

Champs magnétiques et santé : de l'épidémiologie à la chimie des cryptochromes

Magnetic fields and health : from epidemiology to cryptochrome chemistry

J. Vanderstraeten

Collaborateur scientifique, Centre de Recherche en Santé environnementale et Santé du Travail (CR4), Ecole de Santé publique, ULB

RESUME

Des effets biologiques des champs magnétiques (CM) statiques et des CM alternatifs de l'électricité (50 Hz) apparaissent possibles à partir d'intensités de l'ordre du millitesla. Pourtant, l'exposition prolongée aux CM 50 Hz est associée à un accroissement du risque de leucémie infantile pour moins d'un microtesla d'intensité moyenne. Et une telle association est suggérée chez l'adulte pour certaines hémopathies et la démence sénile. L'hypothèse des cryptochromes a été proposée pour expliquer l'association établie avec la leucémie infantile. Les cryptochromes assument en effet la régulation des biorhythmes circadiens (une perturbation de ceux-ci participe à la cancérogénèse) et ils pourraient être intrinsèquement sensibles aux CM dès quelques microteslas d'intensité. L'hypothèse des cryptochromes est actuellement supportée par diverses observations expérimentales. Et récemment, sa pertinence se voit renforcée par la perspective d'une possible photo-dépendance pour la fonction circadienne des Cry 2 de la rétine, à tout le moins chez les mammifères diurnes - la sensibilité magnétique des cryptochromes est en effet photo-dépendante. Une telle perspective implique cependant quelques changements majeurs de paradigme dans l'étude expérimentale des effets des CM 50 Hz telle qu'elle a été menée jusqu'à présent. Par ailleurs, l'hypothèse des cryptochromes peut en principe également s'appliquer aux CM statiques. Pour ceux-ci en effet, un mécanisme d'action est identifié, ce qui n'est pas le cas des CM 50 Hz à ce jour. Une hypothèse est proposée pour ces derniers, à savoir l'interaction par résonance avec la polarisation de spin d'un et/ou l'autre des radicaux de la paire de longue durée de vie (millisecondes) FAD[•]-Trp4[•].

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 79-89

ABSTRACT

Biological effects of static magnetic fields (MF) and time-varying MF of electricity (50/60 Hz) appear possible from intensities in the low millitesla range. However, prolonged exposure to 50/60 Hz MF is associated with an increased risk of childhood leukemia at less than one microtesla of time-averaged intensity. And such kind of association is suggested in adults for some blood cancers and senile dementia. The cryptochrome hypothesis has been proposed to explain the association established with childhood leukemia. Cryptochromes indeed assume the regulation of circadian biorhythms (a disruption of these lasts takes part to carcinogenesis) and they could be intrinsically sensitive to MF as from the low microtesla range. The cryptochrome hypothesis is now supported by diverse experimental observations. And recently, its relevance is further enhanced by the perspective of possible photo-dependence of the clock function of Cry 2 in retina, at least in diurnal mammals - the magnetic sensitivity of cryptochromes is indeed photo-dependent. Such a perspective however implies some major paradigm shifts in the experimental study of biological effects of 50/60 Hz MF as it has been conducted to date. On the other hand, the cryptochrome hypothesis can in principle also apply to static MF. For these, indeed, a mechanism of interaction with cryptochromes is identified, which is not the case of 50/60 Hz MF so far. A hypothesis is proposed here for these last, namely, resonance-based interaction with the spin polarization of one or both the radicals of the long-lived (milliseconds) pair FAD[•]-Trp4[•].

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 79-89

Key words : extremely low frequency, circadian biorhythms, retinal biorhythms

INTRODUCTION

Les champs magnétiques (CM) font partie de notre environnement, qu'il soit naturel (CM terrestre) ou artificiel (CM de l'électricité, etc.), en ce compris l'environnement médical (appareils d'IRM). Comme les ondes de nos GSM, les CM appartiennent au domaine non ionisant du spectre électromagnétique. Mais alors que les ondes de nos GSM n'ont, à ce jour, pas prouvé d'effet nocif aux intensités représentatives de l'exposition humaine, les CM de l'électricité apparaissent, quant à eux, capables de générer un risque sanitaire, à tout le moins sur base des données épidémiologiques. Jusqu'il y a peu, aucun mécanisme valide ne permettait d'expliquer un quelconque impact de ces CM sur la santé. De récentes données aux confins de l'éthologie, de la chronobiologie et de la chimie quantique, permettent cependant d'envisager un tel mécanisme. L'objet du présent article est de faire le point sur ce sujet sur base des données les plus récentes et les mieux validées, tout en apportant un éclairage nouveau sur ce débat et en proposant des pistes nouvelles pour la recherche en cette matière.

LES SOURCES D'EXPOSITION AUX CM

Un CM existe à proximité de toute source de courant électrique ou de toute entité ou objet avec " moment magnétique " propre (aimant permanent, planète Terre...). L'unité de CM la plus utilisée est celle de la densité de flux magnétique, à savoir le Tesla (T). On distingue d'une part, les CM invariables dans le temps ou statiques (CM terrestre, proximité de courants continus ou d'aimants) et d'autre part, les CM variables dans le temps ou alternatifs (proximité de courants alternatifs). Contrairement aux CM statiques, les CM alternatifs sont donc d'origine quasi exclusivement artificielle. Ils sont classés en fonction de leur fréquence. La plus représentée est celle de l'électricité, à savoir le 50 Hz (60 Hz en Amérique du Nord) et ses " harmoniques " ou multiples. Elle appartient au domaine des fréquences extrêmement basses (ELF pour *Extremely low frequency*, soit < 300 Hz), tout comme les 16,7 Hz du chemin de fer. Les fréquences dites intermédiaires (entre 1 kHz et 100 kHz environ) existent par exemple à proximité des écrans cathodiques, des portiques de détection antiviol et des plaques de cuisinière à induction. Alors qu'en ELF, les CM sont en quelque sorte un effet secondaire du passage du courant, ils constituent le mécanisme-même de fonctionnement des portiques et cuisinières à induction. Les fréquences supérieures à 100 kHz appartiennent au domaine des radiofréquences : conjointement avec le champ électrique, le CM y participe à la constitution de l'onde électromagnétique, support-même des techniques de radio- et télécommunications. A ces fréquences et au-delà, ce n'est plus le CM, mais bien le champ électrique qui est responsable des interactions avec les tissus vivants. Le tableau 1 mentionne les intensités typiques d'exposition aux CM les plus représentés dans l'environnement.

Tableau 1 : Intensités représentatives de l'exposition aux CM.

	CM statique	CM 50 Hz (électricité)
Exposition permanente	CM terrestre : ~ 50 μ T (25-65 μ T selon la latitude)	Bruit de fond indoor : 0,01 - 0,5 μ T ¹
Expositions transitoires	Intérieur de wagon (train, tram, métro...) : 10 - 100 μ T	Proximité d'appareils électriques en fonctionnement : 0,1 - 10 μ T
	Examen IRM : 1,5 - 3 T	

¹ L'intensité de 0,5 μ T atteinte par ex. endéans 6 m (3 m) d'un transformateur haute (basse) tension, ou endéans 30 m (5 m) d'une ligne aérienne (enterrée) de 150 kV¹. Environ 2 % de la population serait exposée à \geq 0,4 μ T².

Un CM statique omniprésent est le CM terrestre (~ 50 μ T sous nos latitudes). Celui des appareils d'IRM atteint 1,5 à 3 T. Les CM alternatifs les plus présents sont ceux de l'électricité (50 Hz), avec une intensité d'exposition comprise entre 0,01 et 0,5 μ T (~ 2 % de la population serait exposée à 0,4 μ T en moyenne).

LES MECANISMES D'ACTION DES CM

Les CM peuvent agir sur la matière en général, et les tissus vivants en particulier, par différents mécanismes bien identifiés et quantifiables (tableau 2), tant sur base des lois de la biophysique, que sur base des données issues de l'expérimentation humaine et animale^{3,4}. Etant donné l'absence présumée de particules ferri- ou ferromagnétiques dans l'organisme humain (à l'exception non significative de la ferritine), on considère qu'il n'existe pas d'interactions dipolaires significatives chez l'Homme. Ceci n'est par contre pas le cas de certains animaux chez qui de telles particules sont supposées être à la base de la magnétoréception (perception de l'orientation du CM terrestre)⁵. Jusqu'à une certaine fréquence, les CM alternatifs partagent les mêmes mécanismes que les CM statiques, mais avec des conséquences différentes du fait, précisément, de leur caractère alternant dans le temps⁶. La fréquence de ces CM alternatifs, quant à elle, pourrait constituer un paramètre pertinent si elle était en correspondance (en résonance) avec l'une ou l'autre des fréquences propres du vivant. Mais, jusqu'à preuve du contraire, ceci n'est pas le cas aux fréquences considérées ici (< 100 kHz)⁷. Une remarque s'impose ici d'emblée : les intensités typiques d'exposition aux CM de l'électricité (50/60 Hz) (tableau 1) sont très inférieures (de 3 à 5 ordres de grandeur au moins) à celles qui sont connues pour générer des effets biologiques (tableau 2). Ceci n'est par contre pas le cas, par exemple, des CM statiques à proximité immédiate des appareils d'IRM⁸.

Des effets biologiques apparaissent possibles, pour les CM statiques à partir d'intensités inférieures à celles qui existent à proximité des appareils d'IRM, et pour les CM

Tableau 2 : Mécanismes d'interaction des CM avec la matière.

Type d'interaction	Mécanisme élémentaire	Conséquence	Effets possibles sur l'organisme	Intensité seuil
Interactions dipolaires (CM statiques)	Alignement et précession des spins électroniques	Modification de la capacité de recombinaison de radicaux libres	Non connus	1 - 10 mT
		Magnétisation induite (matériau ferri- ou ferromagnétique)	Sans objet	
	Couple exercé sur tout moment magnétique (matériau aimanté) (effet magnéto-mécanique)	Alignement avec le CM		
		Mouvement de translation ⁱ (Gradient uniquement)		
Interactions électro-magnétiques	<i>CM statiques</i> : Force (de Lorentz) exercée sur toute charge électrique en mouvement (effet électro-dynamique)	Déviations de trajectoire	Freinage de flux ⁱⁱ	~ 1 T
		Champ électrique induit (effet Hall)	Stimulation neuronale ⁱⁱⁱ	~ 2 T
	<i>CM alternatifs</i> : Induction électromagnétique (loi de Faraday)	Champ électrique et courant induits	Stimulation neuronale ⁱⁱⁱ	~ 1 mT (50 Hz) ~ 10 µT (5 kHz)

Légende : Mécanismes d'interaction des CM statiques et alternatifs avec la matière et effets possibles sur l'organisme humain.

ⁱ Un gradient de CM (tel que dans un appareil d'IRM) exerce également une force de translation, mais très légère, sur la matière para- ou diamagnétique (telle que la matière vivante en général).

ⁱⁱ Un déplacement rapide dans un CM statique intense (proximité d'un appareil d'IRM) peut causer des sensations de nausée et vertige consécutives au freinage du flux endolymphatique.

ⁱⁱⁱ Les mêmes circonstances peuvent être à la base de l'apparition de phosphènes. Ces derniers, de même que d'autres phénomènes neurophysiologiques, peuvent aussi être causés par les CM alternatifs, et ce, pour un seuil d'intensité variant en fonction inverse de la fréquence^{3,4}.

alternatifs de l'électricité (50Hz) à partir d'intensités très supérieures (3 à 5 ordres de grandeur) aux intensités habituelles de l'exposition à ces CM.

LES INATTENDUS DE L'EPIDEMIOLOGIE

A côté des effets quantifiables des CM, il existe des données épidémiologiques relatives aux CM ELF, en particulier ceux de l'électricité (50/60 Hz). Dans une publication princeps de 1979, Wertheimer et Leeper⁹ rapportent un risque accru de leucémie chez les enfants les plus exposés aux courants électriques. En l'absence de facteurs confondants et de biais méthodologiques, une telle association pourrait aussi être due au champ électrique également généré par ces courants électriques. Cependant, la plupart des études ultérieures sur le sujet utiliseront le calcul ou la mesure des CM et obtiendront des conclusions convergentes, prouvant ainsi l'implication de ces CM. A la suite de Wertheimer et Leeper⁹, plusieurs études épidémiologiques ont étudié l'incidence de la maladie cancéreuse, mais aussi des maladies neuro-dégénératives et cardiovasculaires, en rapport avec l'exposition prolongée aux CM ELF, qu'il s'agisse de ceux émis par des lignes de haute, moyenne ou basse tension, par des cabines ou postes de transformation proches, ou par l'installation ou l'appareillage électrique dans l'environnement intérieur (résidentiel ou industriel).

Epidémiologie chez l'adulte

Chez l'adulte, des incertitudes existent en ce qui concerne les maladies neurodégénératives : possibilité non exclue d'augmentation du risque de démence (en

ce compris Alzheimer) pour une exposition prolongée correspondant à environ $\geq 0,5 \mu\text{T}$ d'intensité moyenne, qu'elle soit résidentielle (endéans 50 m de distance d'une ligne à haute tension)^{10,11} ou occupationnelle^{12,13}; possibilité d'accroissement du risque de sclérose latérale amyotrophique pour une exposition occupationnelle prolongée (hazard ratio de 1,5 pour $\geq 0,2 \mu\text{T}$ environ d'intensité moyenne)¹⁴. Pour la maladie cancéreuse, aucune indication n'existe d'augmentation du risque des tumeurs solides. Quant aux hémopathies, deux larges études de cohorte de travailleurs suggèrent une association avec les CM ELF. Ainsi, le suivi de plus de 20.000 employés du rail suisse (fréquence de 16,7 Hz) durant 30 ans rapporte un risque accru de leucémie myéloïde (x 4,7) et de maladie de Hodgkin (x 3,3) chez les conducteurs de train (21 μT d'exposition moyenne) comparativement aux chefs de gare (1 μT d'exposition moyenne)¹⁵. Et plus récemment, contrastant avec les résultats négatifs d'une large étude-cas témoins sur le sujet¹⁶, le suivi de plus de 120.000 travailleurs néerlandais durant 17 ans rapporte un risque accru de leucémie myéloïde aiguë et de lymphome folliculaire chez les travailleurs les plus exposés aux CM 50 Hz¹⁷.

Epidémiologie chez l'enfant

Chez l'enfant, seul le cancer a été étudié à ce jour, et plus précisément les deux formes les plus fréquentes de cancer pédiatrique, à savoir la leucémie aiguë (75 % sont des formes lymphoïdes ou LLA) et le cancer du cerveau. A noter que ce dernier est en réalité constitué d'un ensemble assez hétérogène de cancers différents. Aucune association n'a été observée entre

l'exposition aux CM ELF et le cancer du cerveau¹⁸. Par contre, dès 2000, une association a été établie entre une exposition résidentielle à ces CM et le risque de développer une leucémie infantile, sur base de plusieurs études cas-témoins¹⁸. Une relation dose-réponse a pu être mise en évidence, avec un odds ratio (équivalent au risque relatif dans le cas présent) de 1,5 entre 0,3 et 0,4 μ T, et de 2 pour $\geq 0,4 \mu$ T d'intensité¹⁹. Egalement, tout facteur confondant et biais méthodologique paraissent avoir pu être écartés^{2,18}, qu'il s'agisse notamment de biais de sélection de la population témoin, ou de biais de classification du niveau d'exposition¹⁸. En termes de risque absolu, tenant compte de l'incidence de la leucémie infantile²⁰ et de la proportion d'enfants exposés, on peut évaluer qu'en Europe, l'exposition aux CM 50 Hz serait responsable, respectivement, d'environ un cas et demi ou trois cas de leucémie infantile par an et par 10 millions d'habitants selon que l'on considère 0,4 μ T ou 0,3 μ T comme valeur seuil².

En 2002, sur base des deux analyses groupées des études cas-témoin alors disponibles sur cette association, l'IARC (*International Agency for the Research against Cancer*) a classé les CM ELF parmi les agents cancérigènes " possibles " (catégorie IIb)²¹. Depuis la publication de l'avis de l'IARC, malgré l'une ou l'autre voix discordante²², de nouvelles études cas-témoins (plus de 20 ont été publiées à ce jour) sont venues confirmer l'association entre CM ELF et leucémie infantile¹⁹. Par ailleurs, venant supporter ce constat, une récente étude nationale française rapporte une relation inverse entre la prévalence de la leucémie infantile et la distance de la résidence à une ligne à haute tension²³. Enfin, les premières études d'un modèle animal de LLA infantile (celui-ci n'existait pas en 2002) rapportent déjà certains éléments contributifs².

Une association est établie entre une exposition prolongée aux CM de l'électricité (50 Hz) et un doublement du risque de leucémie infantile pour $\geq 0,4$ microtesla d'intensité moyennée dans le temps, soit bien en deçà des intensités pour lesquelles des effets biologiques paraissent possibles. Et un tel type d'association est suggéré chez l'adulte pour certaines hémopathies et la démence sénile.

L'HYPOTHESE DES CRYPTOCHROMES

Plusieurs types de mécanisme ont été suggérés pour une interaction des CM ELF aux faibles intensités concernées ici ($< 1 \mu$ T). Mais aucun n'a pu faire la preuve de sa validité à ce jour^{7,24}. Un mécanisme particulier a pourtant été proposé dès 2007 par l'OMS²⁵ et a été remis en avant depuis lors par les communautés scientifiques qui font autorité tant dans l'étude des effets biologiques des CM ELF²⁶, que dans l'étude du mécanisme supposé²⁷. Il s'agit de la réaction avec intermédiaires radicaux libres (RL) hébergée par les cryptochromes (Cry), protéines ubiquitaires dans le règne animal où elles assument la régulation des biorythmes circadiens.

Deux arguments théoriques ont incité à envisager leur implication dans la relation entre CM ELF et leucémie infantile. D'une part, cette réaction au sein des Cry constitue le seul processus biologique connu pour être sensible aux CM de l'ordre du microtesla²⁷. D'autre part, une relation est actuellement bien établie entre la perturbation des biorythmes (que les Cry régulent) et la prévalence de plusieurs types de cancers^{26,28}, et tout semble indiquer que cela concerne également la LLA infantile²⁸. En effet, sous l'action coordinatrice de l'horloge biologique centrale (le noyau suprachiasmatique ou SCN), chacune des horloges moléculaires cellulaires contrôle à son tour et à son niveau les différents processus et fonctions, dont en particulier ceux qui sont responsables, le cas échéant, de la transformation et de la croissance cancéreuse. Cet impact est illustré par l'effet stimulant de la perturbation des rythmes circadiens sur la promotion et le développement de divers cancers parmi les plus fréquents²⁸.

Certains résultats du récent projet multicentrique européen ARIMMORA² supportent l'hypothèse de l'implication de ces Cry. Et plusieurs (six) études différentes ont rapporté une diminution des taux de mélatonine, principal marqueur hormonal des biorythmes circadiens, chez des rats exposés aux CM ELF (entre 1,4 μ T et 100 μ T) durant un mois et plus²⁸. Enfin, une perturbation des biorythmes a été observée chez la mouche *Drosophila* exposée aux CM ELF (3 à 50 Hz, 90 μ T), mais uniquement chez celle exprimant les Cry (natifs ou humains)²⁹.

Les Cry sont des flavoprotéines dont le cofacteur FAD en fait un photo-pigment sensible surtout à la lumière bleue (du violet au vert selon l'état redox). Leur structure a été hautement conservée depuis la bactérie jusqu'à l'Homme. Ceux de la plupart des insectes sont de type I, et ceux des vertébrés sont de type II et de sous-type 1 et 2. Tant chez les plantes que chez les animaux, ces Cry assurent la régulation des biorythmes cellulaires circadiens, de façon photo-dépendante chez les plantes et pour les Cry I, et indépendamment de la lumière pour les Cry II (figure 1)³¹. Cette dernière caractéristique paraît être une adaptation nécessaire au fait que la plupart des tissus des vertébrés ne sont pas pénétrés par la lumière³¹. Enfin, fait notoire ici, dans la rétine de certains animaux (insectes, oiseaux,...), les Cry assument vraisemblablement la fonction photo-dépendante de magnétoréception (sensibilité au CM terrestre à des fins d'orientation)³¹.

Lorsque l'hypothèse de l'implication des RL (hébergés par les Cry) a été proposée pour la première fois²⁵, on pensait que les Cry des mammifères participaient à la phototransmission entre la rétine et le SCN (la fonction de celle-ci est d'assurer la synchronisation des rythmes centraux avec les cycles jour/nuit). Depuis, on sait que seule la mélanopsine assume cette phototransmission particulière³². Ainsi, alors que les Cry de la rétine humaine sont bel et bien réceptifs à la lumière, ils n'y agiraient pas en tant que photorécepteurs. Ce paradoxe a été souligné par les

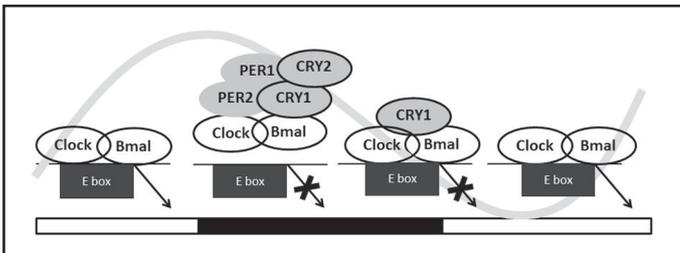


Figure 1 : La régulation des biorythmes circadiens dans les cellules de mammifères est le résultat d'une boucle de feedback basée sur la transcription des *clock* protéines, dont *Cry* (cryptochrome) et *Per* (period), par la région *E-box* de l'ADN sous l'influence des facteurs de transcription *CLOCK* et *BMAL1* (seule une partie de la machinerie moléculaire circadienne est représentée ici). L'accumulation de *Per* et *Cry* sous l'action de ces facteurs entraîne finalement leur liaison à ces facteurs, avec inhibition consécutive de leur transcription. Dans une cellule autonome, l'oscillation circadienne consécutive de l'expression génique de *Cry* et *Per* (sinusoïde en arrière-plan) témoigne des rythmes endogènes. *In vivo*, cette oscillation est synchronisée dans toutes les cellules de l'organisme avec les phases claire/obscur (lignes claires et noire sous le schéma) sous l'action coordinatrice de l'horloge biologique centrale (adapté d'après³⁰).

auteurs d'une revue publiée en 2011 sur le sujet³¹, ceux-ci suggérant alors qu'une fonction photo-dépendante, encore inconnue, devrait probablement exister pour ces *Cry* rétiniens. En l'absence d'une telle fonction, une objection existe donc à l'encontre de l'hypothèse des *Cry* puisque celle-ci lie une propriété photo-dépendante, à savoir la magnétosensibilité, à une fonction réputée indépendante de la lumière (même dans la rétine), à savoir la régulation des biorythmes. Par ailleurs, une autre objection est qu'il n'y a, à ce jour, pas de mécanisme validé pour une interaction entre CM ELF, et 50/60 Hz en particulier, et les *Cry*. Cependant, depuis 2011, année qui a aussi vu la relance de l'intérêt pour ces *Cry*^{2,26}, de nouveaux éléments sont apparus, qui pourraient bien contribuer à lever ces obstacles.

Cry et biorythmes rétiniens

Récemment, les biorythmes de la rétine elle-même ont révélé leur importance et leur complexité. Ainsi ces rythmes influencent-ils ceux du SCN (l'horloge centrale), tant d'une façon dépendante à la lumière (ils modulent la sensibilité de la mélanopsine) que d'une façon indépendante de celle-ci. Et, en début de vie, ils interviennent dans le processus de maturation des biorythmes centraux³². En 2014, une étude a pu confirmer ce qui était pressenti jusque-là³², à savoir que ces biorythmes rétiniens sont synchronisés avec les cycles jour/nuit d'une façon propre et indépendante³³. Les candidats photorécepteurs proposés alors pour cette fonction sont les suivants : soit une opsine orpheline (neuropsine, encéphalopsine), soit les *Cry*³³. Un an plus tard, les auteurs de cette même étude rapportent chez la souris des résultats supportant l'implication de la neuropsine³⁴. Au passage cependant, ils notent, d'une part, que la sensibilité maximale de ce pigment se situe dans les UVA, que la cornée et le cristallin des mammifères diurnes ne transmettent cependant pas, et d'autre part,

qu'il n'est exprimé que dans un sous-ensemble des cellules ganglionnaires de la rétine³⁴. A l'inverse, les *Cry* sont quant à eux sensibles à la lumière visible et ils sont exprimés dans la totalité des cellules rythmiques de la rétine (dont les cellules ganglionnaires ne constituent qu'une partie)³². De façon plus générale par ailleurs, la lumière UV apparaît capable d'entraîner les biorythmes circadiens chez les rongeurs nocturnes, mais pas chez les diurnes³⁵.

Deux observations chez l'Homme supportent également l'hypothèse de l'implication des *Cry*, et plus précisément *hsCry 2* (*hs* pour *homo sapiens*), dans une fonction de photoréception rétinienne. D'une part, contrairement à *hsCry 1* qui est essentiellement présent dans le noyau cellulaire, *hsCry 2* a été observé, en abondance, dans le cytoplasme des cellules rétiniennes³⁶. D'autre part, contrairement à la majorité des autres tissus étudiés où les *Cry 1* sont généralement prépondérants en nombre, *hsCry 2* apparaît nettement prépondérant dans la rétine, y représentant 90 % des *Cry*³⁶. Il est donc possible que les *Cry* rétiniens, et plus précisément les *Cry 2*, assument bien une fonction circadienne dépendante de la lumière (à tout le moins chez les mammifères diurnes) ce que requiert précisément l'hypothèse des *Cry*. Notons encore en faveur d'un rôle pour *Cry 2*, deux observations faites chez la *Drosophile* transgénique : d'une part, la restauration de la magnétoréception par *hsCry 2*³⁷; d'autre part, l'observation d'un effet perturbateur des biorythmes par les CM ELF chez les mouches exprimant *hsCry 2*, mais pas chez celle exprimant *hsCry 1*²⁹.

Magnétosensibilité des Cry

Depuis la fin des années 60, on connaît l'impact d'un CM statique sur la cinétique de certaines réactions chimiques avec intermédiaires RL dits en " corrélation de spin " (les spins de chacun des deux électrons libres sont mutuellement orientés d'une certaine manière) et dont l'issue dépend de l'état de spin (spins antiparallèles, donc à l'état singulet ou S, ou parallèles, donc à l'état triplet ou T) des électrons libres de chacun

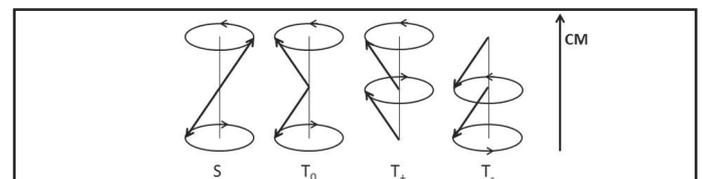


Figure 2 : Représentation vectorielle des quatre états de spin des électrons (e^-) libres d'une paire de RL dans un CM externe. Au spin (moment cinétique intrinsèque) de toute particule chargée - e^- en est une - est associé un moment magnétique, colinéaire au spin. Par conséquent, le spin s'oriente dans le CM et précesse autour de celui-ci. Dans une paire de RL, les spins des deux e^- libres peuvent être à l'état S ou à l'état T. Une inter-conversion S- T_0 survient lorsque la fréquence de précession des deux e^- n'est pas identique (lorsque chaque e^- est soumis à un CM total différent, de par la présence de noyaux magnétiques proches). Les états T_1 et T_2 apparaissent lorsque, de plus, les axes de précession ne coïncident pas (le CM résultant à l'endroit de l' e^- est en réalité la somme vectorielle du CM externe et des divers moments magnétiques en présence) (adapté d'après³⁹).

des radicaux (figure 2). Un tel impact était en effet bien identifié pour des intensités de CM > 1 mT (tableau 2), c'est-à-dire supérieures à celle de l'interaction hyperfine (HFI, équivalant à un CM local) qui existe entre le ou les noyaux magnétiques (H, N,...) voisins et l'électron libre considéré. Fin des années 70, il a été suggéré, puis confirmé, que dans certaines conditions particulières, un tel effet existe également pour des CM d'intensité bien inférieure à celle de l'HFI, dont en particulier celles typiques du CM terrestre (25 à 65 μ T selon la latitude)³⁸. Ces conditions sont rencontrées lorsque la durée de vie de l'état de corrélation de spin est particulièrement longue ($\geq 1 \mu$ s). Les mécanismes de cet effet sont repris au tableau 3. Durant les années 90, les Cry sont découverts, et on met rapidement en évidence leur fonction circadienne mais aussi deux de leurs caractéristiques particulières : d'une part, la création en leur sein d'intermédiaires RL spin-corrélés sous exposition à la lumière (ce phénomène existe aussi dans la photosynthèse) et, d'autre part, la sensibilité de ceux-ci aux CM⁴⁰. En 2000, Ritz *et al.*⁴⁰ proposent que les Cry rétinien constituent le mécanisme du sens de compas magnétique (sensibilité à l'orientation du CM terrestre) que l'on connaît chez les oiseaux migrateurs depuis les années 60 déjà⁵. Depuis lors, de nombreuses publications, souvent en collaboration entre experts de diverses disciplines (éthologistes, biologistes, biochimistes, chimistes quantiques et physiciens), sont venues confirmer la proposition de Ritz *et al.*⁴⁰ sur base d'un faisceau d'arguments convergents et de nature diverse (théoriques, expérimentaux et observationnels)⁴¹. A noter qu'un sens de compas magnétique est maintenant décrit chez une variété de plus en plus large d'animaux autres que les oiseaux (insectes, poissons, amphibiens, reptiles et mammifères divers)⁵.

La sensibilité magnétique des Cry constitue un exemple assez inédit d'interaction d'un agent externe avec la biochimie pour un niveau d'énergie très inférieur (de 6 ordres de grandeur !) à celui du bruit thermique à température corporelle, celle-ci étant rendue possible par un mécanisme quantique⁴². Bien que la finalité de la magnétoréception basée sur les Cry soit la sensibilité à l'orientation du CM, son mécanisme repose sur la sensibilité de ces Cry à l'intensité du CM (la perception de l'orientation est obtenue grâce à l'anisotropie de cette sensibilité couplée à la répartition et la fixation des Cry au sein de la rétine hémisphérique⁴⁰). Cette sensibilité à l'intensité paraît très fine puisqu'il a été rapporté que des oiseaux sont capables de s'orienter dans un CM statique de seulement 4 μ T d'intensité⁴³. Egalement, elle semble inscrite dans la structure-même des Cry puisqu'elle existe, y compris en dehors de toute fonction connue de magnétoréception comme en témoignent les observations suivantes : sensibilité fine à l'intensité du CM, de la photo-réduction des Cry de la plante *Arabidopsis Thaliana*²⁷ ; restauration par les Cry humains (*hsCry 2*) de la magnétoréception photo-dépendante chez la *Drosophile* transgénique³⁷.

L'état redox d'une molécule de Cry (figure 3) détermine sa configuration et donc ses facultés

Tableau 3 : Mécanisme d'action d'un CM statique faible (intensité < HFI) sur la paire d'électrons (e-) libres d'une paire de RL et, consécutivement, sur le devenir de ces RL au sein des Cry^{38,42}.

- I. Effet d'un CM statique faible (< 1 mT) sur une paire de RL en corrélation de spin**
 1. Si les noyaux proches génèrent une interaction hyperfine (HFI) différente à l'endroit de chacun des deux e- libres
 - Interconversion S - T₀ - T₊ - T₋ (voir texte)
 2. Le CM révèle les niveaux énergétiques propres à ces quatre états (effet Zeeman), les états T₊ et T₋ restant énergétiquement accessiblesⁱ
 - ↗ proportion états T (50 → 75%)
- II. Particularités de la paire de RL [FAD[•]-Z[•]] (FAD = cofacteur des cryptochromes)**
 1. Les HFI de chaque radical sont différentes → une interconversion S - T peut survenir
 2. La distance entre les deux radicaux (15 à 20 Å) n'est ni trop grande (α), ni trop petite (β)
 - (α) La corrélation de spin est effective
 - (β) L'interaction entre un e- et l'e-/le radical apparié est faible et très inférieure à l'HFI → Une interconversion S - T cohérente est possible
 3. La durée de vieⁱⁱ de l'état spin-corrélé est suffisamment longue (> 1 μ s)
 - Le CM terrestre " a le temps " de créer l'interconversion S - Tⁱⁱⁱ
 4. L'issue de la réaction avec intermédiaire [FAD[•]-Z[•]] dépend de l'état de spin de cette paire de radicauxⁱⁱⁱⁱ
 - Un CM faible peut affecter cette issue

ⁱ Au contraire d'un CM intense (> HFI)

ⁱⁱ Cette durée dépend de la distance inter-radicalaire (voir point 2)

ⁱⁱⁱ $1/\nu_L$ dans le CM terrestre est en effet < 1 μ s (la fréquence de précession de Larmor, $\nu_L = 28 \text{ GHz} / T$ pour l'e-)

ⁱⁱⁱⁱ Un CM faible diminue le ratio S/T et donc, diminue la probabilité de réversibilité de la réaction (les RL ne peuvent en effet se recombiner qu'à l'état S)

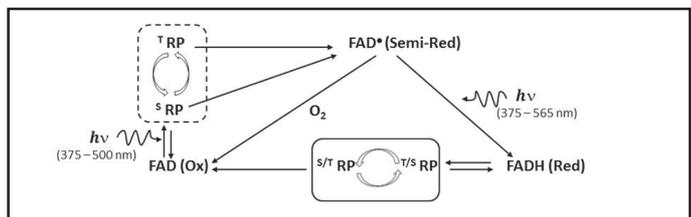


Figure 3 : Cycle Redox du cofacteur FAD des molécules de Cry. Les étapes avec intermédiaires RL appariés magnétosensibles sont en encadré (état de spin en indice). Sous l'action de la lumière (violet - bleu), une première étape de réduction (magnétosensible, mais probablement chez les plantes seulement) transforme FAD en une forme radicalaire semi-réduite. Cette forme peut être directement réoxydée, mais en présence de lumière (violet - vert), elle est totalement réduite (FADH), puis ré-oxydée ensuite via une autre étape magnétosensible. L'impact précis d'une intensité donnée de CM sur la balance redox des Cry n'est pas prédictible car il dépend de multiples paramètres indéterminés à ce jour (état de spin initial de la RP de la phase de reoxydation, constantes de réaction, etc.), et du turn-over cellulaire des molécules de Cry (adapté d'après^{27,45}).

d'interaction avec l'environnement moléculaire⁴⁴. Chez les oiseaux, de toutes récentes observations expérimentales⁴⁵ ont confirmé que c'est la réoxydation qui constitue l'étape-clef de la magnétoréception, expliquant par là-même la faculté des oiseaux à migrer de jour comme de nuit. Et selon de récents développements biochimiques, il se pourrait bien que seule cette étape de réoxydation soit en réalité

magnétosensible chez les animaux^{46,47}.

Cry et CM alternatifs

Dans le CM terrestre, un électron libre précesse à la fréquence imposée par celui-ci. Pour une intensité de 50 μT , cette fréquence, dite de Larmor, est de 1,4 MHz environ (tableau 3). Au sein de la paire de RL des Cry, l'électron ne précesse pas exactement autour du CM terrestre, mais plutôt autour d'une somme vectorielle de CM multiples dus à la présence des multiples noyaux magnétiques à proximité qui, chacun, précessent à leur tour et à une fréquence propre autour des différents CM en présence (figure 2). Il en résulte que les fréquences électroniques sont en réalité multiples et se répartissent entre quelques hertz et quelques mégahertz⁴⁸. Ainsi, des CM alternatifs ont prouvé leur capacité à interférer (par phénomène de résonance) avec la magnétoréception aviaire, tant aux fréquences proches de Larmor (à moins de 100 nT d'intensité)⁴⁸, que dans le cas d'une " large bande " de fréquences (entre 2 kHz et 5 MHz environ) et pour seulement 1 nT d'intensité environ à chacune des fréquences individuelles⁴⁹. Un CM alternatif ne pourra cependant affecter les Cry que pour autant que sa période n'excède pas la durée de vie de l'état de corrélation de spin de la paire de RL (tableau 2). Celle-ci étant probablement proche de 10 μs , un CM ne pourra donc en principe interférer qu'au-delà d'une fréquence de 100 kHz environ⁴².

L'hypothèse des Cry serait donc ici à nouveau compromise, puisque la période d'un CM alternant à la fréquence de 50 Hz est de 20 ms. Incidemment, aucun effet des CM 50 Hz n'a pu être observé sur la magnétoréception aviaire dans une récente étude pour 0,4 μT d'intensité⁵⁰, au contraire d'une observation qui a, elle, rapporté un impact de ces CM sur la magnétoréception chez les ruminants, mais pour une intensité $> 1 \mu\text{T}$ (à ce jour, le mécanisme exact de la magnétoréception n'est cependant pas connu chez ces animaux)⁵¹. Comme on va le voir ci-après, une absence d'impact des CM ELF sur la magnétoréception n'exclut cependant pas la possibilité que ceux-ci affectent néanmoins le cycle redox des Cry, donc, potentiellement, leur fonction circadienne.

Les Cry, régulateurs universels des biorhythmes circadiens, pourraient être intrinsèquement sensibles aux CM dès quelques microteslas d'intensité. Diverses observations expérimentales supportent l'hypothèse de leur implication dans l'association entre CM 50 Hz et leucémie infantile, mais un mécanisme précis d'action des CM 50 Hz sur ces Cry n'a pas pu être identifié à ce jour.

L'HYPOTHESE DES CRY REFORMULEE

Les données les plus récentes permettent de reformuler l'hypothèse des Cry en convergence avec les données de l'épidémiologie, et de considérer une nouvelle hypothèse pour l'interaction des CM 50 Hz avec les Cry. Et les connaissances actuelles sur la

chimie des Cry incitent à étendre l'hypothèse à d'autres CM que les seuls CM 50 Hz.

L'impact d'un CM sur le cycle redox de Cry 2

La balance redox d'une molécule de Cry exposée à la lumière présente un profil circadien, à savoir une accumulation relative de sa forme réduite durant la journée, et un retour à la forme majoritairement oxydée durant la nuit⁴⁵. Au cas où la fonction circadienne du Cry dépend de ce profil circadien, on peut alors supposer que tout facteur qui perturbe ce profil (tel un CM artificiel) puisse, par conséquent, perturber cette fonction⁵². Tel pourrait donc être le cas de *hsCry 2* si, comme tous les autres Cry, il ne peut se lier à Cry 1 et Per 2 (figure 1) qu'à l'état oxydé (donc essentiellement durant la nuit)³¹. A noter qu'un impact même faible sur une molécule donnée au sein de la rétine peut porter à conséquence si cet impact est cumulé sur la population entière des Cry rétiniens (phénomène de sommation spatiale)⁵³. Considérant encore ce profil circadien de la balance redox, on peut supposer qu'une exposition aux CM aura un impact différent selon qu'elle existe durant la phase claire ou la phase obscure uniquement, ou durant les deux (24h/24). A cet égard, rappelons que les associations rapportées à ce jour entre CM ELF et risque sanitaire chez l'enfant et chez l'adulte concernent, respectivement, l'exposition résidentielle, donc surtout nocturne^{2,28}, et occupationnelle, donc essentiellement diurne.

Une hypothèse de mécanisme d'action des CM ELF

Les Cry de la plante *Arabidopsis Thaliana* (*AtCry*) sont actuellement le modèle le plus utilisé pour l'étude théorique et expérimentale *in vitro* de la magnétosensibilité des Cry²⁷. Tout récemment, une analyse moléculaire rapporte qu'au sein des Cry animaux (Cry I et II), un résidu tryptophane (Trp) supplémentaire existe à la triade de Trp connue chez *AtCry*, où celle-ci est responsable de la magnétosensibilité à l'étape de la photo-réduction (figure 3)^{46,47}. En raison de la distance inter-radicalaire, la demi-vie de la paire $\text{FAD}^\bullet\text{-Trp4}^\bullet$ (générée d'emblée à partir de $\text{FAD}^\bullet\text{-Trp3}^\bullet$ chez Cry I et II) serait comprise entre 40 ms et 200 ms, selon les mesures effectuées sur la 6-4 photolyase, un analogue des Cry I et II⁴⁶. Une telle durée exclut toute possibilité de sensibilité aux CM statiques de faible intensité (dont le CM terrestre) pour cette paire de radicaux. En effet, la corrélation de spin requise à cette sensibilité ne persiste jamais au-delà de quelques microsecondes (tableau 2)⁴².

Lors de leur rencontre au hasard de la diffusion des radicaux, les deux électrons libres de la paire $\text{FAD}^\bullet\text{-Trp4}^\bullet$ seront à l'un quelconque des quatre états de spin (figure 2), avec une probabilité équivalente pour chacun de ceux-ci. La recombinaison de $\text{FAD}^\bullet\text{-Trp4}^\bullet$ (restitution de l'électron libre au donneur) ne peut se faire qu'à l'état S, donc avec une probabilité de 25 %. Or cet état S requiert que la polarisation des spins des deux radicaux (leur orientation par rapport au CM) soit opposée au moment de leur rencontre (comme

l'état T_0 , mais contrairement aux états T_+ ou T_-). Une polarisation donnée de spin (orientation parallèle ou antiparallèle au CM) correspond à un état énergétique donné, et la différence entre les deux est proportionnelle à l'intensité du CM. C'est ce qu'on appelle l'effet Zeeman. Un CM alternatif dont la fréquence correspond à l'une quelconque des transitions énergétiques dans le CM statique est susceptible, par phénomène de résonance, de causer cette transition, donc, d'inverser la polarisation de spin⁵⁴. Le résultat en est une modification de la probabilité des états de spin respectifs lors de la rencontre des deux radicaux, donc une modification de leur sort (recombinaison à l'état S, ou séparation à l'un des trois états T), et donc, une modification de la balance redox des Cry. Un tel type d'effet ne peut exister qu'au cas où la période du CM est inférieure, tant à la durée de vie de la paire de RL, qu'au temps de relaxation du spin de la particule considérée. A la fréquence de 50 Hz, la période est de 20 ms (6,7 ms pour la troisième harmonique, soit la plus représentée) et est donc inférieure à la durée de vie mesurée pour la paire FAD[•]-Trp4[•], mais très supérieure au temps de relaxation du spin électronique (< 10 μ s). Par contre, elle est inférieure à celui du spin d'un noyau (sec)⁵⁵. Les CM ELF pourraient donc influencer la polarisation du spin électronique dans la mesure où la transition énergétique nucléaire qu'ils pourraient donc causer, peut elle-même causer une transition électronique significative. Un tel mécanisme a précisément été récemment proposé par Barnes & Greenebaum pour l'interaction des CM alternatifs avec certaines paires de RL⁵⁵. Comme le notent ces auteurs, les couplages entre noyaux donnent par exemple lieu à des fréquences de transition de l'ordre de 10 Hz⁵⁵. Egalement, la fréquence de Larmor du noyau ¹⁴N dans 50 μ T est d'environ 150 Hz, soit l'harmonique la plus représentée des CM 50 Hz de l'électricité²⁴. Le cas échéant, le mécanisme proposé par ces auteurs peut donc s'appliquer au cas de la paire FAD[•]-Trp4[•] des Cry.

Bien que le mécanisme décrit ici ne concerne pas l'étape magnétosensible elle-même, il interfère bien avec le cycle redox des Cry et donc, potentiellement, avec la fonction circadienne du candidat photorécepteur *hsCry 2*. A noter que ce mécanisme paraît spécifique aux Cry, et ne s'apparente pas aux mécanismes invoqués çà et là pour expliquer des effets présumés (mais controversés) des CM 50/60 Hz sur la concentration cellulaire en RL⁵⁶. En effet, contrairement à la plupart des autres paires de radicaux d'importance biologique, la paire FAD[•]-Trp4[•] combine deux propriétés particulières : (1) l'existence au sein de chacun des radicaux de la paire d'environ 7 noyaux magnétiques avec interaction hyperfine significative⁵⁷, dont conséquence, la grande multiplicité des interactions entre électron libre et noyaux ; (2) une durée de vie de quelques dizaines de millisecondes⁴⁶, qui permet donc une interaction aux fréquences ELF. L'intérêt de la présente hypothèse tient dans le fait qu'elle ne repose pas sur le postulat de l'existence d'une magnétosensibilité intrinsèque des Cry. Sa

faiblesse tient dans l'incertitude quant à la capacité, ou non, qu'ont les transitions énergétiques causées par les CM ELF d'effectivement influencer la polarisation de spin, et quant à la durée de vie précise de la paire FAD[•]-Trp4[•] au sein des Cry de type II.

Extension de l'hypothèse à d'autres CM

L'hypothèse des Cry ne paraît pas devoir être retenue dans le cas des CM alternatifs autres que les CM ELF évoqués ici (50/60 Hz de l'électricité et leurs harmoniques, et 16,7 Hz du rail). En effet, l'exposition à d'autres CM alternatifs sera toujours, soit transitoire, soit d'intensité beaucoup plus faible. Par contre, tenant compte de la sensibilité des Cry à l'intensité du CM, l'hypothèse peut *a priori* être étendue aux CM statiques. Pour ces derniers, un mécanisme d'action est en effet identifié sur les Cry et leur cycle redox (voir plus haut). Et, bien que le mécanisme précis varie en fonction de la gamme d'intensité, un impact sur les Cry est théoriquement toujours possible à partir d'intensités de l'ordre des microteslas. Ainsi, par exemple, deux études ont rapporté des modifications du génotype et/ou du phénotype circadien chez des insectes exposés à différentes intensités de CM statique, entre zéro et 300 μ T^{58,59}.

Des CM statiques dans la gamme des microteslas sont, par exemple, ceux des caténaires des lignes de transport électrique (train, tram, métro) ainsi que les variations d'intensités du CM terrestre dues à la proximité de tout objet ou structure métallique d'un certain volume (anomalies magnétiques locales artificielles)⁵². Ces dernières variations peuvent en effet atteindre ou dépasser en amplitude celles qui s'avèrent capables d'abolir la magnétoréception aviaire (voir plus haut)^{41,60}. Des intensités de l'ordre des milliteslas existent, quant à elles, à proximité de certaines installations d'électrolyse industrielle, et elles peuvent atteindre quelques teslas à proximité des appareils de résonance magnétique nucléaire.

Des données récentes permettent de formuler l'hypothèse d'un mécanisme d'action des CM, tant statiques que 50 Hz, sur la fonction circadienne des Cry de sous-type 2 au sein de la rétine.

PERSPECTIVES DE RECHERCHE

La confirmation actuelle de la relation entre CM ELF et leucémie infantile, d'une part, et les récents développements concernant la chimie et la physiologie des Cry, d'autre part, incitent à étudier plus avant l'hypothèse des Cry, tout en l'appliquant également aux CM statiques (voir ci-avant). Ceci d'autant plus que ces molécules particulières restent à ce jour les seuls candidats potentiels pour une interaction entre CM de très faible intensité et organisme vivant. Les récentes données revues ici imposent cependant des changements de paradigme dans l'étude expérimentale des effets des CM 50 Hz telle qu'elle a été menée jusqu'ici. Ainsi, un possible rôle de Cry 2 dans la régulation des biorythmes rétinien implique l'étude de

l'effet des CM sur ces biorythmes (par bioluminescence, notamment, la rétine étant dès lors le seul tissu étudiable *in vitro*) ou des conséquences, *in vivo*, de la perturbation de ces biorythmes rétinien sur l'horloge biologique centrale, mais alors après un certain délai (quelques semaines sont nécessaires pour de telles conséquences). A noter à cet égard que la majorité des études des effets des CM ELF sur la mélatonine ont été de courte durée, avec des résultats globalement négatifs. Au contraire, les quelques études de longue durée (≥ 4 semaines, voir plus haut) ont été positives à cet égard²⁸. Et, tenant compte du profil circadien de la balance redox des Cry⁴⁵, il paraît indiqué d'étudier les effets d'une exposition qui aurait lieu essentiellement ou uniquement durant la phase claire (journée) ou durant la phase obscure (nuit). La toute grande majorité des études ont en effet concerné une exposition 24h/24 aux CM. Or, pour rappel, les possibles effets des CM ELF ne concernent que des expositions qui ont lieu durant l'une ou l'autre de ces phases, mais pas les deux. Enfin, si la neuropeptide intervient effectivement dans la régulation des biorythmes rétinien chez les mammifères nocturnes³⁴, il n'est pas exclu que l'impact des CM soit plus marqué chez les mammifères diurnes, voire n'existe que chez ceux-ci. Or, ce sont des rongeurs nocturnes (souris et rats) qui ont constitué l'essentiel des modèles animaux à ce jour.

Une remarque s'impose encore concernant le choix des intensités de CM utilisées, aussi bien en ce qui concerne les CM statique que les CM ELF : ces intensités devraient idéalement ne pas être trop éloignées de celles qui sont représentatives des situations d'exposition que l'on veut étudier. En effet, la sensibilité des Cry à l'intensité du CM est de nature à la fois non linéaire et multimodale^{27,52}. Par conséquent, les effets observés à certaines intensités peuvent être non seulement d'ampleur différente, mais aussi de nature différente de ceux qui existent à d'autres intensités. A noter enfin que la confirmation de la validité de l'hypothèse des Cry impliquerait d'envisager la possibilité d'autres effets, non encore étudiés, des CM (ELF ou autres) sur la santé, à savoir diverses conséquences possibles d'une perturbation des biorythmes.

La possible photo-dépendance de la fonction circadienne des Cry 2 rétinien implique des changements de paradigme dans l'étude expérimentale des effets de CM : études exclusivement in vivo (à l'exception de la rétine); études de longue durée (> 3 à 4 semaines); exposition aux CM durant une seule des deux phases du nyctémère; utilisation de mammifères diurnes plutôt que nocturnes. Et l'intensité de CM utilisée devrait ne pas être trop éloignée de celle qui est représentative de la situation d'exposition que l'on veut étudier.

CONCLUSIONS

Une convergence apparaît entre les inattendus de l'épidémiologie (la relation entre CM 50/60 Hz et leucémie infantile) et ceux de la chimie des Cry. Il paraît donc justifié d'étudier plus avant l'hypothèse des Cry, y compris en ce qui concerne les CM statiques, et moyennant certains changements de paradigme imposés par la possibilité du rôle des Cry 2 dans la régulation des biorythmes rétinien. Et si les CM (statiques ou ELF) de faible intensité s'avèrent capables de perturber la fonction des Cry rétinien, il convient alors envisager la possibilité d'autres effets sur la santé, non encore étudiés, de ces CM.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Vanderstraeten J. Champs électromagnétiques et santé. Bruxelles: Bruxelles Environnement - Observatoire des données de l'environnement; Avril 2011.
2. Schüz J, Dasenbrock C, Ravazzani P, Rössli M, Schär P, Bounds PL *et al.* Extremely low-frequency magnetic fields and risk of childhood leukemia : A risk assessment by the ARIMMORA consortium. *Bioelectromagnetics* 2016. doi: 10.1002/bem.21963.
3. Guidelines on limits of exposure to static magnetic fields. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. *Health Phys.* 2009;96(4):504-14.
4. Guidelines for limiting exposure to time-varying electric and magnetic fields (1 Hz to 100 kHz). International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. *Health Phys.* 2010;99(6):818-36.
5. Wiltschko R, Wiltschko W. Magnetoreception. *Adv Exp Med Biol.* 2012;739:126-41.
6. Vanderstraeten J, Gillis P. Theoretical evaluation of magnetoreception of power-frequency fields. *Bioelectromagnetics.* 2010;31(5):371-9.
7. Foster KR. Mechanisms of interaction of extremely low frequency electric fields and biological systems. *Radiat Prot Dosimetry.* 2003;106(4):301-10.
8. Amendment to the ICNIRP " Statement on medical magnetic resonance (MR) procedures: protection of patients ". International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. *Health Phys.* 2009;97(3):259-61.
9. Wertheimer N, Leeper E. Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am J Epidemiol.* 1979;109(3):273-84.
10. Huss A, Spoerri A, Egger M, Rössli M; Swiss National Cohort Study. Residence near power lines and mortality from neurodegenerative diseases: longitudinal study of the Swiss population. *Am J Epidemiol.* 2009;169(2):167-75.
11. Frei P, Poulsen AH, Mezei G, Pedersen C, Cronberg Salem L, Johansen C *et al.* Residential distance to high-voltage power lines and risk of neurodegenerative diseases : a Danish population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):970-8.
12. García AM, Sisternas A, Hoyos SP. Occupational exposure to extremely low frequency electric and magnetic fields and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2008;37(2):329-40.

13. Koeman T, Schouten LJ, van den Brandt PA, Slottje P, Huss A, Peters S *et al.* Occupational exposures and risk of dementia-related mortality in the prospective Netherlands Cohort Study. *Am J Ind Med.* 2015;58(6):625-35.
14. Huss A, Spoerri A, Egger M, Kromhout H, Vermeulen R; Swiss National Cohort Study. Occupational exposure to magnetic fields and electric shocks and risk of ALS: the Swiss National Cohort. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2015;16(1-2):80-5.
15. Rössli M, Lörtscher M, Egger M, Pfluger D, Schreier N, Lörtscher E *et al.* Leukaemia, brain tumours and exposure to extremely low frequency magnetic fields: cohort study of Swiss railway employees. *Occup Environ Med.* 2007;64(8):553-9.
16. Talibov M, Guxens M, Pukkala E, Huss A, Kromhout H, Slottje P *et al.* Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and electrical shocks and acute myeloid leukemia in four Nordic countries. *Cancer Causes Control.* 2015;26(8):1079-85.
17. Koeman T, van den Brandt PA, Slottje P, Schouten LJ, Goldbohm RA, Kromhout H *et al.* Occupational extremely low-frequency magnetic field exposure and selected cancer outcomes in a prospective Dutch cohort. *Cancer Causes Control.* 2014;25(2):203-14.
18. Schüz J. Exposure to extremely low-frequency magnetic fields and the risk of childhood cancer : update of the epidemiological evidence. *Prog Biophys Mol Biol.* 2011;107(3):339-42.
19. Kheifets L, Ahlbom A, Crespi CM, Feychting M, Johansen C, Monroe J *et al.* A pooled analysis of extremely low-frequency magnetic fields and childhood brain tumors. *Am J Epidemiol.* 2010;172(7):752-61.
20. Coebergh JW, Reedijk AM, de Vries E, Martos C, Jakab Z, Steliarova-Foucher E *et al.* Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer.* 2006;42(13):2019-36.
21. International Agency for Research on Cancer (IARC). Non-ionizing radiation, part1: static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2002;80:1-429.
22. Leitgeb N. Synoptic analysis clarifies childhood leukemia risk from ELF magnetic field exposure. *J Electromag Anal Appl.* 2015;7:245-58.
23. Sermage-Faure C, Demoury C, Rudant J, Goujon-Bellec S, Guyot-Goubin A, Deschamps F *et al.* Childhood leukaemia close to high-voltage power lines-the Geocap study, 2002-2007. *Br J Cancer.* 2013;108(9):1899-906.
24. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). Potential health effects of exposure to electromagnetic fields (EMF). Luxembourg: European Commission; 2015.
25. World Health Organization (WHO). Extremely low frequency fields. *Environmental Health Criteria* 238. Geneva: WHO Press; 2007.
26. Lagroye I, Percherancier Y, Juutilainen J, Poullietier De Gannes F, Veyret B. ELF magnetic fields : Animal studies, mechanisms of action. *Prog Biophys Mol Biol.* 2011;107(3):369-73.
27. Maeda K, Robinson AJ, Henbest KB, Hogben HJ, Biskup T, Ahmad M *et al.* Magnetically sensitive light-induced reactions in cryptochrome are consistent with its proposed role as a magnetoreceptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(13):4774-9.
28. Vanderstraeten J, Verschaeve L, Burda H, Bouland C, de Brouwer C. Health effects of extremely low-frequency magnetic fields: reconsidering the melatonin hypothesis in the light of current data on magnetoreception. *J Appl Toxicol.* 2012;32(12):952-8.
29. Fedele G, Edwards MD, Bhutani S, Hares JM, Murbach M, Green EW *et al.* Genetic analysis of circadian responses to low frequency electromagnetic fields in *Drosophila melanogaster*. *PLoS Genet.* 2014;10(12):e1004804.
30. Gustafson CL, Partch CL. Emerging models for the molecular basis of mammalian circadian timing. *Biochemistry.* 2015;54(2):134-49.
31. Chaves I, Pokorny R, Byrdin M, Hoang N, Ritz T, Brettel K *et al.* The cryptochromes: blue light photoreceptors in plants and animals. *Annu Rev Plant Biol.* 2011;62:335-64.
32. McMahon DG, Iuvone PM, Tosini G. Circadian organization of the mammalian retina: from gene regulation to physiology and diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2014;39:58-76.
33. Buhr ED, Van Gelder RN. Local photic entrainment of the retinal circadian oscillator in the absence of rods, cones, and melanopsin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(23):8625-30.
34. Buhr ED, Yue WW, Ren X, Jiang Z, Liao HW, Mei X *et al.* Neuropsin (OPN5) - mediated photoentrainment of local circadian oscillators in mammalian retina and cornea. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(42):13093-8.
35. Hut RA, Scheper A, Daan S. Can the circadian system of a diurnal and a nocturnal rodent entrain to ultraviolet light? *J Comp Physiol A.* 2000;186(7-8):707-15.
36. Thompson CL, Bowes Rickman C, Shaw SJ, Ebright JN, Kelly U, Sancar A *et al.* Expression of the blue-light receptor cryptochrome in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(10):4515-21.
37. Foley LE, Gegear RJ, Reppert SM. Human cryptochrome exhibits light-dependent magnetosensitivity. *Nat Commun.* 2011;2:356.
38. Timmel CR, Henbest KB. A study of spin chemistry in weak magnetic fields. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2004;362(1825):2573-89.
39. Brocklehurst B, McLauchlan KA. Free radical mechanism for the effects of environmental electromagnetic fields on biological systems. *Int J Radiat Biol.* 1996;69(1):3-24.
40. Ritz T, Adem S, Schulten K. A model for photoreceptor-based magnetoreception in birds. *Biophys J.* 2000;78(2):707-18.
41. Wiltschko R, Wiltschko W. Sensing magnetic directions in birds : radical pair processes involving cryptochrome. *Biosensors (Basel).* 2014;4(3):221-42.
42. Rodgers CT, Hore PJ. Chemical magnetoreception in birds : the radical pair mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(2):353-60.
43. Winklhofer M, Dylda E, Thalau P, Wiltschko W, Wiltschko R. Avian magnetic compass can be tuned to anomalously low magnetic intensities. *Proc Biol Sci.* 2013;280(1763):20130853.
44. Liu B, Liu H, Zhong D, Lin C. Searching for a photocycle of the cryptochrome photoreceptors. *Curr Opin Plant Biol.* 2010;13(5):578-86.
45. Wiltschko R, Ahmad M, Nießner C, Gehring D, Wiltschko W. Light-dependent magnetoreception in birds : the crucial step occurs in the dark. *J R Soc Interface.* 2016;13(118). pii: 20151010.

46. Müller P, Yamamoto J, Martin R, Iwai S, Brettel K. Discovery and functional analysis of a 4th electron-transferring tryptophan conserved exclusively in animal cryptochromes and (6-4) photolyases. *Chem Commun (Camb)*. 2015;51(85):15502-5.
47. Cailliez F, Müller P, Firmino T, Pernot P, de la Lande A. Energetics of photoinduced charge migration within the tryptophan tetrad of an animal (6-4) photolyase. *J Am Chem Soc*. 2016;138(6):1904-15.
48. Ritz T, Wiltschko R, Hore PJ, Rodgers CT, Stapput K, Thalau P *et al*. Magnetic compass of birds is based on a molecule with optimal directional sensitivity. *Biophys J*. 2009;96(8):3451-7.
49. Engels S, Schneider NL, Lefeldt N, Hein CM, Zapka M, Michalik A *et al*. Anthropogenic electromagnetic noise disrupts magnetic compass orientation in a migratory bird. *Nature*. 2014;509(7500):353-6.
50. Schwarze S, Schneider NL, Reichl T, Dreyer D, Lefeldt N, Engels S *et al*. Weak broadband electromagnetic fields are more disruptive to magnetic compass orientation in a night-migratory songbird (*Erithacus rubecula*) than strong narrow-band fields. *Front Behav Neurosci*. 2016;10:55.
51. Burda H, Begall S, Cervený J, Neef J, Nemeč P. Extremely low-frequency electromagnetic fields disrupt magnetic alignment of ruminants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(14):5708-13.
52. Vanderstraeten J, Burda H, Verschaeve L, De Brouwer C. Could magnetic fields affect the circadian clock function of cryptochromes? Testing the basic premise of the cryptochrome hypothesis (ELF magnetic fields). *Health Phys*. 2015;109(1):84-9.
53. Weaver JC, Vaughan TE, Astumian RD. Biological sensing of small field differences by magnetically sensitive chemical reactions. *Nature*. 2000;405(6787):707-9.
54. Weil JA, Bolton JR. Basic principles of paramagnetic resonance. In: Weil JA, Bolton JR eds. *Electron paramagnetic resonance. Elementary theory and practical applications*. 2d Ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2007:1-35.
55. Barnes FS, Greenebaum B. The effects of weak magnetic fields on radical pairs. *Bioelectromagnetics*. 2015;36(1):45-54.
56. Kesari KK, Juutilainen J, Luukkonen J, Naarala J. Induction of micronuclei and superoxide production in neuroblastoma and glioma cell lines exposed to weak 50 Hz magnetic fields. *J R Soc Interface*. 2016;13(114):20150995.
57. Hiscock HG, Worster S, Kattinig DR, Steers C, Jin Y, Manolopoulos DE *et al*. The quantum needle of the avian magnetic compass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(17):4634-9.
58. Yoshii T, Ahmad M, Helfrich-Förster C. Cryptochrome mediates light-dependent magnetosensitivity of *Drosophila*'s circadian clock. *PLoS Biol*. 2009;7(4):e1000086.
59. Wan GJ, Wang WJ, Xu JJ, Yang QF, Dai MJ, Zhang FJ *et al*. Cryptochromes and Hormone Signal Transduction under Near-Zero Magnetic Fields: New Clues to Magnetic Field Effects in a Rice Planthopper. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132966.
60. Kaune WT, Banks RS, Linet MS, Hatch EE, Kleinerman RA, Wacholder S *et al*. Static magnetic field measurements in residences in relation to resonance hypotheses of interactions between power-frequency magnetic fields and humans. *Bioelectromagnetics*. 2001;22(5):294-305.

Correspondance et tirés à part :

J. VANDERSTRAETEN
Avenue Constant Montald 11
1200 Bruxelles
E-mail : jacques.vanderstraeten@ulb.ac.be

Travail reçu le 27 juillet 2016 ; accepté dans sa version définitive le 19 octobre 2016.