de type GSM 900 MHz pourraient agir sur l'endothélium vasculaire, pourvu ou non de « jonctions serrées » (BHE), et engendrer ainsi un processus inflammatoire localisé, en particulier dans la dure-mère. Cette action des ondes GSM sur la dure-mère pourrait être en relation avec le développement de crises de migraine chez des personnes prédisposées.

## Références

1. Salford et coll.; Microsc.Res. Tech, 1994, 27: 535-542.
2. Neubauer et coll.; Biomagnetics, 1990, 11: 261-268.
3. Fritze et coll.; Acta Neuropathol., 1997, 94: 465-470.
4. Tsurita et coll.; Bioelectromagnetics, 2000, 21: 364-371.





**Figure 1 : effets de l'exposition aux champs EM de type GSM 900 MHz sur l'extravasation de protéines plasmatiques dans la dure-mère et le cerveau.**

La BSA-FITC qui a envahi les tissus fluorescence en vert, principalement autour des veines et veinules de la dure-mère (flèches peu épaisses) et autour des micro-vaisseaux cérébraux. Les flèches pleines indiquent la position des artères majeures de la dure-mère. On remarque en (j) que l'extravasation se produit principalement dans l'hémisphère cérébral directement situé sous l'antenne (°) et non dans l'hémisphère controlatéral (\*).

## Les sous-projets

Page maintenue par [Isabelle Bloch](#)

[Isabelle.Bloch@enst.fr](mailto:Isabelle.Bloch@enst.fr)